ISSN 1561-9125

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

Успехи геронтологии

История геронтологии

Эволюционные аспекты старения

Молекулярные и физиологические механизмы старения

Профилактика преждевременного старения

Патогенез и терапия заболеваний у пожилых

Качество жизни лиц пожилого возраста

Advances in Gerontology

2008 № 2
Том
Volume 21

УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ
ADVANCES IN GERONTOLOGY

«ЭСКУЛАП» • САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2008

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

ADVANCES in GERONTOLOGY

Volume 21, № 2

Editorial Board:
V.N. Anisimov (St. Petersburg) — Editor-in-Chief
V.Kh. Khavinson (St. Petersburg) — Vice-Editor-in-Chief
A.I. Gaziev (Moscow)
L.B. Lazebnik (Moscow)
Yu.P. Nikitin (Novosibirsk)
L.K. Obukhova (Moscow)
A.M. Olovnikov (Moscow)
P.A. Vorobiev (Moscow)

International Advisory Board:
A.L. Arjev (St. Petersburg)
V.V. Bezrukov (Kiev)
M.I. Davydov (Moscow)
C. Franceschi (Ancona)
V.S. Gasilin (Moscow)
N.N. Kipshidze (Tbilisi)
T.B.L. Kirkwood (Newcastle)
D.L. Knook (Leiden)
V.K. Koltover (Chernogolovka)
F.I. Komarov (Moscow)
O.V. Korkushko (Kiev)
E.A. Korneva (St. Petersburg)
G.P. Kotelnikov (Samara)
I.M. Kvetnoy (St. Petersburg)
A.I. Martynov (Moscow)
N.P. Napalkov (St. Petersburg)
M. Passeri (Parma)
M.A. Paltsev (Moscow)
R.J. Reiter (San Antonio)
G.S. Roth (Baltimore)
A.V. Shabalin (Novosibirsk)
V.N. Shabalin (Moscow)
V.P. Skulachev (Moscow)
J. Vijg (San Antonio)
R. Weindruch (Madison)
T. von Zglinicki (Newcastle)
O.G. Yakovlev (Samara)
A.I. Yashin (Durham)

Published since 1997
Indexed in Index Medicus / MEDLINE

St.PETERSBURG • 2008

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

УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ

Том 21, № 2

Редакционная коллегия:

В.Н. Анисимов	(Санкт-Петербург)	— главный редактор
В.Х. Хавинсон	(Санкт-Петербург)	— заместитель главного редактора
П.А. Воробьёв	(Москва)	
А.И. Газиев	(Пущино)	
Л.Б. Лазебник	(Москва)	
Ю.П. Никитин	(Новосибирск)	
Л.К. Обухова	(Москва)	
А.М. Оловников	(Москва)	

Редакционный совет:

А.Л. Арьев	(Санкт-Петербург)	Е.А. Корнева	(Санкт-Петербург)
В.В. Безруков	(Киев)	Г.П. Котельников	(Самара)
Р. Вейндрук	(Мэдисон)	А.И. Мартынов	(Москва)
Я. Вийг	(Сан-Антонио)	Н.П. Напалков	(Санкт-Петербург)
В.С. Гасилин	(Москва)	М.А. Пальцев	(Москва)
М.И. Давыдов	(Москва)	М. Пассери	(Парма)
Т. фон Зглиницки	(Ньюкасл)	Р.Дж. Рейтер	(Сан-Антонио)
И.М. Кветной	(Санкт-Петербург)	Дж.С. Рот	(Балтимор)
Н.Н. Кипшидзе	(Тбилиси)	В.П. Скулачев	(Москва)
Т.Б.Л. Кирквуд	(Ньюкасл)	К. Франчески	(Анкона)
Д.Л. Кнук	(Лейден)	А.В. Шабалин	(Новосибирск)
В.К. Кольтовер	(Черноголовка)	В.Н. Шабалин	(Москва)
Ф.И. Комаров	(Москва)	О.Г. Яковлев	(Самара)
О.В. Коркушко	(Киев)	А.И. Яшин	(Дурэм)

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

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2008

Успехи геронтологии. Санкт-Петербург: Эскулап, 2008. Т. 21. № 2. 176 с., ил.

Издается при поддержке Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии Северо-Западного отделения РАМН

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 06.04.2008 г. Формат бумаги 60×90 1/8. Печать офсетная. Печ. л. 22.

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

© Успехи геронтологии, 2008
© Геронтологическое общество, 2008

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Один В. И., Богданов А. Н., Цыган В. Н., Князькин И. В. С. П. Боткин — основоположник отечественной клинической геронтологии	177	*Odin V. I., Bogdanov A. N., Cygan V. N., Knyazkin I. V.* S. P. Botkin as the founder of the home clinical gerontology
Попов И. Ю. Старение видов — факт или иллюзия?	181	*Popov I. Yu.* Species senescence: fact or illusion?
Макрушин А. В. Что может дать физиология растений для понимания природы старения и онкогенеза	195	*Makrushin A. V.* The contribution of plant physiology to understanding the nature of senescence and oncogenesis
Татаринова О. В., Кылбанова Е. С., Неустроева В. Н., Семенова А. Н., Никитин Ю. П. Феномен супердолгожительства в Якутии	198	*Tatarinova O. V., Kylbanova E. S., Neustroeva V. N., Semenova A. N., Nikitin Yu. P.* Phenomenon of supercentenarian in Yakutia
Васильев Д. А., Порошина Т. Е., Коваленко И. Г., Бояркина М. П., Котов А. В., Берштейн Л. М. Двойственная (джокерная) функция глюкозы: изучение связи с возрастом и нарушениями углеводного обмена	204	*Vasilyev D. A., Poroshina T. E., Kovalenko I. G., Boyarkina M. P., Kotov A. V., Berstein L. M.* The dual (joker) function of glucose and its association with aging and glucose intoleranc
Падалко В. И., Леонова И. С., Козлова Е. В. Модуляция ксенобиотиками уровня оксидативных повреждений белков и продолжительности жизни *Drosophila melanogaster*	212	*Padalko V. I., Leonova I. S., Kozlova E. V.* The proteins oxidative damage level and lifespan modulation by xenobiotics in *Drosophila melanogaster*
Максимова И. А., Клименко Л. Л., Протасова О. В. Макро- и микроэлементный баланс в тканях различных органов экспериментальных животных при физиологическом и ускоренном (радиационном) старении	218	*Maximova I. A., Klimenko L. L., Protasova O. V.* The research of macro- and microelements balance in organs of experimental models of mice at their physiological and accelerated (radiation) aging
Майорова Ю. А., Деев А. И., Тимофеев Г. А. Изменения микрорельефа кожи у курящих и некурящих женщин разного возраста	226	*Mayorova J. A., Deyev A. I., Timofeev G. A.* Changes in skin microrelief of smoking and nonsmoking women of different age
Майорова Ю. А., Деев А. И., Тимофеев Г. А. Неинвазивная оценка возрастных изменений микрорельефа кожи женщин	230	*Mayorova J. A., Deyev A. I., Timofeev G. A.* Noninvasive assessment of age-related changes in female skin microrelief
Белостоцкая Л. И., Дзюба В. Н., Никитченко Ю. В. Влияние трех различных гипокалорийных диет на окислительное фосфорилирование и активность ферментативной антиоксидантной системы в митохондриях печени крыс	235	*Bilostotska L. I., Dzyuba V. N., Nikitchenko Yu. V.* The effect of three different hypocaloric diets on oxidative phosphorylation and activity of enzymatic antioxidant system in rat liver mitochondria
Рыжак А. П., Кветной И. М., Эмануэль В. Л. Пептидергическая регуляция функции поджелудочной железы в экспериментальной модели ускоренного старения у крыс	240	*Ryzhak A. P., Kvetnoy I. M., Emanuel V. L.* Peptidergic regulation of the pancreas function in the experimental model of rats with premature aging
Морозова П. Ю., Чалисова Н. И., Закуцкий А. Н., Лесняк В. В. Сравнительный анализ действия тетрапептидов и аминокислот в органотипической культуре тканей молодых и старых крыс	246	*Morozova P. Yu., Chalisova N. I., Zakutskii A. N., Lesnjak V. V.* The comparative effect of the tetrapeptides and amino acids on the development of organotypic culture of young and old rats

Дубцова Е. А., Касьяненко В. И., Комиссаренко И. А., Лазебник Л. Б.
Продукты пчеловодства и профилактика преждевременного старения
252
Dubtsova E. A., Kas'janenko V. I., Komissarenko I. A., Lazebnik L. B.
Products of apiculture and preventive maintenance of aging

Лукьянов Н. Г.
Хирургические и эндоваскулярные методы восстановления коронарного кровотока у больных пожилого и старческого возраста
258
Lukyanov N. G.
Surgical and endovascular methods of coronary blood flow restoration in patients of elderly and senile age

Берштейн Л. Л., Новиков В. И., Гришкин Ю. Н.
Пожилой возраст как фактор риска развития сердечной недостаточности после острого инфаркта миокарда
265
Berstein L. L., Novikov V. I., Grishkin Yu. N.
Advanced age as a risk factor for heart failure after acute myocardial infarction

Дзизинский А. А. , Протасов К. В.
Пульсовое давление и поражение органов-мишеней у больных артериальной гипертензией старшего возраста
270
Dzizinsky A. A. , Protasov K. V.
Pulse pressure and target organs damage in elderly patients with arterial hypertension

Алишев Н. В., Цыган В. Н., Драбкин Б. А., Апчел В. Я., Николаева Н. А., Тарумов А. В., Фесюн А. Д., Федосеев В. М
Психоэмоциональный стресс и соматические заболевания у ветеранов подразделений особого риска
276
Alishev N. V., Tsygan V. N., Drabkin B. A., Apchel V. Ja., Nikolayeva N. A., Tarumov A. V., Fesun A. D., Fedoseyev V. M.
Psychoemotional stress and somatic diseases in veterans of special risk units

Сакс К., Урбан Р.
Адаптация инструментов interRAI к всесторонней оценке пациентов, нуждающихся в уходе
286
Saks K., Urban R.
Adaptation of interRAI instruments for comprehensive assessment of patients with care needs

Попович Б., Калашич А., Милошевич Д., Эрчег П., Деспотович Н., Давидович М.
Психосоциальная модель депрессии пожилых, проживающих в учреждениях или в домашних условиях
293
Popović B., Kalašić A., Milošević D., Erceg P., Despotović N., Davidović M.
Psycho-social model of depression within the elderly population in the institutional and non-institutional life conditions

Маевский Е. И., Песков А. Б., Учитель М. Л., Погорелов А. Г., Сахарова Н. Ю., Вихлянцева Е. Ф., Богданова Л. А., Кондрашова М. Н.
Смягчение симптомов менопаузы композицией на основе сукцината без заместительной гормональной терапии
298
Maevsky E. I., Peskov A. B., Uchitel M. L., Pogorelov A. G., Saharova N. Yu., Vihlyantseva E. F., Bogdanova L. A., Kondrashova M. N.
A succinate-based composition reverses menopausal symptoms without sex hormone replacement therapy

Захарова Н. О., Куркина О. В.
Оценка агрегации тромбоцитов и коагуляционного гемостаза у больных пожилого и старческого возраста при лечении ишемической болезни сердца немедикаментозными методами
306
Zaharova N. O., Kurkina O. V.
The estimation of thrombocytes aggregation and coagulation haemostasis of elderly and senile patients with ischemic heart disease treated with application of non-drug therapy

Кравченко А. Я., Провоторов В. М.
Возрастная андрогенная недостаточность у мужчин с ишемической болезнью сердца
311
Kravchenko A. Ya., Provotorov V. M.
Age-related androgen deficiency in men with coronary heart disease

Мякотных В. С., Матвейчук Н. В., Таланкина Н. З.
Вызванные потенциалы мозга в ранней диагностике когнитивных нарушений у пожилых пациентов с сердечно-сосудистой патологией
314
Myakotnykh V. S., Matveychyuk N. V., Talankina N. Z.
The evoked potentials of brain in preventive diagnostics of the cognitive disorders in the elderly patients with cardiovascular pathology

Прощаев К. И., Сливкин В. В., Филиппов С. В., Ильницкий А. Н., Гилева В. В., Люцко В. В.
Клинико-нейроиммуноэндокринные эффекты доксазозина при лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы в пожилом возрасте
318
Proschaev K. I., Slivkin V. V., Filippov S. V., Ilnitski A. N., Gilyova V. V., Liutsko V. V.
Clinical and nueroimmunoendocrine effects of doxasosine in treatment of benign hyperplasia of prostate in elderly people

Никитин А. В., Есауленко И. Э., Шаталова О. Л.
КВЧ-пунктура в комплексном лечении пожилых больных бронхиальной астмой смешанной формы
322
Nikitin A. V., Esaulenko I. E., Shatalova O. L.
Application of extremely high frequency (EHF) therapy as a method of complex therapy on the patients with mixed form of bronchial asthma

Ткаченко Т. Б.
Влияние стоматологического статуса на качество жизни пациентов старших возрастных групп
327
Tkachenko T. B.
Effect of dental status on the quality of life in older patients

Терентьев Л. А.
Качество жизни граждан пожилого возраста, проживающих в сельской местности
330
Terentiev L. A.
Quality of life of elderly people living in the country

Болл С. В.
Проблемы развития рынка товаров и услуг медицинского назначения с учетом демографических тенденций в Российской Федерации
335
Boll S. V.
Problems of development of medical goods and services market meaning the demographic trends in Russia

Попович И. Г.
50 лет мелатонину: итоги и перспективы исследований
342
Popovich I.G.
The Russian conference «50th anniversary of melatonin: results and prospects of research» (Meeting report)

© Коллектив авторов, 2008
УДК 613.98(091)

Успехи геронтол. 2008. Т. 21. № 2. С. 177–180

В. И. Один, А. Н. Богданов, В. Н. Цыган, И. В. Князькин

С. П. БОТКИН — ОСНОВОПОЛОЖНИК ОТЕЧЕСТВЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ГЕРОНТОЛОГИИ

Российская военно-медицинская академия, кафедра факультетской терапии,
194044 Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6; e-mail: OdinVitali@mail.ru

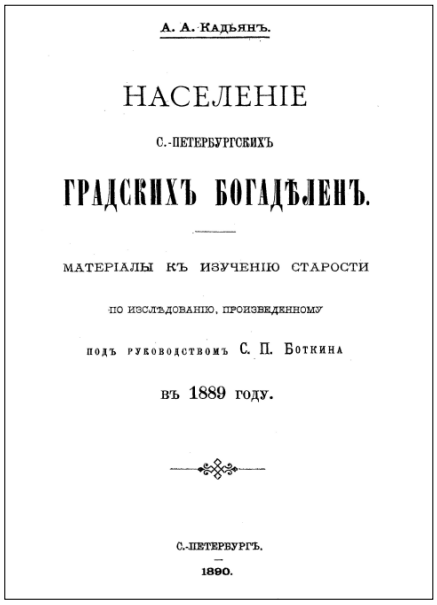
В 1889 г. в Санкт-Петербурге под руководством С. П. Боткина было проведено первое широкомасштабное изучение проблем старения, в ходе которого были обследованы 2620 лиц пожилого и старческого возраста. Результаты систематизированы и опубликованы в 1890 г. отдельной книгой, состоящей из 93 страниц и содержащей 102 таблицы.

Ключевые слова: С. П. Боткин, исследование старения, геронтология

Великий русский врач Сергей Петрович Боткин, внедривший в российскую медицину принципы экспериментального естествознания, остался Учителем, который создал первую русскую научную школу. Его коллеги и сотрудники, а среди них — 87 защитивших докторские диссертации, считали честью называть себя его учениками и, в свою очередь, сами стали основоположниками новых направлений в русской медицине. Это А. Г. Полотебнов — основатель отечественной дерматологии, Н. П. Симановский — русской оториноларингологии, С. С. Боткин — русской бактериологии и другие заслуженные деятели науки (В. А. Манассеин, Ю. Т. Чудновский, А. Ф. Пруссак, П. И. Успенский, Д. И. Кошлаков, Л. В. Попов, М. В. Яновский, Н. И. Соколов, В. Т. Покровский, В. Н. Сиротинин). Из врачей, учившихся непосредственно у С. П. Боткина, более 40 стали профессорами по двенадцати медицинским специальностям.

С. П. Боткин

С. П. Боткин остался в истории русской медицины как блестящий организатор и новатор. Он основал в 1872 г. при Медико-хирургической академии первое в России высшее учебное медицинское заведение для женщин, названное «Особый курс для образования ученых акушерок» (которое в марте 1876 г. было переименовано в Женские врачебные курсы), принял активное участие в организации Георгиевской общины сестер милосердия, учрежденной для подготовки этого персонала, в открытии Александровской городской барачной больницы — первой образцовой инфекционной больницы в России. Возглавляя Общество русских врачей, С. П. Боткин направил его деятельность не только в научное русло, но и в практическую плоскость; так, по его настоянию был организован Институт думских врачей для оказания помощи неимущей части населения столицы. Сергей Петрович реконструировал работу клиники академической (факультетской) терапии практически по модели современного нам научно-исследовательского института, где в тес-


А. А. Кадьянъ.

НАСЕЛЕНІЕ

С.-ПЕТЕРБУРГСКИХЪ

ГРАДСКИХЪ БОГАДѢЛЕНЪ.

МАТЕРІАЛЫ КЪ ИЗУЧЕНІЮ СТАРОСТИ

ПО ИЗСЛѢДОВАНІЮ, ПРОИЗВЕДЕННОМУ

ПОДЪ РУКОВОДСТВОМЪ С. П. БОТКИНА

ВЪ 1889 ГОДУ.

С.-ПЕТЕРБУРГЪ.

1890.

Обложка отчета об исследовании, изданного отдельной книжкой

ной совместной работе единого творческого коллектива — клиники и лабораторий, в том числе лаборатории физиологии, возглавляемой будущим Нобелевским лауреатом И. П. Павловым, рождались и апробировались новые направления в медицине.

Пропагандируя экспериментальную медицину, С. П. Боткин начал издавать с 1867 г. «Курс клиники внутренних болезней», где печатал подробные клинические разборы отдельных болезней, с 1869 г. организовал на свои средства издание периодического сборника «Архив клиники внутренних болезней», с 1881 г. — «Еженедельную клиническую газету». В 1870 г. он явился одним из организаторов Эпидемиологического общества и его печатного органа — журнала «Эпидемиологический листок».

Во всем этом, безусловно, большую роль сыграла блестящая генетика «человеческой породы» Боткиных, которая дала миру целую плеяду незаурядных личностей — от купцов и врачей до писателей и дипломатов. Несомненно, суровое отцовское воспитание с непременным обозначением цели занятий и определением их эффективности, а в последующем — и существенное финансовое родительское наследство, помогли Сергею Петровичу ознакомиться за три года пребывания в европейских клиниках со всеми новейшими медицинскими знаниями, методами и перспективными тенденциями. Молодой пытливый врач работал в лучших клиниках Вены, Берлина, Парижа, слушал лекции лучших европейских профессоров, как мы сказали бы сегодня, «opinion leader».

Поэтому, скорее всего, Сергей Петрович был знаком с работами по старению, которые опубликовали в XIX в. его современники в Европе. Это, прежде всего, аналитическая модель Б. Гомперца, который предложил в 1825 г. функциональную математическую зависимость для описания вымирания популяции. Впоследствии эта модель была модифицирована У. Мэйкхемом в 1860 г. и так и вошла в биологию старения как уравнение Гомперца—Мэйкхема. Широкую известность в научных кругах имел доклад немецкого биолога А. Вейсмана, в 1881 г. предложившего эволюционную теорию старения, в которой трактовал смерть как эволюционное средство «антимонстровой защиты». Позже, в 1889 г., эту теорию назовут теорией программированной смерти. Во Франции вел свои работы по омоложению современник С. П. Боткина — Броун Секар, выступивший 1 июня 1889 г. в Париже на заседании «Биологического общества» с эпохальным докладом, сообщив о поразительном омолаживающем действии введенной под кожу тестикулярной жидкости. Таким образом, уже современники С. П. Боткина заложили фундамент научного изучения природы старения, которое немного позже, в 1903 г., И. И. Мечников назвал «геронтологией», с чего мы сегодня и ведем отсчет этой медицинской науки.

В данном контексте становится понятно, что идея С. П. Боткина воспользоваться представившейся возможностью (о которой мы скажем далее) обследовать богадельни для того, чтобы изучить на практике старение, так сказать *per se*, возникла не в вакууме. Тем не менее, остается фактом, что первым отечественным и, по всей видимости, мировым широкомасштабным геронтологическим исследованием следует считать работу, проведенную под непосредственным руководством великого русского врача С. П. Боткина, возглавлявшего тогда отдел здравоохранения при городской Думе.

В феврале 1889 г., в связи со случаями возникновения сыпного тифа среди призреваемых городских богаделен, С. П. Боткин, будучи почетным попечителем, осмотрел богадельни и был поражен количеством слабых и больных лиц при практически полном отсутствии медицинского персонала. В связи с крайне неудовлетворительным состоянием этих богаделен С. П. Боткин обратился с письмом к городскому голове с предложением командировать десять врачей, предусмотрев необходимые расходы, для обследования всех призреваемых, чтобы определить штатные и организационные изменения, необходимые для коренного улучшения

работы данных учреждений. Предложение было одобрено больничной комиссией, и под непосредственным руководством С. П. Боткина работа началась.

Как последовательный приверженец принципов научной клинической медицины, Сергей Петрович организовал бригаду из десяти врачей, в том числе работающих у него в клинике и в городской барачной больнице: Антонова, Верховского, Волкова, Доброклонского, Кетчера, Кувшинского, Кудревецкого, Сиротинина, Тимофеева и Ушинского, и, составив план обследования, неустанно курировал их работу, читая им импровизированные лекции во время посещений богаделен. На предварительном собрании с врачами было решено расширить первоначальный план и осмотреть не только больных, но, имея в виду научный интерес, всех призреваемых.

На предварительном собрании у С. П. Боткина была разработана программа исследования и подробный протокол, который включал в себя: паспортные и медико-социальные данные, анамнез перенесенных заболеваний, подробные физикальные данные, а также заключение врача, состоящее из: 1) диагноза; 2) общего впечатления о степени физической и психической дряхлости (физиологическая или патологическая старость и ее наиболее вероятная причина); 3) оценки способности к труду; 4) необходимости лечения; 5) потребности в постороннем уходе.

Основное теоретическое значение данной работы С. П. Боткин видел в возможности приблизиться к пониманию механизмов патологической старости, особенно с точки зрения старческих изменений сердца и сосудов.

Сергей Петрович рекомендовал различать понятия физиологической и патологической старости. Под последней подразумевалось наличие не свойственной данному возрасту патологии в целом или в отдельном органе в частности. Физиологической старостью ученый предложил считать общее неуклонное одряхление человека без локального, опережающего возраст лица, болезненного процесса. В последующем к данным представлениям, без упоминания имени С. П. Боткина, вернулись на другом уровне понимания патологических процессов. Оказалось, что процесс нормального старения, несмотря на возраст-ассоциированные нарушения, наблюдаемые в неокортексе и гиппокампе, кардинально отличается от патологического старения при возраст-ассоциированных нейродегенеративных болезнях, таких как болезнь Альцгеймера, когда имеется массированная гибель нейронов [5].

В рамках исследования всего были осмотрены 2620 человек. Эта цифра впечатляет даже по сегодняшним требованиям доказательной медицины. К сожалению, Сергей Петрович не смог лично довести работу до научно обоснованных выводов, но законченный без него труд, оформленный доктором А. А. Кадьяном, которому больничной комиссией были поручены наблюдение за работой и систематизация собранного материала, поражает множеством точных наблюдений, патофизиологическая сущность коих стала понятна лишь на исходе XX в. [2].

Доктор А. А. Кадьян, состоявший врачом при богадельнях, обращал внимание на наследственность, то есть срок жизни ближайших родственников обследуемых лиц. Это позволило ему при публикации полученных материалов (уже после смерти С. П. Боткина) констатировать «наследственную долговечность» у 45 % лиц старше 60 лет, а у 40 % старше 70 лет — проживание их родителей до аналогичного возраста, то есть до «глубокой старости». Сегодня, в «постгеномную эру», данный тезис совершенно очевиден. Было также замечено, что шансов на долгожительство больше у лиц, состоящих в браке, а также у женщин, имеющих детей, «...и даже, как будто, количество их между 6 и 10-ю самое благоприятное».

Изучалось также влияние на старость вредных факторов, таких, например, как употребление спиртных напитков. Это позволило А. А. Кадьяну в последующем констатировать факт употребления водки 50 % лиц старше 90 лет и 75 % лиц старше 100 лет, а также сделать смелый вывод о том, что «... употребление водки не препятствует долговечной жизни, и, даже, что человеку непьющему меньше шансов достигнуть глубокой старости». И сегодня, как это ни парадоксально, мы действительно получаем серьезные доказательства правдивости этого вывода [4].

Любопытные, с современных позиций, данные были получены при изучении качества сна у стариков. Оказалось, что бессонницей страдали лишь 23 человека из числа обследованных — притом, что большинство стариков спали днем не менее часа. По-видимому, здесь имеет место иллюстрация отсутствия влияния факторов цивилизации, прежде всего таких, как массированное воздействие средств массовой информации, оказывающих фрустрирующее воздействие на наших современников пожилого и старческого возраста [3].

Также в этом исследовании верифицирован феномен возрастной ассоциации наличия белка в моче у лиц старческого возраста. Отмечалось, что

«у стариков, следовательно, присутствие белка в моче почти всегда совпадает со склерозом артерий», причем «... у женщин, у которых, как мы видели, склероз вообще реже, — немного более, чем в половине случаев (55 %)». Белок встречался в моче с низким удельным весом [1006–1015] при отсутствии данных о наличии болезней почек. При этом сахар в моче определялся только у 2–3 лиц из общего числа обследованных, то есть с современных позиций понимания нефрологической семиотики исключалась диабетическая нефропатия. Таким образом, это первое предположение о клинической значимости низкой протеинурии, в современном понимании — микроальбуминурии, с точки зрения атеросклероза и его прогноза.

Неоднозначность проблемы катаракты, которая, несмотря на то, что диабет посредством активации полиолового шунта способствует развитию «сахарной катаракты», совершенно определенно коррелирует с увеличением возраста, а также с возраст-ассоциированной патологией, прежде всего с атеросклерозом, была также отмечена в боткинском исследовании. Данную ассоциацию отметил А. А. Кадьян, который записал, « что помутнение хрусталика имеет нечто общее со склерозом артерий». Это было подтверждено их исследованиями. Действительно, катаракта при артериосклерозе наблюдалась в 112, а без такового — лишь в 51 случае. Вследствие этого был сделан вывод о том, «... что склероз сосудов располагает или, правильнее, часто совпадает с развитием катаракты хрусталика». Аналогичную ассоциацию с атеросклерозом в данном исследовании нашли с *arcus senilis*, который определялся в сочетании с атеросклерозом у 70 % «старух» и 88 % «стариков». Так была описана атеросклеротическая триада, включающая атеросклероз сосудов, катаракту и *arcus senilis*: «Из этих сопоставлений с некоторым правом можно вывести заключение, что три процесса: атероматозное перерождение сосудов, катаракта хрусталика и *arcus senilis* имеют много между собой общего и, вероятно, одну причину — старость». Это один из первых комплексных клинических взглядов на старение. Через много лет эту идею выразил ученик Г. Ф. Ланга профессор В. М. Дильман, предложив понятие интегральной болезни, основанной на постулатах элевационной теории старения [1].

Как уже отмечалось, Сергей Петрович не смог лично довести работу до научно обоснованных выводов, и рождение отечественной геронтологии состоялось значительно позже. Результаты исследования, опубликованные в Санкт-Петербурге в 1890 г. в форме отчета с подзаголовком «Материалы к изучению старости», явились первым фундаментальным научным трудом в области геронтологии.

Таким образом, в истории медицины данная работа стала первым широкомасштабным исследованием, проведенным на представительной когорте лиц пожилого и старческого возраста, а также долгожителей. В ней было заложено понимание двух видов старения и, соответственно, двух типов заболеваний, связанных или с возрастом, или со старением, а также структурное понимание геронтологии как междисциплинарной науки, изучающей социальные, клинические, психические и фундаментальные вопросы старения.

Литература

1. *Дильман В. М.* Большие биологические часы. М.: Знание, 1986.
2. *Кадьян А. А.* Население санкт-петербургских градских богаделен (материалы к изучению старости по исследованию, произведенному под руководством С. П. Боткина в 1889 году). СПб., 1890.
3. *Федосеев Г. Б., Вишняков Н. И., Крякунов К. Н.* Здоровый и больной человек, общество и здравоохранение (медико-социальные аспекты). Ч. 1. Актовая речь на I конгрессе терапевтов Санкт-Петербурга // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2002. Т. 2. № 20. С. 9–14.
4. *Marmot M. G.* Alcohol and coronary heart disease // Int. J. Epidemiol. 2001. Vol. 30. № 4. P. 724–729.
5. *Morrison J. H., Hof P. R.* Life and death of neurons in the aging brain // Science. 1997. Vol. 278. P. 412–419.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 2. P. 177–180

V. I. Odin, A. N. Bogdanov, V. N. Cygan, I. V. Knyazkin

S. P. BOTKIN AS THE FOUNDER OF THE HOME CLINICAL GERONTOLOGY

Chair of faculty therapy of the Russian Medical Military Academy, 6 ul. Akad. Lebedeva, St. Petersburg 194044, Russia; e-mail: OdinVitali@mail.ru

The first in the world large-scale gerontology investigation where 2620 elderly patients were examined was carried out by guidance professor S. P. Botkin in St.-Petersburg. The results were published in 1890 in the special book and consisted of 93 papers, including 102 tables.

Key words: *S. P. Botkin, senescence research, gerontology*

© И. Ю. Попов, 2008
УДК 575.74

Успехи геронтол. 2008. Т. 21.№ 2. С. 181–194

И. Ю. Попов

СТАРЕНИЕ ВИДОВ — ФАКТ ИЛИ ИЛЛЮЗИЯ?

Санкт-Петербургский государственный университет, геологический факультет, кафедра палеонтологии, 199178 Санкт-Петербург, В. О., 16-я линия, 29; Санкт-Петербургский государственный университет, Биологический научно-исследовательский институт, 198504 Санкт-Петербург, Старый Петергоф, Ораниенбаумское шоссе, 2; e-mail: igorioshapopov@mail.ru

Дан краткий очерк истории проблемы старения видов. Показано, что есть все основания считать это явление реально существующим, охарактеризованы факты, которые об этом свидетельствуют (массовые вымирания, «законы» эволюции). Сформулировано представление о механизме эволюционного процесса, который может привести к «старению» вида: организмы стремятся воспроизвести свои копии, однако они не могут воспроизводить абсолютно точные копии неопределенно долгое время, поэтому вид изменяется в ходе смены поколений его представителей, даже если он уже хорошо приспособлен к окружающей среде. При этом, поскольку организмы варьируют только в определенных направлениях из-за физических и химических ограничений, то и вид изменяется в определенных направлениях, даже если сформировавшиеся направления нерациональны и ведут к вымиранию.

Ключевые слова: старение вида, вымирание, эволюция

Одной из задач геронтологии является борьба со старением представителей вида Homo sapiens. А что если стареют не только отдельные особи, но и виды в целом? В таком случае задачи геронтологии стоит существенно расширить: предотвращать, по возможности, не только старение отдельно взятого человека, но и всего нашего вида в целом. «Старение видов» крайне редко обсуждается в современных исследованиях, хотя тема представляется весьма актуальной. А вдруг мы неожиданно вымрем, как динозавры или аммониты?

Вопрос о том, что старение вида может быть таким же предметом научного исследования, как и старение особи, поднимался на страницах журнала «Успехи геронтологии» 10 лет назад А. П. Акифьевым и А. П. Потапенко [1]. На наш взгляд, это было сделано крайне неудачно. Во-первых, потому, что авторы явно высказали поддержку «научного креационизма», и, во-вторых, потому, что они почти не привели сведений о «старении видов», ограничившись ссылками на мнение нескольких специалистов, один из которых, кстати, тоже в последнее время явно высказывался в пользу креационизма [20]. Настоящая статья написана с целью изложения фактов и соображений, которые позволили бы дать научную оценку проблемы. В сложившейся ситуации не лишним будет заявить о том, что само словосочетание «научный креационизм» абсурдно, потому что рассуждения креационистов в корне противоречат процедуре научного исследования, и даже их обсуждение в качестве научных концепций является поощрением.

История проблемы

На заре эволюционной биологии мнение о том, что виды и группы организмов более высокого таксономического уровня имеют такой же жизненный цикл, как и особи, нередко воспринималось как само собой разумеющееся. Еще в додарвиновскую эпоху оно высказывалось вполне определенно. Так, итальянский палеонтолог Джованни Батиста Брокки (1772–1823) весьма выразительно описывал свое понимание того, как у групп организмов по мере их эволюции ослабевает жизненная сила, затрудняется рост, ограничивается способность размножаться и т. п. Заканчивается развитие группы тем, что рождающиеся новые организмы достигают только эмбриональной стадии, а потом «их покидает начало жизни едва заметной души, и всё умирает вместе с ним» [33]. В те же времена развивались и противоположные идеи. Великий Ламарк утверждал обратное: вымирания вообще не бывает, а если ископаемые животные сильно отличаются от ныне живущих, то значит, они не вымерли, а превратились в других. Настоящее вымирание, по Ламарку, — это очень редкое явление, которое практически полностью на совести человека [18].

Обе точки зрения находили сторонников и противников на протяжении XIX в. Со временем факты и соображения о «старении» видов сделались одним из источников недарвиновских эволюционных концепций, в особенности «концепций направленной эволюции», или «ортогенеза». Их суть заключается в следующем: у организмов есть предрасположенность варьировать в определенном

направлении, которая и обусловливает эволюцию в первую очередь, притом что адаптация не является главным направлением эволюции. Еще в XIX в. возникла терминологическая путаница — ламаркизм, ортогенез, идеи старения видов переплетались. Наиболее известный термин — ортогенез — был введен для обозначения ограничений изменчивости [45], вскоре был популяризирован как характеристика серий рядов превращений, которые можно выстроить среди близких видов [41], а затем нередко использовался и для обозначения старения [44, 58]. Кроме «ортогенеза», старение видов фигурировало в типогенезе, органицизме и других концепциях направленной эволюции, которых появилось превеликое множество (подробнее см. [23, 24, 52]). Критики прибавили наименований для этих «ересей». Например, ярлык «брокизм» (по имени упомянутого итальянского палеонтолога) иногда использовался для обличения его подлинных или мнимых последователей [11, 12]. Будем считать, что понятие «концепции филогеронтии» наиболее точно для обозначения всего того, что касается старения видов*.

Популярность концепций филогеронтии росла на протяжении 2-й половины XIX в. и достигла максимума в 1-й трети XX в. К этому времени было собрано немало интересных фактов, которые давали основание говорить о «старении» групп организмов. Например, в эволюции нескольких групп мшанок была показана общая тенденция: количество кальция в них увеличивалось, стенки скелета каждой особи колонии становились все толще и толще, пространство для внутренних органов уменьшалось, жизнь мшанок делалась невыносимой, и они вымирали [58]. Как будто бы они сами себе строили могилы, будучи неспособными эволюционировать как-то иначе или не эволюционировать вовсе (рис. 1).

Некоторые ученые увлеклись экстраполяцией подобных фактов. В 1930-е гг. французский исследователь Анри Декюжи написал целую книгу — «Старение живого мира» [38], в которой пытался доказать, что все ныне живущие группы организмов имеют признаки старения и вот-вот вымрут. Киты, брахиоподы, дисковидные рыбы, австралийские аборигены, неполнозубые млекопитающие и так далее — все они оказывались или слишком крупными, или слишком малоизменчивыми, или слишком плоскими, или архаичными, или вообще слишком странными для нормальных невымирающих организмов. По мнению Декюжи, только человек из-за своего разума может противостоять старению своего вида (если не считать представителей некоторых рас, похожих на неандертальцев). Такой труд может показаться абсурдным, однако возразить ему трудно. Как известно, немало видов вымерло. В таком случае вполне логично предположить, что и современные виды вымрут. Значит, их жизнь в настоящее время можно считать стадией развития в сторону вымирания, то есть старением. Как определить, начали виды стареть или еще не начали? Ответить на этот вопрос трудно, и остается только иронизировать по этому поводу, в чем некоторые эволюционисты преуспели. К примеру, представления авторов филогеронтических концепций сравнивали с высказыванием «пессимиста», читающего список умерших за год: «Куда мир катится, в этом году столько великих людей умерло, и ни одного великого человека не родилось» [47].

В дальнейшем вопрос о филогеронтии продолжал появляться время от времени, причем не только в связи с данными палеонтологии. Существование программ старения в эволюции отчасти подтверждали первые сведения о биохимической эволюции, которые начали поступать, начиная с 1920–1930-х гг. Так, А. В. Благовещенский (1889–1982) провел обширное исследование содержания алкалоидов в растениях и показал, что во многих филогенетических линиях развития, выявленных среди растений, наблюдается постепенный рост концентрации алкалоидов. Создавалось впечатление, что концентрация алкалоидов и других циклических соединений является признаком старения групп. Больше всего циклических соединений встречается у растений с примитивными признаками, как будто бы застывших в своем морфологическом развитии и являющихся остатками некогда процветавших групп. По мнению Благовещенского, в начале эволюционного пути группы растений у ее представителей синтезируются алифатические, богатые энергией вещества, а потом появляется все больше и больше циклических, то есть менее энергоемких. Таким образом, эволюция стремится к наиболее энергетически выгодному состоянию, при этом циклические вещества — это своего рода тупик для реакций обмена, потому что они только накапли-

* Заметим, что утверждение сходства циклов жизни особи и вида — это еще не всегда непременно утверждение возможности старения вида. Цикл жизни особи может завершиться не старением, а делением. Экстраполяция этого факта на эволюционные события также была проделана. Мысль о делении видов — центральная идея ологенеза – «новой концепции эволюции и географического распространения» итальянского зоолога Даниэле де Розы (1857–1944) [55]. «Ологенез» применительно к явлению человека был весьма основательно проработан французским исследователем Жоржем Монтандоном (1879–1945) [51].

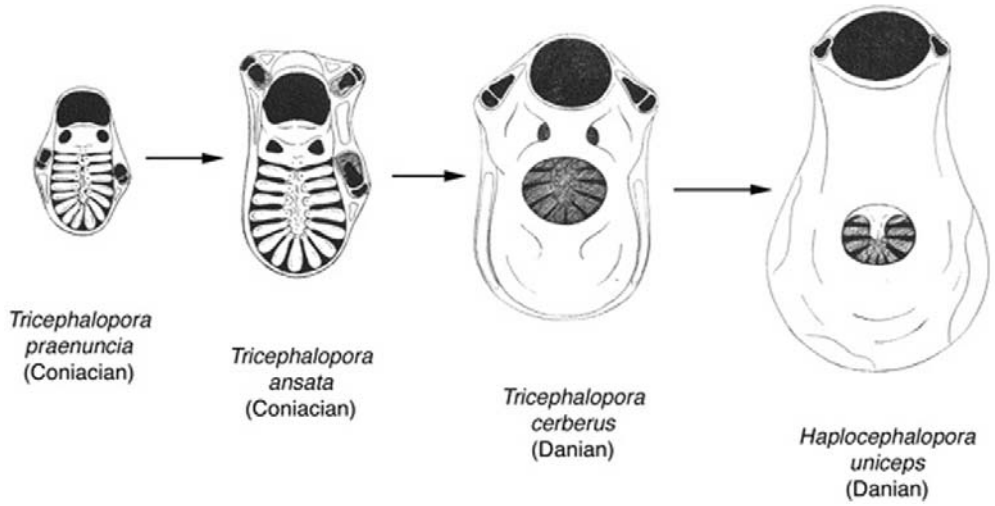


Рис. 1. Эволюция мшанок, подсем. Tricephaloporinae (Lang, 1922, цит. по [58])

ваются и дальше никак не используются. В связи с этим, и организм, у которого таких веществ много, тоже представляет собой завершение пути эволюционного развития [7, 8].

Указания на «филогеронтию» находили в специфической области зоологии — исследовании фауны пещер («биоспеологии»). Некоторые пещеры населены причудливыми рыбами, ракообразными и насекомыми, которые имеют ряд характерных особенностей: редукция зрения, бледная окраска, сильное развитие органов осязания и т. д. Бледный и «нездоровый» вид таких существ наводил на мысль о возможности деградации или старения в эволюции. Особенно активно эти представления развивал один из крупнейших французских эволюционистов своего времени — Альбер Вандель (1894–1980). «Не следует искать источники эволюционного учения нигде, кроме самого организма, и не нужно никакого внешнего фактора, среды или селекции» — основной тезис его концепции [60]. Как и организмы, филетические линии появляются, развиваются, достигают расцвета, а потом стареют и умирают. Сам Вандель в ходе своих исследований столкнулся со «старыми и больными» видами, которым ничего не оставалось, как прятаться в темных и сырых местах (пещерах), чтобы их не уничтожили «молодые и здоровые». Вандель занимался ими несколько десятилетий. Говорили, что он знает о пещерных жителях больше, чем кто бы то ни было. Всякий раз, когда шла речь об эволюционной интерпретации полученных фактов, Вандель утверждал, что специфические особенности пещерных жителей только кажутся адаптацией. На самом деле, это все равно, что считать катар, ревматизм и прочие болезни приспособлениями к преклонному возрасту.

На подобные представления дарвинисты обрушивали потоки обличительных заявлений. «Недопустимая в естествознании фантасмагория» (А. Вейсман, цит. по [12]). «Представление о том, что филогенетические ветви проходят жизненный цикл, начинающийся возникновением и кончающийся смертью вида (или группы), должно быть отвергнуто как явно антинаучное» [11]. «Антропоморфическая и тавтологическая точка зрения» [32]. Более веские «аргументы» найти трудно, но, тем не менее, по мере успехов в пропаганде дарвинизма на протяжении последних 70 лет, концепции филогеронтии отошли в тень. Они вообще не упоминаются в ряде обзоров по проблемам вымирания или в обобщающих работах об эволюции как не заслуживающие внимания (см., напр., [13, 25]). Но в то же время исследования вымирания ведутся очень активно, отчасти из-за ярко выраженной прикладной направленности: вымирание — это показатель изменений фауны и флоры, а значит — характеристика геологических слоев, то есть одна из основ стратиграфии, геологии, поиска полезных ископаемых и т. д. Исследования «биостратиграфических событий» («биособытий») в настоящее время консолидированы грандиозными международными проектами. В изложении их результатов по поводу «филогеронтии» не сказано вообще ничего [42, 43]. Более того, в стратиграфии сильна тенденция игнорировать все биотические причины, которые могли вызвать вымирание. В ряде классификаций возможных причин «биособытий» вообще нет биотических факторов, и тем более филогеронтии [2]. Некоторые авторы

даже высказывают крайне эктогенетическую точку зрения по поводу эволюции: если бы не стимулирующие импульсы среды, то жизнь замерла бы на уровне протобионтов [17]. Все живое уподобляется в этом случае аморфной массе, которая изменяется исключительно из-за воздействий извне. Если бы в исследованиях человека руководствовались аналогичными представлениями, это означало бы, что, если бы среда обитания ребенка не менялась, то он бы не рос, не взрослел, не старел, а существовал бы в состоянии новорожденного неопределенно долго.

Среди современных обзоров, в которых можно было бы ожидать анализ проблемы старения видов, стоит упомянуть последнюю книгу Стивена Гулда (1941–2002) «Структура эволюционной теории» — наиболее авторитетный на Западе обобщающий труд об эволюции [44]. Гулд активно развивал «новую» идею «вида-индивидуальности» — сходства жизненного цикла вида и особи, но при этом категорически отрицал возможность «филогеронтии», которую называл «жесткий ортогенез». Он уделил некоторое внимание этой теме только в историческом обзоре, обсуждая труды американского палеонтолога Альфеуса Хайата (Гайэтта) (1838–1902), который много времени посвятил проблеме старения групп организмов. Обратившись к современным проблемам биологии, Гулд решительно заявил, что «жесткому ортогенезу» нет места в современной науке.

Таким образом, в «нормальной», преимущественно англоязычных стран, науке, принято считать, что представления филогеронтии изжиты полностью. Современные исследователи вымирания с большим энтузиазмом ищут «убийц» или «катастрофы», которые вызвали «насильственную смерть» исчезнувших видов, а если это никак сделать не удается, то все списывается на неясность или невозможность выявления всех обстоятельств «дел», имевших место миллионы лет назад. Мало того, сама мысль о старении видов осуждается по политическим и идеологическим мотивам. Так, издание в 1993 г. перевода книги немецкого палеонтолога, сторонника ортогенеза, Отто Хайнриха Шиндевольфа (1896–1971) [57], в которой немало говорится о «типолизе» — старении и естественном вымирании «типов», вызвало небольшой всплеск обличительных заявлений. С. Конвэй Моррис (1994) в рецензии на эту книгу не жалел грубейших высказываний по адресу не только произведений Шиндевольфа, но и его самого («пародия на то, что наблюдается», «бестолковая книга», «выбросить на помойку истории» и т. п.; цит. по [54]). В употреблении Шиндевольфом понятий «decadence», «abnormality», «degeneration» старательный критик усмотрел проявление нацизма. Из-за подобных подозрений филогеронтические рассуждения стали «табу» в некоторых научных кругах. Но надо отметить, что не все отклики на открытие трудов Шиндевольфа для англоязычной аудитории (спустя 30–50 лет после их написания) были столь устрашающими. Так, Г. Реддер сопоставил идеи Шиндевольфа, в том числе и утверждение «типолиза», с современными фактами и пришел к выводу, что все это вполне годится для обсуждения в научном сообществе. Хоть и в неявной форме, идеи филогеронтии проявляются и в «нормальных» современных эволюционных исследованиях. Обычно они завуалированы запутанной терминологией и всевозможными гипотетическими процессами. Нередко говорится о том, что после определенного пути эволюции происходит «сверхспециализация», «децентрализация», «дисгармония» группы (см., напр., [32]), или что в какой-то момент «никакие сальтации не могут вдохнуть новую жизнь в разрушенный видовыми мутациями видовой геном» [14] и т. п. В частных палеонтологических работах мысли о «старении» проявляются еще более явно [12].

При оценке места филогеронтии в современной науке напрашивается сравнение с развитием исследований старения других объектов — клеток и организмов. Еще Гален обратил внимание на запрограммированное отмирание частей организма: у обычных в умеренном климате деревьев живые ветви отбрасывают осенью листья, а неживые, сломанные ветви — не отбрасывают. Позднее выяснилось, что в основании листьев этих деревьев отмирают клетки. Это означает, что клетки могут умирать естественным образом. Явление запрограммированной гибели клеток называют апоптозом — «листопадом» (вслед за Галеном, назвавшим так отмирание листьев). Сравнительно недавно В. П. Скулачевым по аналогии предложено два других термина: митоптоз — запрограммированная гибель митохондрий и феноптоз — гибель целых организмов [26, 27]. Наиболее показательный пример «острого феноптоза» — гибель горбуши (Oncorhynchus gorbusha) после нереста. В этом часто усматривают «биологический смысл»: скопления мертвых горбуш служат удобрением крайне бедных органикой северных рек и тем самым обеспечивают пищей мальков. Иными словами, феноптоз — биологическая программа с определенной функцией, а не результат «поломки» организма от истощения или насилия. В менее явной форме феноптоз прослеживается среди других организ-

мов, в частности среди бактерий. По некоторым данным, бактерии, которые не смогли исправить поломку ДНК, кончают жизнь самоубийством. В. П. Скулачев по этому поводу высказал мнение, что в биологии действует «самурайский закон»: «лучше умереть, чем ошибиться», или, более подробно, «любая достаточно сложная биологическая система (от автономной органеллы вроде митохондрии и выше) располагает механизмом самоликвидации. Она кончает с собой, если становится потенциально опасной для существования системы, занимающей более высокую ступень в иерархии жизни» [27].

Прослеживание действия «самурайских законов» увлекательно и интересно. Но надо заметить, что не всё так просто и «целесообразно». Даже самый «тривиальный» случай горбуши не так очевиден в плане оценки «биологического смысла», как это может показаться. Во-первых, далеко не все популяции горбуши живут в Заполярье, где в водоемах ничтожно мало органики. Они распространены до южной границы умеренной зоны (Корея, Хоккайдо, Калифорния). Избыток органики в южных реках может повредить лососевым, потому что они живут только в чистой, богатой кислородом воде, а для их нереста нужна еще и достаточно высокая чистота определенного грунта. Между тем, на юге ареала горбуша таким же образом кончает с собой, как и на севере. Во-вторых, молодь горбуши практически не питается в реке. Она живет какое-то время за счет желточного мешка (зимой), а потом довольно быстро скатывается в море (весной). В этот момент она по форме и размеру напоминает спичку (длина — около 30 мм, масса — около 200 мг). У большей части мальков во время ската пустые желудки. Даже на юге ареала — в притоках Амура — таких «голодных» особей может обнаружиться 66,3; 80 или 91,7 % от общего числа скатывающихся в море [19]. В редких случаях при определенной конфигурации водоемов, создающей подходящие биотопы, мальки горбуши могут немного задержаться в пресной воде (до июля) и при этом немного подкормиться [53]. Из этих данных можно сделать вывод о том, что молоди не хватает в реке пищи и поэтому она как можно скорее катится в море. Можно, конечно, и иначе интерпретировать эти сведения. Некоторые авторы считают, что мальки горбуши плохо приспособлены к питанию в реке — спектр их питания узок. В желудках обнаруживаются далеко не все возможные объекты [19]. Таким образом, «удобрение» из взрослых горбуш или неэффективно, или же мальки «не умеют» им пользоваться. В-третьих, нерест горбуши происходит на участках рек с быстрым течением (в основном в верховьях). Любое удобрение в таких условиях быстро вымывается. В-четвертых, атлантические виды лососевых, обитающие в таких же условиях, как и горбуша, — атлантический лосось (Salmo salar) и кумжа (Salmo trutta), не запрограммированы на гибель после нереста. Они могут размножаться несколько раз. При этом, в отличие от горбуши, их мальки живут в реке не меньше года, питаясь личинками насекомых, мелкими ракообразными и прочими подобными объектами. На Крайнем Севере они могут прожить в реке 3, 4, 5 лет или даже больше, пока не дорастут до размеров, которые для атлантического лосося приемлемы при миграции в море [5]. В таких условиях удобрение из погибших рыб, наверное, было бы более «целесообразно», чем для горбуши. Атлантические лососи действительно могут умереть после нереста, но это часто происходит во время попытки вернуться в море — то есть тогда, когда отнерестившиеся рыбы уходят из верховьев рек, где обычно обитает их молодь. Кроме того, в северной части ареала часть атлантических лососей представляет собой так называемые «озимые формы». Озимые лососи заходят в реки осенью, но не сразу начинают размножаться, а ждут следующей осени, причем абсолютно не питаясь. К моменту нереста они уже пребывают в весьма истощенном «постаревшем» состоянии. «Биологический смысл» такой жизни определить сложно, и удобрение из таких рыб, наверное, гораздо хуже, чем то, которое получилось бы из тех, которые только вошли в реку из моря. Но, тем не менее, атлантические лососи существуют.

Для иллюстрации «целесообразности» гибели после нереста лучше подошли бы другие виды тихоокеанских лососевых. У кижуча (Oncorhynchus kisutch) молодь скатывается на 2-м, 3-м или 4-м году жизни, у симы (Oncorhynchus masou) — обычно на втором, у нерки (Oncorhynchus nerka) — на 1-м, 2-м или 3-м, у чавычи (Oncorhynchus tschawytscha) — на 1-м или на 2-м [6]. (Любопытно, что при этом значительное место в питании их молоди могут занимать мальки горбуши.) Все они кончают с собой так же, как и горбуша, — то есть даже в том случае, если они не сильно истощены дальней миграцией вверх по быстрому течению. Но другие указанные выше «нецелесообразные» обстоятельства подходят к ним в полной мере. И, наконец, для завершения экскурса в биологию лососевых осталось отметить, что среди них есть вид, который в отношении смысла феноптоза аналогичен горбуше, — кета (Oncorhynchus keta), и множество

других, рассмотрение которых еще больше осложняет оценку «целесообразности». К примеру, самые «холодноводные» виды — арктические гольцы (р. Salvelinus) ведут себя полностью противоположным образом относительно к горбуше: не кончают с собой, чтобы их потомству лучше жилось, а наоборот — живут, сколько могут, и в некоторых случаях занимаются каннибализмом. Есть водоемы, где для крупных гольцов единственным источником пищи являются их младшие родственники.

Таким образом, «острый феноптоз» — это проявление возможного разнообразия вариантов живых организмов, которые могут быть более удачными, менее удачными, а может, и вовсе неудачными, с нашей точки зрения. Но как бы там ни было, «феноптоз» существует, и есть основание рассмотреть старение как одно из его проявлений («медленный феноптоз»). Согласно концепции В. П. Скулачева, старение — это не результат всевозможных «поломок» организма, а биологическая программа, и поэтому нужно понять ее механизмы, чтобы научиться корректировать. Простое устранение последствий «поломок» по мере их выявления в такой ситуации недостаточно. Между тем, подавляющее большинство геронтологов убеждены в обратном. Принято считать, что «правилом» является отсутствие программы старения, и поэтому можно продлевать жизнь организма до неопределенно большого срока, излечивая всевозможные болезни. Таким же образом и среди исследователей вымирания подавляющее большинство убеждены в том, что нет никакой программы старения видов, а они вымирают от «насилия» или «истощения». По сравнению с феноптозом, филогеронтия, по-видимому, скрыта более основательно. Концепция феноптоза завоевала себе место в современной науке (недавно, в августе 2007 г., в Московском университете под лозунгом исследования феноптоза происходила весьма представительная конференция «От Homo sapiens к Homo sapiens discatenatus»), а о филогеронтии вспоминают только, чтобы лишний раз высказать что-нибудь обличительное. Тем не менее, этот вопрос все равно поднимается, потому что есть некоторые явления, которые провоцируют мысль о «старении видов».

Свидетельства филогеронтии

Наиболее убедительным свидетельством филогеронтии является неясность причин вымирания групп организмов, в особенности тех, которые доминировали долгое время в значительной части биосферы. Уже давно тратятся неимоверные усилия на поиски катастроф, которые уничтожили динозавров, аммонитов, белемнитов, рудистов и прочих интересных животных, процветавших на протяжении миллионов лет. Однако, по большому счету, они успехом не увенчались. Никакие катастрофы не объясняют избирательности вымирания организмов, принадлежащих к определенным группам высокого таксономического уровня: выжившие после «катастроф» и вымершие нередко мало различаются между собой в отношении способностей сопротивляться метеоритам, кометам, вулканам и пр. Почему, например, среди головоногих моллюсков в конце мезозоя вымерли все аммоноидеи, а наутилиды сохранились? Моллюски обеих групп были во многом сходными — имели наружные раковины, разделенные на камеры. При этом «жилой» была только камера, контактирующая с внешней средой. Остальные камеры раковин были заполнены газом, что обеспечивало некоторую плавучесть их обладателям. Главные различия этих групп моллюсков состояли в следующем: у наутилид перегородки между камерами имели простую форму (рис. 2), у аммоноидей — сложную, рис. 3 (форма перегородок отражается на поверхности раковины так называемой «лопастной линией»); у аммоноидей, скорее всего, были чернильные мешки, как у современных кальмаров, осьминогов и каракатиц, а у наутилид их не было; у наутилид крупные, богатые желтком яйца и, соответственно, «лецитотрофные» личинки, а у аммоноидей яйца мелкие, и их личинки сами себя обеспечивают пищей — «планктотрофные». В целом, сравнение, скорее, в пользу аммоноидей. Они считаются более прогрессивными и более приспособленными. В свое время (в девоне) они действительно потеснили наутилид и доминировали во всем Мировом океане на протяжении 325 млн лет, но потом все вымерли. Получается, что вымерли «приспособленные», а «менее приспособленные» сохранились. Для объяснения этого «парадокса» современные исследователи обычно хватаются за последнюю соломинку: личинки у аммоноидей как будто бы «хуже». Родители не снабжают их запасом «провианта» и они вынуждены сразу после рождения сами добывать себе пищу — планктон. Отсюда делается вывод о том, что в конце мезозоя произошло резкое ухудшение условий жизни планктона из-за какой-либо катастрофы, вроде «ядерной зимы», и поэтому личинки аммоноидей остались голодными и вымерли [50]. Однако при этом стараются не замечать тот факт, что ближайшие родственники наутилид и аммоноидей — кальмары и осьминоги — имели планктотрофные

Рис. 2. Представитель наутилид — Nautilus inornatus (Музей палеонтологии и сравнительной анатомии, Париж)

Рис. 3. Представитель аммоноидей — Aulacostephanus yo (Музей палеонтологии и сравнительной анатомии, Париж)

личинки, но благополучно пережили «катастрофу», как, впрочем и многие другие морские беспозвоночные с планктотрофными личинками. Вопрос о том, какие личинки лучше, вообще весьма сложен. Выживаемость лецитотрофных личинок выше, но родители планктотрофных берут числом, порождая огромное количество яиц. Планктотрофные имеют одно существенное преимущество: они могут далеко расселяться по океану и завоевывать новые территории. У морских ежей, мшанок, кольчатых червей и других беспозвоночных были и есть разные типы личинок. Оба варианта питания личинок существуют с незапамятных времен, переживая различные «катастрофы», и поэтому предположение гибели аммоноидей из-за несовершенства личинок неубедительно.

Объяснения вымирания всевозможными катастрофами затрудняет также то обстоятельство, что вымирание группы — медленный процесс. Исследователь головоногих моллюсков Д. Донован сравнил это с известной симфонией Гайдна, в которой во время исполнения музыканты по очереди покидают оркестр, пока, в конце концов, не уходит последний и симфония заканчивается в связи с отсутствием исполнителей [40]. В случае аммоноидей эта печальная «симфония» длилась десятки миллионов лет. «Старение» группы сопровождалось появлением весьма странных на вид существ — «гетероморфных аммонитов». Их раковины имели форму куска трубы, который изогнут в виде спиралей правильной или неправильной формы или же иным образом (рис. 4), при этом раковина могла быть снабженной многочисленными выростами. Согласно расчетам пропорций раковин [61], такие аммониты даже двигаться толком не могли. Однако они каким-то образом существовали довольно продолжительное время.

Таким образом, «симфония вымирания» — это часть предопределенного пути эволюции. На этом пути выявлялись общие закономерности, которые послужили основанием для формулировки ряда «законов эволюции». Одним из первых был сформулирован «закон неспециализированности предков», или «закон Копа» [37], точнее, не сформулирован, а представлен в виде рассуждений с обилием эмпирического материала. Согласно этому закону, в начале развития какой-либо группы находятся неспециализированные организмы, а по мере их эволюции специализация усиливается и, в конце концов, становится настолько узкой, что организмы теряют способность быстро приспосабливаться к изменениям условий и вымирают. Одно из проявлений специализации — увеличение размеров — нередко расценивают как действие отдельного закона (закона Депере): животные крупных или гигантских размеров не бывают родоначальниками новых групп, а являются их конечными членами. Некоторые палеонтологи усматривали в эволюционном развитии проявление еще одного закона — «закона инерции»: если уж какое-либо эволюционное направление возникло, то оно продолжается до максимально возможного развития, даже если ведет и в «неадаптивную сторону», то есть уже после достижения приспособленного состояния организмы продолжают эволюционировать по инерции [29]. В этом случае этот закон означает, что размеры организмов могут продолжать увеличиваться, даже когда они превысили оптимум. Все это вместе взятое характеризует

Рис. 4. Гетероморфные аммониты, Turrilites cristatus, Ancyloceras matheronianum (Музей палеонтологии и сравнительной анатомии, Париж)

еще один закон — закон необратимости эволюции, или закон Долло: «Организм не может даже частично вернуться в состояние предков, если он окажется в аналогичных условиях» [39]. И, наконец, среди наиболее известных надо отметить «закон Розы» — закон уменьшения изменчивости: по мере развития группы ее способность изменяться постепенно падает до минимума, и поэтому она не может должным образом реагировать на изменения среды и вымирает [55]. В настоящее время реальность подобных «законов» часто оспаривается, поскольку в них выискиваются всевозможные исключения и неясности формулировок. Статистика дает противоречивые результаты. Но все же обычно исследователей не покидает ощущение, что какие-то законы все-таки есть, и поэтому они вновь и вновь обращаются к проверке упомянутых. Даже если эти «законы» недостаточно четки и убедительны, то они демонстрируют, по крайней мере, один факт: по мере эволюции в группе возникают особенности, которые указывают на ее вымирание в ближайшем будущем. (Кроме приведенных примеров утолщения стенок членов колонии у мшанок и усложнения лопастной линии у аммонитов, примечательно также появление шипов в ходе эволюции. Как только они появляются в какой-либо группе животных, конец ее известен — шипы увеличиваются до предела, а потом происходит вымирание [31].) Отсюда естественно возникает вопрос: почему бы не назвать появление таких особенностей старением группы или, скажем, филоптозом?

Механизм «старения видов»

Признать существование «филогенетического» старения трудно, потому что оно плохо укладывается в дарвиновскую схему эволюции. Если последовательно объяснить эволюцию теорией естественного отбора, то вымирание видов вообще проблематично, поскольку даже если для вида сложилась неблагоприятная ситуация, то он должен к ней приспособиться и продолжать существовать. Принято считать, что вид, как губка, впитывает в себя мутации, содержит большой и, практически, неисчерпаемый запас изменчивости, и поэтому при изменении условий (в том числе и при появлении новых конкурентов) выявляет нужный вариант, то есть приспосабливается и не вымирает. А что касается групп более высокого таксономического уровня, то они имеют еще больший запас прочности, поскольку включают большее число представителей, более разнообразны и более широко распространены. Получается, что виды, роды, семейства и тому подобное должны быть практически вечными. Но палеонтологическая летопись свидетельствует об обратном: огромное количество групп не смогли измениться в нужное время в нужном направлении и почему-то вымерли, даже если на них не напали какие-то убийцы и не произошло никаких катастроф. По этой причине в современных исследованиях практически всегда по поводу вымирания говорится, что его причины еще во многом неясны.

Факт неспособности вида измениться в нужное время в нужном направлении дает основание

говорить об ограничениях изменчивости: она происходит не беспорядочно во все стороны, а только в определенных направлениях. Об этом свидетельствует также множество фактов из других областей биологии, самым показательным из которых является невозможность в эксперименте получить некоторые варианты (к примеру, голубоглазых дрозофил, люпинов без алкалоидов, синих роз или по-настоящему черных тюльпанов). В настоящее время принято считать такие случаи «ограничениями, обусловленными индивидуальным развитием» («developmental constraint»): в традиционную схему эволюции «мутации—отбор» нужно внести дополнение — путь от генов к фенотипу. Этот путь обусловлен индивидуальным развитием, которое имеет свои средства воздействия на фенотип, что, в частности, выражается в ограничениях изменений [30, 49]. Однако не обязательно использовать настолько сложную схему ограничений. Многое удается объяснить и более простыми процессами. В этой связи особенно интересны работы Дарси Томпсона (1860—1948) о росте и форме [59], в которых была поставлена задача проследить соответствие всех биологических явлений математическим формулам и законам физики. Томпсон описал детали всевозможных ограничений роста и формы, которые объясняются чисто физическими процессами. Эти ограничения прослеживались от некоторых очевидных случаев (как, например, то, что размеры летающих животных не могут быть очень большими) до мельчайших деталей действия процессов кристаллизации и сил поверхностного натяжения в клетках и тканях. Каждый раз оказывалось, что «рост и форма» во многом определяются чисто физическими и химическими факторами вне зависимости от каких-либо других. Примечательный пример представляют собой спикулы губок и радиолярий. Томпсон рассматривал их как кристаллы, которые имеют определенную форму не потому, что она способствует успеху в борьбе за существование (как утверждал Геккель), а благодаря тому, что она не может быть другой из-за особенностей кристаллизующегося вещества. Получается, что даже чисто химические или физические ограничения многое объясняют «в росте и форме». Кроме того, в организмах по мере их усложнения складывается сложная система корреляций различных процессов или органов, которая еще более ограничивает их способность варьировать, и чем сложнее организм, тем больше в нем ограничений. Так, например, самые примитивные существа могут синтезировать все требующиеся им органические вещества из неорганических, а затем по мере роста сложности способность к синтезу неуклонно уменьшается. Самые сложные организмы зависят от поступления множества разнообразных сложных органических веществ — главным образом белков и витаминов, и они уже не могут сильно варьировать в этом отношении [48], а поскольку в организме все взаимосвязано, то значит, скорее всего, и размах возможных изменений других особенностей этих организмов также сокращается. С данной точкой зрения согласуется тот факт, что новые типы или классы организмов на Земле уже давно не появляются, — со времен докембрия они только видоизменялись, выявляя заложенные в типе возможности.

Вполне возможно, что «ограничения» или «запрещения», которые, в конечном счете, сводятся к химическим и физическим процессам, приводят к формированию определенных направлений в эволюции. Можно предположить, что эти направления могут оказаться нерациональными — привести вид к вымиранию. В то же время вид не может совсем не изменяться, — изменчивость происходит неизбежно и постоянно. Организмы не могут воспроизводить свои точные копии неопределенно долгое время из-за мутаций и рекомбинаций или хотя бы из-за сложности процессов, вовлеченных в размножение. Некоторые ошибки в воспроизведении копий неизбежны, и потому в ходе смены поколений представители вида меняются, даже если вид уже хорошо приспособлен к окружающей среде и условия среды остаются неизменными. Это изменение, очевидно, у сложных организмов происходит значительно быстрее, чем у простых, потому что ошибки в «копировании» сложной системы более вероятны, чем простой. По этой причине простейшие существа могут медленно эволюционировать, несмотря на способность к быстрому размножению, и наоборот — медленно размножающиеся высшие организмы могут быстро эволюционировать. Если указанные процессы действенны в эволюции, то роль естественного отбора может оказаться незначительной, потому что, с одной стороны, для него нет достаточно богатого материала из-за ограничений, с другой — для него нет времени из-за постоянного изменения всех представителей вида. Это означает, что в эволюции участвуют все представители вида или большая их

часть, а не «элита», которая вытесняет своих собратьев*.

Приведенный выше пример эволюции наутилид и аммоноидей хорошо согласуется с данной схемой. «Основным звеном» их эволюции считается «лопастная линия» — линия прикрепления перегородки к внешней стенке раковины. У аммоноидей эта линия неуклонно усложнялась на протяжении миллионов лет. Первые аммоноидеи имели линию, похожую на линию наутилид, у последующих она имела изгибы, а у самых последних — образовывала сложные узоры на поверхности раковин. Десятки, а может и сотни работ написаны о том, почему это происходило, но до сих пор еще никому не удалось убедительно обосновать адаптивную сущность этого процесса. Обычно при кратких общих описаниях принято рассматривать сложные перегородки как приспособление к прочности в связи с приспособлением к жизни на больших глубинах. Но при этом «забывают» тот факт, что современные наутилиды, у которых простая перегородка, живут на больших глубинах: 504 м — зарегистрированный рекорд, 800–850 м — расчетная глубина погружения [56]. Более тонкие современные исследования тоже не подтверждают пользу сложной перегородки. Во-первых, слабое звено моллюсков в сопротивлении давлению воды состоит в другом — в зоне контакта мягких тканей и полости. Во-вторых, прочность самой раковины больше зависит от отношения ее толщины к радиусам сегментов, чем от усложнения перегородки [46]. В-третьих, в эволюции лопастной линии наблюдается «инерция»: при чрезмерном усложнении как будто бы углы так расположены, что прочность раковины уже не увеличивается, а совсем наоборот. Надо заметить, правда, что даже эти обстоятельства не останавливают самых убежденных «всезнающих оптимистов», которые утверждают, что все равно со сложной линией аммонитам жилось лучше, чем с простой, потому что так им было удобнее прикреплять мускулы к раковине или регулировать плавучесть [36]. Есть и другие гипотезы по поводу пользы лопастной линии, но всем им сильно вредит опять же факт существования наутилид. Механизмы эволюции формы всей раковины также с трудом поддаются объяснению: «Раковины делались большими время от времени, они становились мельче, они становились более массивными, потом опять тонкими, они приобретали кадиконическую** форму, они теряли ее затем. Адаптация? Или нет? Если нет, то почему же это вообще произошло? Некоторые из подобных изменений затрагивали животных, которые жили по всему миру, и поэтому их объяснение адаптацией к локальным условиям неубедительно» [40].

Отчасти из-за подобных загадок исследования ископаемых головоногих послужили рассадником ортогенетических и филогеронтических ересей в эволюционной биологии. Усложнение лопастной линии и всей раковины выглядит как самопроизвольный процесс развития в определенном направлении, подобный росту кристаллов. Этот процесс в какой-то момент достиг предела: лопастная линия поздних аммонитов — это уже такой лабиринт, что сложнее не придумать. Внешние стенки также заворачивались спиралью и скручивались чуть ли не в «морские узлы». Надо отметить, правда, что перед самым вымиранием как будто бы наступает некоторое упрощение (которое палеонтологи иногда называют «впадение в детство перед смертью»). Среди самых последних аммоноидей мелового периода есть такие (псевдоцератиты), которые напоминают живших в начале юрского периода (цератитов) — их лопастная линия относительно проста. Однако она все равно сложнее, чем у первых аммоноидей, и нет данных о том, что «упрощенные» аммоноидеи являются потомками аммонитов с предельно сложной линией. Скорее всего, непосредственные предки самых поздних аммоноидей были малочисленны и относительно примитивны. После вымирания доминирующих сложно устроенных аммонитов они смогли расселиться и претерпеть некоторую эволюцию, пока не усложнились до возможного для них предела. Вероятно, после достижения такого предела охарактеризованный выше механизм эволюции продолжал действовать, причем с возрастающей скоростью: чем сложнее система, тем больше ошибок в ее точном воспроизведении. И эти ошибки не могут привести к упрощению все из-за той же сложности: устранение дефекта в сложной системе может оказаться успешным, только если внести в нее дополнительные усложнения. Теоретически можно допустить, что ошибки и их исправления могут произойти и

* Эта схема эволюции возникла в ходе попытки сформулировать в современных терминах суть «ортогенеза» — недарвиновских концепций направленной эволюции. Среди недавних работ к ней наиболее близка «альтернатива концепции Дарвина», представленная Е. Е. Коваленко [15]. Но здесь надо отметить, что некоторые сторонники теории отбора, наверное, отчасти согласились бы с приведенной схемой. К примеру, Жак Моно (1910–1976) определял эволюцию как следствие нарушений консерватизма размножения и много рассуждал на тему воспроизведения точных копий [50]. Некоторые дарвинисты уделяли внимание ограничениям [10].

** Массивную, относительно мало уплощенную с боков, «бочонкообразную».

в сторону упрощения, но вероятность этого крайне невелика. И аммоноидеи действительно не изменялись в обратную сторону — в сторону просто устроенной раковины примитивных моллюсков. В таком случае вполне понятно, почему до наших дней дожили наутилиды, а не аммоноидеи. Первые были устроены проще, и поэтому могли дольше «безошибочно» воспроизводить себе подобных, и поэтому они живут до сих пор, несмотря на наличие огромного количества конкурентов — рыб. Причем эти конкуренты, возможно, в какой-то степени способствовали сохранению наутилид: именно из-за них современные наутилиды не расселяются и их численность не увеличивается, а значит число «копирований» их представителей происходит относительно редко и поэтому они медленно эволюционируют. Увеличению численности наутилид не способствует также и то обстоятельство, что они медленно размножаются — поздно достигают половой зрелости и порождают небольшое число потомков. Такими же особенностями обладают и другие «живые ископаемые» (гаттерии, неопилины, латимерии): они относительно малочисленны, медленно размножаются, а их строение указывает на начало эволюции групп, а не на завершение. И наоборот, среди «живых ископаемых» нет тех, кто располагался где-то в конце линий эволюции — к примеру динозавров и аммонитов. После массовых вымираний в живых остаются представители не тех групп, которые доминировали по всей биосфере, а напротив — тех, кто «ютился по углам», сохранившись с глубокой древности, хотя, казалось бы, должно быть наоборот: если группа широко распространена и ее представители многочисленны, то даже после «катастрофы» хоть кто-нибудь мог бы где-нибудь уцелеть.

«Живые ископаемые», таким образом, позволяют дополнить представленную выше схему изменения видов — охарактеризовать условия ускорения или замедления процесса филогеронтии (или филоптоза). Если эволюция — это следствие ошибок воспроизведения точных копий организма, то она происходит тем интенсивнее, чем чаще происходит факт воспроизведения. При сохранении численности вида «копирование»-воспроизведение происходит реже, потому что у представителей вида выживает только небольшая часть потомства, а значит, те варианты, которые имеют большую вероятность появиться, — наиболее сходные с родителями. В таких условиях наиболее отличные от родителей варианты появляются редко и могут выявиться только на протяжении множества поколений, а при резком увеличении числа выживших потомков создается возможность быстрого выявления редких вариантов изменчивости. События «макроэволюции» — порождения форм, резко отличающихся от родителей, — таким образом, возможны на огромной территории в момент быстрого расселения, а не на маленьких затерянных тропических островах.

Сходный процесс легко моделируется в лабораторных условиях или при разведении домашних животных и растений: при отсутствии большой элиминации потомства, при выживании всех возможных вариантов изменчивости, а не только наиболее вероятных, происходит и более частое появление изменившихся представителей вида, в том числе и выявление редких или аномальных вариантов. В таких условиях вид меняется «во времени и пространстве» и порождает множество «подвидов» (рас, популяций, морф и т. п.). Если исходить из этого представления, то результаты знаменитых опытов Гуго де Фриза (1848–1935), заложивших основы генетики, следует объяснять не тем, что он открыл вид, находящийся в состоянии мутирования — Oenothera lamarckiana (как считал он сам и его последователи), и не тем, что ему попался необычный вид «сомнительного» гибридного происхождения (как считали некоторые его критики), а тем, что он создал условия, когда небольшое число особей за два поколения породило огромное количество потомков (54000) — высадил и вырастил все семена от нескольких растений [28]. Среди такого обильного потомства выявилось несколько экземпляров, которые сильно отличались от «нормальных»: появились гигантские растения, растения с необычной формой листьев, растения с красными жилками листьев и т. п. В естественных условиях такие формы могли бы обнаружиться, но с гораздо меньшей вероятностью. Чтобы их найти, понадобилось бы длительное время исследовать большие выборки — десятки тысяч экземпляров. Никто этим не занимался, и «аномальные» экземпляры энотеры послужили основанием для введения палеонтологического термина «мутация» в формирующуюся генетику. Мутации обычно считались и считаются появлением чего-то нового, а не выявлением заложенной возможности, которая не может быть какой угодно. К мутациям до сих пор апеллируют как «к чуду», которое может породить всё, что только нужно для естественного отбора или для событий макроэволюции.

Важно подчеркнуть, что процесс выявления мутаций в эксперименте только аналогичен процессу макроэволюции, а не является его воссозданием. Эволюция группы организмов — это

выявление возможностей, заложенных в ее архетипе, а не сотворение нового. Со времен криптозоя таксономический ранг новых групп неуклонно понижался: в докембрии возникли основные типы или «планы строения», а в дальнейшем появлялись только группы уровня класса, отряда, семейства и т. д. (недавнее обсуждение см. [16]). На протяжении последних периодов кайнозоя возникали уже только новые роды и виды, а сейчас можно наблюдать только возникновения новых популяций или, может быть, видов. Это объясняется тем, что по мере эволюции от низшего к высшему растет число ограничений возможных направлений варьирования и их пределов.

Надо отметить, правда, что это явление падения таксономического ранга новых групп обычно интерпретируется иначе: возникновению нового типа препятствуют изменившиеся экологические условия. После кембрийского периода насыщенность биоценозов стала настолько высока, что уже не дала развернуться в полную силу творческой силе эволюции (см., напр., [34, 35]). Однако при этом упускается то обстоятельство, что в экологическом отношении между новым типом и новым видом может не быть никакой разницы. Многие примитивные животные разных типов сходны по строению и образу жизни — это червеобразные или «бесформенные» организмы, которые живут где-то у дна в морских глубинах и пассивно питаются, отфильтровывая съедобные частицы, оказавшиеся поблизости. Поэтому экологическое препятствие для нового типа не больше, чем для нового вида, но новые виды все время появляются, а типы — нет. Кроме того, обширные пространства суши были практически свободны долгое время после докембрия, но новых типов на них не появилось. Стоит обратить внимание и на то, что после докембрия неоднократно случались массовые вымирания и другие «кризисы», которые создавали свободные пространства. Но их занимали представители уже существовавших ранее типов и классов. Трудность интерпретации этого явления очевидна, поэтому в обзорах по эволюции оно часто вовсе никак не интерпретируется или даже не упоминается.

Представленный механизм изменения видов, которое на каких-то стадиях может расцениваться как старение, весьма напоминает гипотезы по поводу старения особи [3, 4, 21, 22, 27]. В них часто обращается внимание на то, что, по крайней мере, некоторые клетки не могут воспроизводить свои точные копии неопределенно долго. С каждым делением в них происходят или поломки ДНК, или сокращение длины определенных участков хромосом, или еще что-то такое, что со временем приводит к «падению» — «апоптозу». Вполне вероятно, что из-за этого в организме становится невозможным омоложение поизносившихся клеток, то есть наступает старость и естественная смерть. Может быть, и во всем геноме что-то «укорачивается» с каждым его «копированием», и это со временем приводит к невозможности его воспроизведения, а значит и к вымиранию вида, рода, семейства и т. д. Иными словами, не только соматические клетки запрограммированы на определенное число делений, но и репродуктивные. Но среди последних трудно проследить «лимит», подобный «лимиту Хейфлика», из-за длительных промежутков времени между «копированиями». Отсюда можно сделать вывод о том, что вид запрограммирован на определенное число поколений его представителей (такое мнение высказали цитируемые выше авторы, предложившие заняться исследованием старения видов [1]), но, по всей видимости, это не совсем так. Число «копирований» представителей вида может меняться в разных поколениях: в одном поколении может выжить значительная часть возможного потомства (если для него по каким-то причинам образовалось обширное жизненное пространство), в другом — наоборот. В первом случае вид изменяется и стареет быстрее, чем во втором.

На этом жизненном пути вид, очевидно, может породить другие. Такое порождение можно расценить «по Ламарку» — как превращение в другой, а значит, и как свидетельство «нестарения». Обсуждение этой темы выходит за рамки задач настоящей работы, но надо отметить, что по способности к порождению новых форм популяции вида (или виды одного рода, или роды одного семейства и т. д.) различаются. Одним из ярких свидетельств этих различий являются работы Н. И. Вавилова о центрах происхождения и гомологических рядах [9]: в популяциях центра происхождения вида обнаруживается большое разнообразие, то есть большой материал для селекционной работы, большая способность к порождению новых форм, а по краям ареала разнообразие уменьшается, и из «перипатрических» популяций множества сортов получить не удается. Возможно, что для изучения механизмов этих явлений также пригодится сравнение жизни вида с жизнью особи: «постаревшие» популяции, возможно, имеют меньше способностей изменяться и порождать новые формы, чем «непостаревшие».

Выводы

Итак, мы выяснили, что есть все основания считать «старением» определенные фазы эволюции видов и групп более высокого таксономического уровня. Представляется вполне возможным в современных терминах охарактеризовать хотя бы некоторые механизмы, которые его вызывают. Что в таком случае можно сказать об эволюции гоминид? Признаком старения группы считается появление «аномалий»-специализаций — тех форм, которые максимально отличаются от исходного, самого примитивного представителя. Человека современного вида вполне можно считать аномалией и специализацией по сравнению с его предками и их ближайшими родственниками. Другой признак старения группы — сокращение числа видов. Человек, опять же, пребывает в одиночестве в семействе гоминид, в то время как раньше в этом семействе было много видов, которые не только последовательно сменяли друг друга, но и делились на географические и симпатрические формы. Более частный «закон» — закон увеличения размеров — также смутно проявляется: первые гоминиды были значительно мельче, чем последние. Среди вымерших гоминид, правда, были и те, которые несколько превышали нас по массе (но не по росту), но ненамного, и общей картины это не меняет, — увеличение размеров является одной из тенденций эволюции нашего семейства. Таким образом, если абстрагироваться от всего того, что отличает человека от животных, то получается вполне типичная картина: когда-то произошло зарождение исходного «типа», которое теряется в глубине палеонтологической летописи; за ним последовала эволюция в определенном направлении и увеличение разнообразия, а потом произошла потеря разнообразия, «специализация» (выраженная, например, в «гипертрофии» мозга), «гигантизм» — в общем, кульминация и указание на близкий конец. Есть также обстоятельства, которые все более и более ускоряют эволюцию — сложность организации, бурное расселение и увеличение численности представителей вида.

Возникает вопрос: в какой степени человек подчиняется подобным чисто биологическим процессам? Может ли он своим разумом внести коррективы во все это? Подавляющее большинство исследователей эволюции человека убеждены в том, что может. Более того, обычно даже не допускается и мысли, что кто-то может в этом усомниться. Допустим, так оно и есть, но нельзя не заметить, что сейчас человек абсолютно ничего не делает для контроля собственной эволюции (которая может обернуться старением вида), а пускает ее на самотек.

Литература

1. *Акифьев А. П., Потапенко А. И.* Биоэсхатология: основные направления и первые результаты исследования // Успехи геронтол. 1997. № 1. С. 41–46.

2. *Алексеев А. С.* Массовые вымирания в фанерозое: Автореф. дис. докт. геол.-минер. наук. М., 1998.

3. *Анисимов В. Н.* Молекулярные и физиологические основы старения. СПб.: Наука, 2003.

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

5. *Атлантический* лосось / Под ред. Р. В. Казакова. СПб.: Наука, 1998.

6. *Атлас* пресноводных рыб России / Под ред. Ю. С. Решетникова. Т. 1. М.: Наука, 2002.

7. *Благовещенский А. В.* К вопросу о направленности процесса эволюции // Бюл. Среднеазиат. гос. ун-та. 1925. Вып. 10. С. 17–33.

8. *Благовещенский А. В., Александрова Е. Г.* Биохимические основы филогении высших растений. М.: Наука, 1974.

9. *Вавилов Н. И.* Избранные произведения. Т. 1. Л.: Наука, 1967.

10. *Воронцов Н. Н.* Развитие эволюционных идей в биологии. М., 1999.

11. *Давиташвили Л. Ш.* История эволюционной палеонтологии от Дарвина до наших дней. М.–Л.: АН СССР, 1948. С. 271.

12. *Давиташвили Л. Ш.* Причины вымирания организмов. М.: Наука, 1969. С. 25.

13. *Жерихин В. В.* Избранные труды по палеоэкологии. М.: КМК, 2003.

14. *Ивановский А. Б.* Палеонтология и теория эволюции // Тр. Ин.-та геол. и геофиз. СО АН СССР. Новосибирск, 1976. Вып. 331. С. 44.

15. *Коваленко Е. Е.* Альтернатива концепции Дарвина // В кн.: В тени дарвинизма. Альтернативные теории эволюции в XX веке. СПб.: Ясный день (Fineday press), 2003. С. 192–218.

16. *Колчанов Н. А., Суслов В. В.* Кодирование и эволюция сложности биологической организации // В сб.: Эволюция биосферы и биоразнообразия. К 70-летию А. Ю. Розанова. М.: КМК, 2006. С. 60–97.

17. *Красилов В. А., Зубаков В. А., Шульдиннер В. И., Ремизовский В. И.* Экостратиграфия. Теория и методы. Владивосток: ДВНЦ АН СССР, 1985.

18. *Ламарк Ж. Б.* Философия зоологии // Избр. соч. в 2-х т. Т. 1. М.: АН СССР, 1955. С. 171–734.

19. *Леванидов В. Я., Леванидова И. М.* Питание молоди летней кеты и горбуши в притоках Амура // Изв. Тихоокеанского НИИ рыбн. хоз-ва и океанограф. 1957. Т. XLV. С. 3–16.

20. *Назаров В. И.* Эволюция не по Дарвину: смена эволюционной модели. Учеб. пособие. М.: КомКнига, 2005. С. 83, 189.

21. *Оловников А. М.* Принцип маргинотомии в матричном синтезе полинуклеотидов // Докл. АН СССР. 1971. Т. 201. С. 1496–1499.

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

23. *Попов И. Ю.* Ортогенез против дарвинизма. Историко-научный анализ концепций направленной эволюции. СПб.: СПбГУ, 2005.

24. *Попов И. Ю.* Идея направленной эволюции: история и современность // Вестн. СПбГУ. Сер. 7. 2006. Вып. 4. С. 13–19.

25. *Расницын А. С.* Избранные труды по эволюционной биологии. М.: КМК, 2005.

26. *Скулачев В. П.* Старение организма — особая биологическая функция, а не результат поломки сложной живой системы: биохимическое обоснование гипотезы Вейсмана // Биохимия. 1997. Т. 62. Вып. 11. С. 1394–1399.

27. Скулачев В. П. Феноптоз, запрограммированная смерть организма // Химия и жизнь – XXI век. 2002. № 11. С. 20–25.

28. Фриз Г. де. Теория мутаций. Мутации и мутационные периоды в происхождении видов // В сб.: Теория развития / Под ред. В. А. Фаусека. СПб.: Брокгауз и Ефрон, 1904. С. 185–213.

29. Abel O. Paläobiologie und Stammesgeschichte. Jena: Gustav Fischer, 1929.

30. Arthur W. The origin of Animal Body Plans. A study in Evolutionary Developmental biology. Cambridge: Cambridge Univ. Press, 1997.

31. Beecher C. K. The origin and significance of spines: a study in evolution // Amer. J. Science. 1898. 4th serie. Vol. VI. P. 1–20.

32. Bonis L. de. Evolution et extinction dans le règne animal. Paris: Masson, 1991. P. 75.

33. Brocchi G. Conchiologia fossile subapennina, con observazioni geologiche sugli Appennini e sul suolo adiacente. In 2 vol. Milano: Giovanni silvestri, 1843. Vol. 1. XXIII. P. 412.

34. Ciampaglio C. N. Determining the role that ecological and developmental constraints play in controlling disparity: examples from the crinoid and blastozoan fossil record // Evolution & Development. 2002. Vol. 4. № 3. P. 170–188.

35. Ciampaglio C. N. Measuring changes in articulate brachiopod morphology before and after the Permian mass extinction event: do developmental constraint limit morphological innovation // Evolution & Development. 2004. Vol. 6. № 4. P. 260–274.

36. Clarkson E. N. K. Invertebrate paleontology and evolution. Blackwell Science Ltd., 1998.

37. Cope E. D. Primary factors of organic evolution. Chicago: Open Court Publishing, 1896. XVI.

38. Decugis H. Le viellissement du monde vivant. Paris: Masson et C-ie, 1943.

39. Dollo L. Les lois de l'évolution // Bull. Soc. belge Géol. Paléontol. Hydrol. 1893. T. 7. P. 164–166.

40. Donovan D. T. Ammonites in 1991 // In: The Ammonoidea: Environment, Ecology and Evolutionary Change / Ed. M. R. House. Systematics Association Special. Vol. № 47. Oxford: Clarendon Press, 1993. P. 1–12.

41. Eimer Th. Orthogenesis der Schmetterlinge. Ein Beweis bestimmt gerichteter Entwickelung und Ohnmacht der naturlichen Zuchtwahl bei der Artbildung. Leipzig: W. Engelmann, 1897. X, XVI.

42. Extinction events in earth history / Ed. E. Kauffman, O. Walliser. Springer Verlag, 1990.

43. Global and event stratigraphy in the phanerozoic / Ed. O. Walliser. Berlin: Springer, 1996.

44. Gould S. J. The Structure of evolutionary theory. Cambridge: Harvard Univ. Press, 2002.

45. Haacke W. Gestaltung und Vererbung. Eine Entwickelungsmechanik der Organismen. Leipzig: T.O. Weigel Nachfolger, 1893.

46. Hewit R. A. Relation of shell strength to evolution in the Ammonoidea // The Ammonoidea: Environment, Ecology and Evolutionary Change / Ed. M. R. House. Systematics Association Special Volume. № 47. Oxford: Clarendon Press, 1993. P. 35–56.

47. Jepsen G. L. Selection, «Orthogenesis», and Fossil Record // Proc. Amer. Philosoph. Soc. 1949. Vol. 93. № 6. P. 479–501.

48. Lwoff A. L'évolution phisiologique. Etude des pertes de fonction chez les microorganisms // Actual. Sci. Industr. 1943. № 970. P. 308.

49. Maynard Smith J., Burian R., Kauffman S. et al. Developmental constraints and evolution // The Quart. Rev. Biol. 1985. Vol. 60. P. 265–287.

50. Monod J. Le hasard et la nécessité. Paris: Éditions du seul, 1970.

51. Montandon G. L'ologenèse humaine (Ologénisme). Paris: Libraire Félix Alcan, 1928.

52. Popov I. Directed evolution of mankind and biosphere // Impact of radiation risk in normal and emergency situations / Ed. Arrigo A. Cigna & Marco Durante. Springer Verlag, 2006. P. 211–218.

53. Robins J. B., Abrey C. A., Quinn T. P., Rogers D. E. Lacustrine growth of juvenile pink salmon and a comparison with sympatric sockeye salmon // J. Fish Biol. 2005. Vol. 66. P. 1671–1680.

54. Rödder G. Is Schindewolf's «Grundfragen der Paläontologie» still worth reading? An apologetic evaluation of is work // Paläontologische Zeitschrift. 1999. Bd. 73. Hf. 1/2. S. 195–201.

55. Rosa D. de. L'Ologénèse. Nouvelle théorie de l'évolution et de la distribution géografique des êtres vivants. Paris: Libraire Félix Alcan, 1931.

56. Saunders W. B., Ward P. D. Ecology, distribution and population characteristics of nautilus // In: Nautilus. The Biology and Paleobiology of a Living Fossil / Ed. W. B. Saunders, N. H. Landman. NY: Plenum press, 1987. P. 137–162.

57. Schindewolf O. H. Basic questions in paleontology: geologic time, organic evolution and biological systematics. Chicago: The Univ. of Chicago Press, 1993. XVIII.

58. Taylor P. D., Lang W. D. Orthogenesis and the evolution of Cretaceous cribrimorph bryozoans // In: Annals of Bryozoology / Ed. N. Patrick. Wyse Jackson & Mary E. Spencer Jones. Dublin: International Bryozoology Association, 2002. P. 275–299.

59. Thompson D. W. On Growth and Form. Cambridge: Cambridge Univ. Press, 2004. XXII, 344 p. (1 ed. 1917, 2 ed. 1942) (sixth printing of 1961 ed.)

60. Vandel A. Biospéologie. La biologie des Animaux Cavernicoles. Paris: Gauthier–Villars Éditeur, 1964. XVIII. P. 547.

61. Ward P. The extinction of ammonites // Scientific American. 1983. Vol. 249. P. 114–124.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 2. P. 181–194

I. Yu. Popov

SPECIES SENESCENCE: FACT OR ILLUSION?

St. Petersburg State University, Faculty of geology, paleontology department, 29, 16 Liniya V. O., St. Petersburg 199178; St. Petersburg State University, Biological Institute, 2, Oranienbaumskoye sh., Stary Peterhof, St. Petersburg 198504, Russia; e-mail: igorioshapopov@mail.ru

A brief review of the studies on «species senescence» was presented. The evidences on the existence of this phenomenon were analyzed (mass extinctions, «laws» of evolution). The mechanism of evolution, which could lead to «species senescence», was formulated: organisms inevitably tend to produce copies of themselves; organisms are incapable to produce their exact copies; species transform inevitably with the changes of generations even if they are already well adapted to their environment; such a continuous transformation takes place in definite directions because of physical and chemical constraints even if these directions lead to extinction.

Key words: *species senescence, extinction, evolution*

© А. В. Макрушин, 2008
УДК 581.1:612.67:616-006.02

Успехи геронтол. 2008. Т. 21.№ 2. С. 195–197

А. В. Макрушин

ЧТО МОЖЕТ ДАТЬ ФИЗИОЛОГИЯ РАСТЕНИЙ ДЛЯ ПОНИМАНИЯ ПРИРОДЫ СТАРЕНИЯ И ОНКОГЕНЕЗА*

Институт биологии внутренних вод им. И. Д. Папанина РАН, 152742 Ярославская обл., пос. Борок;
e-mail: makru@ibiw.yaroslavl.ru

Разрушительное действие на паренхимные ткани размножающихся соединительнотканных клеток при старении и опухолевых клеток при онкогенезе предлагается рассматривать как частный случай апикального доминирования — процесса, описанного у растений.

Ключевые слова: старение, онкогенез, апикальное доминирование

> Видимо, онкологи не знают об опухолях чего-то такого, что относится к области наук, находящихся вне их компетенции, но знание чего на самом деле совершенно необходимо, чтобы ответить на вопрос, что такое опухоль.
>
> *Л. Б. Меклер [7]*

Размножение соединительнотканных клеток при старческой инволюции и опухолевых клеток при онкогенезе ведет к разрушению паренхимных тканей, нарушению вследствие этого гомеостаза и к гибели организма. Частным случаем какого более общего биологического процесса являются эти разрушения? Чтобы ответить на этот вопрос, нужно знать, как в ходе эволюции названные патологические процессы возникли. Патологические процессы — это процессы нормального онтогенеза предков [8]. А. Б. Коган [3] считает, что механизм старения возник на донервном этапе эволюции. Это же следует из нашей гипотезы. Исходным ее пунктом является положение, согласно которому первые на Земле *Metazoa* были модульными и вели прикрепленный ко дну образ жизни. Унитарный организм (то есть организм, единственным способом размножения которого является половой) — это модуль модульного организма, утративший способность к бесполому (вегетативному) размножению. У первых *Metazoa*, как и современных модульных животных, приспособление к среде обеспечивалось формообразовательными процессами, в протекании которых участвовали процессы деструктивные. Эволюционным предшественником разрушений, наблюдаемых в организме при старении, были разрушения, происходившие в нормальном онтогенезе у стареющих модулей нашего модульного предка. Эволюционным предшественником разрушений, происходящих при онкогенезе, были разрушения, сопровождавшие переход нашего модульного предка перед сезонным ухудшением среды в покоящееся состояние. Соединительная ткань, замещающая при старении паренхимные ткани, — это атавистический соматический зародыш модуля, готовящегося к активной жизни, а опухоль — атавистический соматический зародыш модуля, готовящегося к переживанию в состоянии покоя неблагоприятного сезона. Старение и онкогенез являются возвращением унитарного организма в атавистическое модульное состояние [4–6].

В нормальном онтогенезе губок, организмов, находящихся на донервном этапе эволюции, регулярно происходят разрушения модулей (жгутиковых камер) вследствие их старения. Разрушения модулей у них происходят также при подготовке к сезонному ухудшению среды. Губки не являются предками других *Metazoa*. Это боковая ветвь эволюции многоклеточных животных. Но старение модулей — универсальный процесс у модульных беспозвоночных [2]. Универсальным у модульных животных является и процесс разрушения активно функционирующих модулей при подготовке к неблагоприятному сезону [4]. Поэтому следует думать, что и у находившихся на донервном этапе эволюции наших модульных предков названные разрушительные процессы были составной частью нормального онтогенеза, и в ходе эволюции они преобразовались в старческую инволюцию и раковую кахексию. Чтобы понять, как регулируются разрушительные процессы, происходящие в организме при старении и онкогенезе, нужно выяснить, как регулируются разрушительные процессы нормального онтогенеза животных, находящихся на донервном этапе эволюции. Но у губок эти процессы не изучались. Многоклеточными организмами, лишенными нервной системы, являются растения. Их регуляторной физиологической системе посвящено много работ. Из нашей гипотезы следует, что разрушительные процессы, происходящие в организме при старении и онкогенезе, и разрушительные процессы нормального онтогенеза растений

* Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, грант 08-04-00095.

имеют одну и ту же природу. Обоснованию этого следствия нашей гипотезы посвящена статья.

Сходство разрушительных процессов нормального онтогенеза у модульных животных и растений

Морфогенетические процессы нормального онтогенеза, в том числе деструктивные, у растений и модульных животных схожи. У тех и других тело построено из повторяющихся структур, или модулей. Модули — это листья и побеги растений, жгутиковые камеры губок, гидранты стрекающих, зооиды мшанок и асцидий. В теле модульного организма всю жизнь присутствуют участки эмбриональной ткани, клетки которой непрерывно делятся. У растений эта ткань называется меристемой. Благодаря размножению и дифференциации клеток эмбриональной ткани (то есть соматическому эмбриогенезу) образуются новые модули. Рост растения и модульного животного — это непрерывный процесс обновления организма, старения и отмирания одних модулей и формирования путем соматического эмбриогенеза вместо них других. Обновление — приспособительный процесс. Он позволяет организму менять форму в соответствии с изменением окружения. Растение и модульное животное представляют собой совокупность разновозрастных модулей.

У растений, как и у модульных животных, две программы морфогенеза. Первая реализуется во время благоприятного сезона, вторая — при подготовке к неблагоприятному сезону, когда образуются покоящиеся модули. У деревьев и кустарников ими являются почки, у травянистых растений — клубни, корнеплоды, корневища, луковицы, у губок — геммулы, у стрекающих — подоцисты, у мшанок — статобласты, у асцидий — покоящиеся почки. Покоящиеся модули растений и животных — аналогичные структуры. Они представляют собой соматические зародыши, снабженные запасом питательных веществ и служащие для переживания неблагоприятного сезона. Образование покоящихся модулей у растений и животных сопровождается не поочередным, как до подготовки к сезонному ухудшению среды, а одновременным старением всех активно функционировавших модулей. Отмирание этих модулей — составная часть приспособительного формообразовательного процесса. Питательные вещества из стареющих модулей (обреченных с наступлением неблагоприятного сезона на гибель) используются для роста готовящихся к покою модулей и накопления в них запасных питательных веществ.

Переход модульного организма в покоящееся состояние — это его структурная и физиологическая перестройка. Она направлена на приобретение свойства выдерживать неблагоприятные воздействия. Способность быстро завершать эту перестройку (а быстрота обеспечивается и одновременным отмиранием активно функционировавших модулей) выработалась у представителей разных эволюционных линий животных и растений независимо. Все организмы, не успевавшие вовремя подготовиться к сезонному ухудшению среды, элиминировались. Организм растений и модульных животных во время неблагоприятного сезона представляет собой комплекс одновозрастных находящихся в состоянии покоя модулей. Таким образом, у растений и модульных животных в связи с прикрепленным образом жизни и низким уровнем целостности на разной генетической основе сформировалась система сходных приспособлений. Их сходство дает основание думать, что и регуляция разрушительных процессов нормального онтогенеза осуществляется у них сходным образом.

Апикальное доминирование

Чтобы понять, как регулируются разрушительные процессы нормального онтогенеза модульных животных, лишенных нервной системы, следует рассмотреть регуляцию этих процессов у растений. У них в управлении разрушительными процессами нормального онтогенеза важную роль играет меристема. Она синтезирует ауксин — гормон, активно перемещающийся по организму и вызывающий аттрагирующий эффект, то есть способность меристемы поглощать и, следовательно, притягивать к себе из сформировавшихся модулей питательные вещества [9]. Между сформировавшимися и формирующимися модулями (меристемой) возникает донорно-акцепторная связь. Отток питательных веществ из сформировавшихся модулей в меристему — это их старение. При подготовке к сезонному ухудшению среды этот отток, по сравнению с оттоком во время благоприятного сезона, усиливается, чем и объясняется одновременное и быстрое старение всех активно функционировавших модулей в конце вегетационного периода. В результате этого перераспределения ресурсов при подготовке к сезонному ухудшению среды у деревьев и кустарников опадают листья, а у травянистых растений отмирает надземная часть. Свойство размножающихся клеток меристемы притягивать к себе из сформировавшихся модулей питательные вещества называется *апикальным доминированием* [9].

Поскольку адаптации растений и модульных животных схожи, следует думать, что у губок, а также других модульных животных, имеющих нервную систему, приспособительные разрушительные процессы во время благоприятного сезона и при подготовке к сезонному ухудшению среды вызываются тоже апикальным доминированием. Аттрагирующими центрами, притягивающими пи-

тательные вещества, у них являются размножающиеся клетки формирующихся модулей. Они, как и меристема растений, выделяют, вероятно, какие-то вещества, оказывающие дистанционное действие на весь организм. У зародышей готовящихся к покою модулей, как и у растений, аттрагирующие свойства выражены сильнее, чем у зародышей модулей, готовящихся к активной жизни. Старение модулей у животных, как и у растений, — следствие перераспределения ресурсов в организме. Апикальное доминирование — универсальный механизм взаимодействия старых и новообразующихся модулей у растений и модульных животных.

Если у модульных животных разрушительные процессы вызываются апикальным доминированием, то и при старении, и онкогенезе унитарных видов они вызываются им же. Патологические процессы подчиняются общебиологическим закономерностям [1]. Вероятно, размножающиеся соединительнотканные клетки в стареющем организме и опухолевые клетки при онкогенезе выделяют какие-то вещества, оказывающие дистанционное действие на паренхимные ткани. Способность размножающихся соединительнотканных клеток при старении и опухолевых клеток при онкогенезе оттягивать питательные вещества из паренхимных тканей — анцестральное свойство унитарных видов. Более быстрое разрушение паренхимных тканей при онкогенезе, чем при старении, объясняется тем, что опухоль сильнее притягивает питательные вещества, чем соединительная ткань (так как у модульных предков зародыши готовившихся к покою модулей были более сильными аттрагирующими центрами, чем зародыши модулей, готовившихся к активной жизни). Свойство размножающихся в стареющем организме соединительнотканных клеток оттягивать питательные вещества из паренхимных тканей аналогично свойству зародышей модулей животных и меристемы растений оттягивать эти вещества из модулей. Свойство опухоли мобилизовать и использовать для своего роста резервы организма аналогично свойству растущих готовящихся к покою модулей животных и меристемы растений мобилизовать и использовать ресурсы сформировавшихся модулей. Разрушительные процессы, происходящие в организме при старении и при онкогенезе, — следствие перераспределения ресурсов между тканями. Паренхимные ткани при старении и онкогенезе становятся донорами питательных веществ, а размножающиеся соединительнотканные и опухолевые клетки — их акцепторами.

Самые примитивные животные образовывать опухоли, считает K. Krieg [10], не могут. Действительно, если опухоль — это атавистический растущий готовящийся к покою соматический зародыш, то у видов, у которых такие зародыши служат для переживания неблагоприятного сезона (а эти виды — самые низкоинтегрированные среди *Metazoa*), опухолей быть не должно. У них соматические зародыши не могут быть атавистическими [4]. С помощью соматического эмбриогенеза организм адаптируется в нормальном онтогенезе. Проблема старения и онкогенеза — это часть более общей проблемы взаимодействия организма с находящимися в нем размножающимися клетками соматического зародыша. Преодоление междисциплинарных барьеров — условие расшифровки механизмов старения и рака.

Литература

1. *Давыдовский И. В.* Общая патология человека. М.: Медицина, 1969.
2. *Иванова-Казас О. М.* Бесполое размножение животных. Л.: Изд-во ЛГУ, 1977.
3. *Коган А. Б.* Общие проблемы биокибернетики // В кн.: Биологическая кибернетика / Под ред. А. Б. Когана. М.: Высшая школа, 1977. С. 41–67.
4. *Макрушин А. В.* Диапауза и опухоли // Журн. эволюц. биохим. 1996. Т. 32. № 5. С. 650–655.
5. *Макрушин А. В.* Эволюционные предшественники онкогенеза и старческой инволюции // Успехи геронтол. 2004. Вып. 13. С. 32–43.
6. *Макрушин А. В., Худолей В. В.* Опухоль как атавистическая адаптивная реакция на условия окружающей среды // Журн. общ. биол. 1991. Т. 53. № 5. С. 717–722.
7. *Меклер Л. Б.* Опыт общей теории онкогенеза. I. Основные положения теории // Успехи соврем. биол. 1977. Т. 84. Вып. 1 (4). С. 113–127.
8. *Орбели Л. А.* Эволюционный принцип в физиологии // В кн.: Проблемы советской физиологии, биохимии и фармакологии. VII Всесоюз. съезд физиологов, биохимиков и фармакологов. Кн. 1. М.: Изд-во АН СССР, 1949. С. 8–13.
9. *Полевой В. В., Медведев С. С.* Гормональная и электрофизиологическая регуляция роста и двигательной активности у растений // В кн.: Организация, интеграция и регуляция биологических систем. Тр. Биол. НИИ ЛГУ. 1990. № 41. С. 173–183.
10. *Krieg K.* Invertebraten in der Geschwulsterforschung // Beiträge Krebsforschung. 1973. Bd. 12. S. 1–215.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 2. P. 195–197

A. V. Makrushin

THE CONTRIBUTION OF PLANT PHYSIOLOGY TO UNDERSTANDING THE NATURE OF SENESCENCE AND ONCOGENESIS

Institute of Biology of Inland Waters RAS, 152742 Borok, Yaroslavskaya obl.; e-mail: makru@ibiw.yaroslavl.ru

It is suggested to consider a destructive effect on parenchymal tissue of propagative connective-tissue cells in senescence and tumor cells in oncogenesis as a particular case of the apical dominance, the process described for plants.

***Key words**: senescence, oncogenesis, apical dominance*

© Коллектив авторов, 2008
УДК 612.681(571.56)

Успехи геронтол. 2008. Т. 21.№ 2. С. 198–203

О. В. Татаринова[1], Е. С. Кылбанова[1], В. Н. Неустроева[1], А. Н. Семенова[2], Ю. П. Никитин[3]

ФЕНОМЕН СУПЕРДОЛГОЖИТЕЛЬСТВА В ЯКУТИИ

[1] Якутский научный центр СО РАМН, Россия, 677000 Якутск, Сергеляхское шоссе, 4; e-mail: tov3568@mail.ru; [2] Больница № 3 Минздрава Республики Саха (Якутия), Якутский гериатрический центр; [3] НИИ терапии СО РАМН, 117503 Новосибирск, Б. Богаткова, 75/1

По предварительным данным ЮНЕСКО, в Республике Саха (Якутия) в настоящее время проживает самая старая жительница планеты. В статье изложены некоторые результаты обследования 117-летней долгожительницы Варвары Константиновны Семенниковой (Дьяконовой). Возраст супердолгожительницы (supercentenarian) подтвержден записью в метрической книге Якутской Духовной Консистории Булунской Спасской Церкви. При обследовании использованы стандартные методы и унифицированные критерии оценки, применяемые в эпидемиологических исследованиях и при обследовании пожилого контингента населения. Изучены состояние здоровья, образ жизни и качество жизни супердолгожительницы. При физикальном и инструментальном обследовании выявлены: астенический тип телосложения супердолгожительницы, пониженный индекс массы тела; патология функциональных систем организма (сердечно-сосудистой, дыхательной, костно-мышечной) с преобладанием клинически мало выраженных форм, появившихся в позднем возрасте. Основные биохимические показатели крови находились в пределах нормы. На протяжении жизни долгожительница практически не болела серьезными заболеваниями. Среди родственников долгожителей не помнит. Феномен супердолгожительства в Якутии является уникальным примером чрезвычайно высокой степени адаптации человека к экстремальным условиям окружающей среды.

Ключевые слова: геронтология, долгожительство, столетние, Якутия

Варвара Константиновна Семенникова (Дьяконова), 117 лет

По материалам переписей населения 1959, 1970, 1979, 1989 гг., Якутия принадлежала к одному из очагов долголетия в СССР — среди Алтая, Кабардино-Балкарии, Южной Осетии, Азербайджана и др. Повышенное число столетних жителей в республике было зарегистрировано и по итогам Всероссийской переписи населения 2002 г. [3]. Феномен якутского долгожительства у многих исследователей вызывает неподдельный интерес, а именно: каким образом в суровых климатических условиях сформировалась повышенная концентрация долголетних людей, особенно столетних, названная «феноменом группового долгожительства», какие факторы способствуют этому уникальному явлению [2, 4, 7–9].

Как один из примеров якутского долголетия, приводим некоторые результаты обследования 117-летней долгожительницы В. К. Семенниковой (Дьяконовой), фото. По предварительным данным ЮНЕСКО, Варвара Константиновна в настоящее время (ноябрь 2007 г.) является самым старым человеком планеты. В апреле 2007 г. бригада медицинских работников обследовала супердолгожительницу с целью изучения состояния ее здоровья, образа жизни и качества жизни. В марте и сентябре 2007 г. проводилось дополнительное анкетирование со сбором основных социально-демографических данных. Кроме того, были проанализированы амбулаторная карта и медицинская

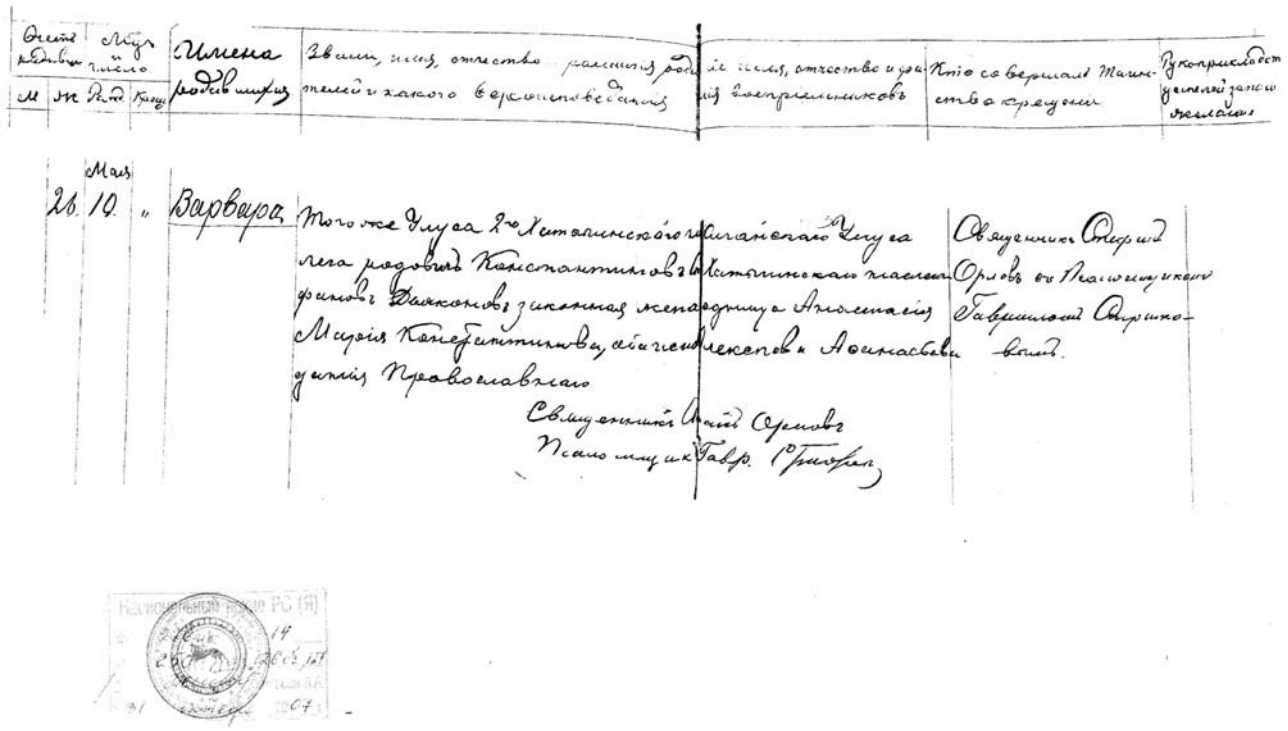


Рис. 1. Копия из метрической книги № 2151 Якутской Духовной Консистории причту Булунской Спасской Церкви с отметкой о рождении В. К. Семенниковой (Дьяконовой)

карта стационарной больной В. К. Семенниковой (Дьяконовой). Обязательным условием при проведении обследования было использование стандартных методов и унифицированных критериев оценки, применяемых в эпидемиологических исследованиях и при обследовании пожилого контингента населения.

Программа обследования из-за состояния здоровья была проведена в сокращенном варианте и включала: анкетирование с регистрацией демографических, психосоциальных данных; стандартные опросники по курению и употреблению алкоголя; антропометрию; кардиологический фрагмент (опросник Роуза, трехкратное измерение АД, ЭКГ с кодированием по Миннесотскому коду); исследование липидного профиля крови (общий холестерин сыворотки крови, холестерин липопротеидов высокой плотности, триглицериды); биохимическое исследование сыворотки крови; генеалогический, молекулярно-генетический фрагмент. Клиническое обследование включало в себя сбор, анализ личного, семейного анамнеза, физикальное обследование.

Опросники заполнялись обученным врачом-специалистом при личном контакте. Кровь брали путем венепункции локтевой вены вакутейнером в положении сидя после 12-часового голодания. После центрифугирования сыворотку хранили в эппендорфах в низкотемпературной камере (–80 °С). Было взято информированное согласие на проведение обследования и забора крови на ДНК.

Верификация возраста. Сотрудницей Национального архива Республики Саха (Якутия) Н. Е. Баишевой была найдена запись в «Метрической книге № 2151, данной из Якутской Духовной Консистории причту Булунской Спасской церкви на записку родившихся, бракосочетавшихся и умерших на 1890 год» (ф. 226-и, оп. 14, д. 250, л. 126 об., 127). Согласно этой записи под № 26, 10 мая (по старому стилю) 1890 г. родилась Варвара. В графе «Звание, имя, отчество и фамилия родителей и какого вероисповедания» отмечено: «Жиганского улуса 2-го Хатыгынского наслега родович Константин Стефанович Дьяконов законная жена Мария Константиновна, оба вероисповедания православного». Совершал таинство крещения священник Стефан Орлов с псаломщиком Гавриилом Стрижовым (рис. 1).

Основные социально-демографические данные. Жиганский улус (район) — место рождения супердолгожительницы — расположен на Крайнем Севере, на р. Лена. В настоящее время Варвара Константиновна проживает в одном из самых северных районов республики — Анабарском улусе (районе), с. Саскылах. Таким образом, она всю

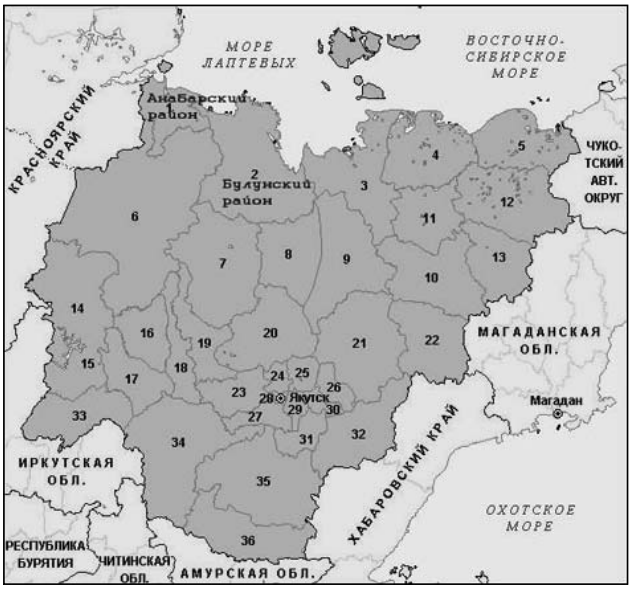


Рис. 2. Административная карта Якутии с обозначением места рождения и места настоящего проживания В. К. Семенниковой (Дьяконовой)

свою жизнь прожила на Крайнем Севере (рис. 2). По отцу и матери эвенкийка (малочисленная народность Севера). Образование начальное.

В 20 лет первый раз вышла замуж, взяла фамилию мужа — Семенникова. Первый муж был намного ее старше, прожили вместе около 30 лет. В первом браке в 21 год родила девочку, в 23 года произошел выкидыш, в 25 лет родила мальчика. Оба ребенка умерли в раннем возрасте от простудных заболеваний (девочка в 1 год, мальчик в 2 года). В 52 года вышла второй раз замуж за мужчину младше на 27 лет, прожили вместе около 40 лет, второй муж умер 25 лет назад. Вместе воспитали троих приемных дочерей, которых удочерили в позднем возрасте. От второго брака детей не было. Возраст начала и окончания менструального цикла не помнит.

Началом трудовой деятельности считает работу в возрасте 8 лет. На протяжении практически всего этого периода, до 70 лет, работала в оленеводческом хозяйстве оленеводом, пастухом, охотником, занималась работой, требующей больших физических усилий. После 70 лет перешла на более легкий труд — чум-работницей. Прекратила работать в 90 лет.

До 100 лет занималась приготовлением пищи для семьи, до 110 лет занималась уборкой в комнате, до 116 лет мыла посуду, шила из меха и вышивала бисером. В период обследования (апрель 2007 г.) самостоятельно одевалась, умывалась. При собеседовании в сентябре 2007 г. обслуживать могла себя частично, передвигалась по дому с помощью родственников.

Живет в частном частично благоустроенном деревянном доме. Выделена отдельная комната. Вместе с ней проживает ее приемная дочь 59 лет и 17-летний внук.

Отличается хорошей памятью, до сих пор помнит самые незначительные ситуации в своей жизни. Четкая, ясная, громкая речь. Следит за временем: каждое утро отрывает листок календаря. Интересуется событиями, происходящими в мире и в республике: практически постоянно включен телевизор. До 115 лет принимала участие в республиканских и районных выставках по шитью из меха. Общительна, оптимистична, адекватна.

Варвара Константиновна — ветеран тыла и труда, Почетный гражданин Анабарского района. Жители района считают ее Учителем учителей кочевого образа жизни, хозяйкой Урасы XX века, хозяйкой Анабарской тундры.

Варвара Константиновна философски подходит к своему долголетию, гордится им. Отмечает, что никогда не задумывалась о своем возрасте. До 90 лет, пока не была обнаружена метрика, не знала о своем истинном возрасте, всю жизнь считала себя моложе на 15 лет. Приводим некоторые ее ответы на вопросы: «Я чувствую, что моя жизнь имеет смысл, испытываю удовольствие от того, что делаю, от общения с другими. Удовлетворена тем, как обернулась жизнь». Через 5 мес после клинического обследования, в период ухудшения состояния здоровья настроение изменилось: «Устала жить», «Хочу скорее умереть. Какой толк от меня? Хоть я и старая, но ум у меня до сих пор ясный».

Факторами, способствующими долголетию, Варвара Константиновна считает наследственность, здоровый образ жизни, физический труд.

Питание. Характер питания смешанный. Ежедневный рацион супердолгожительницы и в настоящее время, и в течение всей жизни состоит из свежей и соленой рыбы, вареного оленьего мяса, чая с молоком, варенья, хлеба, сахара. До пенсионного возраста питалась 3 раза в день большими порциями, предпочитая жирную пищу, в настоящее время питается 4 раза в день небольшими порциями. Аппетит сохранен. Отмечается возрастное ограничение питания, уменьшение его энергоемкости за счет снижения употребления жиров, белков.

Анамнез жизни. В течение жизни редко болела, в основном простудными заболеваниями. При анализе амбулаторной карты В. К. Семенниковой отмечается ее редкое обращение за медицинской помощью: апрель 2001 г. — вызов на дом по поводу ОРВИ; октябрь 2003 г. — активный осмотр

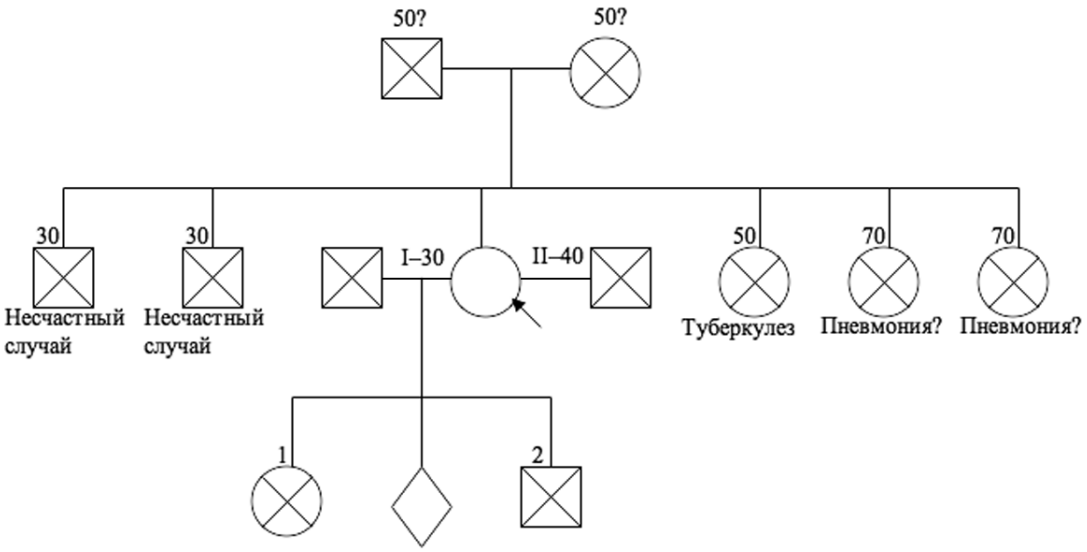


Рис. 3. Родословная В. К. Семенниковой (Дьяконовой)

участкового терапевта на дому; январь 2006 г. — активный осмотр на дому. Жалоб при осмотрах не предъявляет. АД фиксировалось на цифрах от 120/80 до 140/80 мм рт. ст. С мая 2006 г. появляются жалобы на слабость, головные боли, в феврале 2007 г. — жалобы на боли в желудке, изжогу, насморк, головную боль, затем в марте — жалобы на боли в суставах, спине, головные боли, кашель, в мае — жалобы на кашель, боли в области эпигастрия, изжогу. Врач отмечает выраженное снижение слуха, затрудняющее контакт. Летом 2007 г. съездила в тундру к младшей приемной дочери, полюбоваться на родные места. Однако эта поездка негативно повлияла на состояние здоровья: в августе Варвара Константиновна была госпитализирована в стационар по поводу двусторонней нижнедолевой пневмонии. Повышенные цифры АД стали регистрироваться в возрасте 110 лет, максимальные цифры 150–160/90 мм рт. ст.; периодически принимает гипотензивные препараты. В 60 лет стали беспокоить боли в суставах кистей рук, коленных суставах и позвоночнике. В пенсионном возрасте была травма глаза.

В прошлом выкуривала до 10 папирос в день. Начала курить в 20 лет, бросила в 100 лет. Алкоголь употребляла умеренно, в последний год практически не употребляет.

Генеалогический анамнез. Отец был оленеводом, охотником, умер, по данным первого опроса, в 60 лет, по данным второго — в 50 лет, причина неизвестна; мать работала чум-работницей, умерла, по данным первого опроса, в 40 лет, по данным второго — в 50 лет, причина неизвестна (рис. 3).

В семье родителей было шестеро детей. Обследуемая родилась третья по счету после двух старших братьев и первой из четырех сестер. Старшие братья погибли в молодом возрасте (1-й до 30 лет, 2-й — после 30 лет), оба при несчастном случае. Четвертая по рождению сестра умерла от туберкулеза. Младшие по рождению сестры умерли, со слов долгожительницы, после простуды. На уточняющие вопросы ответить не смогла.

Со слов долгожительницы, никто из родственников не страдал сердечно-сосудистыми заболеваниями, АГ, сахарным диабетом, онкологическими новообразованиями. Среди родственников долгожителей не помнит.

Данные клинического осмотра. Жалобы на момент осмотра (март 2007 г.): сухость во рту, головная боль, снижение слуха, остроты зрения, зябкость в конечностях, боли в крупных и мелких суставах, запоры и общая слабость. Жалоб со стороны органов дыхания, пищеварения и мочевыделительной системы не предъявляла. В анамнезе: хронический бронхит, гастрит, в августе 2007 г. — внебольничная двусторонняя нижнедолевая пневмония, дыхательная недостаточность II степени.

Объективно: общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Слышит только громкую речь около уха. Телосложение правильное, питание пониженное. Рост — 140 см, вес — 36 кг, окружность талии — 67 см, окружность бедер — 79 см. Индекс массы тела равен 18,4, что свидетельствует о дефиците веса.

Кожные покровы сухие, морщинистые, пониженного тургора. Цвет кожи и видимых слизистых

оболочек обычной окраски. Лимфатические узлы не увеличены. В легких дыхание жесткое, сухие хрипы. Частота дыхательных движений — 16 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные. ЧСС — 72 уд/мин. Средний показатель артериального давления (при трехкратном измерении с интервалом 5 мин) — 160/73 мм рт. ст.

Язык сухой, обложен у корня. При пальпации живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена, по краю реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Склонность к запорам, стул через 3 дня. Периферических отеков нет.

Данные ЭКГ: P — 0,12–0,14", PQ — 0,24", QRS — 0,10", QT — 0,44". Электрическая ось направлена влево. Ритм синусовый. Низковольтажная ЭКГ. Систолическая перегрузка левого предсердия. AV-блокада I степени. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Синдром удлиненного QT.

Исследование крови было проведено в лаборатории, имеющей внутренний и внешний контроль качества исследований. Некоторые результаты исследования: общий белок — 63 г/л, альбумин — 38 г/л, мочевая кислота — 262 ммоль/л, мочевина — 9,2 ммоль/л (↑), креатинин — 88,0 мкмоль/л, холестерин общий — 5,6 ммоль/л, триглицериды — 0,97 ммоль/л, β-липопротеид — 45,0 ед, кальций — 2,01 ммоль/л, фосфор — 1,13 ммоль/л, АЛТ — 5,1 ед/л, АСТ — 26,3 ед/л, щелочная фосфатаза — 679,2 ед/л, глюкоза — 4,9 ммоль/л.

Диагноз: артериальная гипертензия II стадии, риск сердечно-сосудистых осложнений III (высокий риск). Атеросклеротический кардиосклероз. Недостаточность кровообращения IIA (СН II ФК по NYHA). Хронический бронхит вне обострения. Пневмосклероз. Дисциркуляторная энцефалопатия II степени. Хронический гастрит. Деформирующий остеоартроз крупных суставов и кистей рук, деформирующий спондилез. Функциональная недостаточность суставов II степени. Смешанная тугоухость IV степени. Афакия правого глаза.

Таким образом, при физикальном и инструментальном обследовании супердолгожительницы зафиксированы: астенический тип телосложения, пониженный индекс массы тела, отсутствие абдоминального ожирения; изменения со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной, костно-мышечной систем. Основные биохимические показатели крови зарегистрированы в пределах нормы. На протяжении жизни долгожительница практически не болела серьезными заболеваниями. Изменения со стороны органов и систем появились в позднем возрасте.

Варвара Константиновна дожила до столь преклонного возраста вопреки сложившимся образу жизни и качеству жизни, но благодаря своему характеру, хорошему здоровью и уникальной адаптивности к экстремальным условиям.

Заключение

Якутия является средоточием одной из самых жизнестойких и адаптированных к экстремальным условиям долгожительской популяции. Феномен якутского долгожительства является результатом взаимодействия комплекса факторов: чрезвычайно высокой степени адаптации человека к экстремальным условиям, уникального генофонда, самобытной культуры и традиционного уклада жизни.

Северные коренные народности, живущие в суровых природно-климатических условиях, существенно отличаются по образу жизни, питанию, социально-этнографическим характеристикам. Для их традиционной этнической культуры характерно почитание старших, долгожителей, сохранение социальной роли пожилых в семье, высокая мера включения стариков в дела семьи, населенного пункта. Много осуществляется в республике и на государственном уровне для поддержки и почитания долгожительства. Так, в целях государственной поддержки и пропаганды здорового образа жизни, преемственности духовно-нравственных ценностей народа, отдавая дань уважения долгожителям республики, Указом Президента Республики Саха (Якутия) от 3 июля 2003 г. № 1064 был учрежден Почетный знак долгожителя Республики Саха (Якутия) «Уйэ саас» с вручением единовременного денежного вознаграждения в размере 100 тысяч рублей. Знаком отмечаются жители республики, достигшие возраста 100 лет.

Долгожителям Якутии посвящаются научные исследования, в том числе об особенностях состояния их здоровья [1, 5–7, 10–12]. Однако следует заметить, что сведений о результатах исследований очень мало, особенно по малочисленным коренным народностям Севера, и до настоящего времени мы не располагаем достаточным количеством информации, при котором возможно осуществить статистическую обработку и научный анализ для того, чтобы объяснить с полной ответственностью феномен якутского долгожительства.

9 марта 2008 г. В. К. Семенникова (Дьяконова) скончалась в возрасте 117 лет и 10 мес (примеч. ред.).

Литература

1. *Бердышев Г. Д.* Проблема долголетия в Сибири и на Дальнем Востоке. Новосибирск, 1963.

2. *Бердышев Г. Д.* Эколого-генетические факторы старения и долголетия. Л., 1968.

3. *Возрастно-половой* состав населения Республики Саха (Якутия). Итоги Всерос. переписи населения 2002 г.: Стат. сб. Т. 3. / Комстат РС (Я). Якутск, 2004.

4. *Долгожительство* в Якутии: подходы и перспективы исследования / Комитет по делам семьи и детства при Президенте Республики Саха (Якутия) / Под общ. ред. В. И. Кириллиной. Якутск: Офсет, 2005.

5. *Кириллина В. И., Прокопьева Ю. Н.* Долгожители Якутии. Якутск, 1999.

6. *Львов Л. А.* Образ жизни и долголетие в Якутии. Якутск, 1974.

7. *Неустроева В. Н., Татаринова О. В., Кривошапкина З. Н., Кылбанова Е. С.* Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний среди лиц пожилого и старческого возраста г. Якутска // 1-й Съезд терапевтов Сибири и Дальнего Востока: Сб. тез. докл. г. Новосибирск, декабрь 2005 г. Новосибирск, 2005. С. 499–500.

8. *Никитин Ю. П., Татаринова О. В., Черных Н. И.* Долгожительство в Сибири и на Дальнем Востоке: демографические и клинические аспекты. Новосибирск: Нонпарель, 1999.

9. *Феномен* долгожительства / Под ред. В. И. Козлова. М.: Мысль, 1982.

10. *Efremova A. I., Tatarinova O. V., Kylbanova E. S.* et al. Prevalence of cerebrovascular diseases among elderly adults and old-timers of Yakutsk city // Успехи геронтол. 2007. Т. 20. № 3. С. 233.

11. *Obutova S. V., Logvinenko N. I., Tatarinova O. V.* et al. Prevalence of chronic obstructive disease of lungs in the elderly and old-timers of Yakutsk city // Успехи геронтол. 2007. Т. 20. № 3. С. 153.

12. *Sozonova K. K., Neustroeva V. N., Kylbanova E. S., Tatarinova O. V.* Prevalence of some components of a metabolic syndrome among persons of elderly population of Yakutsk // Успехи геронтол. Т. 20. № 3. С. 184.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 2. P. 198–203

O. V. Tatarinova[1], E. S. Kylbanova[1], V. N. Neustroeva[1], A. N. Semenova[2], Yu. P. Nikitin[3]

PHENOMENON OF SUPERCENTENARIAN IN YAKUTIA

[1]Yakutsk Scientific Centre, Siberian Brunch, RAMS, 4 Sergelyahskoe sh., Yakutsk 677000, Russia; e-mail: tov3568@mail.ru; [2] Hospital № 3 of Health Care Ministry of Sakha Republic (Yakutia), Geriatric Centre, Yakutsk, Russia; [3] Research Institute of Therapy, Siberian Brunch, RAMS, 75/1 ul. B. Bogatkova, Novosibirsk, Russia

According to preliminary data of UNESCO the oldest inhabitant of a planet now lives in the Republic Sakha (Yakutia). The article presents some results of the examination of a 117-years long-liver Semennikova (Djakonova) Varvara Konstantinovna. The age of the supercentenarian is certified by the record in the metric book of Yakutsk Spiritual Consistory for the Bulunskiy Spasskiy Church. The standard methods and unified criteria of estimation applied in epidemiological researches and at examination of elderly contingent were used. The health state, lifestyle and quality of life of the supercentenarian have been studied. During physical and instrumental examination of the centenarian the following data have been obtained: asthenic type of the constitution, the lowered index of body weight; the pathology of organism's functional systems (cardiovascular, respiratory, osteomuscular), appeared in senior age. The basic biochemical parameters of the blood are registered within the limits of the norm. The centenarian almost has not suffered from serious diseases. She does not remember long-livers among her relatives. The phenomenon of supercentenarian in Yakutia is the unique example of the extremely high level of adaptation to the extreme climate with prevailing clinically slightly expressed form.

Key words: *gerontology, longevity, supercentenarian, Yakutia*

© Коллектив авторов, 2008
УДК 612.015.32-053

Успехи геронтол. 2008. Т. 21.№ 2. С. 204–211

Д. А. Васильев, Т. Е. Порошина, И. Г. Коваленко, М. П. Бояркина, А. В. Котов, Л. М. Берштейн

ДВОЙСТВЕННАЯ (ДЖОКЕРНАЯ) ФУНКЦИЯ ГЛЮКОЗЫ: ИЗУЧЕНИЕ СВЯЗИ С ВОЗРАСТОМ И НАРУШЕНИЯМИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА*

ФГУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова Росздравмедтехнологий», 197758 Санкт-Петербург, п. Песочный-2, ул. Ленинградская, 68; e-mail: DVasilyev@hotmail.com

Изучено соотношение между продукцией углевод-индуцированных активных форм кислорода (АФК), которые способны повреждать ДНК, то есть обладают генотоксическим свойством, и секрецией инсулина (эндокринное или гормональное свойства) у здоровых женщин разного возраста (до и после 45 лет по 25 и 14 женщин, соответственно). Их сравнивали с группой женщин, у которых было впервые выявлено нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) или скрытый сахарный диабет (СД) II типа (*n*=17, средний возраст 57,3±2,7 года). По полученным данным, в старшей возрастной группе, и особенно в группе НТГ, по сравнению с младшей, преобладало гормональное действие глюкозы. У обследуемых до 45 лет отмечалось относительное преобладание продукции АФК, которое выявлялось, преимущественно, у курящих женщин. При сопоставлении генотоксических и эндокринных свойств выявлено преобладание глюкозиндуцированной генотоксичности (ГИГТ) в группе с НТГ, по сравнению с группой женщин после 45 лет (*p*<0,05). В то же время, различий между здоровыми по преобладанию ГИГТ не выявлено. Таким образом, генотоксическое действие глюкозы в исследованных возрастных границах не увеличивается, но оно становится более выраженным (частым) при НТГ. Возможно, что высокая частота генотоксического свойства в группе с НТГ отражает уровень окислительных повреждений и/или предрасположенность к осложнениям, свойственным СД II типа. Оценка двойственной (джокерной) функции глюкозы и, в частности, преобладания генотоксического действия глюкозы над гормональным, поможет в поиске методов коррекции применительно к каждому отдельному обследуемому.

Ключевые слова: активные формы кислорода, глюкоза, инсулин, возраст, двойственность свойств, генотоксичность

В настоящее время можно говорить о постоянном углеводном пищевом «давлении», оказывающем влияние на все большую часть населения. Известно, что не только гипергликемия вследствие сахарного диабета (СД), но и постпрандиальная (постпищевая) гликемия у здоровых людей может играть важную роль в формировании условий для развития неинфекционных заболеваний человека [10, 35]. Этому способствует избыточное потребление углеводистой и жирной пищи, а также относительное снижение потребления белков. По данным ВОЗ (2002), предполагается, что к 2025 г. число больных СД может удвоиться. В то же время, число больных с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ), или предиабетом, еще выше [3, 18]. Кроме того, у немалого числа людей латентное и явное нарушение углеводного обмена развивается на фоне предшествующих эндокринно-обменных сдвигов (в частности, ожирения).

Не следует также забывать, что глюкоза является базовым компонентом внутренней среды организма и обладает важными метаболическими и эндокринными функциями, проявляющимися в способности стимулировать секрецию инсулина, то есть оказывать эндокринное действие. С другой стороны, накапливается все больше данных о том, что реактивная (в том числе, постпрандиальная) гипергликемия способна индуцировать образование активных форм кислорода (АФК) и создавать условия для усиления повреждения ДНК [13, 14, 16, 21, 22, 29]. Тем самым, глюкозе приписывается участие в создании условий для генотоксического или прогенотоксического стресса. «Преобладание» одного из названных свойств над другим, а именно (про)генотоксического или гормонального, предложено рассматривать как проявление джокерной (двойственной) функции глюкозы (ДФГ) [1, 2, 8, 9].

Несмотря на уже имеющиеся сведения, есть неясность относительно соотношения «эндокринного» и «генотоксического» действия глюкозы в различных возрастных группах, что до настоящего времени не исследовалось.

* Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 07-04-00732-а.

Материалы и методы

В данном исследовании впервые у здоровых женщин моложе и старше 45 лет сопоставлены эндокринная (секреция инсулина) и генотоксическая функции глюкозы (индукция АФК). Для этого проведено лабораторное обследование (на основе стандартной пробы на толерантность к глюкозе) 39 здоровых женщин: 1-я группа — от 20 до 45 лет с регулярным менструальным циклом (n=25); 2-я группа — от 46 до 75 лет, находящихся в менопаузе (n=14), а также пациенток с впервые выявленной НТГ или скрытым СД, в основном старше 45 лет (n=17). Частота курения среди обследованных составила 36; 14 и 12 % в названных группах, соответственно. Никто из них не страдал онкологическими и серьезными патологическими заболеваниями и не принимал каких-либо антиоксидантов и витаминов на протяжении предшествующих 3 мес. Обследование начиналось в 9.00–9.30 утра после 10–12-часового ночного голодания.

Пероральный тест толерантности к глюкозе. Всем обследуемым предлагалось в течение 5 мин выпить 250 мл воды, содержащей глюкозу из расчета 40 г/м^2 поверхности тела. Кровь для исследования брали из локтевой вены в пробирки, содержащие этилендиамин тетраацетат (ЭДТА), в момент теста (только с целью определения глюкозы), через 60 и 120 мин. Кровь, предназначенную для выделения мононуклеаров и гормонально-биохимических исследований, собирали в различные пробирки; в последнем случае кровь центрифугировали для отделения плазмы при 2000 об/мин в течение 10 мин. Образцы плазмы, в которых определяли содержание глюкозы и липидов, сохраняли при +4 °С не более 24 ч, а для оценки других параметров — инсулин, лептин, фактор некроза опухоли-альфа (ФНО), карбонилированные белки (КБ), малоновый диальдегид (МДА) — плазму замораживали и сохраняли вплоть до определения при –20 °С.

Выделение мононуклеаров. Венозную кровь выдерживали 30–40 мин при 37 °С, затем наслаивали 2 мл на фиколл-верографин (с плотностью 1,077 г/мл) и подвергали низкоскоростному центрифугированию при 20 °С. Отбирали слой, содержащий мононуклеары, и дважды отмывали клетки физиологическим раствором, забуференным фосфатом (ФФР, *pH* 7,4). Мононуклеары сохраняли при +4 °С и использовали для дальнейшего анализа в тот же день.

Оценка образования активных форм кислорода (АФК) в мононуклеарах крови. Измерения проводились на люминометре-VV (Санкт-Петербургский государственный университет) при комнатной температуре и в затемненном помещении. Мононуклеары (2×10^5 клеток в 1 мл ФФР) вносили в кювету, содержащую люминол (50 мкл, конечная концентрация $2{,}5\times10^5$ М). Образование АФК индуцировали частицами латекса с размером 1,5 мкм, «Sigma» (20 мкл, конечная концентрация 7×10^9 частиц/мл). Хемолюминесценцию регистрировали непосредственно после добавления реагентов (точка 1) и на 15-й минуте в соответствии с рекомендациями P. Dandona и соавт. [17] и R. S. Jayshree и соавт. [23]. Соответственно, рассчитывали коэффициенты хемолюминесценции 15/1 (К15) для каждой точки, а также коэффициент А (отношение коэффициентов К15 в пробах, отобранных на 120-й и 0-й минутах теста на толерантность к глюкозе). Более чем двукратное повышение генерации АФК к 120-й минуте теста (то есть коэффициента А) считали проявлением глюкозиндуцированной генотоксичности (ГИГТ) [2, 8, 9].

Гормонально-метаболические исследования. Глюкозу в плазме крови определяли энзимоколориметрическим методом наборами фирмы «Импакт» (Москва). Содержание в плазме суммарных (β и пре-β-липопротеидов) оценивали по М. Ледвиной [5], холестерин и триглицериды — энзимоколориметрически («Ольвекс», Санкт-Петербург), малоновый диальдегид — в реакции с тиобарбитуровой кислотой [31], карбонилированные белки — в реакции с 2,4-динитрофенилгидразином по R. L. Levine и соавт. [25]. Инсулин крови определялся иммуноферментным методом наборами Diagnostic Systems Laboratories, Inc. (США), лептин и ФНО — с помощью наборов, соответственно, DRG Instruments GmbH (Германия) и «ВекторБест» (Новосибирск). На основе полученных данных рассчитывали коэффициент И (отношение содержания инсулина на 120-й и 0-й минутах), отражающий гормональное действие глюкозы. Пятикратное и более увеличение коэффициента И считали проявлением реактивной инсулинемии. Как следствие, был введен коэффициент К (А/И), отражающий соотношение генотоксического и гормонального свойств у обследуемого. Медиана этого коэффициента равнялась, по нашим данным, 0,5. Соответственно, при коэффициенте К>0,5 следует говорить о преобладании генотоксического действия глюкозы над гормональным. Кроме того, рассчитывали индекс инсулинорезистентности (HOMA-R) по D. R. Matthews и соавт. [27] и индекс массы тела (ИМТ) — как отношение массы тела (в килограммах) к росту (в метрах), возведенному в квадрат.

Кроме того, оценивался генотоксический «статус» путем определения одиночных клеток, или «комет» (comet assay, или the single cell gel electrophoresis assay), в модификации, пригодной для изолированных клеток — мононуклеаров [28]. Этот метод показывал степень повреждения ДНК в мононуклеарах периферической крови путем регистрации флюоресцентного свечения «хвостов комет» поврежденных клеток, их длины и частоты выявления. Дополнительно измеряли длину «комет» в мононуклеарах после нагрузки *in vitro* с H_2O_2, что выявляло скрытые повреждения ДНК [38].

Результаты работы подвергали статистической обработке с использованием программы «Statistica for Windows» (версия 5.0), рассчитывая коэффициенты Стьюдента (t) и Манна–Уитни (U). При оценке значимости различия частот наблюдений по четырехпольной таблице использовали χ^2-критерий Пирсона [7]. Результаты в тексте и таблицах представлены как среднее значение±ошибка среднего.

Результаты исследования

Основная характеристика обследуемых групп представлена в табл. 1. Выявлено, что во 2-й группе, по сравнению с 1-й, был достоверно выше уро-

Таблица 1

Основные показатели (гликемия, липидемия, инсулинемия и глюкозиндуцированное образование АФК) у обследованных групп

Показатели	1-я группа, *n*=25	2-я группа, *n*=14	НТГ, *n*=17
Возраст, лет	29,6±1,23	52,5±1,08[1)*, 3)*]	57,3±2,73[1)*, 3)*]
ИМТ	24,7±0,97	28,9±1,08[3)*]	33,7±1,47[1)*, 2)*, 3)*, 4)*]
Глюкоза в момент теста, моль/л	5,3±0,15	5,2±0,16	6,1±0,26[1)*, 2)*, 3)*]
Глюкоза на 60-й минуте, моль/л	6,8±0,29	7,6±0,47	11,6±0,90[1)*, 2)*, 3)*, 4)*]
Глюкоза на 120-й минуте, моль/л	5,0±0,21	5,8±0,32[1)*, 3)*]	8,1±0,47[1)*, 2)*, 3)*, 4)*]
Холестерин, моль/л	5,3±0,20	6,6±0,23[1)*, 3)*]	6,1±0,25[1)*, 3)*]
Триглицериды, моль/л	0,9±0,06	1,2±0,12	1,6±0,18[1)*, 3)*]
ЛП, усл. ед.	292±15,1	409±26,4[1)*, 3)*]	448±31,7[1)*, 3)*]
Коэффициент А, усл. ед.	1,8±0,28	1,6±0,58	1,6±0,23
Инсулин в момент теста, мкед/мл	8,3±1,35	10,9±1,30	15,2±2,40[1)*, 3)*]
Инсулин на 120-й минуте, мкед/мл	34,5±8,94	48,6±6,98[1)*]	136,5±47,56[1)*, 3)*]
Коэффициент И	6,3±2,24	5,7±1,35	21,7±12,05
Коэффициент К=А/И	1,1±0,32	0,7±0,49[1)*]	0,6±0,14
С-пептид в момент теста, пмоль/л	435±74,6	503±130,8	747±151,7
С-пептид на 120-й минуте, пмоль/л	941±227,5	1581±321,1	1896±368,6[1)*, 3)*]
HOMA-R	2,1±0,39	2,7±0,34	4,7±0,72[1)*, 2)*, 3)*, 4)*]

Примечание. Здесь и в табл. 2: [1)*] — уровень достоверности (p<0,05) по Манну–Уитни по сравнению с 1-й группой; [2)*] — уровень достоверности (p<0,05) по Манну–Уитни по сравнению со 2-й группой; [3)*] — уровень достоверности (p<0,05) по Стьюденту по сравнению с 1-й группой; [4)*] — уровень достоверности (p<0,05) по Стьюденту по сравнению со 2-й группой; ЛП — суммарные (β + пре-β) липопротеиды

вень глюкозы на 120-й минуте, а также уровень холестерина, суммарных липопротеидов и реактивной инсулинемии. Кроме того, несмотря на то, что обследуемые 2-й группы были практически здоровы, у них наблюдалась тенденция к повышенному ИМТ. В то же время, у обследуемых с впервые выявленной НТГ ИМТ был еще выше и существенно отличался от ИМТ у лиц 1-й и 2-й групп. В этой же группе, помимо увеличенного уровня глюкозы на 0-й, 60-й и 120-й минутах, были значительно увеличены содержание холестерина, суммарных липопротеидов, триглицеридов, инсулинемия (как натощак, так и через 120 мин), а также уровень С-пептида на 120-й минуте. Эти различия достигали статистической значимости по сравнению с 1-й группой, а со 2-й — имели характер тенденций. Не удивительно, что расчетный HOMA-R в группе с НТГ был достоверно выше, чем в группах здоровых женщин (см. табл. 1). Пятикратное и более увеличение глюкозиндуцированной инсулинемии к 120-й минуте наблюдалось у обследуемых 2-й группы чаще, чем 1-й (ρ<0,1), рис. 1. В группе с НТГ этот показатель был еще выше, чем в первых двух группах, и достигал достоверных статистических различий с каждой из них (ρ<0,01).

Глюкозиндуцированное образование АФК к 120-й минуте было значительно выше, чем в момент теста (рис. 2). В то же время, медианы значений АФК как натощак, так и через 120 мин теста существенно не отличались в анализированных группах. Не было получено различий в группах и при расчете коэффициента А, то есть соотношения показателей 120/0 мин (см. табл. 1). Однако, когда оценка результатов сводилась к установлению частоты ГИГТ (величина коэффициента А⩾2), то она была достоверно выше в группе с НТГ, по сравнению со 2-й группой (рис. 3). У людей 1-й группы частота ГИГТ была выше, чем во 2-й, но ниже, чем в группе с НТГ. Возможно, это обусловлено бóльшим процентом курильщиц среди обследованных женщин, у которых ГИГТ отмечалась в 40 % случаев, в то время как у некурящих — только в 14 %, то есть была сравнима со 2-й группой. В итоге, преобладание генотоксического действия глюкозы над гормональным (коэффициент К>0,5) оказалось более частым у обследуемых 1-й группы, по сравнению со 2-й группой. У пациенток с НТГ этот показатель занимал промежуточное положение (рис. 4), хотя средний уровень коэффициента К был равен тому показателю, который наблюдался во 2-й группе (см. табл. 1).

Кроме того, у обследуемых 2-й группы, по сравнению с 1-й, имелась тенденция к более низ-

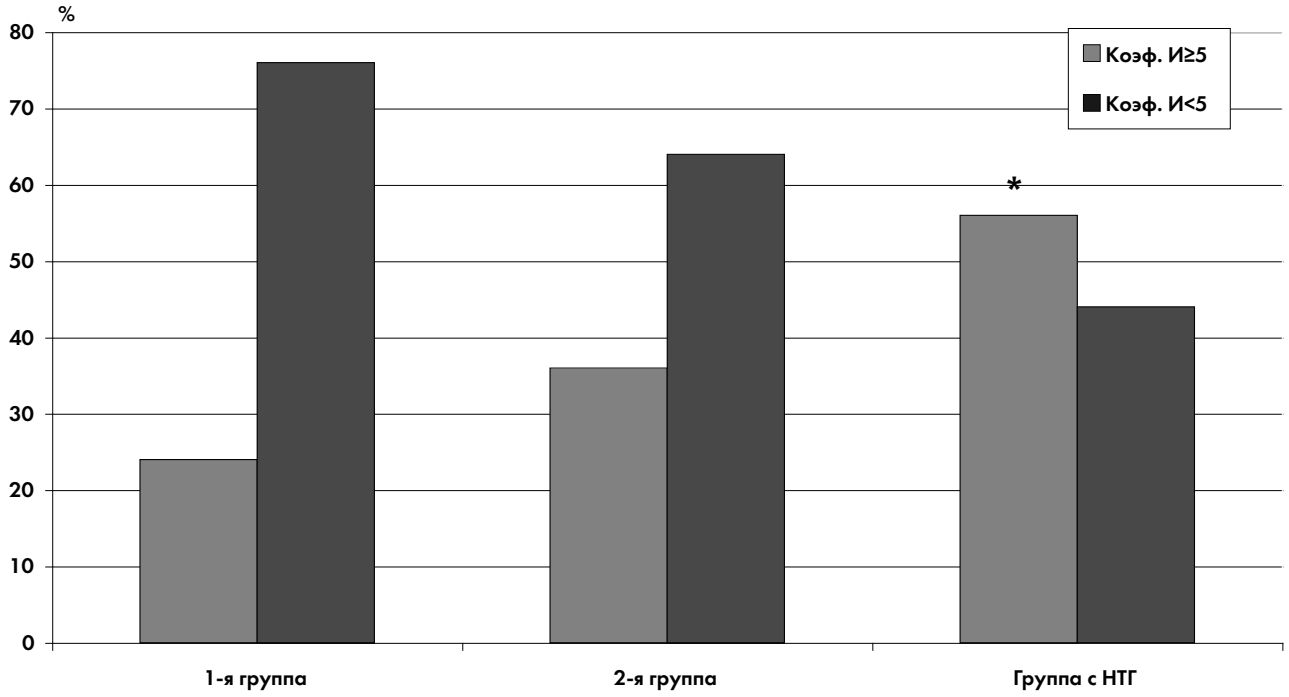


Рис. 1. Доля выраженной реактивной инсулинемии (5-кратного и более увеличения уровня инсулина к 120-й минуте теста — коэффициент И) в обследуемых группах
** различия достоверны по сравнению с 1-й и 2-й группами по χ^2-критерию Пирсона ($p<0,01$)*

ким уровням ФНО на 120-й минуте теста и к более высокому уровню лептина на 0-й и 120-й минутах теста. В группе с НТГ эти показатели были еще выше и некоторые из них (лептин в момент теста) достигали статистически значимого отличия, по сравнению с 1-й группой (табл. 2).

Что касается использованного подхода к оценке повреждений ДНК (% встречаемости и длина комет), то во 2-й группе эти показатели были в среднем, но не достоверно выше, чем в двух других группах. Однако при проведении *in vitro* нагрузки с H_2O_2 длина «комет» существенно не изменялась, а частота встречаемости «комет» возрастала в 1,5—2 раза в каждой группе (см. табл. 2). Это свидетельствует о сравнительной близости обследованных групп по данному критерию.

Не получено существенных различий между группами по уровню КБ и МДА, отражающих окислительное повреждение белков и липидов (см. табл. 2).

Таблица 2

Величины параметров, характеризующих жировой и белковый обмен, а также повреждение ДНК (comet assay) в анализируемых группах

Показатели	1-я группа, *n*=25	2-я группа, *n*=14	НТГ все, *n*=17
ФНО в момент теста, пг/мл	2,1±1,19	2,8±0,76	4,6±1,48
ФНО на 120-й минуте, пг/мл	2,7±0,84	1,6±0,44	3,9±1,14
Лептин в момент теста, нг/мл	13,6±4,06	17,9±4,99	24,3±6,97[1)*]
Лептин на 120-й минуте, нг/мл	9,0±3,09	17,1±2,67[3)*]	30,3±9,73
КБ, усл. ед.	325±25,8	284±34,8	356±27,3
МДА, нмоль/л	3,5±0,37	3,6±0,43	4,0±0,39
% комет (исходно)	14,8±11,89	23,2±10,99	14,1±9,97
Длина комет, мкм (исходно)	1,4±0,72	3,6±1,48	1,3±0,56
% комет в тесте с H_2O_2	22,4±8,98	36,6±12,04	29±9,46
Длина комет в тесте с H_2O_2, мкм	3,0±0,78	3,3±0,14	2,7±0,69

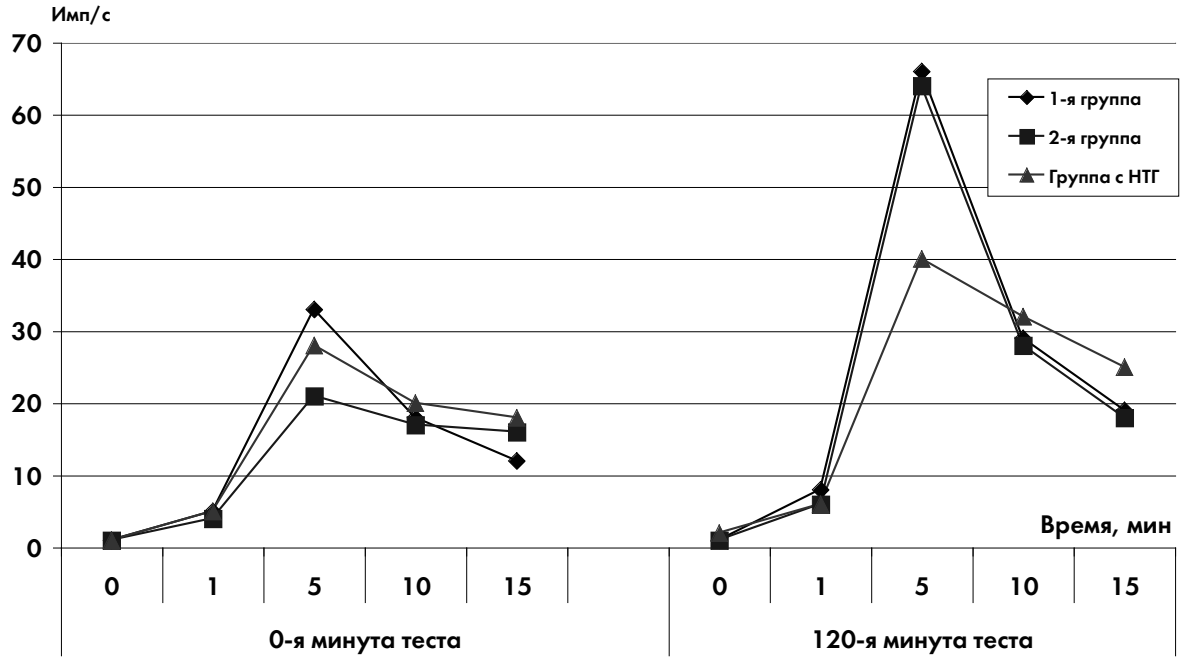


Рис. 2. Медианы уровней хемолюминесценции в мононуклеарах на 0-й и 120-й минутах теста на толерантность к глюкозе в обследуемых группах

Обсуждение

Считается закономерным, что с возрастом происходит набор массы тела вследствие многих факторов, в том числе малоподвижного образа жизни и снижения интенсивности обменных процессов. Как следствие, или параллельно с этим, с возрастом развиваются гиперлипидемия, инсулинорезистентность и, в части случаев, гипергликемия. Кроме того, происходит перераспределение отложения жира, который откладывается, преимущественно, в верхней части туловища. Все эти метаболические нарушения включены в понятие метаболический, или «X»-синдром [32, 33], или метаболическая иммунодепрессия [4]. Эти гормонально-метаболические нарушения предрасполагают к развитию не только основных неинфекционных заболеваний человека, ассоциированных с возрастной патологией (прежде всего, СД II типа, артериальной гипертензии, атеросклероза и др.), но и злокачественных новообразований (в частности, рака эндометрия и толстой кишки) [4, 32, 33]. В нашей работе подобные эндокринно-обменные отклонения имели место во 2-й группе здоровых женщин и были еще более выражены у обследованных в группе с НТГ. В то же время, именно возрастными изменениями объясняется наибольшая частота инсулинорезистентности или реактивной гиперинсулинемии после 45 лет и большой разброс уровней инсулина и коэффициента И, хотя, по некоторым данным, секреция инсулина с возрастом снижается, одним из объяснений чего может быть снижение гормонального (инсулининдуцирующего) действия глюкозы. Повышенным ИМТ в этих группах можно объяснить такие находки, как высокий уровень лептина крови.

В данной работе в качестве одного из маркеров генотоксического или прогенотоксического повреждения избраны АФК, или reactive oxygen species. Существенно, что АФК постоянно образуются в норме и при любых окислительных процессах, связанных с обменом липидов, белков и нуклеиновых кислот, и их образование лейкоцитами/мононуклеарами является, как полагают, ответом на увеличение окислительного повреждения [15, 16]. В свете этого активно развивается и находит поддержку свободнорадикальная теория старения, согласно которой в организме с возрастом накапливаются различные свободные радикалы и ослабевает система защиты от них. Это обнаружено при различных видах возрастассоциированной патологии — атеросклерозе, ИБС и т. д. [6, 24]. Подобного рода изменения находят при определении показателей окисления белков и углеводов, в частности КБ и advance glycation end products (AGE's) [20, 39]. Таким образом, косвенно можно предположить, что с возрастом усиливается генотоксическое действие глюкозы. В то же время, имеются работы [11], в которых показано, что уро-

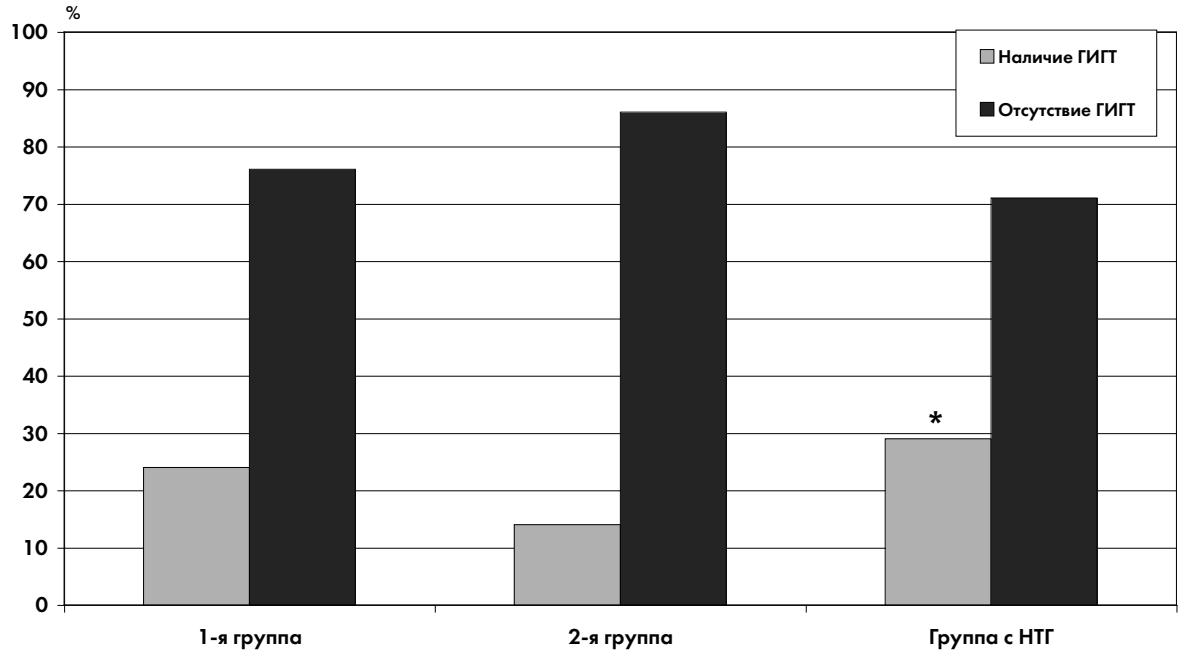


Рис. 3. Сопоставление частоты выявления (про)генотоксического действия глюкозы (стимуляция АФК в 2 раза и более к 120-й минуте теста, или ГИГТ (+)) в обследуемых группах
** различия достоверны по сравнению со 2-й группой по χ^2-критерию Пирсона ($p<0,05$)*

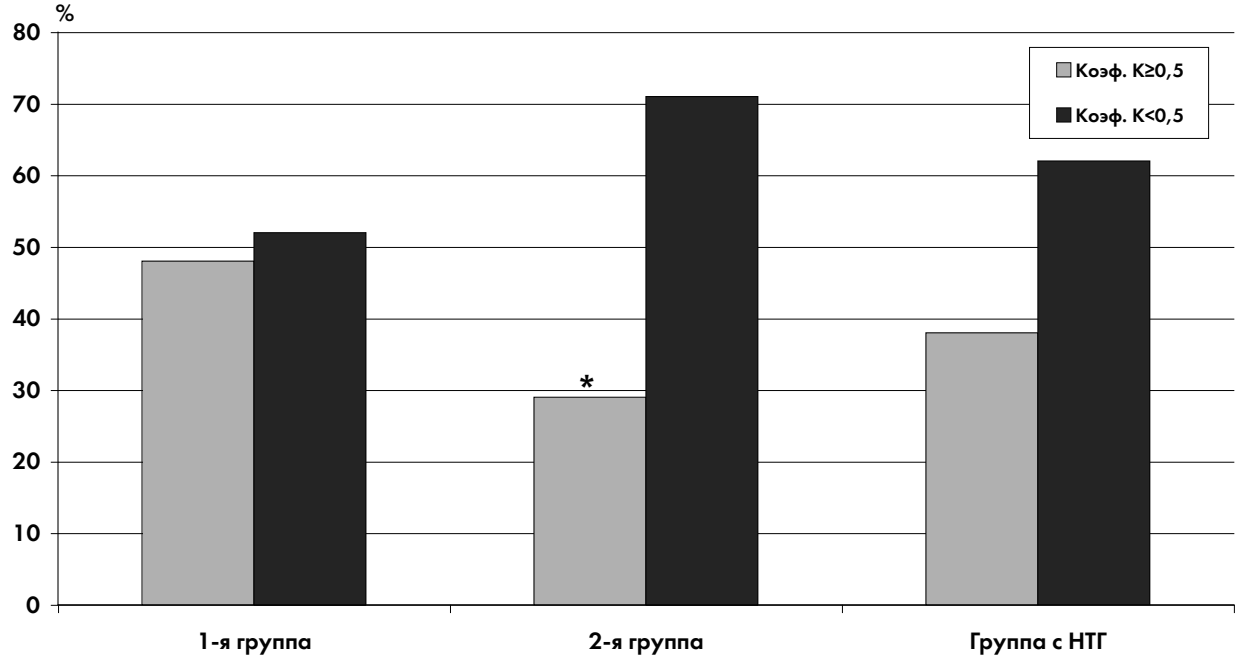


Рис. 4. Сопоставление частоты преобладания (про)генотоксического действия глюкозы над гормональным (коэффициент К) в обследуемых группах
** различия достоверны по сравнению с 1-й группой по χ^2-критерию Пирсона ($p<0,01$)*

вень АФК у людей старше 45 лет был ниже, то есть в этом случае можно прийти к выводу о возможности преобладания эндокринного действия глюкозы по мере старения. В нашей работе выявлено преобладание эндокринного действия глюкозы у обследуемых 2-й группы.

Стоит добавить, что повышенное образование АФК у больных СД приводит к оксидативному стрессу, вследствие которого развиваются различные осложнения СД (ретинопатия, нефропатия и т. д.) [12, 19, 37, 40]. Это подтверждено и на моделях СД II типа у грызунов [34, 36]. Поэтому

выявление в нашем исследовании преобладания ГИГТ в группе с НТГ может быть фактором неблагоприятного прогноза или высокого риска осложнений СД у этих пациенток. Кроме того, с одной стороны, имеются данные о том, что не только глюкоза сама по себе, но и продукты гликозилирования, например упоминавшиеся AGE's или их предшественник метилглиоксаль, могут инициировать образование АФК [26]. С другой стороны, выявлено, что АФК могут подавлять первую фазу глюкозиндуцируемой секреции инсулина, возможно частично за счет ингибирования активности глицеральдегид 3-фосфат дегидрогеназы [30]. В то же время, показано, что малые дозы инсулина способны снижать уровень АФК [14]. Этот эффект инсулина авторы объясняют его противовоспалительным действием и способностью подавлять окислительный и воспалительный стрессы при неинфекционных заболеваниях человека.

Выводы

Таким образом, с возрастом (по крайней мере, в пределах некоторых возрастных рамок) мы не обнаружили преобладания генотоксического действия глюкозы над гормональным. В то же время, «генотоксическое преобладание» было выявлено у больных с НТГ по сравнению со здоровыми женщинами аналогичного возраста. Обнаружено, что высокая частота генотоксического действия у женщин 1-й группы обусловлена, в определенной степени, курением обследованных. В то же время, во 2-й группе генотоксическое действие в большей степени отражает уровень окислительных повреждений (или окислительного стресса), ассоциированных с гипергликемией, и/или предрасположенность к осложнениям, свойственным, в частности, СД II типа. В итоге, определение соотношения образовавшихся АФК и секреции инсулина при проведении пробы на толерантность к глюкозе следует расценивать как метод оценки глюкозиндуцированных свойств (гормонального и/или генотоксического), который позволяет найти индивидуальный подход к каждому обследуемому. Есть основания надеяться, что в дальнейшем подобное подразделение сможет послужить критерием для поиска мер профилактики или коррекции выявленных нарушений как средства предупреждения некоторых хронических неинфекционных заболеваний. Сохраняется вероятность того, что обсуждаемые сдвиги характеризуются не только описанными закономерностями, но и совокупным влиянием внешних и эндогенных, в том числе генетических, факторов, и это предположение нуждается в дальнейшем исследовании.

Литература

1. *Берштейн Л. М.* Джокерная роль глюкозы в развитии основных неинфекционных заболеваний человека // Вестн. РАМН. 2005. № 2. С. 48–51.

2. *Берштейн Л. М., Васильев Д. А., Порошина Т. Е.* и др. Эндокринные и генотоксические функции глюкозы: потенциальная связь с двумя типами возрастной патологии человека // Мед. акад. журн. 2006. Т. 6. № 4. С. 80–87.

3. *Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. В.* Эндокринология. М.: Медицина, 2000.

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

5. *Ледвина М.* Определение β-липопротеидов сыворотки турбидиметрическим методом // Лаб. дело. 1960. № 3. С. 13–17.

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

7. *Юнкеров В. И., Григорьев С. Г.* Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. СПб.: ВмедА, 2002.

8. *Berstein L. M., Tsyrlina E. V., Vasilyev D. A.* et al. The phenomenon of the switching of estrogen effects and joker function of glucose: similarities and relation to age-associated pathology and approaches to correction // Ann N. Y. Acad. Sci. 2005. Vol. 1057. P. 235–246.

9. *Berstein L. M., Vasilyev D. A., Poroshina T. E., Kovalenko I. G.* Glucose-induced effects and joker function of glucose: endocrine or genotoxic prevalence? // Horm. metab. Res. 2006. Vol. 38. № 10. P. 650–655.

10. *Brand-Miller J. C.* Glycemic load and chronic disease // Nutr. Rev. 2003. Vol. 61. № 5, Pt2. P. S49–55.

11. *Bruce I. N., McNally J. A., Rea I. M., Bell A. L.* Age-related changes in non-receptor dependent generation of reactive oxygen species from phagocytes of healthy adults // Mech. Ageing Dev. 1997. Vol. 94. № 1–3. P. 135–144.

12. *Ceriello A.* Hyperglycaemia: the bridge between nonenzymatic glycation and oxidative stress in the pathogenesis of diabetic complications // Diabetes Nutr. metab. 1999. Vol. 12. P. 42–46.

13. *Ceriello A., Bortolotti N., Motz E.* et al. Meal-generated oxidative stress in type 2 diabetic patients // Diabetes Care. 1998. Vol. 21. № 9. P. 1529–1533.

14. *Dandona P., Aljada A., Mohanty P.* et al. Insulin inhibits intranuclear nuclear factor kappaB and stimulates IkappaB in mononuclear cells in obese subjects: evidence for an anti-inflammatory effect? // J. clin. Endocr. 2001. Vol. 86. № 7. P. 3257–3265.

15. *Dandona P., Mohanty P., Ghanim H.* et al. The suppressive effect of dietary restriction and weight loss in the obese on the generation of reactive oxygen species by leukocytes, lipid peroxidation, and protein carbonylation // J. clin. Endocr. 2001. Vol. 86. № 1. P. 355–362.

16. *Dandona P., Thusu K., Cook S.* et al. Oxidative damage to DNA in diabetes mellitus // Lancet. 1996. Vol. 347. № 8999. P. 444–445.

17. *Dandona P., Thusu K., Hafeez R.* et al. Effect of hydrocortisone on oxygen free radical generation by mononuclear cells // Metabolism. 1998. Vol. 47. № 7. P. 788–791.

18. *Facchini F. S., Hua N., Abbasi F., Reaven G. M.* Insulin resistance as a predictor of age-related diseases // J. clin. Endocr. 2001. Vol. 86. № 8. P. 3574–3578.

19. *Feng Y., Vom Hagen F., Lin J., Hammes H. P.* Incipient diabetic retinopathy-insights from an experimental model // Ophthalmologica. 2007. Vol. 221. № 4. P. 269–274.

20. Fujiwara Y. The mechanisms of aging and perspective for elimination of deleterious effects // Nippon Ronen Igakkai Zasshi. 1996. Vol. 33. № 7. P. 499–502.

21. Ghanim H., Mohanty P., Pathak R. et al. Orange juice or fructose intake does not induce oxidative and inflammatory response // Diabetes Care. 2007. Vol. 30. № 6. P. 1406–1411.

22. Hiramatsu K., Arimori S. Increased superoxide production by mononuclear cells of patients with hypertriglyceridemia and diabetes // Diabetes. 1988. Vol. 37. № 6. P. 832–837.

23. Jayshree R. S., Ganguli N. K., Dubey M. L. et al. Generation of reactive oxygen species by blood monocytes during acute Plasmodium knowlesi infection in rhesus monkeys // APMIS. 1993. Vol. 101. № 10. P. 762–766.

24. Kukovetz E. M., Bratschitsch G., Hofer H. P. et al. Influence of age on the release of reactive oxygen species by phagocytes as measured by a whole blood chemiluminescence assay // Free Radic. Biol. Med. 1997. Vol. 22. № 3. P. 433–438.

25. Levine R. L., Garland C. N., Oliver C. N. Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins // Methods Enzymol. 1990. Vol. 186. P. 464–478.

26. Li S. Y., Sigmon V. K., Babcock S. A., Ren J. Advanced glycation endproduct induces ROS accumulation, apoptosis, MAP kinase activation and nuclear O-GlcNAcylation in human cardiac myocytes // Life Sci. 2007. Vol. 80. № 11. P. 1051–1056.

27. Matthews D. R., Hosker J. P., Rudenski A. S. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man // Diabetologia. 1985. Vol. 28. P. 412–419.

28. McKelvey-Martin V. J., Green M. H., Schmezer P. et al. The single cell gel electrophoresis assay (comet assay): a European review // Mutat Res. 1993. Vol. 288. № 1. P. 47–63.

29. Mohanty P., Hamouda W., Garg R. et al. Glucose challenge stimulates reactive oxygen species (ROS) generation by leucocytes // J. clin. Endocr. 2000. Vol. 85. № 8. P. 2970–2973.

30. Nishikawa T., Araki E. Impact of mitochondrial ROS production in the pathogenesis of diabetes mellitus and its complications // Antioxid Redox Signal. 2007. Vol. 9. № 3. P. 343–353.

31. Okhawa H., Ohishi N., Yagi K. Reaction of lipid peroxides with thiobarbituric acid // J. Lipid Res. 1978. Vol. 19. P. 1053–1057.

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

33. Reaven G. M. Pathophysiology of insulin resistance in human disease // Physiol. Rev. 1995. Vol. 75. № 3. P. 473–486.

34. San Martin A., Du P., Dikalova A. et al. Reactive oxygen species-selective regulation of aortic inflammatory gene expression in Type 2 diabetes // Amer. J. physiol. Heart Circ Physiol. 2007. Vol. 292. № 5. P. H2073–2082.

35. Saydah S. H., Platz E. A., Rifai N. et al. Association of markers of insulin and glucose control with subsequent colorectal cancer risk // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2003. Vol. 12. № 5. P. 412–418.

36. Suzaki Y., Ozawa Y., Kobori H. Intrarenal Oxidative Stress and Augmented Angiotensinogen are Precedent to Renal Injury in Zucker Diabetic Fatty Rats // J. biol. Sci. 2007. Vol. 3. № 1. P. 40–46.

37. Tan A. L., Forbes J. M., Cooper M. E. AGE, RAGE, and ROS in diabetic nephropathy // Sem. Nephrol. 2007. Vol. 27. № 2. P. 130–143.

38. Visvardis E. E., Tassiou A. M., Piperakis S. M. Study of DNA damage induction and repair capacity of fresh and cryopreserved lymphocytes exposed to H_2O_2 and γ-irradiation with the alkaline comet assay // Mutat. Res. 1997. Vol. 383. P. 71–80.

39. Wautier J. L., Schmidt A. M. Protein glycation: a firm link to endothelial cell dysfunction // Circulat. Res. 2004. Vol. 95. № 3. P. 233–238.

40. Yamato M., Matsumoto S., Ura K. et al. Are free radical reactions increased in the diabetic eye? // Antioxid Redox Signal. 2007. Vol. 9. № 3. P. 367–373.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 2. P. 204–211

D. A. Vasilyev, T. E. Poroshina, I. G. Kovalenko, M. P. Boyarkina, A. V. Kotov, L. M. Berstein

THE DUAL (JOKER) FUNCTION OF GLUCOSE AND ITS ASSOCIATION WITH AGING AND GLUCOSE INTOLERANCE

Laboratory of Oncoendocrinology, Prof. N. N. Petrov Research Institute of Oncology, 68 Leningradskaya ul., Pesochny-2, St. Petersburg 197758, Russia; e-mail: DVasilyev@hotmail.com

Relation was studied between generation of glucose-induced reactive oxygen species (ROS), which appear to be related to DNA damage (genotoxic effect, G), and insulin secretion (endocrine or hormonal effect, H) in women of different ages (one group under 45 and the other one over 45; *n*=25 and *n*=14, respectively). The healthy women in those two groups were compared with patients in whom we had found an impaired glucose tolerance (IGT) or type 2 diabetes mellitus (DM) (*n*=17, mean age 57,3±2,7). The hormonal effect of glucose was more pronounced in the senior group, and especially in group with IGT, if compared with the younger group. Genotoxic effect of glucose was discovered more frequently in the younger group, mainly in smoking women. Comparison of G/H effects showed that the evaluation of glucose-induced genotoxity (GIGT) was more frequent in the IGT group than in the senior group ($p<0,05$). No difference was detected in the GIGT frequency values in the two healthy groups. It may therefore be concluded that GIGT did not increase within the ambit of ageing studied in this work, while it increased in the IGT group. It is possible that the high frequency of the G effect in the IGT group could be a marker of oxidative stress and/or predisposition to complications in DM. The dual (joker) function of glucose and the prevalence of G effects over H effects may be of use in choosing the method of correction for each particular case.

***Key words**: reactive oxygen species (ROS), glucose, insulin, aging, dual effect, genotoxicity*

© Коллектив авторов, 2008
УДК 577.352.38:577.73

Успехи геронтол. 2008. Т. 21.№ 2. С. 212–217

В. И. Падалко, И. С. Леонова, Е. В. Козлова

МОДУЛЯЦИЯ КСЕНОБИОТИКАМИ УРОВНЯ ОКСИДАТИВНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ БЕЛКОВ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ *DROSOPHILA MELANOGASTER*

НИИ биологии Харьковского национального университета им. В. Н. Каразина, Украина, 61077 Харьков, пл. Свободы, 4;
e-mail: padalko@univer.kharkov.ua

Установлено, что внесение в питательную смесь *Drosophila melanogaster Meig.* линии Oregon-R 2,4-динитрофенола (*DNP*) приводит к индукции синтеза белков теплового шока и увеличению продолжительности жизни мух, тогда как нитропруссид натрия оказывает негативное влияние на жизнеспособность насекомых, связанное, вероятно, с активацией процессов окислительного повреждения белков тканей дрозофил. Показано, что *DNP* может существенно корректировать действие нитропруссида натрия на выживаемость насекомых, и проявляется это «нормализующее» действие как на уровне чувствительности мух к экзогенным стрессам и содержания карбонилированных белков, так и продолжительности жизни дрозофил в целом. Предполагается, что *DNP* препятствует проявлениям негативного действия нитропруссида натрия на жизнеспособность дрозофил путем снижения интенсивности продукции свободных радикалов либо индукции белков теплового шока, следствием чего является уменьшение степени оксидативного повреждения белков и повышение выживаемости (продолжительности жизни) мух.

Ключевые слова: продолжительность жизни, оксидативное повреждение белков, ксенобиотики, Drosophila melanogaster

Современный этап развития человечества (по крайней мере, той его части, которая проживает в развитых странах) характеризуется существенными достижениями в области здравоохранения и решения социальных вопросов. Одним из следствий этих, в целом позитивных, тенденций является существенное возрастание доли пожилых людей в структуре населения развитых стран. Подсчитано, что ожидаемая продолжительность жизни в последние десятилетия в развитых странах постоянно увеличивается со средней скоростью 3 мес в год [1], в результате чего прогнозируется рост количества людей в мире в возрасте старше 60 лет к 2050 г. до 2 млрд человек.

В настоящее время ключевые причины старения организма остаются не установленными. Среди многочисленных гипотез, касающихся механизмов старения, одно из ведущих мест принадлежит свободнорадикальной концепции, согласно которой процесс генерации эндогенных активных форм кислорода является физиологически важным и может играть одну из ведущих ролей не только в механизмах клеточной регуляции, но и в старении организма [24]. Главным эндогенным источником активных форм кислорода считают митохондрии, причем известно, что интенсивно работающие митохондрии продуцируют меньше свободнорадикальных форм кислорода, чем находящиеся в состоянии покоя, а факторы, снижающие митохондриальный мембранный потенциал, ограничивают и их продукцию [20]. Логичным следствием этих наблюдений было предположение о том, что умеренное, «мягкое» разобщение окислительного фосфорилирования и дыхания может служить механизмом, который предотвращает чрезмерную продукцию митохондриями свободнорадикальных форм кислорода [20, 21].

Дополнительными аргументами в пользу представленной точки зрения являются данные литературы о существовании природных механизмов снижения величины митохондриального мембранного потенциала и продукции свободнорадикальных форм кислорода в результате работы белков-разобщителей (UCPs) [25]. Получены также синтетические внутримитохондриальные перехватчики свободных радикалов — катионные антиоксиданты [22], влияние которых на продолжительность жизни животных изучается. Однако в современной литературе представлено недостаточное количество сведений об эффектах «мягкого» разобщения на уровне организма животных в целом. Тем не менее, немногочисленные имеющиеся данные [5, 16], в том числе полученные и в нашей лаборатории [17], свидетельствуют о том, что с помощью «мягкого» разобщения окислительного фосфорилирования и дыхания митохондрий можно корректировать продолжительность жизни

организмов. Дальнейшему изучению механизмов действия «мягких» разобщителей и посвящена настоящая работа.

Материалы и методы

Исследования проводились на лабораторной популяции *Drosophila melanogaster Meig.* линии Oregon-R. Непосредственно после выхода из куколок мухи помещались (самцы и самки отдельно) в сосуды с полноценным кормом и содержались в стандартных условиях при 24 °С [19] в количестве не более 20 особей вместе. Замену пищевой смеси проводили каждые 2 дня. Постоянно осуществлялся контроль выживаемости насекомых с дальнейшим построением кривых дожития. В результате проведенных наблюдений вычисляли среднюю и максимальную продолжительность жизни мух.

Анализ двигательной активности личинок и имаго дрозофил проводили по методу, описанному в работе [4]. Гомогенат тканей дрозофил получали в среде, содержащей 250 мМ сахарозы, 2 мМ этиленгликольтетрауксусной кислоты (ЭГТА), 1 % бычий сывороточный альбумин (БСА, V фракция), 5 мМ трис(оксиметил) аминометана (*Tris*)-*HCl* буфер, *pH* 7,4, при 4 °С. Митохондрии получали, как описано в работе [9].

Измерение поглощения кислорода митохондриями и гомогенатами тканей мух осуществляли с помощью кислородного электрода Кларка следующим образом: гомогенат (около 1 мг белка) либо митохондрии (0,4–0,6 мг белка) вносили в термостатируемую при 30 °С ячейку, содержащую 100 мМ сахарозы, 10 мМ пирувата, 75 мМ *KCl*, 10 мМ KH_2PO_4, 2 мМ $MgCl_2$, 10 мМ Tris-*HCl*, *pH* 7,4 [6]. Кроме того, в ячейку вносили 1 мг БСА, 200–400 мкМ АДФ и 1 мМ ЭГТА.

Определение алкогольдегидрогеназной активности гомогенатов тканей дрозофил проводили, согласно методу [23], в среде, содержавшей 100 мМ Tris-*HCl, pH* 9,6, 100 мМ бутанол или октанол, 0,5 мМ NAD^+ и гомогенат (1:5, среда гомогенизации — 100 мМ Tris-*HCl*-буфер, *pH* 9,6). Температура инкубации равнялась –30 °С.

Окислительную деструкцию белков определяли по уровню карбонильных соединений, проводя измерения в гомогенатах 0-часовых предкуколок и имаго *Drosophila melanogaster.* Определение проводили с помощью 2,4-динитрофенилгидразина, как описано в работе [2]. Содержание белка в образцах тканей измеряли по методу Лоури в модификации Миллера [15]. Политенные хромосомы исследовали на давленных ацетоорсеиновых препаратах, полученных по методу, описанному в работе [3]. Сравнение средних величин в выборках с нормальным распределением проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента. Расхождения считались достоверными при $p<0,05$.

В работе использованы NAD^+, ADP, трис(оксиметил) аминометан и альбумин из человеческой сыворотки производства «Reanal» (Венгрия), альбумин бычий (V фракция) и ЭГТА производства «Sigma» (США), а также реактивы квалификации «химически чистый» и «особо чистый» («Реахим», Россия).

Результаты и обсуждение

В качестве «мягкого» разобщителя в работе был использован классический протонофор 2,4-динитрофенол (DNP). Хотя из-за высокой токсичности это соединение не используется сейчас в клинике, интерес к нему остается достаточно высоким. В частности, недавно показано его существенное нейропротекторное действие в определенных концентрациях [7].

Исследование проводили на мухах *Drosophila melanogaster Meig.* линии Oregon-R, в питательную смесь которых вносили *DNP* до конечной концентрации 0,8 % только на стадии личиночного роста.

Как было показано нами ранее [17], использованная в работе концентрация ксенобиотика, существенно не влияя на общий выход имаго и интегральную плодовитость мух, приводила к выраженному «мягкому» разобщению митохондрий, о чем может свидетельствовать тот факт, что скорость потребления кислорода в «состоянии покоя» при исчерпанном ADP (метаболическое состояние 4 по классификации Чанса), как изолированными митохондриями, так и гомогенатами тканей, достоверно увеличивалась у дрозофил опытной группы в среднем на 20 %.

Для целей настоящей работы представляло интерес изучение двигательной активности насекомых как индикатора (согласно данным литературы [11]) устойчивости насекомых к действию окислительного стресса. Установлено, что у личинок, выращенных на среде с *DNP*, скорость перемещения была почти в 2 раза больше, чем в контроле (в среднем 1,4 и 0,75 см за 2 мин, соответственно). У имаго дрозофил в исследованном варианте с *DNP* двигательная активность также превышала таковую в контрольном варианте, но в меньшей степени, чем у личинок (на 21 %; 70 и 55 см за 2 мин соответственно). Эти данные могут свидетельствовать в пользу большей жизнеспособности мух, которые росли на среде с *DNP*.

В то же время, изучение устойчивости дрозофил к одному из «классических» видов неокислительного стресса — голоданию — показало весьма существенную чувствительность к указанному стрессорному влиянию мух, которые получали разобщитель. Так, на 2-е сутки полного голодания наибольшая гибель особей наблюдалась у мух, которые потребляли *DNP*. На 3-и сутки в контрольной группе погибло 20 % популяции мух, в опытной — 63 %. 100 % гибель опытной популяции

произошла на 4-е, а контрольной — на 5-е сутки эксперимента.

Ранее нами уже отмечалось [17], что в указанных условиях опыта наблюдаются существенные изменения одного из показателей биологического возраста дрозофил — алкогольдегидрогеназной активности. При этом имела место отрицательная корреляция выживаемости насекомых с алкогольдегидрогеназной активностью их тканей, что может быть обусловлено известной из литературы [12] связью функционирования генов алкогольдегидрогеназы с контрольными элементами генов белков теплового шока (*Hsp*).

В частности, с увеличением у мух числа копий гена, кодирующего *Hsp*70, авторы [13] отмечали уменьшение активности алкогольдегидрогеназы. Возможно, наблюдаемое нами снижение алкогольдегидрогеназной активности также отражает усиление в условиях эксперимента синтеза белков теплового шока, поскольку способность *DNP* увеличивать уровень стресс-белков в тканях известна достаточно давно. Так, еще в 1962 г. F. M. Ritossa [18] сообщил о том, что как повышение температуры, так и *DNP* индуцируют характерный порядок пуфинга хромосом у дрозофил.

Для проверки предположения относительно возможной индукции *DNP* синтеза белков теплового шока в нашей постановке опыта мы исследовали активность генов теплового шока и на основании этого судили о синтезе соответствующих белков.

Как известно, пуфы — это локальные вздутия на политенных хромосомах, являющиеся местами интенсивного синтеза РНК и морфологическим проявлением их транскрипционной активности. В нашей работе при действии *DNP* были выявлены пуфы теплового шока в локусах 87A и 87C, которые, как известно, отвечают за синтез *Hsp*70 [14]. Причем размеры этих пуфов были соизмеримы с таковыми при содержании мух в течение 30 мин при 41 °C (табл. 1).

Таблица 1

Размеры пуфов политенных хромосом у дрозофил, подвергнутых воздействию теплового шока (экспозиция 30 мин, температура 41 °C) либо получавших с кормом *DNP* (усл. ед., *M±m*, *n*=9)

Пуф	Тепловой шок	*DNP*
87*A*	1,40±0,01	1,28±0,02
87*C*	1,50±0,01	1,35±0,02

Таким образом, полученные нами данные подтверждают точку зрения относительно того, что присутствие *DNP* в питательной среде может приводить к индукции синтеза белков теплового шока и, возможно, именно поэтому в наших экспериментах имаго дрозофил, которые получали ксенобиотик, были более устойчивы к влиянию повышенной температуры. Так, анализ выживаемости мух через 30 мин после воздействия повышенной температуры (41 °C на протяжении 30 мин) показал, что минимальная гибель после этого влияния была у дрозофил, которые росли на среде с ДНФ — около 5 %, тогда как количество погибших мух в контрольном варианте опыта достигало 14 % численности популяции.

Существенно, что, как было показано нами ранее [17], мухи, получавшие с рационом *DNP*, жили дольше, чем дрозофилы контрольной популяции. Это хорошо согласуется с данными литературы [16], где показано увеличение средней продолжительности жизни мух при внесении в питательную среду насекомых *DNP* в концентрации 0,1 %. Другие авторы наблюдали способность *DNP* увеличивать продолжительность жизни также у дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* [5].

В нашей лаборатории, среди ряда других ксенобиотиков, исследовался и нитропруссид натрия ($Na_2Fe(CN)_5NO$) — соединение, широко использующееся в экспериментах с животными как донор оксида азота. При исследовании продолжительности жизни самцов дрозофил в условиях эксперимента было установлено, что внесение в питательную смесь нитропруссида натрия до конечной концентрации 0,03 % оказывало выраженное негативное действие на их выживаемость. Насекомые же, которые получали *DNP*, как уже отмечалось, имели большую продолжительность жизни, причем это явление сохранялось и при одновременном внесении в питательную среду нитропруссида натрия.

Наиболее наглядно эти закономерности проявляются при рассмотрении кривых дожития. На рис. 1 видно, что средняя продолжительность жизни мух, которые получали *DNP*, достоверно увеличивалась (24,5 и 32,8 дня для контрольной и опытной популяций, соответственно). Совместное с *DNP* внесение нитропруссида натрия практически не влияло на эффект *DNP*, тогда как насекомые, которые получали только нитропруссид натрия, имели наименьшую среднюю продолжительность жизни (на 25 % меньшую, чем в контрольной группе). При этом максимальная продолжительность жизни существенно снижалась только у дрозофил, которые получали нитропруссид натрия (см. рис. 1).

Многочисленные данные современной литературы свидетельствуют о том, что отрицательное влияние ксенобиотиков на функционирование организмов и продолжительность их жизни может быть связано с активацией этими соединениями процессов перекисного окисления липидов с дальнейшим негативным действием высвобождающихся свободных радикалов на организм животных [24].

Очевидно, что при изучении вопроса относительно возможной роли активации процессов перекисного окисления липидов в механизмах действия ксенобиотиков наиболее целесообразно исследование в условиях эксперимента «последствий» действия свободных радикалов в клетке. Известно, что свободные радикалы способны осуществлять окислительные повреждения таких важнейших макромолекул клеток, как ДНК, липиды и белки. В частности, одним из наиболее информативных подходов в настоящее время считается определение карбонильных групп аминокислотных остатков белков, которые образуются в результате окислительной их модификации [2].

При измерении уровня карбонилированных белков установлено (рис. 2), что максимальное количество этих соединений наблюдается у насекомых, которые получали нитропруссид натрия. Внесение в питательную смесь *DNP* существенно не влияло на уровень карбонилированных белков у взрослых мух, а у личинок насекомых при этом содержание модифицированных белков было даже меньше, чем в контроле. Внесение *DNP* вместе с нитропруссидом натрия в значительной мере устраняло влияние последнего на величину исследуемого показателя, причем наиболее существенно эти закономерности проявлялись у имаго дрозофил (см. рис. 2). Следовательно, полученные результаты могут свидетельствовать о том, что отрицательное влияние на жизнеспособность насекомых при добавлении к их пищевой смеси нитропруссида натрия может быть связано в том числе и с активацией процессов окислительного повреждения белков тканей этих дрозофил.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что *DNP* может существенно корректировать действие нитропруссида натрия на организм насекомых. Наиболее очевидно это при рассмотрении продолжительности жизни мух (см. рис. 1). Кроме того, проявлялось это «нормализующее» действие *DNP* и при исследовании выживаемости насекомых в условиях стресса. Как уже отмечалось выше, при голодании средняя продолжительность жизни у контрольных мух была максимальной и составляла 3,7±0,1 сут. Несколько меньше средняя продолжительность жизни была у мух, которые росли на среде с *DNP* и нитропруссидом натрия и получали только *DNP* — 3,4±0,1 и 3,2±0,2 сут, соответственно. Наименьшей продолжительность жизни была при внесении в среду только нитропруссида натрия — 2,9±0,2 сут. Гибнуть насекомые последней группы начинали уже в конце первых суток эксперимента.

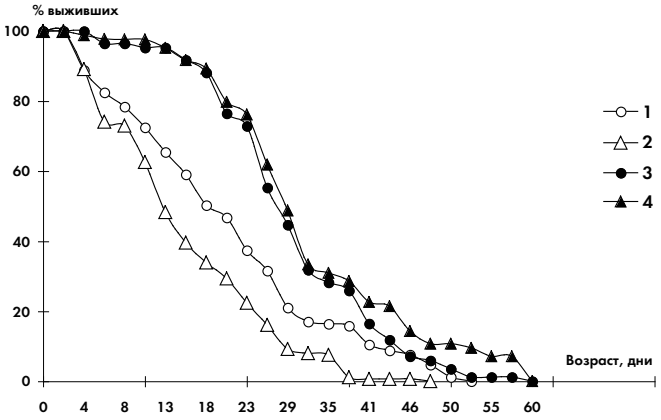


Рис. 1. Кривые дожития самцов дрозофил в разных вариантах постановки эксперимента:
1 — контрольная группа; 2 — нитропруссид натрия; 3 — 2,4-динитрофенол; 4 — 2,4-динитрофенол + нитропруссид натрия. Подсчет живых мух вели ежедневно, смену корма осуществляли каждые два дня. Исходное число особей принимали за 100 %

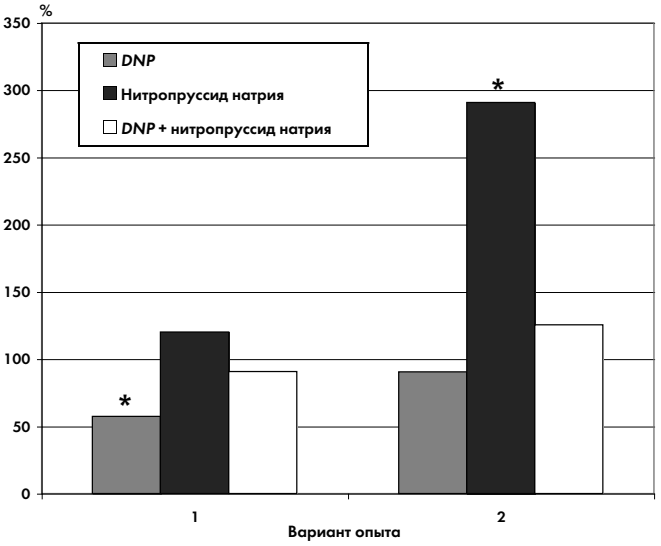


Рис. 2. Содержание карбонильных соединений в тканях дрозофил в разных вариантах постановки опыта (% от контрольной группы, n=7)
1 — 0-часовая предкуколка; 2 — имаго 20-суточного возраста;
** $p<0,05$ по сравнению с контрольной группой*

Анализ выживаемости мух через 30 мин после термошока также показал, что максимальное количество погибших мух было при их росте на среде с нитропруссидом натрия — 45 % численности популяции. Минимальная же гибель после этого влияния была у мух, которые росли на среде с *DNP* (как уже отмечалось ранее) — около 5 % и на среде с обоими ксенобиотиками — около 8 % насекомых.

Наконец, данные табл. 2 подтверждают ранее приведенный тезис об отрицательной корреляции выживаемости насекомых с алкогольдегидрогеназной активностью их тканей. Так, внесение нитропруссида натрия в питательную смесь сопровождалось существенным увеличением алкогольдегидрогеназной активности, тогда как *DNP* полностью снимал этот рост ферментативной активности, причем у взрослых мух до уровня, существенно ниже контрольного (см. табл. 2).

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что *DNP* препятствует проявлениям негативного действия нитропруссида натрия на жизнеспособность дрозофил и возможным механизмом его протекторного действия может быть либо непосредственное снижение продукции свободных радикалов, либо индукция белков теплового шока, следствием чего является уменьшение степени оксидативного повреждения белков и повышение выживаемости (продолжительности жизни) мух.

Таблица 2

Алкогольдегидрогеназная активность гомогенатов тканей мух 2- и 15-дневного возраста в разных вариантах постановки эксперимента (субстрат — бутанол, *M±m*, *n*=10)

Вариант опыта	Активность, нмоль НАД/мг·мин	
	Возраст, дни	
	2	15
Контрольная группа	75,5±6,9	123,3±11,9 *
Нитропруссид натрия	116,2±2,2**	186,0±19,2*,**
DNP	74,3±1,2	93,4±3,4*
DNP и нитропруссид натрия	63,6±12,0	67,9±9,55**

* $p<0,05$ по сравнению с активностью в двухдневном возрасте
** $p<0,05$ по сравнению с контролем соответствующего возраста

В целом, полученные нами данные могут быть отображением позитивного действия на организм животных так называемого «мягкого стресса», которое показано при использовании таких экспериментальных факторов, как температурное воздействие, гипергравитация, небольшие дозы радиации и др. [10]. Механизм позитивного влияния мягкого стресса до конца не выяснен, но весьма вероятно, что эти явления могут наблюдаться вследствие индукции защитных систем организма (в том числе белков теплового шока [10]), которая и приводит к положительному влиянию на продолжительность жизни. Таким «триггером» метаболической адаптации клетки (как это показано, в частности, для клеток *HepG2* [8]) может выступать и *DNP* в низких концентрациях.

Разумеется, это не исключает возможности того, что при использованной в работе постановке опыта имеет место не только индукция белков теплового шока (о чем могут свидетельствовать данные относительно увеличения в условиях опыта пуфинга хромосом слюнных желез личинок насекомых и термостойкости имаго), но и непосредственное снижение уровня свободных радикалов, высвобождающихся в том числе при функционировании дыхательной цепи, которое, в свою очередь, может приводить к менее выраженному оксидативному стрессу при увеличении возраста насекомых.

В целом, представляется весьма перспективным поиск и использование «мягких» разобщителей как «геропротекторов» будущего. Однако следует иметь в виду, что при манипуляциях с интенсивностью работы митохондриальной системы окислительного фосфорилирования путем «мягкого» разобщения необходимо соблюдать известную осторожность. Очевидно, что, помимо ограничения чрезмерной активности митохондриальных процессов продукции активных форм кислорода для предупреждения повреждения органелл (прежде всего их собственной ДНК), при этом может «пострадать» поддержание высокой активности процесса окислительного фосфорилирования (а значит и обеспечение энергозатрат клетки), что, вероятно, и объясняет «благоприятное» действие *DNP* на жизнеспособность дрозофил при относительно комфортных условиях среды и их меньшую устойчивость в условиях действия неблагоприятных факторов (например, в наших опытах при полном голодании насекомых).

Литература

1. *Анисимов В. Н.* Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2003. С. 5–6.

2. *Арутюнян А. В., Дубинина Э. Э., Зыбина Н. Н.* Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. СПб: Фолиант, 2000. С. 56–60.

3. *Полуэктова Э. В., Евгеньев М. Г.* Техника изготовления препаратов политенных хромосом // В кн. Методы биологии развития. М.: Наука, 1974. С. 517–519.

4. *Субочева Э. А., Романова Л. Г., Романова Н. И., Кем А. И.* Некоторые поведенческие особенности в линиях *Drosophila*

melanogaster, мутантных по гену flamenko // Генетика. 2001. Т. 37. С. 1513–1516.

5. Barros M. H., Bandy B., Tahara E. B. et al . Higher respiratory activity decreases mitochondrial reactive oxygen release and increase life span in Saccharomyces cerevisiae // J. biol. Chem. 2004. Vol. 279. P. 49883–49888.

6. Bulos B. A., Thomas B. J., Shukla S. J. Regulation of pyruvate oxidation in blowfly flight muscle mitochondria: requirement for ADP// Arch. Bioch. Bioph. 1984. Vol. 234. P. 382–393.

7. De Felice F. G., Ferreira S. T. Novel neuroprotective, neuritogenic and anti-amyloidogenic properties of 2,4-dinitrophenol: the gentle face of Janus // IUBMB Life. 2006. Vol. 58. P. 185–191.

8. Desquiret V., Loiseau D., Jacques C. et al. Dinitrophenol-induced mitochondrial uncoupling in vivo triggers respiratory adaptation in HepG2 cells // Biochim. biophys. Acta. 2006. Vol. 1757. P. 21–30.

9. Echtay K. S., Esteves T. C., Pakay J. L. et al. A signalling role for 4-hydroxy-2-nonenal in regulation of mitochondrial uncoupling // EMBO J. 2003. Vol. 22. P. 4103–4110.

10. Helfand S. L., Rogina B. Genetics of ageing in the fruit fly, Drosophila melanogaster // Annu. Rev. Genet. 2003. Vol. 37. P. 329–348.

11. Kaneuchi T., Togawa T., Matsuo T. et al. Efficient measurement of H_2O_2 resistance in Drosophila using an activity monitor // Biogerontology. 2003. Vol. 4. P. 157–165.

12. Klemenz R., Hultmark D., Gehring W. J. Selective translation of heat shock mRNA in Drosophila melanogaster depends on sequence information in the leader // EMBO J. 1985. Vol. 4. P. 2053–2060.

13. Krebs R. A., Holbrook S. H. Reduced enzyme activity following Hsp70 overexpression in Drosophila melanogaster // Biochem. Genet. 2001. Vol. 39. P. 73–82.

14. Lakhotia S. C., Prasanth K. V. Tissue- and development-specific induction and turnover of hsp70 transcripts from loci 87A and 87C after heat shock and during recovery in Drosophila melanogaster // Cell. 1987. Vol. 51. P. 763–772.

15. Miller G. I. Protein determination for large numbers of samples // Analyt. Chem. 1959. Vol. 31. P. 964– 966.

16. Miquel J., Fleming J., Economos A. C. Antioxidants, metabolic rate and aging in Drosophila // Arch. Geront. Geriatr. 1982. Vol. 1. P. 159–165.

17. Padalko V. I. Uncoupler of oxidative phosphorylation prolongs the lifespan of Drosophila // Biochemistry (Moscow). 2005. Vol. 70. P. 986–989.

18. Ritossa F. M. A new puffing pattern induced by a temperature shock and *DNP* in Drosophila // Experientia. 1962. Vol. 18. P. 571–573.

19. Roberts D. B. Basic Drosophila care and techniques // In: Drosophila. A practical Approach (Roberts D. B., ed). Oxford, Washington, 1986. P. 1–38.

20. Skulachev V. P. Role of uncoupled and non-uncoupled oxidations in maintenance of safety low levels of oxygen and its one-electron reductants // Quart. Rev. Biophys. 1996. Vol. 29. P. 169–202.

21. Skulachev V. P. Mitochondria, reactive oxygen species and longevity: some lessons from the Barja group // Aging Cell. 2004. Vol. 3. P. 17–19.

22. Skulachev V. P. How to clean the dirtiest place in the cell: cationic antioxidants as intramitochondrial ROS scavengers // IUBMB Life. 2005. Vol. 57. P. 305–310.

23. Sofer W., Ursprung H. Drosophila alcohol dehydrogenase. Purification and partial characterization // J. biol. Chem. 1968. Vol. 243. P. 3110–3115.

24. Terman A., Brunk U. T. Oxidative stress, accumulation of biological «garbage», and aging // Antioxid Redox Signal. 2006. Vol. 8. P.197–204.

25. Wolkow C. A., Iser W. B. Uncoupling protein homologs may provide a link between mitochondria, metabolism and lifespan // Ageing Res. Rev. 2006. Vol. 5. P.196–208.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 2. P. 212–217

V. I. Padalko, I. S. Leonova, E. V. Kozlova

THE PROTEINS OXIDATIVE DAMAGE LEVEL AND LIFESPAN MODULATION BY XENOBIOTICS IN *DROSOPHILA MELANOGASTER*

Institute of Biology, V. N. Karazin Kharkov National University, 4 pl. Svobody, Kharkov 61077, Ukraine; e-mail: padalko@univer.kharkov.ua

The effect of xenobiotics on protein oxidative damage and lifespan of *Drosophila melanogaster* Meig., line Oregon-R, was studied. Addition of the uncoupler 2,4-dinitrophenol (*DNP*) to the nutritional mixture results in an induction of synthesis of heat shock proteins and increase of lifespan of insects, whereas sodium nitroprusside (SNP) has negative effect on flies viability connected, probably, with activation of processes of proteins oxidative damage. It is shown that *DNP* essentially corrects the SNP negative action on insects' survival rates and this «normalizing» action is revealed both at a level of sensitivity of flies to exogenic stresses and protein carbonils level and at a level of insects lifespan as a whole. It is supposed that *DNP* protects from SNP negative action on flies viability by reduction of intensity of free radicals production and/or induction of heat shock proteins synthesis. Consequence of that is reduction of oxidative proteins damage degree and increase of survival rate (life span) of flies.

***Key words**: lifespan, oxidative protein damage, xenobiotics, Drosophila melanogaster*

© Коллектив авторов, 2008
УДК 577.11:612.67

Успехи геронтол. 2008. Т. 21.№ 2. С. 218–225

И. А. Максимова, Л. Л. Клименко, О. В. Протасова

МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТНЫЙ БАЛАНС В ТКАНЯХ РАЗЛИЧНЫХ ОРГАНОВ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ И УСКОРЕННОМ (РАДИАЦИОННОМ) СТАРЕНИИ

Институт химической физики им. Н. Н. Семёнова РАН, 119991 Москва, ул. Косыгина, 4; e-mail: protasova@photonics.ru

Методом атомно-эмиссионного спектрального анализа с индуктивно связанной аргоновой плазмой исследовали содержание *Al*, *Cd*, *Co*, *Cu*, *Fe*, *Mg*, *Mn*, *Mo*, *P*, *Pb*, *S*, *Zn* в печени, почках, легких, селезенке у мышей линии *CBA*, самок 14- и 26-месячного возраста и на модели ускоренного радиационного старения — мышах аналогичного пола и возраста. Процесс ускоренного радиационного старения вызывает накопление *Al* в печени и почках; снижение содержания *Cd* в легких и селезенке и накопление его в печени; снижение содержания *Co* в легких, селезенке и увеличение его в почках; снижение содержания *Cu* зарегистрировано только в селезенке; снижение содержания *Fe* в легких и увеличение его содержания в селезенке; снижение содержания *Mg* в печени; снижение содержания *Mn* в легких и селезенке; снижение содержания *Mo* в легких и селезенке и увеличение его в печени и почках; концентрация *P* снижена в селезенке, печени и почках; содержание *Pb* снижено в легких и увеличено в печени; содержание *S* снижено в печени и почках, содержание *Zn* снижено в печени и селезенке (p<0,05). Дисбаланс в макро- и микроэлементном гомеостазе относится к системному механизму процесса старения, так как является одним из звеньев взаимосвязанных нарушений жизнедеятельности как отдельных молекул, так и регуляторных систем организма. Следует отметить, что часть изменений в системе макро- и микроэлементного баланса связана с вероятным действием внешних факторов (распределение токсичных микроэлементов), другая их часть (эссенциальные макро- и микроэлементы) является следствием онтогенетических программ развития организма.

Ключевые слова: атомно-эмиссионный спектральный анализ, макро- и микроэлементы, возраст

Полифункциональный процесс старения включает различные механизмы вероятных нарушений, затрагивающих практически все жизненно важные функции организма. Широкий спектр повреждений химической природы в процессе старения реализуется на молекулярном, субклеточном и тканевом уровнях. Участие неорганических ионов является обязательным фактором, сопровождающим любой биохимический процесс.

Феноменологическая теория онтогенеза рассматривает рост, развитие и старение организма как процесс перехода живой системы из менее вероятного состояния к более вероятному, к конечному стационарному состоянию [5]. Этот процесс сопровождается уменьшением энергетического метаболизма, определяемого по интенсивности потребления кислорода, и снижением концентрации АТФ в клетках. Все эти процессы приводят к снижению надежности энергетического гомеостаза, ассоциированного с интенсивностью процессов окислительного фосфорилирования и гликолизом [17, 40].

Согласно теории Пригожина—Виам, развитие, рост и старение организма сопровождаются непрерывным снижением потребления кислорода [21, 22]. Таким образом, старение организма сопровождается уменьшением теплопродукции системы, связанной, в свою очередь, с интенсивностью процессов гликолиза и дыхания. Вследствие этого исследование механизмов уменьшения энергетического метаболизма во время развития, роста и старения организмов является одновременно исследованием механизмов старения. По данным об энергетическом метаболизме можно измерить меру надежности гомеостаза для живых систем: мера надежности обратно пропорциональна энергетической стоимости [4, 6, 7, 26].

При старении происходит снижение функций энергообразующих структур, белоксинтезирующего аппарата, увеличение свободнорадикального окисления с последующим накоплением липофусцина и др. Исследование изолированных митохондрий выявило нарушение окислительного метаболизма, снижение скорости дыхания, уменьшение содержания цитохромов, снижение транспорта ионов через митохондриальную мембрану в процессе старения [4, 24, 26]. Таким образом, процесс старения сопровождается уменьшением энергетического метаболизма, который поддерживается концентрацией неорганического фосфата и макроэргических соединений.

Активность большинства ферментов, переносящих фосфат, зависит от катализаторов переноса — двухвалентных катионов. Такие ферменты, как неспецифическая щелочная фосфатаза, пирофосфатаза, фосфоглюкомутаза, киназа, синтетаза и другие поддерживают свою активность только при участии двухвалентных катионов: таким образом, становится очевидна роль неорганических ионов в поддержании энергетического гомеостаза [25].

Макро- и микроэлементы обладают высокой биологической активностью и принимают участие в аэробном гликолизе, цикле трикарбоновых кислот, окислительном фосфорилировании и его регуляции, то есть в комплексе биохимических реакций, определяющих энергетический метаболизм [3].

Изменение концентрации макро- и микроэлементов в процессе старения мозга было исследовано ранее [30, 35, 38, 39, 43]; в наших работах также показано их участие в процессе старения функциональной межполушарной асимметрии [10–12, 20].

Материалы и методы

Определение содержания макро- и микроэлементов. Для исследования концентрации макро- и микроэлементов применялся атомно-эмиссионный спектральный анализ с индуктивно связанной аргоновой плазмой. Измерения проводили на спектрохимической системе GBC (Австралия). Исследовали концентрацию макро- и микроэлементов *Al*, *Cd*, *Co*, *Cu*, *Fe*, *Mg*, *Mn*, *Mo*, *Pb*, *P*, *S* и *Zn* в тканях печени, почек, легких и селезенки. Подготовку проб проводили методом мокрого озоления [27].

Модель ускоренного старения. Для создания модели ускоренного старения голову мышей (тело закрыто стальным экраном толщиной 9 мм) подвергали рентгеновскому облучению дозой 7 Гр с помощью рентгеновской установки РУТ-200-20-3 мощностью 2,5 Гр/мин. При использовании модели ускоренного старения программа старения реализуется быстрее на 15–20 %, чем при нормальном старении, однако структура вариационного ряда продолжительности жизни не меняется: кривые выживания остаются стандартными, они совмещаются в относительных координатах [18, 19, 45].

Группы экспериментальных животных. В работе были использованы мыши-самки линии *CBA*. Облучение животных и декапитацию после окончания острого опыта проводили под нембуталовым внутрибрюшинным наркозом в концентрации 80 мг/кг массы тела.

Исследование проводили в двух возрастных группах животных — 14 и 26 мес; выбор этих возрастных периодов определялся особенностями развития и созревания организма экспериментальных животных. Известно, что в процессе онтогенеза существует ряд критических периодов, связанных с созреванием. Эти периоды соответствуют основным периодам жизни: достижению половой зрелости, репродуктивному периоду и периоду угасания репродуктивной функции. Как известно, ход «часов старения» определяется в значительной степени свободнорадикальным окислением, и с критическими периодами совпадают изменения в активности защитных ферментных систем, под контролем которых протекают процессы свободнорадикального окисления: изменение активности ферментных систем во многом определяет кинетику старения [2, 37, 44]. Многофазные динамические изменения активности ферментов СОД и каталазы и ферментной системы глутатионтрансфераза — глутатионредуктаза можно описать М-образной кривой, при этом максимальные экстремумы этой кривой приходятся на выбранные нами в данном экспериментальном исследовании возрастные периоды 14 и 26 мес [13–16, 29–31]. Высокой активности в раннем периоде онтогенеза (до 10 мес) как СОД, так и глутатионредуктазы соответствует показанная нами ранее высокая скорость накопления продуктов свободнорадикального окисления [12]. В возрастном периоде от 9 до 24 мес происходит снижение активности СОД и увеличение активности глутатионпероксидазы, достигающей максимума к 26 мес. В возрасте 14–16 мес, когда активность СОД и глутатионредуктазы минимальна, а активность глутатионпероксидазы еще не достигла своего максимального значения, концентрация продуктов свободнорадикального окисления (гидроперекисей, липофусцина и шиффовых оснований фосфолипидов), как показано ранее, достигает самого высокого значения. В позднем возрасте при повышении активности глутатионзависимых пероксидаз происходит снижение концентрации продуктов свободнорадикального окисления. Таким образом, динамика накопления продуктов свободнорадикального окисления и динамика активности защитных ферментов описываются сходной М-образной кривой с максимальным экстремумами в 14–16 и 24–26 мес, соответственно [28, 31–33, 41, 42]. Ранее нами было показано, что закономерности многофазных динамических изменений показателей, характеризующих процесс физиологического старения мозга, являются универсальными: М-образной кривой описывается не только динамика накопления продуктов свободнорадикального окисления, но также возрастные изменения моторной асимметрии, динамика уровня постоянного потенциала, температурная динамика коры головного мозга в полушариях и возрастные изменения энергетического метаболизма мозга, при этом экстремумы динамических кривых всех показателей синхронизированы [8, 9].

Статистическая обработка результатов производилась при помощи пакета программ Statistica. Рассчитывались средние значения, стандартные отклонения, корреляционные матрицы. Достоверность различия концентрации макро- и микроэлементов в контрольных и экспериментальных группах определялась по *t*-критерию Стьюдента и критерию Вилкоксона–Манна–Уитни [34, 36]. По всем критериям получены сходные результаты.

Результаты и обсуждение

Согласно заявленной цели, было проведено экспериментальное исследование макро- и микроэлементного состава тканей различных органов (пе-

чени, почек, легких и селезенки) при физиологическом и ускоренном (радиационном) старении.

Поскольку для возрастных групп 14 и 26 мес характерно одинаковое экстремально высокое значение активности защитных антиоксидантных ферментов (синхронизированное с экстремально высокой концентрацией продуктов свободнорадикального окисления), можно было ожидать, что макро- и микроэлементный баланс в органах экспериментальных животных в этих возрастных группах будет иметь мало отличий, несмотря на разницу хронологического возраста. В табл. 1 представлены значения концентраций макро- и микроэлементов в различных органах в контрольных группах животных 26 и14 мес.

Как видно из табл. 1, у физиологически старых мышей (26 мес) достоверно выше концентрация *Cd* в почках и селезенке; *Mn* в легких и селезенке; *Co* в селезенке и достоверно ниже концентрация *Mn* в почках, по сравнению с более молодыми животными (14 мес). Концентрация остальных макро- и микроэлементов не имеет достоверных отличий в возрастных группах 14 и 26 мес.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у различающихся по хронологическому возрасту животных фактически одинаковые по концентрации макро- и микроэлементы в тканях различных органов, что, очевидно, связано с уже рассмотренными особенностями онтогенеза: возрастные периоды 14 и 26 мес находятся в экстремальных максимумах М-образной кривой, описывающей возрастную динамику биохимических паттернов.

Однако при ускоренном радиационном старении происходит ряд существенных изменений в тканях различных органов (табл. 2, 3). Радиационно-индуцированный процесс старения у экспериментальных животных разных возрастных групп (14 и 26 мес) вызывал следующие изменения в системе макро- и микроэлементного баланса в тканях легких, печени, почек и селезенки.

Токсичные микроэлементы. *Al* в процессе ускоренного радиационного старения накапливается в легких, печени, почках и селезенке экспериментальных животных 14-месячной возрастной группы. У мышей в возрасте 26 мес содержание *Al* увеличивается в печени и почках. Содержание *Cd* увеличивается в легких, печени, и почках у мышей в возрасте 14 мес. У мышей в возрасте 26 мес *Cd* накапливается в печени и снижается в легких и селезенке. Содержание *Pb* увеличивалось в печени животных обеих возрастных групп, но у мышей в возрасте 26 мес его концентрация увеличивалась и в легких. Таким образом, распределение токсичных микроэлементов на модели ускоренного радиационного старения связано, прежде всего, с накоплением печенью и почками таких токсичных микроэлементов, как *Al*, *Cd* и *Pb*. Этот процесс более выражен на модели ускоренного старения экспериментальных животных в возрасте 14 мес. Радиационно-индуцированный процесс старения позволяет увидеть более четкую схему изменений в распределении токсичных микроэлементов. Очевидно, что действие внешних факторов и изменение в системе баланса токсичных микроэле-

Таблица 1

Сравнение содержания макро- и микроэлементов в легких, печени, почках и селезенке у животных контрольных групп, мкг/г сырого веса

Элементы	Легкие		Печень		Почки		Селезенка	
	26 мес	14 мес	26 мес	14 мес	26 мес	14 мес	26 мес	14 мес
Al	5,832	0	0,25	0	1,555	0,38	17,71	11,453
Cd	0,209	0	0	0	0,369*	0,117*	0,195*	0,015*
Co	0,244	0	0	0	0,01	0	0,195*	0,019*
Cu	1,892	0,185	3,474	2,767	3,653	4,177	0,76	0,568
Fe	317,1	241,67	628,8	518,0	201,1	179,67	1017	658
Mg	143,08	115,7	288,05	248,4	199,5	217,0	258	220
Mn	0,484*	0,101*	1,233	1,049	1,247*	1,92*	0,544*	0,388*
Mo	0,238	0	0,182	1,035	0,176	0,313	0,096	0
P	4346	3580	5956	5055,3	4776	5542	6451	6573
Pb	0,868	0	0	0	0	0	0	0
S	3222	2810	4533	4542,3	3099	3263	3155	2709
Zn	19,597	17,533	36,73	28,83	20,317	27,9	22,4	20,4

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: * $p<0,05$ — различия достоверны

ментов можно рассматривать как звено системного механизма старения (см. табл. 2, 3).

Эссенциальные макро- и микроэлементы. В процессе ускоренного радиационного старения содержание *Cu* увеличивалось в легких и селезенке экспериментальных животных в возрасте 14 мес и в селезенке — в возрасте 26 мес. Значительно увеличено содержание *Fe* в селезенке у мышей в возрасте 14 мес. Снижено содержание *Fe* в легких у мышей в возрасте 26 мес. Снижение содержания *Mg* зарегистрировано в печени у мышей в возрасте 26 мес. Уровень *Mn* повышен в легких и селезенке у мышей в возрасте 14 мес и снижен — в возрасте 26 мес. Изменение концентрации *Mo* наиболее выражено при ускоренном старении, его содержание возрастает в печени, почках животных обеих возрастных групп и в легких у мышей в возрасте 14 мес. Снижение уровня *Mo* происходит в легких у мышей в возрасте 26 мес. Важным фактом является снижение содержания *P* в селезенке у мышей в возрасте 14 мес и в печени и почках у мышей в возрасте 26 мес. Содержание *S* снижено в печени у мышей в возрасте 14 мес и в печени и почках у мышей в возрасте 26 мес. Концентрация *Zn* сни-

Таблица 2

Изменение содержания макро- и микроэлементов в легких, печени, почках и селезенке у мышей в возрасте 14 мес при ускоренном радиационном старении, мкг/г сырого веса

Элементы	Легкие		Печень		Почки		Селезенка	
	1	2	1	2	1	2	1	2
Al	0*	8,06*	0*	10,122*	0,38*	7,11*	11,453*	22,4*
Cd	0*	0,389*	0*	0,383*	0,117*	0,651*	0,015	0
Co	0*	0,366*	0*	0,312*	0*	0,376*	0,019*	0*
Cu	0,185*	3,428*	2,767	4,513	4,177	4,135	0,568*	1,953*
Fe	241,67	232,5	518,0	535,16	179,67	199,1	658*	1348,7*
Mg	115,7	140,4	248,4	219,83	217,0	179,5	220	293,2
Mn	0,101*	0,554*	1,049	1,115	1,92*	1,238*	0,388*	0,738*
Mo	0*	0,443*	1,035*	1,059*	0,313*	0,818*	0	0
P	3580	3458	5055,3	4490	5542	3883	6573*	4956*
Pb	0	0	0	0,242*	0	0	0	0
S	2810	2527	4542,3*	3521*	3263	2901	2709	3971
Zn	17,533	22,067	28,83	26,95	27,9	18,233	20,4	24,13

Примечание. Здесь и в табл. 3: 1 — контрольная группа; 2 — модель ускоренного радиационного старения

Таблица 3

Изменение содержания макро- и микроэлементов в легких, печени, почках и селезенке у мышей в возрасте 26 мес при ускоренном радиационном старении, мкг/г сырого веса

Элементы	Легкие		Печень		Почки		Селезенка	
	1	2	1	2	1	2	1	2
Al	5,832	6,824	0,25*	7,294*	1,555*	6,387*	17,71	12,25
Cd	0,209*	0*	0*	0,083*	0,369	0,222	0,195*	0*
Co	0,244*	0*	0	0,005	0,01*	0,055*	0,195*	0*
Cu	1,892	3,064	3,474	4,181	3,653	3,308	0,76*	0,214*
Fe	317,1*	246,8*	628,8	529,9	201,1	234,4	1017	1233
Mg	143,08	140,4	288,05*	218,3*	199,5	177,1	258	286
Mn	0,484*	0,276*	1,233	1,049	1,247	1,092	0,544*	0,283*
Mo	0,238*	0,022*	0,182*	0,927*	0,176*	0,391*	0,096*	0*
P	4346	3414	5956*	4252*	4776*	3507*	6451	6861
Pb	0,868*	0*	0*	0,621*	0	0	0	0
S	3222	2588	4533*	3406*	3099*	2609*	3155	3611
Zn	19,597	20,886	36,73*	25,742*	20,317	18,771	22,4*	26,74*

жена в печени и увеличена в селезенке у мышей в возрасте 26 мес (см. табл. 2, 3).

Из полученных результатов следует, что ускоренное радиационное старение вызывает изменения в системе гомеостаза эссенциальных макро- и микроэлементов в исследованных органах.

Так, увеличение содержания *Fe* в селезенке на модели ускоренного радиационного старения у мышей в возрасте 14 мес (см. табл. 2) можно было бы объяснить радиационно-индуцированным лизисом эритроцитов, появлением в токе крови высокого содержания внеклеточного *Fe* и физиологической функцией селезенки — разрушением эритроцитов и разложением гемоглобина. Однако объяснение этого факта можно считать корректным для тотально облученных мышей, когда ранее полученные нами результаты выявили появление значительного количества трехвалентного *Fe* в селезенке экспериментальных животных [23]. На моделях ускоренного радиационного старения увеличение содержания *Fe* в селезенке происходит только в группе экспериментальных животных 14-месячного возраста, в то время как у мышей в возрасте 26 мес содержание *Fe* при ускоренном радиационном старении не имеет достоверных отличий, по сравнению с контрольными группами (см. табл. 3). Таким образом, в процессе ускоренного старения происходит накопление данного элемента в селезенке у физиологически более молодых мышей. Вероятно, это является одним из факторов, включающих процесс ускоренного старения, но происхождение этого железа неясно. При сравнении содержания *Fe* в селезенке на модели ускоренного радиационного старения между группами экспериментальных животных 14- и 26-месячного возраста не обнаружено достоверных различий (табл. 4). Следовательно, изменение метаболизма железа в селезенке при ускоренном радиационном старении экспериментальных животных разного возраста включается в схему М-образной кривой, характеризующей биохимическую динамику старения. Нужно отметить, что в процессе ускоренного радиационного старения в селезенке экспериментальных животных разных возрастных групп происходят самые значительные изменения макро- и микроэлементного баланса (см. табл. 2, 3).

Наиболее значимым результатом, на наш взгляд, является изменение содержания *P* в процессе ускоренного радиационного старения. Поскольку биохимические процессы с фосфором ограничиваются производными ортофосфата и его основной биологической ролью является перенос энергии, то очевидно, что процесс старения в значительной степени реализуется на уровне снижения энергетического метаболизма. Кроме того, *P* является показателем сопряженного окислительного фосфорилирования и связанного с ним тканевого дыхания. Наблюдаемое при ускоренном старении снижение содержания *P* в селезенке у мышей в возрасте 14 мес и в печени и почках у мышей в возрасте 26 мес ассоциируется с выявленным ранее снижением концентрации *P* в печени, почках, легких и селезенке при радиационном облучении экспериментальных животных [23]. Этот факт свидетельствует о снижении энергетического метаболизма как при радиационном облучении, так и на модели ускоренного радиационного старения. Аналогичные результаты получены и в исследовании содержания *P* в больших полушариях головного мозга при ускоренном радиационном старении и радиационном поражении. Как при ускоренном радиационном старении, так и при радиационном поражении снижение концентрации *P* выявлено в правом полушарии головного мозга. Исследование содержания *P* позволило получить количественные характеристики снижения энергетического метаболизма в механизме старения. Кроме того, проведенные нами исследования подтверждают известное положение о влиянии радиационного поражения на увеличение биологического возраста [45].

С целью исследования универсальности алгоритма старения, описываемого М-образной динамической кривой, проведено сравнение баланса макро- и микроэлементов между группами ускоренно стареющих животных в возрасте 14 и 26 мес (см. табл. 4). Нами показано, что при физиологическом старении содержание таких эссенциальных макро- и микроэлементов, как *Fe*, *Mg*, *S* и *Zn* в исследованных органах животных разных возрастных групп не имеет достоверных отличий и соответствует представлению о распределении биохимических возрастных показателей по принципу М-образной динамической кривой.

Об универсальности алгоритма старения, проявляющемся не только при физиологическом, но и при ускоренном радиационном старении, можно судить по синхронизированным и сбалансированным изменениям концентрации *Fe*, *Mg*, *S* и *Zn*: содержание этих элементов не только синхронно увеличивается при ускоренном старении, но и вы-

Таблица 4

Сравнение макро- и микроэлементного баланса в органах экспериментальных животных разного возраста при ускоренном радиационном старении, мкг/г сырого веса

Элементы	Легкие		Печень		Почки		Селезенка	
	26 мес	14 мес	26 мес	14 мес	26 мес	14 мес	26 мес	14 мес
Al	6,824	8,06	7,294	10,12	6,387	7,11	12,252*	22,4*
Cd	0*	0,389*	0,083*	0,383*	0,222*	0,651*	0	0
Co	0*	0,366*	0,005*	0,312*	0,055*	0,376*	0	0
Cu	3,064	3,428	4,181	4,513	3,308	4,136	0,214*	1,953*
Fe	246,8	232,5	529,9	535,1	234,45	199,1	1233	1348
Mg	140,4	132,2	218,3	219,8	177,1	179,5	286,2	293,2
Mn	0,276*	0,554*	1,049	1,115	1,092	1,238	0,283*	0,738*
Mo	0,022*	0,443*	0,927	1,059	0,391*	0,818*	0	0
P	3414	3458,5	4252	4490	3507	3883	6861*	4956*
Pb	0	0	0,621	0,242	0	0	0	0
S	2588	2527	3406	3521	2609	2901	3611	3971
Zn	20,886	22,067	25,742	26,95	18,771	18,233	26,743	24,133

равнивается у животных в группах 14 и 26 мес. Концентрация *P* достоверно различается в экспериментальных группах после ускоренного старения только в селезенке из-за ее снижения в возрастной группе 14 мес, в то время как в группе 26 мес она остается неизменной в селезенке после ускоренного старения, но снижается в печени и почках. Однако в легких, печени и почках концентрация *P* в экспериментальных группах 14 и 26 мес также не различается, что ассоциируется с предположением о выявленной универсальной количественной закономерности: как при физиологическом, так и при ускоренном радиационном старении энергетический гомеостаз в группах животных 14 и 16 мес не имеет достоверных различий, в связи с чем можно утверждать, что его показатели совпадают с максимальными экстремумами универсальной М-образной кривой, описывающей динамику биохимических паттернов гомеостаза.

Таким образом, процесс старения сопровождается уменьшением энергетического метаболизма, который поддерживается концентрацией неорганического фосфата и макроэргических соединений.

Поскольку исследование механизмов уменьшения энергетического метаболизма во время развития, роста и старения организмов является одновременно исследованием механизмов старения [5, 17, 40], выявленные нами количественные характеристики снижения энергетического метаболизма по снижению концентрации *P* как в исследованных органах, так и в полушариях головного мозга подтверждают ключевую роль макро- и микроэлементного баланса и неорганических ионов в механизмах старения органов и тканей, проанализированных с точки зрения неорганической биохимии. Известно, что по данным об энергетическом метаболизме можно измерить меру надежности гомеостаза для живых систем — мера надежности обратно пропорциональна энергетической стоимости [4, 6, 7, 26]. Полученные количественные закономерности дают возможность не только определить степень увеличения биологического возраста после радиационного воздействия [1], но и вычислить меру надежности гомеостаза живой открытой системы.

Выводы

При физиологическом старении концентрация эссенциальных макро- и микроэлементов в легких, печени, почках и селезенке не имеет достоверных различий, что соответствует синхронизации биохимических процессов в исследованных возрастных группах и подчиняется М-образному принципу динамики возрастных показателей.

При ускоренном радиационном старении наиболее значимым показателем изменения макро- и микроэлементного баланса является снижение содержания *P* в исследованных органах, что является подтверждением факта возрастного уменьшения энергетического метаболизма.

Показанное ранее уменьшение церебрального энергообмена, ассоциированное со снижением содержания *P* в правом полушарии при ускоренном старении, соответствует аналогичным изменениям энергетического гомеостаза в печени, почках и селезенке.

Наиболее выраженные изменения макро- и микроэлементного баланса процесс ускоренного радиационного старения вызывает в селезенке.

На модели ускоренного радиационного старения в экспериментальных группах животных 14 и 26 мес содержание большинства макро- и микроэлементов не имеет достоверных различий, как и в контрольных группах аналогичных возрастов, что свидетельствует об универсальности алгоритмов физиологического и ускоренного старения.

В процессе системного механизма старения определенное значение имеет воздействие внешних факторов — поступление и распределение токсичных микроэлементов.

Литература

1. *Алишев Н. В., Свистов А. С., Рыжман Н. Н.* и др. Показатели биологического возраста и ускоренное старение у ликвидаторов последствий радиационных аварий // Успехи геронтол. 2006. Вып. 18. С.110–125.

2. *Анисимов В. Н.* Солнечные часы старения // Природа. 1995. № 10. С. 3–12.

3. *Диксон М., Уэбб Э.* Ферменты. В 3-х т. М.: Мир, 1982.

4. *Ещенко Н. Д.* Энергетический обмен в головном мозге // В кн.: Биохимия мозга / Под ред. И.П. Ашмарина. СПб., 1999. С. 124–168.

5. *Зотин А. И., Зотина Р. С.* Феноменологическая теория развития, роста и старения организма. М.: Наука, 1993.

6. *Иванов К. П.* Биоэнергетика и температурный гомеостазис. Л.: Наука, 1972.

7. *Иванов К. П.* Основы энергетики организма. 1. Общая энергетика, теплообмен и теплорегуляция. Л.: Наука, 1990.

8. *Клименко Л. Л.* Структурно-функциональная организация межполушарной асимметрии в норме и при радиационном поражении головного мозга у экспериментальных животных // В кн.: Функциональная межполушарная асимметрия. Хрестоматия / Под общ. ред. акад. РАМН Н. Н. Боголепова и докт. биол. наук В. Ф. Фокина. М.: Научный мир, 2004. С. 242–302.

9. *Клименко Л. Л., Деев А. И., Протасова О. В., Фокин В. Ф.* Системная организация функциональной межполушарной асимметрии и ее изменение в позднем онтогенезе крыс // Успехи геронтол. 1998. № 2. С. 82–89.

10. *Клименко Л. Л., Обухова Л. К., Деев А. И.* и др. Нейрофизиологические и биохимические паттерны функциональной межполушарной асимметрии мышей при нормальном и ускоренном старении // Клин. геронтол. 2001. Т. 7. № 5–6. С. 30–34.

11. *Клименко Л. Л., Протасова О. В., Конрадов А. А.* и др. Микроэлементы в нейрофизиологических механизмах формирования межполушарной асимметрии // Изв. РАН. Сер. биол. 1995. № 4. С. 422–429.

12. *Клименко Л. Л., Протасова О. В., Обухова Л. К.* и др. Динамика уровня постоянного потенциала и микроэлементов в полушариях головного мозга мышей при нормальном и ускоренном старении // Клин. геронтол. 2001. Т. 7. № 7. С. 23–28.

13. *Ланкин В. З.* Метаболизм липоперекисей в тканях млекопитающих // В кн.: Биохимия липидов и их роль в обмене веществ. М.: Наука, 1981. С. 75–94.

14. *Ланкин В. З.* Ферментативное перекисное окисление липидов // Укр. биохим. журн. 1984. Т. 56. № 3. С. 317–331.

15. *Ланкин В. З., Тихазе А. К., Ковалевская А. Л.* и др. Возрастные изменения глутатионтрансферазной и глутатионпероксидазной активности цитозоля печени крыс // Докл. АН СССР. 1981. Т. 261. № 6. С. 1467–1470.

16. *Ланкин В. З., Тихазе А. К., Лемешко В. В.* и др. Возрастные изменения активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы в цитозоле и митохондриях печени крыс // Бюл. экспер. биол. 1981. Т. 91. № 9. С. 310–311.

17. *Нагорный А. В., Никитин В. М., Буланкин И. Н.* Проблемы старения и долголетия. М.: Медгиз, 1963.

18. *Обухова Л. К.* Свободнорадикальные механизмы старения в биологической эволюции // Итоги науки и техники. Общие проблемы биологии. 1986. Т. 5. С. 36–68.

19. *Обухова Л. К., Эмануэль Н. М.* Роль свободнорадикальных реакций окисления в молекулярных механизмах старения живых организмов // Успехи химии. 1983. Т. 52. № 3. С. 353–372.

20. *Обухова Л. К., Клименко Л. Л., Соловьева А. С.* Изменение функциональной моторной асимметрии при старении и после облучения // Изв. РАН. Сер. биол. 1997. № 3. С. 315–319.

21. *Пригожин И.* Введение в термодинамику необратимых процессов. М.: Изд-во иностр. лит., 1960.

22. *Пригожин И. С.* Порядок из хаоса. М.: Прогресс, 1986.

23. *Протасова О. В., Максимова И. А., Клименко Л. Л.* и др. Изменение макро- и микроэлементного состава в органах облученных животных // Изв. РАН. Сер. биол. 2002. № 3. С. 271–276.

24. *Фролькис В. В.* Старение мозга. Л.: Наука, 1991.

25. *Эйхгорн Г.* Неорганическая биохимия. М: Мир, 1978.

26. *Atkinson D. E.* Cellular energy metabolism and its regulation. N.Y:. Acad. press, 1977. P. 293.

27. *Black M. S., Thomas M. B., Browner R. F.* Determination of metal chelates byinnductivety coupled plasma atomic emission spectrometry and application to biological materials // Analyt. Chem. 1981. Vol. 53. № 14. P. 2224–2228.

28. *Elleder M.* Chemical characterization of age pigments // Age pigments. Amst.–N.Y.–Oxf., 1981. P. 321.

29. *Hiramatsu M., Edamatsu R., Mori A.* // Free radicals, lipid peroxidation, SOD activity, neurotransmitters and choline acetyltransferase activity in the aged rat brain // Exercise sience journal (EXS). 1992. Vol. 62. P. 213–218.

30. *Nakagawa N.* Studies on changes in trace elements of the brain related to aging // Hokkaido Igaku Zassh. 1998. Vol. 73. № 2. P. 181–199.

31. *Nanella A., Geremia E., Urso G.* et al. Superoxide dismutase activites in aging rat brain // Ital. J. Biochem. 1980. Vol. 29. № 6. P. 473–481.

32. *Noda Y., Kaneyuki T., Igarashi K.* et al. Antioxidant activity of nasunin, an anthocyanin in eggplant // Res Commun. Molec. Pathol. Pharmacol. 1998. Vol. 102. № 2. P. 175–187.

33. *Nohl H., Hegner D., Summer K.* Responses of mitochondrial superoxide dismutase, catalase and glutatione peroxidase activites to aging // Mech. aging develop. 1979. Vol. 11. № 3. P. 145–151.

34. *Owen D. B.* Handbookof statistical tables. London: Pergamon Press, 1962.

35. *Palm R., Wahlstrom G., Hallmans G.* Age related changes in weight and the concentrations of zinc and copper in the brain of the adult rat // La. Anim. 1990. Vol. 24. № 3. P. 240–245.

36. *Rao C. R.* Linear statistical inference and its applications. N.Y.: London: Sidney: J.Wiley and Sons, Inc, 1965.

37. *Roy D., Pathak D. N., Singh R.* Effect of centrophenoxine on the antioxidative enzymes in various regions of the aging rat brain // Exp. Geront. 1983. Vol. 18. № 3. P. 185–187.

38. *Saito T., Itoh T., Fujimura M., Saito K.* Age-dependent and region-specific differences in the distribution of trace elements in 7 brain regions of Long-Evans Cinnamon (LEC) rats with hereditary abnormal copper metabolism // Brain Res. 1995. Vol. 695. № 2. P. 240–244.

39. Saito N., Abbu G. C., Konishi Y. et al. Magnesium, calcium and trace elements in spontaneously hypertensive rats // Clin. exp. Pharmacol. Physiol. 1995. Vol. 22. Suppl. 1. P. 212–214.

40. Siesjo B. K. Brain energy metabolism. N.Y., 1978. P. 607.

41. Sohal R. S. Age-pigments // Elsevier/North-Holland Biomedical Press. Amsterdam.–N.Y.–Oxford, 1981.

42. Sohal R. S. Metabolic rate aging and lipofuscin accumulation // Age pigments. Amst.–N.Y.–Oxf., 1981. P. 303–316.

43. Takeda A., Ishiwatari S., Okada S. Manganese uptake into rat brain during development and aging // J. Neurosci Res. 1999. Vol. 56, № 1. P. 93–98.

44. Tolmasoff J. M., Ono T., Cutler R. J. Superoxide dismutase: Correlations with life-span and specific metabolic rate in primate species // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 1980. Vol. 77. № 5. P. 2777–2781.

45. Wheller K. T., Wierowski S. V., Ritter P. Are inducible components involved in repair irradiated neuronal and brain tumor DNA? // Int. Radiat. Biol. 1981. Vol. 40. P. 293.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 2. P. 218–225

I. A. Maximova, L. L. Klimenko, O. V. Protasova

THE RESEARCH OF MACRO- AND MICROELEMENTS BALANCE IN ORGANS OF EXPERIMENTAL MODELS OF MICE AT THEIR PHYSIOLOGICAL AND ACCELERATED (RADIATION) AGING

N. N. Semenov Institute of chemical physics, RAS, 4 ul. Kosygina, Moscow 119991;
e-mail: protasova@photonics.ru

By the method of atom-emission spectral analysis with inductive combined argon plasma we researched the containing of *Al, Cd, Co, Cu, Fe, Mg, Mn, Mo, P, Pb, S, Zn* in lungs, liver, kidneys**,** spleen and hemispheres of brain of female mice CBA line, aged 26 month and 14 months, and on the accelerated radiation aging model composed of mice of the same age and gender. The process of accelerated radiation aging stimulates accumulation of *Al* in liver and in kidneys; decreasing of containing *Cd* in lungs and spleen and increasing it in liver; decreasing of containing *Co* in lungs and spleen and increasing it in kidneys; decreasing of containing *Cu* in spleen; decreasing of containing *Fe* in lungs; decreasing of containing *Mg* in liver; decreasing of containing *Mn* in lungs and spleen; decreasing of containing *Mo* in lungs and spleen and increasing of it in liver and kidneys; the containing of *Pb* is decreased in lungs and increased in liver; the containing of *S* is decreased in liver and kidneys, the containing of *Zn* is decreased in liver and spleen ($p<0,05$). The disbalance in macro- and microelements homeostasis relates to the system mechanic of aging process, as it is one of the links of interrelated dysfunction of vital functions both separated molecules and regulation systems of organism. We admitted that part of the changing in the system of macro- and microelements balance is connected with possible function of extra factors (toxic microelements), other part (essential macro- and microelements) is consequence of ontogenetic programs of an organism.

Key words*: atom-emission spectral analysis, macro- and microelements, age*

© Коллектив авторов, 2008
УДК 613.84:611.77-055.2

Успехи геронтол. 2008. Т. 21.№ 2. С. 226–229

Ю. А. Майорова[1], А. И. Деев[1], Г. А. Тимофеев[2]

ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОРЕЛЬЕФА КОЖИ У КУРЯЩИХ И НЕКУРЯЩИХ ЖЕНЩИН РАЗНОГО ВОЗРАСТА

[1] Российский государственный медицинский университет, кафедра медицинской биофизики, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1; e-mail: adeyev@mail.ru; [2] ООО «Новые идеи в косметике», 117342 Москва, ул. Бутлерова, 17-б, офис 357; e-mail: gleb@nicosmetics.com

С помощью прибора VISIOSCAN VS 98 были проанализированы возрастные изменения параметров микрорельефа кожи у 82 некурящих и курящих женщин от 17 до 80 лет. Измерения проводились на внутренней стороне предплечья левой руки на расстоянии 2 см от локтевого сгиба. Показано, что у курящих женщин от 17 до 28 лет происходит увеличение параметров рельефности и грубости кожи, в среднем, в 1,23 и 1,50 раза, соответственно, по сравнению с этими параметрами у некурящих женщин такого же возраста. Достоверные различия доказаны на репрезентативных выборках, что говорит о системном действии курения на кожу всего тела.

Ключевые слова: старение кожи, курение, девушки и женщины

Как известно, старение обусловлено не только эндогенными процессами хроностарения, но и экзогенными факторами [1]. В частности, ускоренное старение кожи (фотостарение) наблюдается на участках, подверженных инсоляции. К числу факторов, вызывающих ускоренное старение кожи, относится также курение. У курящих людей старших возрастных групп изменяется цвет лица: кожа становится сероватой, иногда желтоватой, с пепельным оттенком, дряблой. Одна из возможных причин этого — ухудшение кровотока в коже. Как показано ранее, курение сильнее влияет на состояние кожи женщин, по сравнению с мужчинами, а именно: кожа на лице курильщиц стареет быстрее, теряет эластичность, а в уголках рта и глаз появляются глубокие морщины [5, 9]. Хорошо известны многочисленные данные о влиянии курения на легочную и сердечно-сосудистую системы, однако менее изучены последствия курения на состояние кожи. В 1965 г. M. Ippen и соавт. [7] предложили термин «сигаретная кожа» для обозначения бледно-серой морщинистой кожи лица. В 1985 г. D. Model предложил термин «лицо курильщика» и определил его диагностические критерии [8]. Для определения «лица курильщика» достаточно одного из нижеперечисленных признаков:

1) выступающие линии или морщины на лице;

2) изможденные черты лица с подчеркнутой линией костей черепа;

3) атрофичная, слегка пигментированная, сероватая кожа;

4) отечная кожа с оранжевым, пурпурным или красноватым оттенком.

В связи с этим возникает вопрос: вызывает ли курение образование морщин и ухудшает внешний вид кожи только на лице или же оно изменяет состояние кожи всего тела, даже тех участков, которые прикрыты одеждой и старение которых нельзя объяснить воздействием сигаретного дыма?

Целью настоящей работы является оценка влияния курения на показатели микрорельефа кожи у некурящих и курящих женщин различных возрастных групп с помощью прибора VISIOSCAN VS 98 [2, 3].

Материалы и методы

В работе были обследованы 82 практически здоровых женщины, то есть лица без каких-либо документально диагностируемых заболеваний, от 17 до 80 лет. Все испытуемые принадлежали к европеоидной расе. Женщины отвечали на вопросы анонимной анкеты и по результатам ответов были разделены на две группы — некурящие и курящие. Для курящих женщин дополнительными вопросами были: «Сколько лет курите?» и «Среднее число пачек сигарет, выкуриваемых за неделю». Факторами исключения были диабет и псориаз.

Микрорельеф кожи определяли с помощью прибора VISIOSCAN VS 98 с точностью до десятков микрон, то есть на уровне размера отдельного корнеоцита [10].

Все измерения проводили на внутренней стороне предплечья левой руки на расстоянии 2 см от локтевого сгиба. Эта область является обычным стандартом в дерматологии в качестве нейтральной области, так как, в отличие от правой руки, не имеет значительной мышечной нагрузки и не подвержена прямому УФ воздействию, как лицо. Область измерения не подвергалась обработке какими-либо реагентами.

Поскольку рельеф кожи в значительной степени зависит от ее натяжения, камера устанавливалась стро-

го вертикально к поверхности кожи и с постоянным усилием, то есть с постоянным давлением на кожу, для получения воспроизводимых результатов.

Следует отметить, что спектр света, его интенсивность и направление освещения в камере VISIOSCAN VS 98 выбраны так, что освещается только роговой слой, и отражение от глубжележащих слоев не влияет на измерения. УФ-освещение (354–400 нм, с пиком 375 нм) исключало почти все нежелательные эффекты отражения от кожи и, таким образом, обеспечивало максимально четкое изображение рельефа кожи без бликов. Камера анализировала область измерения, равную 6×8 мм, количество пикселей в которой составляло 640×480. Отсюда следует, что каждый пиксель имеет размер 12,5×12,5 мкм, то есть камера регистрирует неоднородности микрорельефа порядка 50–100 мкм, что соответствует 20-кратному увеличению.

Результаты и обсуждение

Как было показано ранее [4], наиболее высокими значениями коэффициента корреляции с хронологическим возрастом обладают следующие параметры: рельефность (V), грубость (Ser). Поэтому именно эти параметры использовались в данной работе.

Параметр рельефности кожи отображает объем, образованный профилем и параллельной ему плоскостью, проведенной через максимальный пик профиля. Данный параметр может трактоваться как максимальное количество жидкости, необходимое для максимального разглаживания рельефа. Измерения параметра V были проведены у некурящих женщин в возрасте от 17 до 80 лет, у курящих — от 17 до 65 лет. С возрастом наблюдается линейное увеличение параметров V и Ser у некурящих женщин [4]. У курящих женщин также наблюдалось возрастание этих параметров, но возрастная зависимость у курящих женщин, в отличие от таковой у некурящих, лучше аппроксимируется полиномом второй степени (рис. 1), который дает более высокий коэффициент корреляции, чем для линейной зависимости. Соответствующие уравнения аппроксимирующей функции и коэффициенты корреляции (R) для возрастных изменений параметров рельефности и грубости кожи приведены в табл. 1.

Обращает на себя внимание тот факт, что у молодых курящих женщин до 25 лет также отмечается заметное увеличение параметра рельефности и грубости кожи, что может говорить о влияние курения на кожу уже в молодом возрасте. В связи с этим было проведено сравнительное исследование параметров микрорельефа кожи у некурящих и курящих женщин от 17 до 28 лет на репрезентативных выборках (некурящие молодые женщины — 25 человек и курящие — 23 человека, возраст от 17 до 28 лет). Средний срок курения у молодых женщин составлял 4,5 года. Сравнение параметров рельефности и грубости кожи в двух выборках курящих и некурящих женщин показало существенные различия средних значений (табл. 2).

На рис. 2 приведено распределение параметра грубости кожи у некурящих и курящих молодых женщин.

Из табл. 2 видно, что относительные изменения по среднему значению грубости кожи составили 1,50; такое увеличение параметра Ser формально соответствует его значению у некурящих женщин в возрасте 40 лет. Но, следует сказать, хотя данные о таком сильном сдвиге у молодых курящих женщин достаточно велики, в возрасте от 30 до 45 лет

Таблица 1

Уравнения аппроксимирующей функции и значения соответствующих коэффициентов корреляции для возрастных изменений параметров рельефности и грубости кожи

Параметр	Группа	n	R	Уравнение аппроксимирующей функции
V	некурящие женщины 17–80 лет	33	0,45	$V(t)=0{,}28t+32{,}72$
	курящие женщины 17–65 лет	20	0,50	$V(t)=0{,}023t^2-1{,}48t+65{,}83$
Ser	некурящие женщины 17–80 лет	33	0,58	$Ser(t)=0{,}014t+0{,}49$
	курящие женщины 17–65 лет	20	0,67	$Ser(t)=0{,}001t^2-0{,}05t+1{,}48$

Таблица 2

Характеристики распределения значений параметров рельефности и грубости кожи для некурящих и курящих женщин

Параметр	Некурящие, n=25	Курящие, n=23	Относительное значение
V	40,92±7,18	50,26±9,74	1,23
Ser	0,66±0,30	1,00±0,41	1,50

Примечание. Различия между двумя группами женщин статистически достоверны по U — критерию Манна–Уитни (p≤0,001)

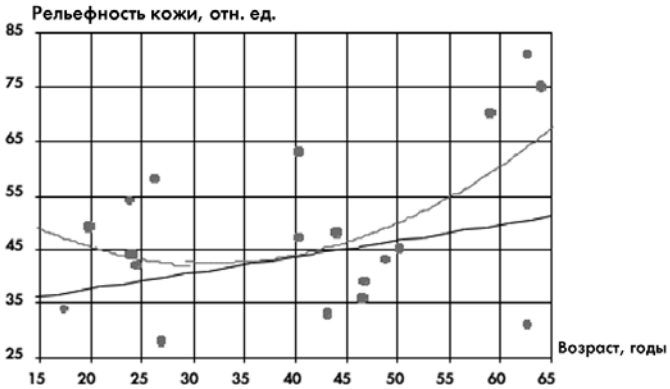


Рис. 1. Изменения параметра рельефности кожи (V) предплечья левой руки у курящих женщин от 17 до 65 лет в зависимости от возраста.

Прямая линия соответствует линейной аппроксимации возрастной зависимости параметра рельефности кожи предплечья левой руки у некурящих женщин от 17 до 80 лет, полученной в работе [4]

столь значительной разницы у курящих женщин не наблюдается, однако после 45 лет вновь появляются признаки ускоренного старения кожи. По нашему мнению, такой трехфазный характер изменения морфофункциональных параметров кожи у курящих женщин, а именно: значительный подъем в молодом возрасте — спад до нормальных значений в возрасте 30—45 лет — подъем в старших возрастных группах, — напоминает трехфазную картину стресса. Действие на организм стрессового агента, которым в данном случае является курение, вызывает угнетение физиологических параметров кожи (аналог стадии тревоги). Возможно, после этого, как при всяком стрессе, включается мобилизация защитных сил организма, которая ведет к компенсации или даже гиперкомпенсации функций, что и наблюдается в возрасте от 30 до 45 лет. Однако, как известно, всякий длительный стресс ведет к истощению защитных сил организма и декомпенсации, которая проявляется в ускоренном снижении функционального потенциала систем. В пользу такой точки зрения говорит нелинейное увеличение грубости кожи у старших возрастных групп курящих женщин после 45 лет. Не исключено также, что резкое изменение микрорельефа кожи у курящих молодых женщин опосредованно влиянием на гормональный статус в этом возрасте. В силу небольшой величины выборки, данные по группам женщин от 30 до 45 лет носят предварительный характер и обнаруживают тенденцию к нормализации параметров кожи.

Выводы

Как показано ранее [4], неоднородность микрорельефа кожи увеличивается с возрастом и предшествует изменениям ее макрорельефа, то есть появлению морщин, заметных невооруженным глазом. Следует иметь в виду, что изменения микрорельефа кожи практически не проявляются визуально. Поэтому тот факт, что микрорельеф кожи у курящих женщин от 17 до 28 лет соответствует микрорельефу кожи некурящих женщин в возрасте

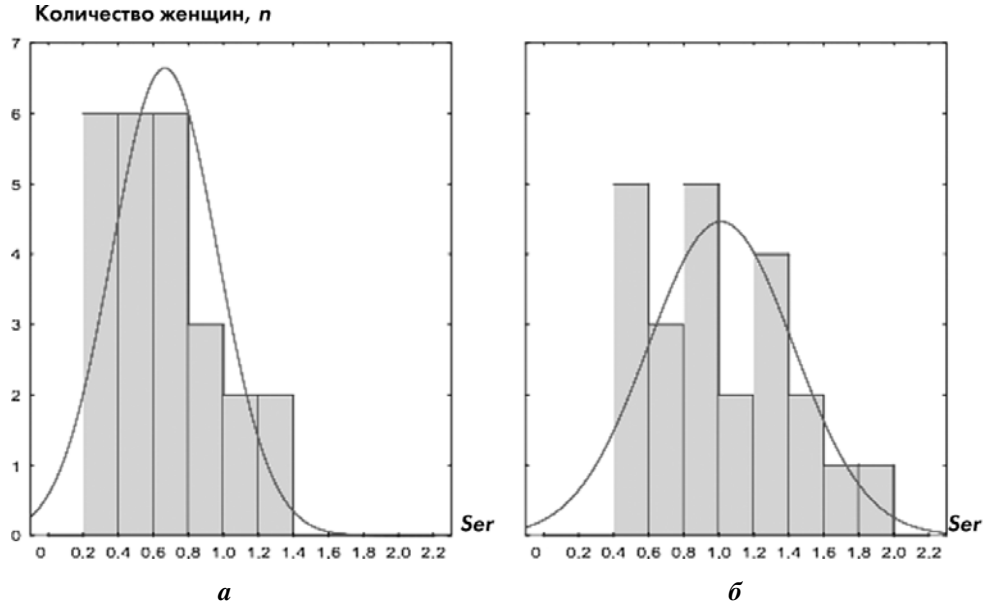


Рис. 2. Распределение параметра грубости кожи (Ser) у некурящих (а) и курящих (б) молодых женщин от 17 до 28 лет

около 60 лет не говорит о том, что кожа курящих молодых женщин выглядит на 60 лет, поскольку мы оцениваем поверхность кожи на микронном уровне. Этот результат свидетельствует о том, что уже в молодом возрасте под действием курения начинаются такие изменения микрорельефа, которые впоследствии будут способствовать ускоренному старению кожи. Системное действие курения, обнаруженное в исследовании, позволяет предположить, что такой эффект обусловлен влиянием курения на кровоснабжение кожи. Интересно отметить, что в марте 2007 г. сообщалось о результатах исследования, показавшего, что кожа внутренней поверхности предплечья курильщиков выглядит более старой, по сравнению с кожей у некурящих, и на ней раньше и в большем числе образуются морщины [6]. В этой работе участок кожи предплечья регистрировался фотокамерой, а потом состояние кожи оценивалось независимыми экспертами по представленным изображениям. Несмотря на то, что оценка состояния кожи производилась визуально и только качественно, исследователи приходят к выводу о том, что курение оказывает системное действие на кожу. В отличие от метода исследования, описанного в [6], авторы настоящей работы провели количественную оценку параметров микрорельефа кожи людей от 17 до 65 лет, которая продемонстрировала заметное ухудшение показателей микрорельефа кожи уже в молодом возрасте. Возможно, курение сигарет приводит к ухудшению состояния кровообращения и дегенерации соединительной ткани, которая обусловливает упругость кожи. Важно отметить, что выявление изменений параметров микрорельефа кожи с помощью цифровых камер высокого разрешения позволяет оценить скрытые неоднородности на коже и принять превентивные меры, препятствующие ее ускоренному старению.

Литература

1. *Анисимов В. Н.* Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2003.
2. *Иванова Е. В., Кошелева И. В., Ткаченко С. Б.* Влияние кислородно-озоновой смеси на структурные и функциональные параметры инволюционно измененной кожи // Экспер. и клин. дерматокосметол. 2004. № 5. С. 11–19.
3. *Корчагина Е. А., Иванова Е. В., Потекаев Н. Н., Раннева Е. А.* Влияние химического пилинга на структуру и функциональные показатели инволюционно измененной кожи // Экспер. и клин. дерматокосметол. 2005. № 6. С. 7–10.
4. *Майорова Ю. А., Деев А. И., Тимофеев Г. А.* Неинвазивная оценка возрастных изменений микрорельефа кожи женщин // Успехи геронтол. 2001. Т. 21. № 2.
5. *Frances C.* Smoking and the skin // Int. J. Derm. 1992. Vol. 31. № 4. P. 779–780.
6. *Helfrich Y. R., Yu L., Ofori A.* et al. Effect of smoking on aging of photoprotected skin: evidence gathered using a new photonumeric scale // Arch. Derm. 2007. Mar. Vol. 143(3). P. 390–402.
7. *Ippen M., Ippen H.* Approaches to a prophylaxis of skin aging // J. Soc. Cosmet. Chem. 1965. Vol. 16. P. 305–308.
8. *Model D.* Smoker's face: an underrated clinical sign? // Brit. Med. J. 1985. Vol. 291. P. 1760–1762.
9. *Shuster S., Black M. M., McVitie E.* The influence of age and sex on skin thickness, skin collagen and density // Brit. J. Derm. 1975. Vol. 93. P. 639–643.
10. *Tronnier H., Wiebusch M., Heinrich U., Stute R.* Surface evaluation of living skin // Adv. Exp. Med. Biol. 1999. Vol. 455. P. 507–516.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 2. P. 226–229

J. A. Mayorova[1], *A. I. Deyev*[1], *G. A. Timofeev*[2]

CHANGES IN SKIN MICRORELIEF OF SMOKING AND NONSMOKING WOMEN OF DIFFERENT AGE

[1] Russian State Medical University, Department of Medical Biophysics, 1 ul. Ostrovitianova, 117997 Moscow; e-mail: adeyev@mail.ru; [2] OLR «New Ideas on Cosmetics», 17-b ul.Butlerov, of. 357, Moscow 117342; e-mail: gleb@nicosmetics.com

Age-related changes in female skin microrelief (82 nonsmoking and smoking women at the age from 17 to 80 years) were analyzed by the use of VISIOSCAN VS 98. Measurements were taken on inner side of left forearm at the distance of 2 cm away from the bend of elbow. It was demonstrated that such parameters as relievo (*V*) and roughness (*Ser*) increased respectively by a factor of 1,23 and 1,50 times in average in group of smoking women of 17 to 28 years old as compared with nonsmoking women of age mate. The statistically valid differences were well documented using the representative samples. On the basis of the results of these studies we can conclude that smoking has a systemic effect on the whole-body skin.

Key words: *skin aging, smoking, girls and women*

© Коллектив авторов, 2008
УДК 611.77-053-055.2

Успехи геронтол. 2008. Т. 21.№ 2. С. 230–234

Ю. А. Майорова[1], А. И. Деев[1], Г. А. Тимофеев[2]

НЕИНВАЗИВНАЯ ОЦЕНКА ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ МИКРОРЕЛЬЕФА КОЖИ ЖЕНЩИН

[1] Российский государственный медицинский университет, кафедра медицинской биофизики, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1; e-mail: adeyev@mail.ru; [2] ООО «Новые идеи в косметике», 117342 Москва, ул. Бутлерова, 17-б, офис 357; e-mail: gleb@nicosmetics.com

С помощью прибора VISIOSCAN VS 98 были проанализированы возрастные изменения параметров микрорельефа кожи у 33 некурящих женщин от 17 до 80 лет. Измерения проводились на внутренней стороне предплечья левой руки на расстоянии 2 см от локтевого сгиба. Было показано, что у некурящих женщин от 17 до 80 лет наиболее чувствительными показателями хроностарения кожи по коэффициенту корреляции (*R*) и крутизне инкремента (*I*) возрастных изменений являются следующие параметры: *V* (рельефность), *R*=0,45, *I* (*V*)=1,06; *Ser* (грубость), *R*=0,58, *I* (*Ser*)=1,13; *Sew* (морщинистость), *R*=0, 48, *I* (*Sew*)=1,03. По параметрам микрорельефа было получено комплексное уравнение оценки морфофункционального возраста кожи (*T*) методом линейной множественной регрессии: *T*=–61,66+ +0,15*V*+20,05*Ser*+1,67*Sew* (коэффициент множественной корреляции показателей с хронологическим возрастом *R*=0,72).

Ключевые слова: биомаркеры старения, микрорельеф кожи, женщины

Старение кожи является одним из наиболее отчетливых проявлений хроностарения организма. Неслучайно в первой отечественной работе по определению биологического возраста женщин, опубликованной в 1935 г. П. Н. Соколовым, использован показатель морщинистости кожи [10]. Кроме того, старение кожи представляет собой удобную модель органа для исследований закономерностей старения в силу доступности кожи для применения неинвазивных методов исследования и достаточно хорошо изученного строения ее базовых элементов.

Как известно, существует три типа неоднородности поверхности кожи: линии (скрытые морщинки), то есть неоднородности, которые возникают при напряжении или натяжении кожи; морщины — неоднородности, которые визуально определяются на коже; складки — глубокие морщины. Первые признаки старения кожи у человека начинают появляться после тридцати лет. Ближе к пятидесяти годам процесс увядания кожи ускоряется, появляются характерные изменения структуры кожи: она теряет гладкость, кожа на лице и подкожный жировой слой становятся еще тоньше, а морщины — все заметнее. Однако формированию этих морщин на коже предшествует изменение ее микрорельефа [2, 4]. Возникает вопрос: как количественно измерить возрастные изменения микрорельефа кожи, пока не появились видимые морщины?

В настоящей работе предпринята попытка исследовать возрастные изменения параметров микрорельефа кожи у женщин разных возрастных групп с целью неинвазивной оценки темпа этих изменений с помощью компьютерного анализа оцифрованных изображений на базе камеры VISIOSCAN VS 98 (Courage + Khazaka, Германия) [7, 8].

Материалы и методы

В работе были обследованы 33 практически здоровых женщины, то есть лица без каких-либо документально диагностируемых заболеваний, от 17 до 80 лет. Все испытуемые принадлежали к европеоидной расе. Женщины отвечали на вопросы анонимной анкеты и по результатам ответов были разделены на две группы — некурящие и курящие. Факторами исключения были курение, диабет и псориаз, то есть в данной работе исследовались только некурящие женщины.

Микрорельеф кожи регистрировался с помощью прибора VISIOSCAN VS 98, который позволяет анализировать неоднородность с точностью до десятков микрон, то есть оценивать на уровне размера отдельного корнеоцита [11].

Все измерения проводились на внутренней стороне предплечья левой руки на расстоянии 2 см от локтевого сгиба. Эта область является обычным стандартом в дерматологии в качестве нейтральной области, так как, в отличие от правой руки, не имеет значительной мышечной нагрузки и не подвержена прямому УФ воздействию, как лицо. Область измерения не подвергалась обработке какими-либо реагентами.

Поскольку рельеф кожи в значительной степени зависит от ее натяжения, камера устанавливалась строго вертикально к поверхности кожи и с постоянным усилием, то есть с постоянным давлением на кожу, для получения воспроизводимых результатов.

Следует отметить, что спектр света, его интенсивность и направление освещения в камере VISIOSCAN VS 98 выбраны так, что освещается только роговой слой, и отражение от глубжележащих слоев не влияет на измерения. УФ-освещение (354–400 нм, с пиком 375 нм) исключало почти все нежелательные эффекты отражения от кожи и, таким образом, обеспечивало максимально четкое изображение рельефа кожи без бликов. Камера анализировала область измерения, равную 6×8 мм, количество пикселей в которой составляло 640×480. Отсюда следует, что каждый пиксель имеет размер 12,5×12,5 мкм, то есть камера регистрирует неоднородности микрорельефа порядка 50–100 мкм, что соответствует 20-кратному увеличению.

Результаты и обсуждение

Измерение на приборе VISIOSCAN VS 98 позволяет в течение короткого времени (менее 1 мин) сфотографировать исследуемый участок кожи и получить более 10 параметров микрорельефа путем обработки изображения с помощью различных алгоритмов [11]. На рис. 1 представлены типичные изображения кожи женщин разного возраста, регистрируемые с помощью этой камеры.

Для характеристики темпов старения кожи удобно использовать возрастной инкремент (I — крутизна возрастных изменений) изменения определенного параметра, который равен отношению соответствующих значений аппроксимирующей функции (f) возрастных изменений данного параметра в возрасте 50 и 40 лет, то есть $I=f(50)/f(40)$. Из приведенных в табл. 1 данных видно, что наиболее высокими значениями коэффициента корреляции с хронологическим возрастом обладают следующие параметры: V, Ser, Sew, $R2$. Эти параметры являются наиболее чувствительными к возрастным изменениям микрорельефа кожи.

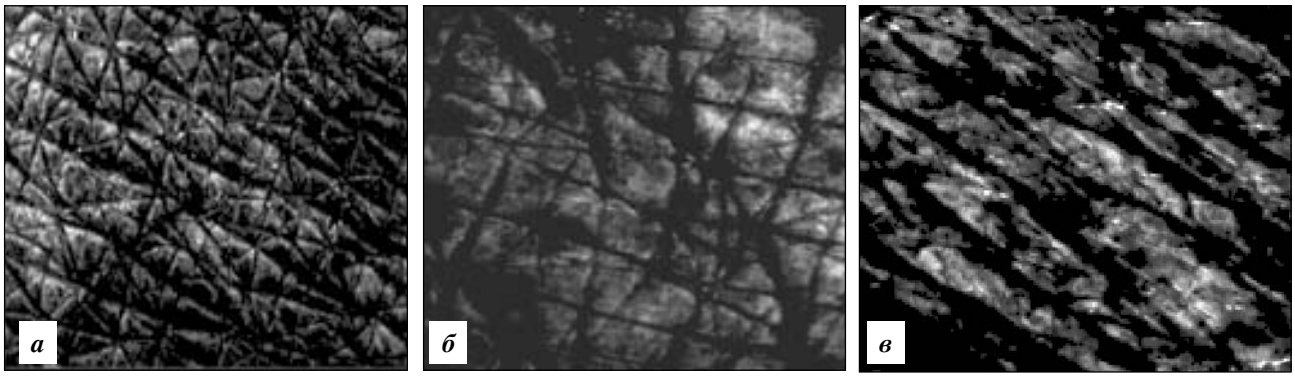


Рис. 1. Типичные рельефы кожи, регистрируемые с помощью камеры VISIOSCAN VS 98 у пациенток различного возраста: а — 24 года; б — 47 лет; в — 80 лет. Ув. ×20

Таблица 1

Измеренные параметры кожи, их морфофизиологический смысл, коэффициент корреляции и инкремент возрастных изменений за 10 лет

Параметр	Морфофизиологический смысл параметра	R (коэффициент корреляции), n=33	I (инкремент)
V (рельефность)	Рельефность кожи, оцененная по объему количества жидкости, необходимого для максимального разглаживания рельефа	0,45	1,06
Sew (морщинистость)	Средняя глубина морщин в заданной области измерения	0,48	1,03
$R2$ (шероховатость)	Характеристика максимальной неоднородности рельефа	0,47	1,03
Ser (грубость)	Доля площади, занимаемой углублениями на анализируемой области измерения	0,58	1,13
$Sesc$ (шелушение)	Доля поверхности кожи, занимаемая роговыми чешуйками	0,37	1,09
Sr (поверхность)	Характеристика складчатости рельефа кожи	0,09	1,00
Erg (однородность кожи)	Характеристика сглаженности рельефа и равномерной пигментации кожи	–0,19	1,00
$Sesm$ (гладкость кожи)	Средняя ширина и глубина морщин на анализируемой области измерения	0,15	1,01
$CONT$ (неоднородность кожи)	Участки неоднородной пигментации всей заданной области измерения	–0,005	1,00

Измерение параметра грубости кожи (*Ser*) было проведено у некурящих женщин 17–80 лет. Этот параметр представляет собой долю площади, занимаемой углублениями на всей анализируемой области кожи, и является наиболее устойчивой характеристикой возрастных изменений кожи для всего исследуемого контингента женщин.

Как видно на рис. 2, возрастное увеличение грубости кожи у некурящих женщин хорошо аппроксимируется прямой. Это дает основание предполагать, что изменение данного параметра отражает, преимущественно, хроностарение кожи. Грубость кожи у женщин 65 лет примерно вдвое выше, чем у 20-летних.

Интересно отметить, что возрастная зависимость собственной флюоресценции кожи, отражающая накопление пигментов старения, у мужчин от 20 до 70 лет также увеличивается примерно вдвое [6].

Измеряемые параметры отражают различные аспекты изменения микрорельефа кожи с возрастом. Коэффициенты корреляции между наиболее значимыми параметрами представлены в табл. 2.

Высокая корреляция между параметрами *V* (рельефность) и *R*2 (шероховатость) говорит о том, что эти параметры отражают близкие по физическому смыслу характеристики микрорельефа кожи. Поскольку параметр *V* обладал более высоким возрастным инкрементом, именно этот параметр, наряду с *Ser* и *Sew*, был использован для комплексной оценки морфофункционального возраста кожи, который может рассматриваться как эквивалент некоего биологического возраста кожи.

Путем комбинации трех измеряемых параметров методом линейной множественной регрессии было получено уравнение биологического возраста кожи:

$$T=-61{,}66+0{,}15V+20{,}05Ser+1{,}67Sew,$$

где T — численное значение биологического возраста кожи, годы; V — параметр рельефности кожи, отн. ед.; Ser — параметр грубости кожи, отн. ед.; Sew — параметр морщинистости кожи, отн. ед.

Сущность метода множественной линейной регрессии заключается в нахождении таких значений коэффициентов, которые минимизируют разность между значениями хронологического возраста (ХВ) и его регрессионным выражением в виде линейной комбинации маркеров для выборки, для которой были проведены измерения маркеров [9].

На рис. 3 представлена линейная аппроксимация рассчитанных значений биологического возраста (БВ) кожи от ХВ.

Однако, как известно, при любом линейном регрессионном методе определения БВ для людей мо-

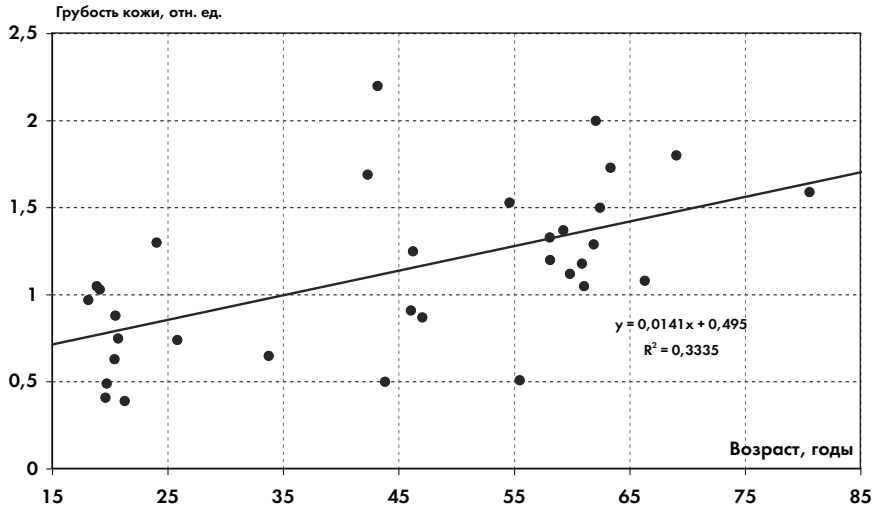


Рис. 2. Зависимость параметра грубости (Ser) кожи предплечья левой руки у некурящих женщин от 17 до 80 лет от возраста

Таблица 2

Коэффициенты корреляции между наиболее значимыми параметрами

Параметр	*V* (рельефность)	*Ser* (грубость)	*Sew* (морщинистость)	*R*2 (шероховатость)
V (рельефность)	1	0,65	0,05	0,74
Ser (грубость)	0,65	1	0,04	0,80
Sew (морщинистость)	0,05	0,04	1	–0,20
*R*2 (шероховатость)	0,74	0,80	–0,02	1

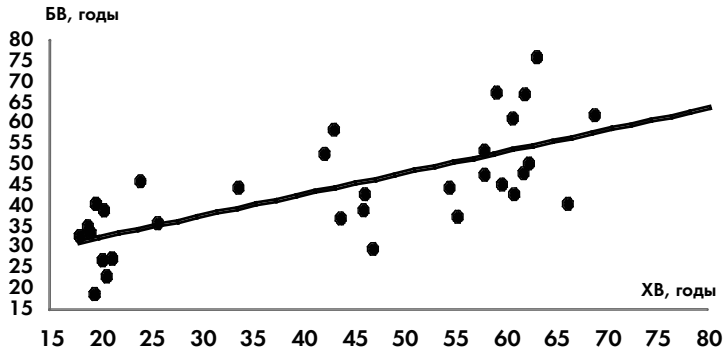


Рис. 3. Индивидуальные значения БВ кожи, рассчитанные методом множественной линейной регрессии (коэффициент корреляции R=0,72, коэффициент детерминации R^2=0,52)

лодого возраста расчетные значения БВ оказываются, в среднем, выше ХВ, а для старшего возраста, наоборот, величина БВ, в среднем, ниже ХВ.

Величина БВ является удобной количественной мерой, которая может быть использована для сравнительной оценки темпов старения разных возрастных групп, а также для оценки эффективности курсов геропрофилактики и косметологических процедур [3]. Недостатком метода является то, что БВ *a priori* предполагает наличие возрастных изменений во всем исследуемом диапазоне. На самом деле, из представленных данных (см. рис. 3) видно, что с учетом индивидуальных вариаций в диапазоне 20–45 лет темп возрастных изменений достаточно низкий, и микрорельеф кожи, не подверженной инсоляции, практически одинаков. В диапазоне от 50 лет наблюдается резкое увеличение дисперсии показателей, что было ранее описано для показателей хрусталика глаза человека [1]. Вероятнее всего, эта дисперсия обусловлена тем, что переход от пренебрежимо малого старения к ускоренному старению сопровождается срывом систем поддержания гомеостаза, причем этот переход у каждого человека происходит индивидуально в различном возрастном диапазоне. Дело в том, что при использовании поперечного метода исследования происходит сглаживание нелинейных особенностей перехода, которые могут быть обнаружены только при лонгитюдном методе.

Полученное уравнение комплексной оценки морфофункционального возраста кожи для некурящих женщин может быть использовано для определения сдвигов старения как разность между условным БВ и реальным ХВ. На рис. 4 представлено распределение величин сдвигов старения кожи у некурящих женщин.

Обращает на себя внимание то обстоятельство, что эти сдвиги старения могут достигать величин более 20 лет как в ту, так и в другую сторону. Возможно, что эта величина сдвига несколько завышена в силу несовершенства предлагаемой модели БВ. Тем не менее, положительное значение разности характеризует, примерно на сколько лет кожа старше, чем соответствующее среднее значение в популяции. Отрицательное значение разности характеризует, примерно на сколько лет кожа моложе.

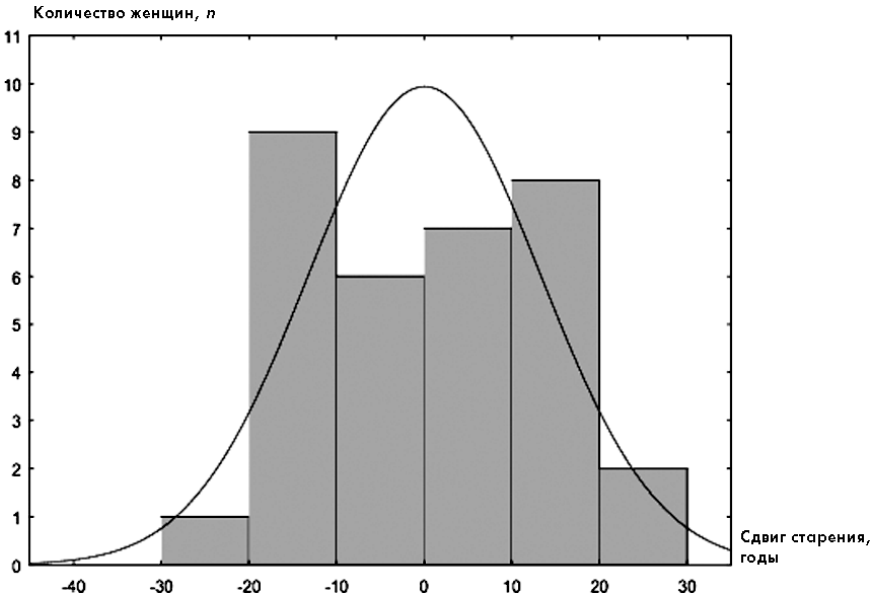


Рис. 4. Распределение величин сдвигов старения кожи у некурящих женщин от 17 до 80 лет

Выводы

Одна из ведущих тенденций современной геропрофилактической (anti-ageing) медицины заключается в наиболее ранней оценке сдвигов морфофункциональных показателей в сторону возрастных патологий, что позволяет принять превентивные меры, препятствующие ускоренному старению. Известно, что изменение макрорельефа кожи, то есть появление видимых глазу морщин, начинается с изменений ее микрорельефа, которые визуально не обнаруживаются. Сдвиг возраста на несколько лет может рассматриваться как сигнал для принятия соответствующих профилактических мер, направленных на ревитализацию кожи и замедление темпов ее старения [5]. Полученное уравнение комплексной оценки морфофункционального возраста кожи может быть использовано для определения сдвигов его старения под действием экзогенных факторов (курение, УФ-излучение), особенно в группах людей, подверженных экологическому прессингу (воздействию радиации, поллютантов и т. д.) или различной профессиональной вредности. Также шкала морфофункционального возраста удобна для оценки эффективности курсов геропрофилактики и косметологических процедур.

Литература

1. *Бухарова Е. В., Деев А. И., Буханов М. В.* Возрастные изменения прозрачности оптических сред глаза человека по данным глэр-тестирования // Геронтология и гериатрия / Под ред. акад. РАМН В. Н. Шабалина. Вып. 2. М., 2003. С. 236–240.
2. *Деев А. И.* Что определяет микрорельеф нашей кожи? // Косметика и медицина. 2004. № 4. С. 22–27.
3. *Деев А. И.* Реально ли измерить биологический возраст // Les nouvelles esthetiques. Рус. изд. 2006. № 2. Т. 1. С. 60–76.
4. *Деев А. И.* Особенности старения кожи человека. 1. «Послойное» старение кожи // Косметика и медицина. 2007. № 4. С. 26–36.
5. *Деев А. И.* Особенности старения кожи человека. 2. Геропрофилактика: современные возможности и пути развития // Косметика и медицина. 2007. № 5. С. 34–41.
6. *Деев А. И., Кожухова Е. В., Тюрин-Кузьмин А. Ю., Владимиров Ю. А.* Возрастная зависимость собственной флюоресценции кожи // Бюл. экспер. биол. 1999. Т. 127. № 3. С. 351–353.
7. *Иванова Е. В., Кошелева И. В., Ткаченко С. Б.* Влияние кислородно-озоновой смеси на структурные и функциональные параметры инволюционно измененной кожи // Экспер. и клин. дерматокосметол. 2004. № 5. С. 11–19.
8. *Корчагина Е. А., Иванова Е. В., Потекаев Н. Н., Раннева Е. А.* Влияние химического пилинга на структуру и функциональные показатели инволюционно измененной кожи // Экспер. и клин. дерматокосметол. 2005. № 6. С. 7–10.
9. *Крутько В. Н., Донцов В. И., Смирнова Т. Н.* Теория, методы и алгоритмы диагностики старения // В кн.: Информатика здоровья и долголетия. Т. 13. М.: КомКнига, 2005. С. 105–143.
10. *Соколов П. Н.* Старческие изменения морфологических признаков у женщин // Арх. биол. наук. 1935. Т. 39. Вып. 2. С. 421–425.
11. *Tronnier H., Wiebusch M., Heinrich U., Stute R.* Surface evaluation of living skin // Adv. Exp. Med. Biol. 1999. Vol. 455. P. 507–516.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 2. P. 230–234

J. A. Mayorova[1], A. I. Deyev[1], G. A. Timofeev[2]

NONINVASIVE ASSESSMENT OF AGE-RELATED CHANGES IN FEMALE SKIN MICRORELIEF

[1] Russian State Medical University, Department of Medical Biophysics, 1 ul. Ostrovitianova, 117997 Moscow; e-mail: adeyev@mail.ru; [2] OLR «New Ideas on Cosmetics», 17-b ul.Butlerov, of. 357, Moscow 117342; e-mail: gleb@nicosmetics.com

Age-related changes in female skin microrelief (33 nonsmoking women at the age from 17 to 80 years) were analyzed by the use of VISIOSCAN VS 98. Measurements were taken on inner side of left forearm at the distance of 2 cm away from the bend of the elbow. It was demonstrated that most responsive indicators of skin chronological aging in magnitudes of correlation coefficient (*R*) and time increment (*I*) of age-related changes are the following skin microrelief parameters: *V* (relievo), *R*=0,45, *I* (*V*)=1,06; *Ser* (roughness), *R*=0,58, *I* (*Ser*)=1,13; *Sew* (wrinkles), *R*=0,48, *I* (*Sew*)=1,03. Based on microrelief parameters, the combined equation of morph functional skin age (*T*) has been derived by the multiple linear regression: $T=-61{,}66+0{,}15V+20{,}05Ser+1{,}67Sew$. The multiple regression coefficient is equal to 0,72.

Key words: *biomarkers of aging, skin microrelief, women*

© Коллектив авторов, 2008
УДК 615.874:612.015:611.36:599.323.4

Успехи геронтол. 2008. Т. 21.№ 2. С. 235–239

Л. И. Белостоцкая[1], В. Н. Дзюба[2], Ю. В. Никитченко[2]

ВЛИЯНИЕ ТРЕХ РАЗЛИЧНЫХ ГИПОКАЛОРИЙНЫХ ДИЕТ НА ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ И АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТАТИВНОЙ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ В МИТОХОНДРИЯХ ПЕЧЕНИ КРЫС

[1] Государственный научный центр лекарственных средств, Харьков; [2] НИИ биологии Харьковского национального университета им. В. Н. Каразина, Украина, 61077 Харьков, пл. Свободы, 4; e-mail: yunikitchenko@univer.kharkov.ua

Исследовали тиреоидный статус, функциональное состояние митохондрий печени и активность митохондриальной ферментативной антиоксидантной системы после двухмесячного содержания крыс на трех гипокалорийных диетах. Установлено, что степень ограничения калорийности рациона прямо пропорционально определяет уменьшение содержания трийодтиронина в крови и снижение интенсивности фосфорилирующего окисления митохондрий (при сохранении его эффективности) и обратно пропорционально — увеличение активности *Se*-зависимой глутатионпероксидазы.

Ключевые слова: калорийно ограниченная диета, митохондрии печени, окислительное фосфорилирование, ферментативная антиоксидантная система

Среди моделей пролонгирования продолжительности жизни (ПЖ) ограничение питания является наиболее эффективным по увеличению не только средней, но и максимальной ПЖ [4, 17–19]. Полагают, что основным параметром, определяющим степень увеличения ПЖ, является калорийность рациона. Одним из возможных механизмов увеличения ПЖ при калорийно ограниченной диете (КОД) является снижение интенсивности метаболизма, что в свете существующих представлений о более или менее постоянном количестве энергии, трансформируемой единицей массы живой материи за всю жизнь млекопитающих, позволяет объяснить наблюдаемое замедление старения и увеличение ПЖ [16]. С этим положением согласуется установленное нами ранее снижение интенсивности окислительного фосфорилирования (при неизменном коэффициенте *ADP/O*) в митохондриях печени крыс, содержащихся на КОД по McCay–Никитину [15].

Известно, что скорость потребления кислорода митохондриями определяет интенсивность генерации супероксидного радикала в электронтранспортных цепях этих органелл [2]. Это может объяснить установленное рядом исследователей уменьшение скорости образования активных форм кислорода и уровня продуктов свободнорадикального повреждения биомолекул при снижении калорийности рациона [10, 13]. С другой стороны, в тканях животных, содержащихся на КОД, установлено увеличение активности ряда антиоксидантных ферментов [9, 12, 14]. Такое изменение состояния прооксидантно-антиоксидантного баланса организма может иметь существенное значение для замедления старения. Увеличение ПЖ регистрируется как при жестком ограничении питания по McCay–Никитину [5], так и при ряде других, более мягких диет. Так, при калорийности диет, составляющей 30–70 % от стандартной, максимальная ПЖ возрастает приблизительно в 1,2–1,6 раза [4, 8, 17, 19]. Однако роль интенсивности митохондриального окисления и состояния прооксидантно-антиоксидантного баланса в замедлении старения при использовании относительно мягких диет изучена недостаточно.

В связи с этим целью настоящей работы было исследование тиреоидного статуса, функционального состояния митохондрий печени и активности ферментативной антиоксидантной системы у экспериментальных животных в зависимости от уровня калорийности рациона.

Материалы и методы

Исследования проведены на 34 крысах-самцах линии Wistar, содержавшихся в стандартных условиях вивария, и выполнены с соблюдением правил Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей (Страсбург, 1986). Животные контрольной группы получали питание *ad libitum*. Крыс опытных групп с одномесячного возраста переводили на 2 мес со стандартного рациона на один из трех вариантов КОД, обеспечивающих разную степень задержки

роста: диета по McCay–Никитину [5], приводящая к ограничению роста на 63 % (жесткая), и две диеты, вызывающие меньшую степень ограничения роста, — на 57 % (средняя) и 40 % (мягкая). По достижении трехмесячного возраста крыс декапитировали под легким эфирным наркозом; получали сыворотку крови, из ткани печени — митохондрии [15]. В сыворотке измеряли содержание тироксина (T_4) и трийодтиронина (T_3) с использованием стандартных радиоиммунологических наборов (Беларусь). В митохондриях определяли интенсивность дыхания и окислительного фосфорилирования при окислении FAD^+- (сукцинат) и NAD^+- (глутамат+малат, β-оксибутират) зависимых субстратов: регистрировали скорость потребления кислорода в нефосфорилирующем (V_2), фосфорилирующем (V_3) и разобщенном ($V_{3р}$) состояниях; рассчитывали коэффициенты дыхательного контроля (ДК; V_3/V_2) и эффективности фосфорилирования (*ADP/O*; отношение количества *ADP*, трансформированного в *ATP*, к количеству кислорода, поглощаемого митохондриями в фосфорилирующем состоянии 3) [15]. В митохондриях спектрофотометрически определяли активность следующих ферментов — малатдегидрогеназы (МДГ; КФ 1.1.1.40) и изоцитратдегидрогеназы (ИЦДГ; КФ 1.1.1.42) по скорости восстановления $NADP^+$, *Se*-зависимой глутатионпероксидазы (ГП; КФ 1.11.1.9) в сопряженной с глутатионредуктазой реакции, глутатион-*S*-трансферазы с 1-хлор-2,4-динитробензолом в качестве субстрата (ГТ; КФ 2.5.1.18) и глутатионредуктазы по уменьшению уровня *NADPH* (ГР; КФ 1.6.4.2), как описано [3, 6]. Статистическую обработку результатов проводили с помощью компьютерного пакета программ «Statistika V.6» с использованием *t*-критерия Стьюдента и корреляционного анализа. Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения проводили с помощью критерия Шапиро–Уилки.

Результаты и обсуждение

Из представленных в табл. 1 данных следует, что снижение калорийности рациона, вызывающее ограничение роста на 40 % (мягкая), 57 % (средняя) и 63 % (жесткая, по McCay–Никитину), приводило к существенному и пропорциональному степени ограничения роста снижению массы печени (на 51; 67 и 71 %, соответственно) и содержания T_3 в сыворотке (на 37; 42 и 56 %, соответственно), в то время как массовые коэффициенты печени уменьшались в меньшей степени (на 19–23 %). При этом, между содержанием T_3 в сыворотке и изученными массовыми показателями (масса тела, масса печени, массовый коэффициент печени) наблюдалась жесткая корреляция — коэффициенты корреляции (r) равны 0,983; 0,982 и 0,975, соответственно (для всех $\rho<0,05$).

При уменьшении калорийности рациона наблюдалось также и снижение содержания T_4 в сыворотке, однако это снижение, в отличие от T_3, не было прямо пропорциональным относительно степени калорийности питания (табл. 1).

Исследование в митохондриях печени параметров окислительного фосфорилирования при окислении FAD^+-зависимого субстрата сукцината (табл. 2) показало, что коэффициент ADP/O не изменялся при всех изученных рационах. Значения ДК и V_3 снижались в зависимости от степени ограничения калорийности диеты (r=0,570 и 0,566, соответственно, $\rho<0,001$); изменения V_2 и $V_{3р}$ от характера жесткости диеты зависели в меньшей степени.

При изучении окисления NAD^+-зависимых субстратов (глутамат+малат), см. табл. 2, выявлен высокий уровень корреляции между степенью ограничения калорийности питания и снижением ДК (r=0,855, $\rho<0,001$), несколько меньший — с уменьшением V_3 и $V_{3р}$ (r=0,612 и 0,621, соответственно, $\rho<0,001$). При этом ADP/O и V_2 не изменялись при ограничении калорийности рациона.

При окислении другого NAD^+-зависимого субстрата — β-оксибутирата — установлена высокая чувствительность ДК и V_3 к степени ограничения калорийности питания (r=0,773 и 0,674, соответственно, $\rho<0,001$). Коэффициент ADP/O и скорость нефосфорилирующего дыхания (V_2), как

Таблица 1

Влияние различных гипокалорийных диет на массовые показатели и содержание тиреоидных гормонов у крыс

Параметр	Контрольная группа	Диета		
		мягкая	средняя	жесткая
Масса тела, г	212,7±7,7	128,6±2,4*	91,0±0,5*	79,1±1,9*
Масса печени, г	7,25±0,33	3,56±0,10*	2,40±0,09*	2,09±0,08*
Массовый коэффициент печени, г/г, $\times10^{-2}$	3,42±0,16	2,77±0,08*	2,64±0,09*	2,64±0,10*
T_3, нмоль/л	0,57±0,05	0,36±0,09*	0,33±0,06*	0,25±0,06*
T_4, нмоль/л	47,1±6,9	23,7±3,4*	35,6±4,8	29,1±2,6*

* $\rho<0,05$ относительно контрольной группы

Таблица 2

Влияние различных гипокалорийных диет на дыхание и окислительное фосфорилирование митохондрий печени крыс (V_2, V_3, $V_{3р}$ — натом О/мин·мг белка; *n*=7–9)

Параметр	Контрольная группа	Диета			*r*
		мягкая	средняя	жесткая	
Субстрат окисления — сукцинат					
V_2	27,03±1,91	23,06±1,23	22,33±0,77[1)*]	22,06±1,04[1)*]	0,430[3)*]
V_3	136,3±10,2	108,2±8,1[1)*]	97,44±6,0[1)*]	95,67±6,9[1)*]	0,566[4)*]
$V_{3р}$	139,9±9,6	122,2±8,7	112,9±5,5[1)*]	117,2±4,7[1)*]	0,420[3)*]
ДК	5,064±0,194	4,776±0,075	4,347±0,177[1)*, 2)*]	4,306±0,141[1)*, 2)*]	0,570[4)*]
ADP/O	1,724±0,044	1,650±0,058	1,724±0,041	1,773±0,076	–0,041[3)*]
Субстрат окисления — глутамат+малат					
V_2	12,77±0,48	13,31±0,62	13,56±0,54	13,64±0,71	0,022
V_3	108,9±3,9	94,99±5,5	85,88±5,5[1)*]	86,3±4,7[1)*]	0,612[4)*]
$V_{3р}$	145,5±4,4	131,0±9,6	109,1±3,4[1)*]	119,4±5,1[1)*]	0,621[4)*]
ДК	8,616±0,176	7,116±0,126[1)*]	6,301±0,193[1)*, 2)*]	6,341±0,218[1)*, 2)*]	0,855[4)*]
ADP/O	2,754±0,043	2,753±0,051	2,575±0,071	2,786±0,064	–0,029
Субстрат окисления — β-оксибутират					
V_2	9,93±0,41	9,68±0,55	10,05±0,37	10,52±0,39	–0,031
V_3	45,85±2,40	41,62±2,02	36,46±1,45[1)*]	31,41±2,01[1)*, 2)*]	0,674[4)*]
ДК	4,646±0,197	4,325±0,134	3,630±0,083[1)*]	2,985±0,153[1)*, 2)*]	0,773[4)*]
ADP/O	2,538±0,088	2,670±0,064	2,507±0,105	2,547±0,077	0,047

[1)*] $p<0,05$ относительно контрольной группы; [2)*] $p<0,05$ относительно мягкой диеты; *r* — коэффициент корреляции между массой тела и соответствующим параметром (число степеней свободы 31–32); [3)*] $p<0,02$; [4)*] $p<0,001$

и при окислении глутамата+малата, при снижении калорийности диеты не изменялись.

Из представленных данных следует, что двухмесячное содержание крыс на диетах с различной степенью гипокалорийности не изменяет эффективность фосфорилирования (ADP/O) и скорость потребления кислорода в нефосфорилирующем состоянии (V_2), но приводит к снижению скорости фосфорилирующего окисления (V_3) и степени сопряжения процессов окислительного фосфорилирования (ДК) как FAD^+-, так и NAD^+-зависимых субстратов. Это свидетельствует об уменьшении потока электронов по транспортной цепи митохондрий.

Установленным снижением интенсивности митохондриального окисления FAD^+- и NAD^+-зависимых субстратов можно объяснить показанное ранее нами и другими исследователями снижение скорости генерации активных форм кислорода, интенсивности перекисного окисления липидов и содержания шиффовых оснований в митохондриях печени животных при гипокалорийном питании [1, 10, 13]. В то же время, уровень продуктов свободнорадикального окисления биомолекул в организме определяется не только интенсивностью генерации свободных радикалов, но и активностью антиоксидантной системы. Данные литературы о направленности изменений активности антиоксидантной системы при использовании КОД противоречивы [11, 13].

Полученные в настоящей работе результаты демонстрируют, что активность основного фермента, утилизирующего активные формы кислорода, азота и липидов, — *Se*-зависимой ГП — значительно возрастала (в 18,8 раза) уже в ответ на мягкое ограничение калорийности рациона (табл. 3). Дальнейшее снижение калорийности приводило к еще большему росту активности этого фермента (средняя диета — в 32,1 раза и жесткая — в 36,4 раза относительно контрольной группы). При этом между величиной активности ГП и массой тела животных наблюдалась жесткая обратная корреляция ($r=-0,991$; $p<0,05$).

Проведенные нами ранее исследования активности ГП в различных тканях животных при естественном старении, длительном введении тироксина и КОД по McCay—Никитину свидетельствуют об участии тиреоидных гормонов в регуляции активности данного фермента [7]. Анализ данных, полученных в настоящей работе, позволяет заключить, что между активностью ГП и содержанием T_3 существует жесткая связь. Так, коэффициент корреляции, рассчитанный по средним значениям

Таблица 3

Влияние различных гипокалорийных диет на активность глутатионзависимых антиоксидантных ферментов и *NADP*+-зависимых дегидрогеназ в митохондриях печени крыс (нмоль *NADPH*/мин·мг белка; *n*=7–8)

Параметр	Контрольная группа	Диета		
		мягкая	средняя	жесткая
Se-глутатионпероксидаза (ГП)	13,9±1,5	262,8±34,1[1)*]	448,9±31,2[1)*, 2)*]	509,9±19,6[1)*, 2)*]
Глутатион-*S*-трансфераза (ГТ)	120,2±6,3	128,6±10,2	135,6±13,5	137,5±6,1[3)*]
Глутатионредуктаза (ГР)	25,7±1,5	26,7±2,2	29,0±1,6	29,1±0,9[3)*]
Малатдегидрогеназа (МДГ)	1,01±0,17	1,11±0,11	1,10±0,13	1,09±0,11
Изоцитратдегидрогеназа (ИЦДГ)	177,9±27,6	306,6±29,4[1)*]	341,6±18,2[1)*]	322,4±10,4[1)*]

[1)*] $p<0,05$ относительно контрольной группы; [2)*] $p<0,05$ относительно мягкой диеты; [3)*] $0,05<p<0,1$ относительно контрольной группы

этих показателей у контрольных животных и у животных, содержащихся на мягкой, средней и жесткой диетах, составлял $r=-0,967$ ($p<0,05$).

Активность других глутатионзависимых антиоксидантных ферментов — ГТ и ГР — несколько возрастала только в митохондриях печени крыс, содержащихся на жесткой диете ($0,05<p<0,1$). В ответ на ограничение калорийности питания не выявлено существенных изменений активности $NADP^+$-зависимой МДГ — фермента, обеспечивающего митохондрии $NADPH$. В то же время, активность другой $NADP^+$-зависимой дегидрогеназы — ИЦДГ, вклад которой в генерацию $NADPH$ в митохондриях печени на два порядка выше, чем вклад МДГ, существенно возрастала при всех типах КОД (на 72–92 % относительно контрольной группы).

Выводы

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что уменьшение калорийности питания животных приводит к увеличению надежности ферментативной антиоксидантной системы митохондрий печени крыс. Особенно это выражено для *Se*-зависимой ГП активности, уровень которой увеличивался прямо пропорционально степени ограничения калорийности диеты. Аналогичный факт — более существенное увеличение активности этого фермента по сравнению с активностью ряда других антиоксидантных ферментов — был обнаружен нами ранее и в других тканях (миокард, плазма и эритроциты крови) крыс, содержащихся на гипокалорийной диете [6, 7].

В целом, проведенные исследования свидетельствуют, что снижение интенсивности фосфорилирующего окисления в митохондриях печени при сохранении его эффективности и увеличение активности *Se*-зависимой глутатионпероксидазы находятся в прямой зависимости от степени ограничения калорийности рациона. Учитывая полученные данные и то, что при гипокалорийном питании наблюдается увеличение средней и максимальной продолжительности жизни, можно предположить, что одними из ключевых звеньев механизма увеличения продолжительности жизни при ограничении калорийности могут быть митохондриальная система окисления и ферментативная антиоксидантная система. Вследствие этого исследованные системы могут быть использованы в качестве критериев при изучении других факторов и моделей, приводящих к замедлению старения.

Литература

1. *Дзюба В. М., Падалко В. І., Білостоцька Л. І., Нікітченко Ю. В.* Взаємозв'язок активності редокс-ланцюгів мітохондрій і мікросом та прооксидантно-антиоксидантного балансу за умов уповільненого старіння щурів // Укр. біохім. журн. 2002. Т. 74, № 4б (додаток 2, спец. випуск. Матер. VIII Укр. біохім. з'їзду, 1–3 жовтня 2002 р., м. Чернівці). С. 26–27.

2. *Кольтовер В. К.* Свободнорадикальная теория старения: исторический очерк // Успехи геронтол. 2000. Вып. 4. С. 33–40.

3. *Лемешко В. В., Никитченко Ю. В., Падалко В. И., Белостоцкая Л. И.* Трансформация энергии в митохондриях, моноксигеназная система и перекисное окисление липидов в печени крыс в условиях пролонгирования жизни калорийно-ограниченной диетой // Проблемы старения и долголетия. 1991. № 1. С. 11–18.

4. *Никитин В. Н.* Экспериментальные подходы к продлению жизни // Пробл. старения и долголетия. 1991. Т. 1. № 1. С. 5–10.

5. *Никитин В. Н., Ставицкая Л. И.* Задерживающее рост питание и его влияние на возрастные изменения организма. I. Изменение тканевых фракций фосфора и структурных белков печени у молодых крыс под влиянием длительного задерживающего рост питания и последующего откорма // Тр. НИИ биологии и биол. ф-та ХГУ. Харьков: Изд-во Харьк. ун-та, 1960. Т. 29. С. 111–123.

6. *Никитченко Ю. В.* Влияние калорийно-ограниченной диеты на ферментативную и неферментативную антиоксидантные системы эритроцитов и плазмы крови крыс разного возраста // Биол. вестн. 1998. Т. 2. № 2. С. 16–19.

7. *Нікітченко Ю. В., Дзюба В. М., Бондар В. В.* Роль тиреоїдних гормонів у регуляції активності антиоксидантних

ферментів за старіння щурів // Укр. біохім. журн. 2002. Т. 74, № 4а (додаток 1, спец. випуск. Матер. VIII Укр. біохім. з'їзду, 1–3 жовтня 2002 р., м. Чернівці). С. 64.

8. Фролькис В. В., Мурадян Х. К. Экспериментальные пути продления жизни. Л.: Наука, 1988.

9. Baek B. S., Kwon H. J., Lee K. H. et al. Regional difference of ROS generation, lipid peroxidation and antioxidant enzyme activity in rat brain and their dietary modulation // Arch. Pharm. Res. 1999. Vol. 22. № 4. P. 361–366.

10. Barja G. Aging in vertebrates, and the effect of caloric restriction: a mitochondrial free radical production — DNA damage mechanism? // Biol. Rev. 2004. Vol. 79. P. 235–251.

11. Faine L. A., Cicogna A. C., Diniz Y. S. et al. Dietary restriction: metabolic shifting for cardiac health // J. Nutr. & Environ. Med. 2003. Vol. 13. № 1. P. 23–29.

12. Gong X., Shang F., Obin M. et al. Antioxidant enzyme activities in lens, liver and kidney of calorie restricted Emory mice // Mech. Ageing Dev. 1997. Vol. 99. № 3. P. 181–192.

13. Gredilla R., Barja G. Minireview: The role of oxidative stress in relation to caloric restriction and longevity // Endocrinologia. 2005. Vol. 146. № 9. P. 3713–3717.

14. Kim J. D., McCarter R. J., Yu B. P. Influence of age, exercise, and dietary restriction on oxidative stress in rats // Aging (Milano). 1996. Vol. 8. № 2. P. 123–129.

15. Lemeshko V. V., Belostotskaya L. I. Decrease of phosphorylating oxidation and increase of heat producing NADH oxidation in rat liver mitochondria during life-span prolongation of rats by calorie-restricted diet // Mech. Aging Dev. 1992. Vol. 63. № 1. P. 79–89.

16. Lints F. A. The rate of living theory revisited // Gerontology (Schweiz). 1989. Vol. 35. № 1. P. 36–57.

17. Masoro E. J. Caloric restriction and aging: an update // Exp. Gerontol. 2000. Vol. 35. P. 299–305.

18. McCay C. M., Growell M. F. Prolonging the life span // Sci. Mon. 1934. Vol. 39. P. 405–421.

19. Weindruch R., Sohal R. S. Caloric intake and aging // New Engl. J. Med. 1997. Vol. 337. P. 986–994.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 2. P. 235–239

L. I. Bilostotska[1], V. N. Dzyuba[2], Yu. V. Nikitchenko[2]

THE EFFECT OF THREE DIFFERENT HYPOCALORIC DIETS ON OXIDATIVE PHOSPHORYLATION AND ACTIVITY OF ENZYMATIC ANTIOXIDANT SYSTEM IN RAT LIVER MITOCHONDRIA

[1] State Scientific Centre of Drugs, Kharkov; [2] Research Institute of Biology, V. N. Karazin Kharkov National University, 4 pl. Svobody, Kharkov 61077, Ukraine; e-mail: yunikitchenko@univer.kharkov.ua

Thyroid status, liver mitochondrial functional state and activity of enzymatic antioxidant system after 2-months maintenance of rats on three different hypocaloric diets were investigated. It was established that the level of calorie restriction was directly proportional to triiodothyronine content in blood and to decrease of phosphorylating oxidation intensity (with its efficacy preservation) and was inversely proportional to increase of *Se*-dependent glutathione peroxidase activity.

***Key words**: calorie restricted diet, liver mitochondria, oxidative phosphorylation, enzymatic antioxidant system*

© Коллектив авторов, 2008
УДК 612.34:612.67:599.323.4

Успехи геронтол. 2008. Т. 21.№ 2. С. 240–245

А. П. Рыжак [1], И. М. Кветной[1], В. Л. Эмануэль[2]

ПЕПТИДЕРГИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ УСКОРЕННОГО СТАРЕНИЯ У КРЫС

[1] Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН; 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: kvetnoy48@mail.ru; [2] Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова; 197022 Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6/8

В настоящем исследовании изучали морфофункциональные изменения поджелудочной железы в условиях физиологического и ускоренного старения в экспериментальной модели радиационного старения и оценивали возможность пептидергической регуляции возрастных изменений этого органа. Установлено наличие возрастных изменений в поджелудочной железе старых животных в условиях физиологического старения в виде дистрофических изменений основных клеточных популяций, в нарушении микроциркуляторного сосудистого русла и снижении уровня физиологической регенерации органа. У животных в условиях ускоренного старения, вызванного радиационным поражением, указанные признаки дистрофических изменений ткани поджелудочной железы выражены сильнее. При введении трипептида *T*-38 (*Lys-Glu-Asp*) старым облученным животным процессы пострадиационной репаративной регенерации активировались, что приводило к восстановлению нарушенного эндокринного гомеостаза в поджелудочной железе.

Ключевые слова: возрастные изменения поджелудочной железы, пептидергическая регуляция

Среди населения развитых стран все чаще наблюдаются случаи ускоренного старения, вызванного воздействием неблагоприятных факторов окружающей среды. Возрастная патология, связанная с нарушением функций различных органов и систем, приобретает большое значение в определении качества жизни людей пожилого и старческого возраста. В связи с этим увеличивается актуальность изучения возрастных изменений различных органов и систем организма в условиях физиологического и ускоренного старения и поиска средств для их профилактики и коррекции. Перспективным направлением в регуляции функций различных органов и систем является использование пептидных биорегуляторов, показавших высокую эффективность в сохранении гомеостаза в различных тканях при старении [8].

Целью настоящего исследования являлось изучение морфофункциональных изменений поджелудочной железы в условиях физиологического и ускоренного старения, а также оценка возможности коррекции возрастных изменений методами пептидной биорегуляции.

Материал и методы

Морфофункциональное исследование выполнено на 40 самцах крыс линии Vistar, разделенных на 4 группы, по 10 животных в каждой:

- 1-я группа — контрольная, молодые крысы в возрасте 3 мес с массой тела 180–200 г;
- 2-я группа — старые крысы в возрасте 20 мес с массой тела 450–480 г;
- 3-я группа — старые крысы в возрасте 20 мес с массой тела 450–480 г, подвергнутые гамма-облучению — экспериментальная модель ускоренного старения;
- 4-я группа — старые крысы в возрасте 20 мес с массой тела 450–480 г, подвергнутые гамма-облучению, которым вводили трипептид Т-38 (Lys-Glu-Asp) [патент].

Общее однократное гамма-облучение животных 3-й и 4-й групп выполнено на кобальтовом аппарате «ЛУЧ» при мощности дозы 30 сГр/мин. Пептид *T*-38 вводили внутрибрюшинно инсулиновым шприцем, начиная через сутки после облучения, по 1,0 мкг на крысу в 1,0 мл физиологического раствора в течение 5 дней. Выведение животных из опыта проводили под нембуталовым наркозом (50 мг/кг); у крыс 3-й и 4-й групп поджелудочная железа была взята на 14-е сутки после облучения. Поджелудочную железу фиксировали в течение 24 ч кислой жидкостью Буэна. Тканевые блоки обезвоживали и заключали в Paraplast Plus (Kendall). Парафиновые срезы толщиной 7 мкм помещали на предметные стекла, покрытые пленкой из поли-*L*-лизина (Sigma). Общую гистологию исследуемого органа изучали на микротомных срезах, окрашенных гематоксилином и эозином [4]. Для иммуногистохимических исследований использовали мышиные моноклональные антитела к инсулину (1:100), кроличьи антитела к глюкагону (1:50), кроличьи антитела к соматостатину (1:70) — все «Novocastra»; мышиные моноклональные антитела к *PCNA* при разведении 1:50 (клон PC10, «DAKO») с применением биотин-стрептавидин-пероксидазных наборов для выявле-

ния мышиных и кроличьих иммуноглобулинов («MP Biomedicals»). Субстратный фермент проявляли диаминобензидином (Liquid DAB+ Substrate Chromogen System, «DAKO»). В настоящее время иммуногистохимическая локализация *PCNA* широко применяется в экспериментальной и диагностической гистопатологии для изучения пролиферативной активности клеток [7, 10–12]. *PCNA* идентифицирован как акцессорный белок к дельта-полимеразе ДНК. Согласно имеющимся данным, синтез этого внутриядерного полипептида достигает максимума в *S*-фазе клеточного цикла.

Иммуногистохимическое выявление антигенов на гистологических срезах выполнено согласно основным требованиям для иммунопероксидазных методов. Светомикроскопические исследования выполнены на микроскопе OLYMPUS CX41 с микрофотосъемкой на цифровую камеру Nikon coolpix 4500 при трех уровнях увеличения [1, 13].

Результаты и обсуждение

Гистологическое строение поджелудочной железы молодых крыс (контрольная группа) показано на рис. 1. Экзокринная часть железы составляет основную массу органа и имеет альвеолярно-трубчатое строение. От соединительнотканной оболочки внутрь железы отходят тонкие междольковые перегородки, по которым проходят магистральные сосуды, выводные протоки и нервные волокна. Прослойки соединительной ткани разделяют железу на дольки, которые образованы ацинусами. Ацинус, состоящий из нескольких эпителиальных клеток (ациноцитов), является структурно-функциональной единицей экзокринной части железы. У молодых животных ацинусы расположены довольно плотно, без определенной ориентации. Ациноциты имеют пирамидально-коническую форму с одним, иногда с двумя ядрами. Округлые ядра с крупными ядрышками смещены к базальной части. В строении ациноцитов выражена полярная дифференциация, отражающая направление внутриклеточного секреторного процесса от базальной части клетки к апикальной. При окрашивании гематоксилином и эозином в апикальной зоне цитоплазмы ацинарных клеток хорошо различаются ацидофильные гранулы. Базальная зона клеток отличается базофилией из-за высокого содержания РНК.

Экзокринные клетки вырабатывают пищеварительные ферменты, которые через систему выводных протоков поступают в полость двенадцатиперстной кишки.

Сосудистое русло поджелудочной железы представлено многочисленными капиллярами, полнокровными артериолами и венулами, имеющими типичное для них строение. Междольковые перегородки тонкие, с единичными соединительнотканными клетками. Капилляры, проходящие по междольковым перегородкам, узкие, их просвет определяется, как правило, только при иммерсионном увеличении микроскопа.

Среди ацинарных клеток располагаются скопления эндокринных клеток, образующих островки Лангерганса. При окрашивании срезов гематоксилином и эозином островки Лангерганса наблюдаются в виде бледно окрашенных округлых образований, содержащих клетки с гомогенной или мелкозернистой эозинофильной цитоплазмой и нечеткими границами. Ядра эндокринных клеток содержат мелкие глыбки хроматина и небольшие ядрышки. Собственной капсулы островки не имеют. От ацинусов они отделены тонкой прослойкой ретикулярной ткани.

В поджелудочной железе молодых животных хорошо просматривается неоднородность распределения эндокринных клеток по островку. В центральной части сосредоточены инсулинпродуцирующие *B*-клетки. В периферической зоне, где сконцентрированы *A*-клетки, вырабатывающие глюкагон, и *D*-клетки, продуцирующие соматостатин, плотность клеток выше. Между эндокринными клетками располагаются умеренно расширенные кровеносные капилляры.

Известно, что эндокринные клетки поджелудочной железы продуцируют четыре основных регуляторных пептида. Три из них принимают непосредственное участие в регуляции содержания глюкозы, фосфатов и аминокислот в крови — глюкагон, инсулин и панкреатический полипептид. Четвертый гормон — соматостатин, продуцируе-

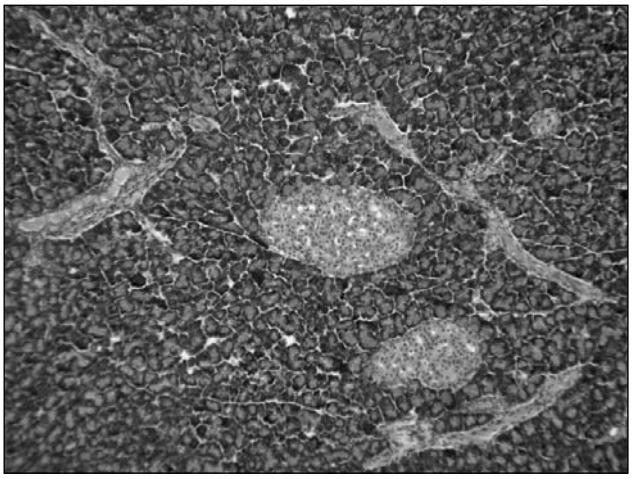


Рис. 1. Гистологическая структура поджелудочной железы трехмесячной крысы.

Окрашивание гематоксилином и эозином. Ув. ×120

мый *D*-клетками, прямо или опосредованно регулирует функциональную активность остальных типов эндокринных клеток и экзосекрецию ацинарных клеток.

Центральные зоны эндокринного островкового аппарата заняты инсулинпродуцирующими клетками. Более интенсивно на инсулин окрашены *B*-клетки, которые располагаются по периферии островков и прилегают к *A*- и *D*-клеткам. При окрашивании ткани поджелудочной железы на глюкагон иммуноположительные *A*-клетки располагаются по периферии островковой ткани в виде характерных «ободков» или «полуободков» с концентрацией на одном из полюсов островка. Как правило, клетки располагаются по одной или небольшими группами. В периферической зоне островков локализуются и немногочисленные *D*-клетки, синтезирующие соматостатин.

Известно, что физиологическая регенерация поджелудочной железы сопровождается медленным обновлением ее клеточного состава [5]. Низкие величины пролиферативной активности обусловливают длительность периода обновления как экзокринного, так и эндокринного компартментов этого органа. Иммуноокрашивание на *PCNA* показало, что пролиферирующие клетки распределены по паренхиме железы неоднородно (рис. 2). Они сконцентрированы, в основном, по периферии долек, иногда в виде небольших скоплений в ацинусах и среди эпителия выводных протоков. Иногда *PCNA*-положительные клетки определяются по периферии островков Лангерганса и очень редко — среди эндокринных клеток.

Гистологическое строение поджелудочной железы старых крыс (2-я группа) показано на рис. 3. Обращает на себя внимание увеличение содержания междольковой соединительной ткани. В ациноцитах 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. В островках Лангерганса снижена клеточность. Некоторые эндокринные клетки выглядят гипертрофированными, при этом начинают дифференцироваться границы клеток.

В поджелудочной железе старых животных отмечается явное снижение интенсивности иммуноокрашивания *B*-клеток на инсулин, особенно в центральных зонах островков Лангерганса. *A*-клетки дают достаточно интенсивное иммуноокрашивание на глюкагон, однако их относительное содержание в островках, по-видимому, снижается. Часто *A*-клетки концентрируются по периферии островков в виде небольших групп.

Следует отметить выраженный полиморфизм иммуноморфологии соматостатинпродуцирующих клеток не только в разных островках, но даже в пределах одного. Снижение положительной реакции на соматостатин в одних *D*-клетках сопровождается усиленным накоплением гормона в других.

На обзорных препаратах, иммуноокрашенных на *PCNA*, численная плотность пролиферирующих клеток снижена даже по периферии долек (рис. 4). Как правило, видны лишь небольшие ско-

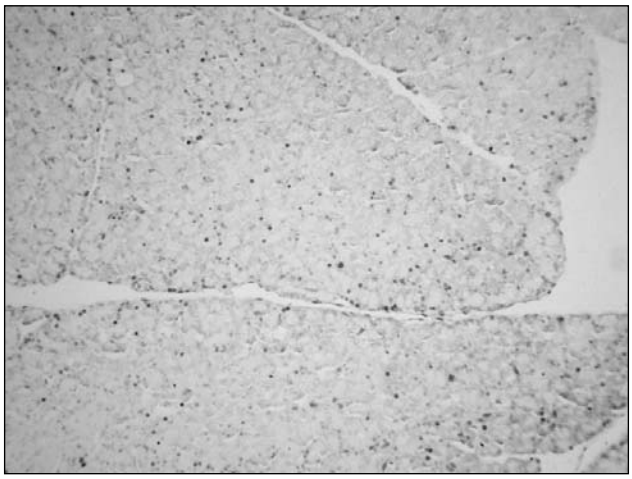


Рис. 2. Иммуноокрашивание поджелудочной железы трехмесячной крысы на PCNA.

Биотин-стрептавидин-пероксидазный метод, ДАБ. Ув. ×120

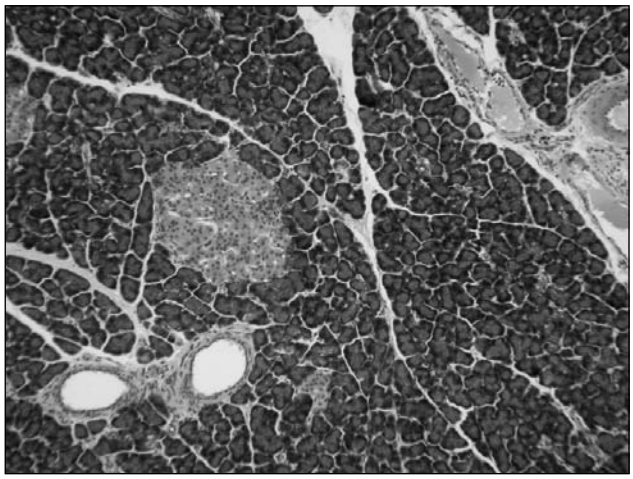


Рис. 3. Гистологическая структура поджелудочной железы крысы в возрасте 18 мес.

Окрашивание гематоксилином и эозином. Ув. ×120

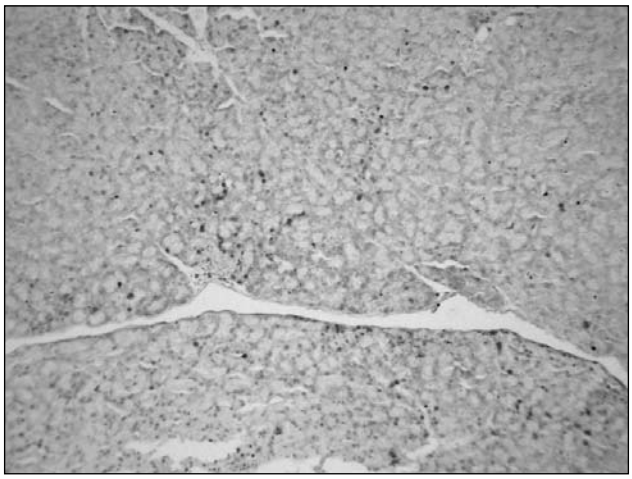


Рис. 4. Иммуноокрашивание поджелудочной железы крысы в возрасте 18 мес на PCNA.

ДАБ. Ув. ×120

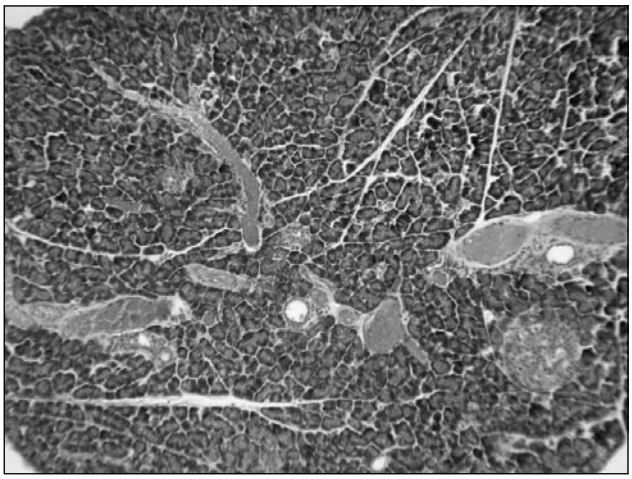


Рис. 5. Гистологическая структура поджелудочной железы крысы в возрасте 18 мес через 2 нед после гамма-облучения в дозе 8 Гр.

Окрашивание гематоксилином и эозином. Ув. ×120

пления клеток с *PCNA*-положительными ядрами. В островковой части слабую положительную реакцию на *PCNA* дают единичные ядра клеток.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что у старых интактных крыс на фоне начального фиброза междольковых перегородок и признаков склероза стенок крупных сосудов появляются морфологические признаки дистрофических изменений эпителия мелких выводных протоков и гипоплазии эпителия как экзокринной, так и эндокринной частей поджелудочной железы. Судя по снижению численной плотности *PCNA*-положительных ядер клеток, снижается уровень физиологической регенерации этого органа. Отмеченные изменения сопровождаются нарушением структурно-функциональной организации эндокринных клеток островкового аппарата поджелудочной железы.

У старых животных 3-й группы через 2 нед после гамма-облучения в поджелудочной железе определяется выраженное полнокровие сосудистого русла (рис. 5). Междольковые септы расширены за счет периваскулярного отека. Стенки междольковых сосудов и выводных протоков утолщены с разрастанием адвентициональной ткани. В экзокринной части железы усиливается клеточный полиморфизм: в некоторых ацинарных клетках заметно сужается базофильная базальная часть и снижается насыщенность апикальной части зимогеновыми гранулами. Встречаются эпителиальные клетки в состоянии отсроченного пострадиационного апоптоза.

Полнокровие сосудов определяется и в островках Лангерганса. Эпителий островков умеренно полиморфный за счет атрофии части клеток. Ядра отдельных клеток находятся в состоянии пикноза. По периферии островков отмечается появление небольших скоплений мелких эпителиальных клеток с базофильными ядрами.

При интегральной оценке экспрессии инсулина в *B*-клетках достоверных изменений в интенсивности иммуноокрашивания (с учетом диапазона варьирования плотности реакции) относительно старых необлученных крыс мы не отметили. По-видимому, несколько снизилась продукция глюкагона в *A*-клетках и соматостатина в *D*-клетках.

Судя по численной плотности *PCNA*-положительных ядер клеток в паренхиме поджелудочной железы (рис. 6), уровень репаративной регенерации в этом органе после гамма-облучения у старых животных достаточно низкий как в островках Лангерганса, так и в ацинарной ткани.

Хорошо известно, что поджелудочная железа относится к радиорезистентным органам. Отмеченные нами пострадиационные изменения соответствуют данным литературы о реакции таких систем на действие ионизирующей радиации [2, 3, 6, 9]. Признаки повреждения эпителия в виде гибели отдельных клеток и компенсаторной гипертрофии других могут быть обусловлены как прямым лучевым действием, так и опосредованы через сосудистую реакцию.

При изучении морфологии поджелудочной железы животных 4-й группы на фоне введения пептида *T*-38 старым облученным крысам определяется нормализация гистологического рисунка поджелудочной железы по сравнению с гистологической картиной у старых облученных животных

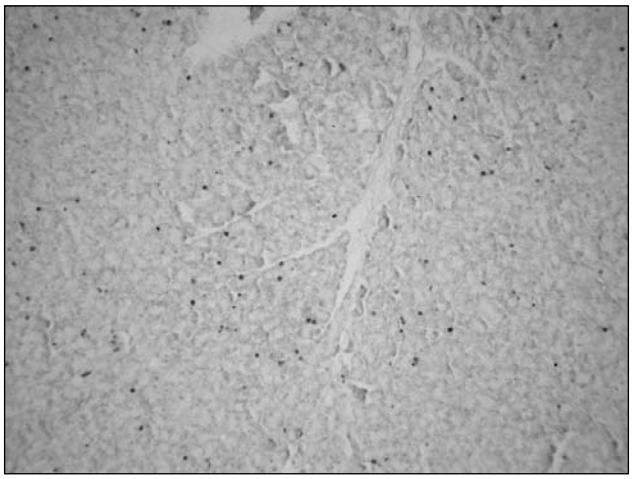


Рис. 6. Иммуноокрашивание поджелудочной железы старой крысы на PCNA через 2 нед после гамма-облучения в дозе 8 Гр.

ДАБ. Ув. ×120

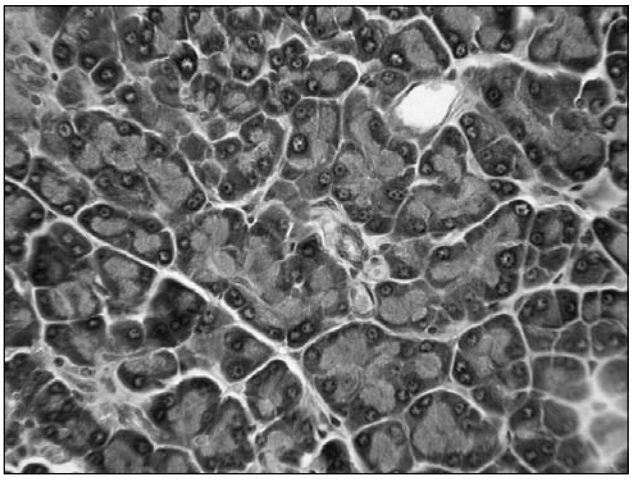


Рис. 7. Нормализация гистологической структуры поджелудочной железы крысы в возрасте 18 мес через 2 нед после гамма-облучения в дозе 8 Гр на фоне введения препарата Т-38.

Окрашивание гематоксилином и эозином. Ув. ×480

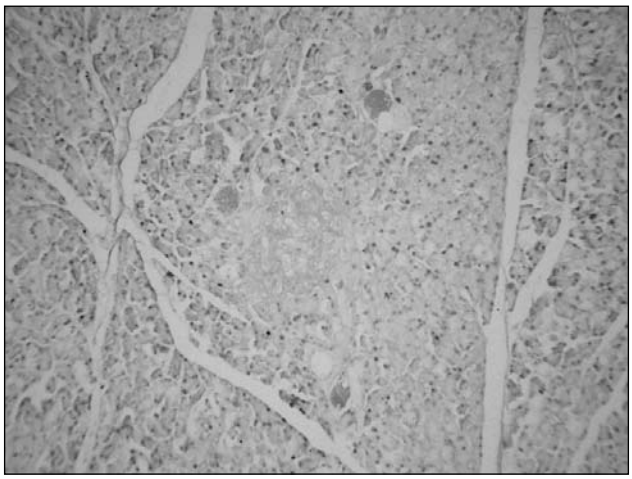


Рис. 8. Активация пролиферативной активности по PCNA ацинарных клеток поджелудочной железы крысы в возрасте 18 мес через 2 нед после гамма-облучения в дозе 8 Гр на фоне введения препарата Т-38.

ДАБ. Ув. ×480

3-й группы (рис. 7). Снижается выраженность отека вокруг сосудов и в соединительнотканных перегородках. Увеличивается содержание базофильной субстанции в базальной части ацинусов, а среди ацинарных клеток достаточно редко, но все же встречаются фигуры митоза. На препарате, окрашенном гематоксилином и эозином, существенных визуальных отличий морфологического состояния островковых клеток от выше отмеченных изменений у крыс 3-й группы не определяется. Обращает на себя внимание лишь снижение полнокровия и нормализация капиллярного русла в островках Лангерганса.

Иммуногистохимический анализ показал, что в эндокринных клетках некоторых островков усиливается экспрессия инсулина, глюкагона и соматостатина до уровня, визуализируемого у старой необлученной крысы.

Примечательно, что в паренхиме поджелудочной железы появляются небольшие поля и группы клеток с отчетливой реакцией их ядер на PCNA (рис. 8). Кроме того, в одном из островков мы зарегистрировали целую группу пролиферирующих клеток.

Выводы

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о наличии возрастных изменений в поджелудочной железе старых животных, заключающихся в появлении дистрофических изменений основных клеточных популяций, нарушении микроциркуляции крови вследствие изменения строения сосудов и проявляющихся снижением уровня физиологической регенерации органа, что приводит к нарушению структурно-функциональной организации эндокринных клеток островкового аппарата поджелудочной железы. В модели ускоренного старения, вызванного лучевым поражением, указанные признаки дистрофических изменений ткани поджелудочной железы выражены сильнее. Результаты сравнительного исследования позволяют предположить, что введение старым облученным животным пептида Т-38 активирует процессы пострадиационной репаративной регенерации и способствует восстановлению нарушенного эндокринного гомеостаза в поджелудочной железе.

Литература

1. *Автандилов Г. Г.* Медицинская морфометрия. М.: Медицина, 1990.

2. *Воробьев Е. И., Степанов Р. П.* Ионизирующие излучения и кровеносные сосуды. М.: Энергоатомиздат, 1985.

3. *Иванов А. Е., Куршакова Н. Н., Шиходыров В. В.* Патологическая анатомия лучевой болезни. М.: Медицина, 1981.

4. *Кветной И. М., Южаков В. В.* Окрашивание ткани эндокринных желез и элементов АПУД-системы // В кн.: Микроскопическая техника / Под ред. Д. С. Саркисова, Ю. Л. Петрова. М.: Медицина, 1996. С. 375–418.

5. *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.

6. *Коноплянников А. Г.* Молекулярные и клеточные механизмы поздних лучевых поражений // Радиац. биол. Радиоэкология. 1997. Т. 37, вып. 4. С. 621–628.

7. *Полак Дж., Ван Норден С.* Введение в иммуноцитохимию: современные методы и проблемы (пер. с англ.). М.: Мир, 1987.

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

9. *Casarett G. W.* Radiation histopathology. Boca Raton: CRC Press, 1980. Vol. 1. 160 p.; Vol. 2.

10. *Conolly 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'-deoxyuridine // J. Histochem. Cytochem. 1993. Vol. 41. № 1. P. 1–6.

11. *Galand P., Degraef C.* Cyclin/PCNA immunostaining as an alternative to tritiated thymidine pulse labelling for marking S phase cells in paraffin sections from animal and human tissues // Cell & Tissue Kinetics. 1989. Vol. 22. № 5. P. 383–392.

12. *Polak J. M., Van Noorden S.* (Eds.) Immunocytochemistry, practical applications in pathology and biology. John Wright & Sons, 1983.

13. *Weibel E. R., Kistler G. S., Scherle W. F.* Practical stereological methods for morphometric cytology // J. Cell Biol. 1966. Vol. 30. P. 23–38.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 2. P. 240–245

A. P. Ryzhak[1], I. M. Kvetnoy[1], V. L. Emanuel[2]

PEPTIDERGIC REGULATION OF THE PANCREAS FUNCTION IN THE EXPERIMENTAL MODEL OF RATS WITH PREMATURE AGING

[1] St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology NWB of RAMS, 3 Dynamo pr., St. Petersburg 197110; e-mail: kvetnoy48@mail.ru; [2] I.P. Pavlov State Medical University in St. Petersburg, 6/8 Lev Tolstoy ul., St.Petersburg, 197022 Russia

This study was devoted to the evaluation of morphofunctional alterations in the pancreas in the conditions of physiological and premature aging using the experimental model of irradiation-induced aging, and the possibility of peptidergic regulation of age-related alterations in the pancreas was also studied. Age-related alterations in the pancreas of old animals in the conditions of physiological aging were revealed in the form of dystrophic alterations of main cell populations, disordered microcirculatory vascular channels and reduced level of physiological regeneration of this organ. In the conditions of irradiation-induced premature aging the above mentioned manifestations of dystrophic alterations in the pancreas tissue were found to be more pronounced. Administration of tripeptide *T*-38 (*Lys-Glu-Asp*) to old irradiated animals activated the processes of post-irradiation reparative regeneration, thus restoring the disordered endocrine homeostasis in the pancreas.

***Key words**: age-related alterations in the pancreas, peptidergic regulation*

© Коллектив авторов, 2008
УДК 578.72.083:612.67:599.323.4

Успехи геронтол. 2008. Т. 21.№ 2. С. 246–251

П. Ю. Морозова[1], Н. И. Чалисова[2], А. Н. Закуцкий[1], В. В. Лесняк[1]

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ДЕЙСТВИЯ ТЕТРАПЕПТИДОВ И АМИНОКИСЛОТ В ОРГАНОТИПИЧЕСКОЙ КУЛЬТУРЕ ТКАНЕЙ МОЛОДЫХ И СТАРЫХ КРЫС

[1] Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: ibgu@medport.ru; [2] Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6; e-mail: ni_chalisova@mail.ru

В органотипической культуре исследовали влияние синтезированных биорегуляторных тетрапептидов и аминокислот, их составляющих, в концентрациях 10^{-12} М на развитие процессов пролиферации и апоптоза в эксплантатах шести тканей (экто-, мезо- и энтодермального генеза) от молодых (3 мес) и старых (24 мес) крыс. Тетрапептиды, синтезированные из наиболее часто встречающихся в данной ткани аминокислот, обладали тканеспецифичностью, то есть в эксплантатах каждого типа ткани было выявлено стимулирующее пролиферацию клеток действие только у одного — соответствующего этой ткани — тетрапептида. Отдельные аминокислоты, входящие в состав этих пептидов, также обладали способностью модулировать процессы пролиферации и апоптоза. Однако они не проявляли тканеспецифичности, и каждая из них изменяла зону роста эксплантатов в большом количестве тканей — от трех до пяти. Тетрапептиды сохраняли тканеспецифические свойства при действии на эксплантаты как от молодых, так и от старых животных. В то же время число аминокислот, проявляющих активность, значительно снижалось в культуре тканей от старых животных.

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

Биорегуляторные пептиды, влияющие на процессы роста и развития, широко распространены в живых организмах и выделяются различными клетками и тканями как эндокринные и аутокринные носители информации о текущем функциональном состоянии органа или ткани. Они образуются в результате ограниченного протеолиза высокомолекулярных белков, находящихся в гуморальной среде. Эти низкомолекулярные олигопептиды (до 10 аминокислотных последовательностей) обладают широким спектром биологического действия и координируют выполнение биологических функций различными органами и тканями [2, 5, 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, 6, 12, 15, 18].

Однако процесс выделения индивидуальных пептидов и определения их биологической активности является чрезвычайно трудоемким, требует оценки активности многих сотен пептидов, что практически непросто осуществить в течение короткого периода времени. Поэтому была поставлена задача синтеза, который позволит получать пептиды с различными свойствами за меньший 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, 11]. После аминокислотного анализа комплекса полипептидных фракций какой-либо ткани млекопитающих отбирали по четыре аминокислоты, присутствующие в соответствующих препаратах в наибольшем количестве. При конструировании первичной структуры пептида учитывались данные расчетов энергетически выгодных конформаций для ионизированной молекулы. 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. Были синтезированы тетрапептиды: кортаген (*Ala-Glu-Asp-Pro*), активный в отношении коры головного мозга, эпиталон (*Ala-Glu-Asp-Gly*) для эпифиза и подкорковых структур, кардиоген (*Lys-Glu-Asp-Arg*) для миокарда, простамакс (*Lys-Glu-Asp-Pro*) для предстательной железы, ливаген (*Lys-Glu-Asp-Ala*) для печени, панкраген (*Lys-Glu-Asp-Trp*) для поджелудочной железы. Наиболее адекватным методом для быстрой количественной оценки направленности влияния исследуемых биологически активных веществ является

органотипическое культивирование фрагментов тканей [3, 10, 11]. Способность влиять на скорость основных клеточных процессов — пролиферацию и апоптоз — и, как следствие, вызывать изменение количества клеток в эксплантатах, по сравнению с контрольными эксплантатами, к которым не добавляются исследуемые вещества, является одним из общих свойств пептидов млекопитающих. Изменение количества клеток может служить критерием первичной интегральной оценки биологической активности пептида и являться основанием для поиска других его эффектов.

Целью настоящей работы было скрининговое исследование сравнительного действия синтезированных тетрапептидов и аминокислот, входящих в их состав, на развитие органотипической культуры фрагментов тканей от половозрелых крыс — коры и подкорковых структур головного мозга (ткани эктодермального генеза), сердца, предстательной железы (ткани мезодермального генеза), печени и поджелудочной железы (ткани энтодермального генеза).

Материалы и методы

Органотипическое культивирование тканей проводилось по описанной ранее методике [10, 11]. В экспериментах использовано по 300 эксплантатов коры, подкорковых структур головного мозга, сердца, предстательной железы, печени и поджелудочной железы трехмесячных и 24-месячных самцов крыс линии Vistar. Препарированные в стерильных условиях фрагменты тканей 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). Использованы указанные выше тетрапептиды, синтезированные в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, и *L*-аминокислоты (фирма «Sigma» США) — глицин (*Gly*), аланин (*Ala*), лизин (*Lys*), аргинин (*Arg*), пролин (*Pro*), аспарагиновая (*Asp*) и глутаминовая (*Glu*) кислоты, лейцин (*Leu*), 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 пептидов и аминокислот 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 индекса площади 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 индекса площади выражали в процентах, контрольное значение ИП принимали за 100 %.

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. Среди мигрирующих и пролиферирующих клеток типируются макрофаги, фибробласты и специализированные клетки, соответствующие типу ткани, — например, кардиомиобласты и кардиомиоциты в эксплантатах сердца, нейроны, глиобласты и глиоциты в эксплантатах коры головного мозга, гепатобласты и гепатоциты в эксплантатах печени. 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, индекс площади экспериментальных эксплантатов увеличивался по сравнению с индексом площади контрольных эксплантатов. В случаях угнетения развития зоны роста индекс площади эксплантатов понижался по сравнению с контрольными значениями.

В таблице представлены статистически достоверные увеличения или уменьшения ИП эксплантатов при действии пептидов и аминокислот,

по сравнению с ИП контрольных эксплантатов. Показано, что в культуре ткани коры головного мозга молодых крыс при действии эффективных концентраций всех исследуемых тетрапептидов выявляется стимулирующее клеточную пролиферацию влияние только у кортагена — ИП увеличивался на 22±5 % (n=24, p<0,05) по сравнению с контролем (n=22). Увеличение ИП наблюдалось при действии аспарагиновой кислоты. Остальные исследованные препараты либо вызывали статистически достоверное уменьшение ИП эксплантатов (тетрапептид простамакс, аминокислоты пролин, глицин), либо ИП оставался на уровне контрольных значений. В эксплантатах от 24-месячных крыс кортаген также оказывал стимулирующее воздействие. Из аминокислот только пролин вызывал статистически достоверное увеличение ИП эксплантатов. При исследовании действия пептидов и аминокислот в культуре ткани подкорковых структур головного мозга (в области эпифиза) статистически достоверное увеличение зоны роста наблюдалось под действием тетрапептида эпиталона, в эксплантатах как от молодых, так и от старых крыс. ИП эксплантатов от 24-месячных крыс увеличивался на 23±3 % (n=25, p<0,05) по сравнению с контролем (n=23). Так же, как и в культуре ткани коры головного мозга, выявлялось ингибирующее влияние простамакса и пролина в тканях, взятых от крыс обоего возраста. ИП эксплантатов от молодых крыс возрастал при действии ряда аминокислот — аспарагиновой кислоты, лизина, аргинина, лейцина, триптофана. В эксплантатах от старых крыс активность сохранялась только у двух аминокислот — глутаминовой кислоты и аргинина. В культуре ткани миокарда молодых и старых крыс при действии эффективных концентраций всех исследуемых тетрапептидов наблюдалось стимулирующее зону роста влияние только у кардиогена — ИП возрастал на 24±5 % (n=21, p<0,05) и 21±3 % (n=20, p<0,05), соответственно, по сравнению с контролем (n=24). Четыре аминокислоты — глутаминовая кислота, лизин, лейцин и аргинин — вызывали стимуляцию клеточной пролиферации в зоне роста в эксплантатах от молодых животных и только две аминокислоты — в эксплантатах от старых крыс.

При исследовании действия пептидов и аминокислот в культуре ткани предстательной железы самцов молодых и старых крыс наблюдалось стимулирующее зону роста эксплантатов влияние тетрапептида простамакса, аминокислот — глутаминовой кислоты, аргинина, пролина. Только

Влияние тетрапептидов и аминокислот, входящих в их состав, на индекс площади (ИП) в эксплантатах различных тканей, %

Пептиды и аминокислоты	Ткань											
	кора головного мозга		подкорковые структуры		сердце		предстательная железа		печень		поджелудочная железа	
	Возраст крыс, мес											
	3	24	3	24	3	24	3	24	3	24	3	24
Кортаген	22	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Эпиталон	0	0	22	18	0	0	0	0	0	0	0	0
Кардиоген	0	0	0	0	24	21	0	0	0	0	–17	–21
Простамакс	–24	–18	–20	–23	0	0	25	18	0	0	0	0
Ливаген	0	0	0	0	0	0	0	0	18	17	0	0
Панкраген	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	19	20
Glu	0	0	37	23	24	0	18	0	21	18	0	0
Asp	28	0	25	0	0	0	0	0	–25	–20	–20	0
Lys	0	0	22	0	19	17	0	0	16	0	0	0
Arg	0	0	26	19	27	22	26	20	22	0	0	0
Gly	–19	0	0	0	0	0	–21	0	–17	0	0	0
Pro	–21	18	–16	0	0	0	25	0	–19	0	19	–20
Leu	0	0	31	0	23	0	0	0		0	25	0
Trp	0	0	32	0	–29	0	0	0	–31	0	0	0
Ala	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Примечание. Знак «–» — уменьшение ИП; 0 — отсутствие эффекта

аминокислота глицин оказывала статистически достоверное угнетающее влияние на развитие эксплантатов предстательной железы, когда ИП снижался на 20±3 % (n=21, p<0,05) по сравнению с контролем (n=22). У 24-месячных крыс активность сохраняла только одна аминокислота — аргинин. На эксплантаты печени стимулирующее влияние оказывал из тетрапептидов только ливаген, когда ИП возрастал на 21±3 % (n=24, p<0,05) по сравнению с контролем (n=23) у молодых крыс и на 18±3 % (n=20, p<0,05) по сравнению с контролем (n=21) у старых. Стимулирующим свойством у молодых животных обладали глутаминовая кислота, лизин, аргинин, а угнетение зоны роста происходило под влиянием пролина, триптофана и лейцина. В эксплантатах от старых крыс активность сохраняли только две аминокислоты — глутаминовая и аспарагиновая кислоты. В эксплантатах поджелудочной железы от молодых крыс стимулирующим свойством обладал только тетрапептид панкраген — ИП увеличивался на 21±1 % (n=25, p<0,05) по сравнению с контролем (n=24), а также аминокислоты пролин и лейцин. Статистически значимое уменьшение зоны роста вызывали кардиоген и аспарагиновая кислота. В эксплантатах от старых животных сохранялось стимулирующее действие панкрагена и угнетающее пролиферацию действие одной аминокислоты — пролина.

Таким образом, выявлено различное влияние тетрапептидов, аминокислот на основные клеточные процессы — пролиферацию и апоптоз в эксплантатах различных тканей. В наших предыдущих работах [10, 12] результаты сравнительного иммуногистохимического исследования и флюоресцентной микроскопии показали, что при увеличении, под влиянием пептидов и аминокислот, зоны роста эксплантатов в ней также увеличивались количественные плотности $PCNA$-позитивных ядер (N_{PCNA}) и интерфазных клеток, содержащих ядрышковые организаторы (N_{AgNOR}), что свидетельствует об усилении пролиферативных процессов. Одновременно снижался индекс апоптоза, а экспрессия проапоптозного белка $p53$ снижалась на 25–38 %. Соответственно, при угнетении зоны роста эксплантатов одновременно увеличивался индекс апоптоза, и экспрессия проапоптозного белка $p53$ возрастала на 40–120 %. Все это отражает участие олигопептидов и аминокислот в двух активных клеточных процессах — пролиферации и программированной клеточной гибели (апоптозе).

В данной работе выявлено, что тканеспецифичностью обладают тетрапептиды. Результаты исследования свидетельствуют о том, что эти пептиды, синтезированные из наиболее часто встречающихся в данной ткани аминокислот, обладают выраженной специфичностью в отношении соответствующих тканей крыс. В эксплантатах каждого типа ткани наблюдался эффект воздействия соответствующего этой ткани тетрапептида, причем этот эффект был всегда стимулирующим. Уменьшение зоны роста за счет развития процессов апоптоза наблюдалось в двух случаях — только при воздействии на две ткани не соответствующих ей тетрапептидов. Это было при действии простамакса (тканеспецифичного для предстательной железы) на кору и подкорковые структуры головного мозга и при действии кардиогена (тканеспецифичного для миокарда) на ткань поджелудочной железы, когда отмечалось ингибирование зоны роста эксплантатов.

Совершенно другие явления обнаруживались при изучении влияния на тканевые эксплантаты тех аминокислот, которые входили в состав исследованных олигопептидов. Не выявлялось тканеспецифическое действие аминокислот. Ни одна из аминокислот не обладала стимулирующей активностью только в отношении одной ткани, как это наблюдалось при действии тетрапептидов. Аланин вообще не вызывал изменений клеточной активности ни в одной из тканей. Глицин был активен уже в отношении трех тканей — коры головного мозга, предстательной железы и печени, причем во всех трех тканях наблюдалось угнетение клеточной пролиферации за счет усиления апоптоза. Аминокислоты глутаминовая кислота, лизин и триптофан были также активны — каждая в эксплантатах трех тканей. У глутаминовой кислоты и лизина наблюдались только стимулирующие клеточную пролиферацию влияния, а триптофан в эксплантатах миокарда, печени (ткани мезо- и энтодермального генеза) вызывал процессы апоптоза. На изменения клеточной пролиферации уже в четырех тканях влияли аспарагиновая кислота, лизин, аргинин и лейцин. В тканях эктодермального генеза (кора и подкорковые структуры головного мозга) аспарагиновая кислота вызывала выраженную стимуляцию клеточной пролиферации, а в тканях энтодермального генеза (печень, поджелудочная железа) эта же аминокислота обладала ингибирующей пролиферацию активностью. Аргинин

проявлял стимулирующую активность во всех типах тканей (экто-, мезо- и энтодермального генеза). В наибольшем числе тканей — пять из шести — был активен пролин, который, в отличие от аспарагиновой кислоты, обладал угнетающим влиянием на ткани эктодермального генеза (кора и подкорковые структуры головного мозга). В таблице видно, что наиболее частая активность в отношении увеличения или угнетения ИП эксплантатов сосредоточена в нижней части, где представлены аминокислоты. Свободные аминокислоты, составляя постоянный пул в тканях организма, служат не только пластическим материалом для построения новых белков, но и модулируют основные клеточные процессы — пролиферацию и апоптоз [4, 7, 16]. Появляются данные о том, что аминокислоты могут непосредственно участвовать в экспрессии генов, регулируя факторы инициации при трансляции мРНК [17, 19]. Однако, несмотря на некоторые различия в модулирующем действии аминокислот на ткани различного генеза, ни одна из них не проявляла той высокой тканеспецифичности, которой обладали в культуре ткани тетрапептиды.

Можно полагать, что специфичность действия на пролиферацию и апоптоз биологически активных веществ усиливается по мере усложнения их структуры. Некоторые аминокислоты специфичны в отношении лишь тканей различного генеза, как, например, аспарагиновая кислота для тканей эктодермального генеза. Глутаминовая кислота и лизин, напротив, оказывали влияние на ткани мезо- и энтодермального происхождения, но не на эктодермальные ткани. Имеются данные о различном влиянии заменимых и незаменимых аминокислот на клеточную активность в период эмбрионального развития и раннего онтогенеза [9]. Возможно, в эмбриогенезе регулирующая клеточную пролиферацию роль в большой степени принадлежит аминокислотам, которые способствуют развитию эмбриональных закладок тканей различного происхождения. Выявление высокой тканеспецифичности тетрапептидов, по сравнению с аминокислотами, их составляющими, подтверждает также представления о нарастании специализации функций по мере усложнения структурной организации живой материи.

Выводы

Таким образом, несмотря на возможности аминокислотного пула модулировать процессы клеточной пролиферации и апоптоза в различных тканях, тканеспецифические свойства обнаруживаются только у тетрапептидов, что, как полагают некоторые авторы, может быть связано с их 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.

В данной работе обнаружено, что количество активно действующих на клеточную пролиферацию аминокислот значительно уменьшается в эксплантатах от старых животных. Кроме того, при старении нарушаются процессы всасывания аминокислот в желудочно-кишечном тракте. Все это подтверждает возможность использования в гериатрической практике синтетических тетрапептидов, оказывающих специфичное для каждой ткани действие на эксплантаты от животных не только молодого, но и старого возраста.

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-на-Дону, 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., Морозов В. Г., Кузник Б. И.* Цитомедины и их роль в регуляции физиологических функций // Успехи соврем. биол. 1985. Т. 115. С. 353–367.
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., Быков Н. М., Зезюлин П. Н.* Реципрокные соотношения пролиферативной активности в центральной и периферической зонах органотипической культуры селезенки при действии вилона у крыс разного возраста // Успехи геронтол. 2003. Т. 11. С. 104–108.

11. Чалисова Н. И., Хавинсон В. Х., Морозов В. Г., Окулов В. Б. Влияние пептидов головного мозга на клетки нервной ткани in vitro // Цитология. 1997. Т. 39. № 1. С. 571–578.

12. Чалисова Н. И., Журавский С. Г., Пенниайнен В. А. и др. Стимулирующее влияние лестабилазы, компонента секрета слюнных желез медицинской пиявки, на рост нейритов чувствительных нейронов в культуре ткани // Цитология. 1999. Т. 41. № 1. С. 47–51.

13. Чернова А. А., Шатаева Л. К., Хавинсон В. Х. Порядок и подвижность блоков при взаимодействии регуляторных пептидов с ДНК // В кн.: Тез. докл. XI Рос. симп. 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.

15. Bing W., Junbao D., Jianguang Q. et al. L-arginine impacts pulmonary vascular structure in rats with an aortocaval shunt // J. surg. Res. 2002. Vol. 108. P. 20–31.

16. Branton R. L., Clarke D. J. Apoptosis in primary cultures of E14 rat ventral mesencephala: time course of dopaminergic cell death and implications for neural transplantation // Exp. Neurol. 1999. Vol. 160. P. 88–98.

17. Chen R. W., Qin Z. H., Ren M. et al. Regulation of c-Jun N-terminal kinase, p38 kinase and AP-1 DNA binding in cultured brain neurons: roles in glutamate excitotoxicity and lithium neuroprotection // J. Neurochem. 2003. Vol. 84. P. 566–575.

18. Cid C., Alvarez-Cermeno J. C., Regidor I. et al. Low concentrations of glutamate induce apoptosis in cultured neurons: implications for amyotrophic lateral sclerosis // J. Neurol. Sci. 2003. Vol. 206. P. 91–95.

19. Jefferson L. S., Kimball S. R. Amino acid regulation of gene expression // J. Nutr. 2001. Vol. 131. P. 2460–2466.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 2. P. 246–251

P. Yu. Morozova[1], N. I. Chalisova[2], A. N. Zakutskyii[1], V. V. Lesnjak[1]

THE COMPARATIVE EFFECT OF THE TETRAPEPTIDES AND AMINO ACIDS ON THE DEVELOPMENT OF ORGANOTYPIC CULTURE OF YOUNG AND OLD RATS

[1] St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology NWB of RAMS, 3 pr. Dinamo, St. Petersburg 197110 Russia, e-mail: ibgu@medport.ru; [2] I. P. Pavlov Institute of Physiology RAS, 6 Nab. Makarova, St. Petersburg 199034 Russia, e-mail: ni_chalisova@mail.ru

The effect of the synthetic tetrapeptides and amino acids composing them, in concentration 10^{-12} M, was investigated in organotypic tissue culture on the cell proliferation and apoptosis development in six tissue explants (ecto-, meso- and entodermal genesis) in 3 and 24 months old rats. The tetrapeptides demonstrated the greater tissue-specificity, as compared to the amino acids. Each tetrapeptide stimulated proliferation in only one corresponded tissue type. The amino acids stimulated proliferation and apoptosis in three–five tissues. It can be suggested, that tissue-specificity in these biologically active substances is depended on the structure complexity. An active amino acids number decreased in old tissues, but tetrapeptides stimulated proliferation both in young and old tissues.

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

© Коллектив авторов, 2008
УДК 638.16:612.67

Успехи геронтол. 2008. Т. 21.№ 2. С. 252–257

Е. А. Дубцова, В. И. Касьяненко, И. А. Комиссаренко, Л. Б. Лазебник

ПРОДУКТЫ ПЧЕЛОВОДСТВА И ПРОФИЛАКТИКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ

Центральный НИИ гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет, кафедра геронтологии и гериатрии, 111123 Москва, шоссе Энтузиастов, 86; e-mail: ukonev@rambler.ru

Натуральный пчелиный мед является одним из сложнейших естественных продуктов, в составе которого обнаружено более 400 различных компонентов, в том числе ферменты, органические кислоты, витамины и микроэлементы. Одним из основных биологических свойств меда является его способность замедлять процессы старения благодаря входящим в его состав витаминам *Е* и *С*, ферментам с антиоксидантными свойствами и янтарной кислоте. Проведено обследование 193 пчеловодов, ежедневно употребляющих мед в количестве 57,2±8,6 г, с определением их биологического возраста (БВ). Полученные данные сопоставлены с результатами обследования 35 рабочих, занимающихся физическим трудом в той же степени, что и пчеловоды, не употребляющих продукты пчеловодства. Исследование показало, что БВ 70 % пчеловодов ниже среднепопуляционного, 15 % пчеловодов равен и 15 % — выше среднепопуляционного. БВ группы сравнения ниже среднепопуляционного только в 28,6 % случаев, соответствует — в 31,4 % и выше среднепопуляционного в 40,0 % случаев. БВ пчеловодов оказался не только меньше, чем БВ лиц, не употребляющих продукты пчеловодства, но и меньше, чем БВ населения в целом.

Ключевые слова: мед, биологический возраст, старение

Старение — закономерный процесс возрастных изменений организма, снижающих его адаптивные возможности и приводящих к старости. Снижение функций физиологических систем начинается уже в зрелом возрасте. Эти изменения происходят как под влиянием факторов внешней среды, так и в результате эндогенных процессов, а именно — дефицита ферментов антиоксидантной системы. В результате окислительно-восстановительных реакций в организме образуются свободные радикалы, которые обладают высоким разрушающим потенциалом. Им противодействуют антиоксидантные механизмы, выполняющие в организме роль сохраняющих, геропротекторных субстанций [12]. Однако с течением времени количество свободных радикалов возрастает, а эффективность антиоксидантных механизмов снижается. В результате, возникают повреждения, приводящие к накоплению в организме продуктов жизнедеятельности [5], способствующих развитию атеросклероза, ослаблению иммунной защиты против вирусов, бактерий, раковых клеток.

С древних времен люди пытались замедлить процесс старения. Первые рекомендации по продлению жизни встречаются уже в произведениях древнеегипетских, древнеиндийских и древнекитайских авторов. В средние века широко развивалась алхимия, основным направлением которой был поиск эликсира жизни. В XVIII в. поиски способов продления жизни носили научный характер: изучалась сравнительная морфология и физиология молодых и стариков, применялись статистические методы. Но начало развития геронтологии как науки связано с открытием основных биологических законов и накоплением новых знаний в области физиологии и старения в XIX–XX вв.

Существует большое количество гипотез о причинах и механизмах старения. Одним из древнейших объяснений главной причины старения как явления, присущего живым организмам, явилось учение о «жизненной силе» («Энтелехия» Аристотеля), которая имеет тенденцию только «растрачиваться» со временем для любого родившегося организма. Теория старения А. Вейсмана предполагала бессмертие простейших и половых клеток многоклеточных и приспособительный характер старения и смерти, когда старые индивидуумы конкурируют с молодыми, что приводит к уменьшению репродуктивного потенциала популяции. Автором другой теории был И. И. Мечников, который полагал, что в процессе эволюции признак, сначала имевший адаптивное значение, впоследствии может стать источником вредных воздействий на организм, что ведет к болезням и старению. Предположение о старении как результате расходования некоего жизненного фермента высказывал О. Бючли. Также имели место теории об утрате определенных химических веществ (Дж. Лёб), дегидратации тканевых коллоидов (М. Рубнер, В. Ружичка). Другие

исследователи связывали старение с накоплением вредных продуктов обмена (А. Каррель), изнашиванием организма (Р. Гертвиг). Эмбриологи полагали, что старение обусловлено замедлением роста и ослаблением способности к обновлению клеток из-за их дифференциации (Ч. Минот, Р. Рёссле, Е. А. Шульц). Теория наступления старости как результата функциональных нарушений высшей нервной деятельности принадлежит нейрофизиологам (И. П. Павлов и его школа) [5].

Таким образом, с развитием науки формировалось и развитие представлений о механизмах старения. Параллельно этому велись поиски лекарств, замедляющих процессы старения. Одними из первых средств, обладающих такими свойствами, были продукты пчеловодства.

Об омолаживающем действии продуктов пчеловодства писали врачи и мыслители древности Гиппократ (460–377 гг. до н. э.), Авиценна (952 г.), считая, что употребление их в пищу способствует продлению человеческой жизни. Великий философ и математик Пифагор утверждал, что достиг преклонного возраста благодаря постоянному употреблению меда. По преданию, Юлий Цезарь на обеде у сенатора Полия Румилия, праздновавшего сотую годовщину своего рождения, спросил его, какое средство употреблял он для поддержания силы тела и духа, и услышал в ответ: «Внутрь мед, наружно масло». Более ста лет назад известный польский ученый пчеловод Н. М. Витвицкий в книге «О благотворном влиянии меда на организм человека» писал о долгожителях, ежедневно употребляющих мед и имеющих моложавую внешность в преклонные годы. Советский ученый Н. П. Иориш немало трудов посвятил изучению влияния меда на здоровье и продолжительность жизни, обратив особое внимание на долголетие пчеловодов [3].

На протяжении веков человечество отмечало, что продукты пчеловодства препятствуют окислительным процессам, способствуя замедлению старения. Наиболее уникальным, распространенным и легко доступным из продуктов пчеловодства является мед.

Мед представляет собой комплексную смесь воды, сахаров (глюкозы, фруктозы, сахарозы, мальтозы и др.), глюконовой кислоты, лактона, нитрогенатных соединений, минералов и ряда витаминов [13]. Колебания состава и свойств меда зависят от его географического и ботанического происхождения [16].

Натуральный пчелиный мед — один из сложнейших естественных продуктов, в составе которого обнаружено более четырехсот различных компонентов [6]. Основными веществами, из которых состоит мед, являются углеводы (составляют 95–99 % сухого вещества). Наибольшее количество всех углеводов представлено моносахаридами — глюкозой и фруктозой в количестве, соответственно, 32–36 % и 36–39 %. Получаются они из нектара в результате расщепления сахарозы ферментами пчел. Наличие инвертированного сахара (моносахаридов) определяет уникальность меда, так как при его усвоении не требуется дополнительных энергетических затрат организма. Прием же такого «сладкого» продукта способствует чувству быстрого насыщения при небольших порциях пищи. Это свойство используется для достижения снижения массы тела у больных ожирением, наряду с соблюдением низкокалорийной диеты.

В натуральном меде содержатся азотистые вещества (белки, аминокислоты), количество которых составляет около 1 %. Они представлены белковыми соединениями и не имеют пищевой ценности из-за их низкого содержания, но играют важную роль, являясь ферментами и гормонами. Эти вещества необходимы для живого организма в качестве биологических катализаторов. Ферменты попадают в мед с нектаром, пыльцой, секретом слюнных желез пчел, дрожжевой микрофлорой. В меде установлено наличие свыше 15 ферментов, самые активные из которых — инвертаза, диастаза, каталаза — содержатся в наибольших количествах. Инвертаза участвует в разложении дисахаридов на моносахариды (сахарозы на глюкозу и фруктозу), что происходит в процессе созревания меда. Диастаза (амилаза) катализирует расщепление крахмала до дисахарида мальтозы, которая в дальнейшем под влиянием фермента -глюкозидозы распадается с высвобождением глюкозы. Фермент глюкозооксидаза катализирует реакцию окисления глюкозы кислородом воздуха с образованием глюкополактона и пероксида водорода, при разложении которого с участием каталазы освобождается активный кислород, действующий антибактериально. Некоторые ферменты меда, хотя и находятся в малых количествах, активно действуют на белки, жиры и промежуточные вещества, образуемые при их разложении в клетках живого организма. Комплекс ферментов создает условия, при которых все вещества меда могут быть разложены и использованы в клетках пчелы (все составные части меда полностью усваиваются зимующей пчелой без какого-либо участия ее собственных пищеварительных ферментов). По этой причине мед являет-

ся продуктом, ценным в диетическом и лечебном отношении.

Основными азотистыми соединениями меда являются свободные аминокислоты: треонин, пролин, фенилаланин, метионин, глутаминовая кислота, лизин. Белковые соединения, в том числе ферменты и свободные аминокислоты, не являются количественно важными компонентами меда и не играют большой роли в повышении его пищевой ценности. Мед содержит около 0,3 % органических (яблочная, муравьиная, уксусная, молочная, янтарная, лимонная, глюконовая и др.) и около 0,03 % неорганических (фосфорная и соляная) кислот. Они находятся в свободном и связанном состоянии.

На активность ферментов меда оказывают влияние минеральные вещества. Обнаружено более 40 различных химических макро- и микроэлементов, находящихся в наиболее приемлемой для усвоения организмом человека форме. Состав микроэлементов зависит от ботанического происхождения меда (вересковый мед богат алюминием, магнием, марганцем; луговой мед — бором, медью, цинком, алюминием, магнием), а также от почвенных условий местности, в которой произрастают медоносные растения. Чрезвычайно важно, что многие микроэлементы находятся в меде в такой же концентрации и в таком же соотношении друг с другом, как и в крови человека. Сходство минерального состава крови и меда обусловливает его быстрое усвоение, пищевые и диетические свойства.

В меде обнаружены витамины B_1, B_2, B_3, B_5, B_6, B_c, C, E, K, биотин, каротин. Содержание их невелико, но в сочетании с фруктозой, глюкозой, минеральными солями, органическими кислотами и биологически активными веществами действие витаминов усиливается.

Мед содержит также фитонциды, биологически активные вещества, вырабатываемые растениями и обладающие свойством убивать или подавлять рост и развитие микроорганизмов. В мед фитонциды попадают с нектаром и пыльцой медоносов. Химический состав фитонцидов, их свойства (например, летучесть) и бактерицидное действие зависят от ботанического состава медоносов [7].

Богатый состав меда определяет и многообразие его влияния на организм человека [14, 15]. Описано холестериноснижающее, мочегонное действие меда [10], улучшение сократительной функции миокарда при его применении [8, 9], успокаивающее действие на центральную нервную систему и множество других эффектов [15], обеспечивающих, в конечном итоге, повышение сопротивляемости организма и профилактику заболеваний.

Но основным биологическим свойством меда, по нашему мнению, является его способность замедлять процессы старения благодаря входящим в его состав витаминам E и C, ферментам с антиоксидантными свойствами и, особенно, янтарной кислоте.

Механизм действия антиоксидантов заключается во взаимодействии их молекул с активными радикалами, в результате которого образуются малоактивные радикалы. Окисление замедляется также в присутствии веществ, разрушающих гидроперекиси. В этом случае падает скорость образования свободных радикалов. Даже в небольших количествах антиоксиданты уменьшают скорость окисления, поэтому в течение некоторого периода времени (период торможения, индукции) продукты окисления не обнаруживаются. В практике торможения окислительных процессов большое значение имеет явление синергизма — взаимного усиления эффективности антиоксидантов в смеси либо в присутствии других веществ.

Один из наиболее важных ферментов защиты организма человека от вредного действия свободных радикалов, содержащийся в меде, — каталаза. Каталаза (оксидоредуктаза) — фермент, катализирующий реакцию разложения перекиси водорода на воду и молекулярный кислород. Биологическая роль каталазы заключается в деградации перекиси водорода, образующейся в клетках, и обеспечении эффективной защиты клеточных структур от разрушения под действием перекиси водорода. Поэтому в последнее время каталазе отводится роль как одному из ферментов, препятствующих процессам старения.

Из всех органических кислот, входящих в состав меда, наибольшее значение, по нашему мнению, имеет янтарная кислота. Янтарная кислота способствует выработке АТФ. Поэтому она является стимулятором выработки энергии клетками организма. Известно, что в периоды стрессов и при других неблагоприятных воздействиях на человеческий организм в нем происходит активная выработка янтарной кислоты. Янтарная кислота усиливает клеточное дыхание, способствует усвоению кислорода клетками. С ее помощью улучшается работа большинства органов. Янтарная кислота препятствует возникновению опухолей и тормозит рост уже возникших, тормозит воспалительные процессы (нормализует содержание гистамина и серотонина), улучшает микроциркуляцию в органах и тканях, активирует ряд важнейших ферментов и др. Благодаря этим свойствам янтарная кислота

способствует продлению жизни и защите организма от многих болезней.

С древних времен известно, что пчеловоды отличаются хорошим здоровьем и долго живут [1, 4, 11]. Жизнеспособность органов и систем определяется биологическим возрастом (БВ), а не календарным. Поэтому для определения темпов старения и прогноза долголетия пчеловодов мы использовали понятие биологического возраста, который отображает темпы старения человека. Среднепопуляционный стандарт темпов старения отражает понятие должного биологического возраста (ДБВ), который характеризует темп старения в популяции, исходя из календарного возраста (КВ). При этом разница БВ—ДБВ<0 характеризует сниженный уровень старения, а разница БВ—ДБВ>0 свидетельствует о повышенном темпе старения. Таким образом, снижение фактического БВ по отношению к должному позволяет прогнозировать долголетие.

Цель исследования — определение БВ пчеловодов и сравнение его как с «должным», так и с БВ лиц, занимающихся физическим трудом в той же степени, что и пчеловоды, но не употребляющих продукты пчеловодства.

Материалы и методы

Были обследованы 193 пчеловода, ежедневно употребляющих мед, в возрасте 40–65 лет, из них 97 мужчин и 96 женщин. Контрольную группу составили 35 рабочих завода, занимающихся физическим трудом и не употребляющих продукты пчеловодства; из них 19 мужчин и 16 женщин в возрасте 40–65 лет. Физическая активность пчеловодов определялась методом анкетирования. Контрольная группа, сформированная на основе полученных анкетных данных, была сопоставима по количеству часов физической активности в неделю, полу и КВ. БВ мужчин определялся по формуле В. П. Войтенко (1996 г.) с учетом систолического АД, задержки дыхания на вдохе, статического балансирования (время стояния на левой ноге с закрытыми глазами), субъективной оценки здоровья в баллах (по 10-балльной шкале); БВ женщин — с учетом диастолического АД, массы тела, статического балансирования, субъективной оценки здоровья в баллах. Должный БВ определялся также по формуле В. П. Войтенко, исходя из календарного биологического возраста, отдельно для мужчин и женщин [2].

Результаты и обсуждение

Результаты опроса пчеловодов представлены в таблице.

Таким образом, выявлено, что подавляющее большинство пчеловодов употребляют мед ежедневно в количестве 57,2±8,6 г, пчелоужалениям подвергаются в летний сезон около половины пчеловодов, причем мужчины и женщины практически в равной степени по количеству дней в году, однако мужчины получают, в среднем, в 5 раз больше укусов, чем женщины. Остальные продукты пчеловодства употребляют от случая к случаю в небольших количествах.

Распределение пчеловодов по БВ представлено на рис. 1.

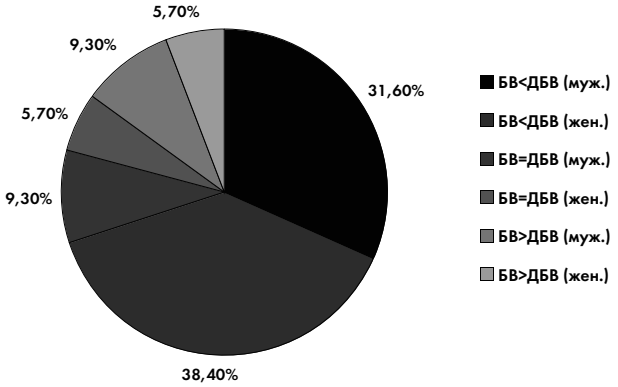


Рис. 1. БВ пчеловодов в соответствии с ДБВ (n=193)

При этом БВ пчеловодов-женщин оказался ниже БВ пчеловодов-мужчин (рис. 2).

В процессе обследования выявлено, что артериальная гипертензия (АГ) имелась почти у половины мужчин (43 из 97) и $^1/_3$ женщин (32 из 96). Но, в конечном итоге, эти показатели не вызвали существенно значимого повышения БВ. Тем не менее, увеличение БВ мужчин было обусловлено, преимущественно, повышенным АД (14 человек). Избыточная масса тела не вызывала, в большинстве случаев, повышения БВ женщин-пчеловодов, но при сочетании ее с АГ БВ превышал ДБВ: из 11 женщин, имеющих БВ выше должного, 8 имели сочетание повышенной массы тела и АГ, одна — АГ и двое — повышенную массу тела.

Употребление продуктов пчеловодства

Пчеловоды	Мед			Пыльца	Перга	Пчелоужаления
	ежедневно	курсами	не принимает			
Мужчины, % (*n*=97)	87,1	7,7	5,2	7,2	10,9	51,3
Женщины, % (*n*=96)	94,6	1,3	4,1	16,5	25,3	46,7

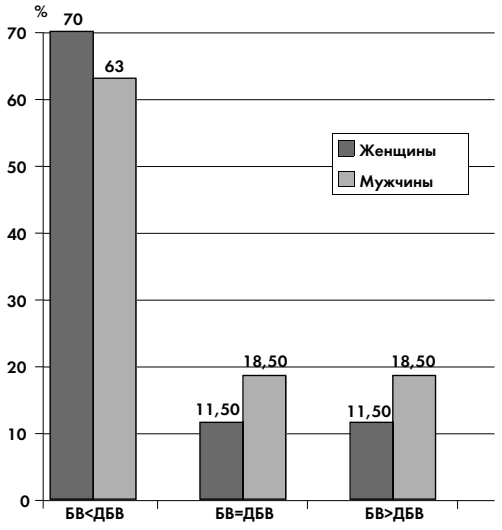


Рис. 2. Соотношение БВ и ДБВ пчеловодов

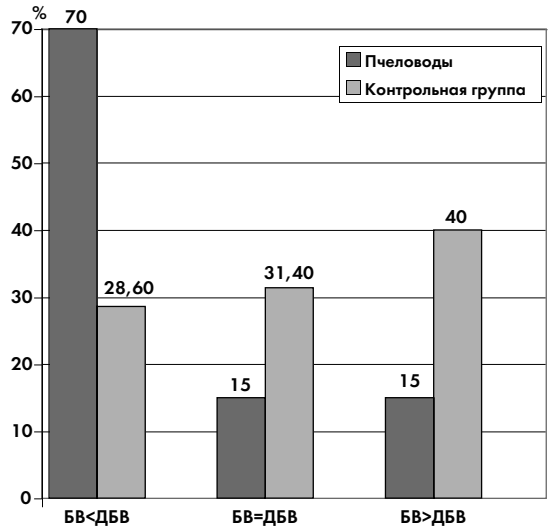


Рис. 3. Соотношение БВ и ДБВ пчеловодов и рабочих контрольной группы ($p<0,05$)

Распределение БВ в контрольной группе несколько иное: БВ ниже ДБВ только у 28,6 % (14,3 % мужчин и 14,3 % женщин); БВ соответствует ДБВ в 31,4 % случаев (14,3 % мужчины и 17,1 % женщины); БВ, превышающий среднепопуляционный уровень, был отмечен у 40,0 % человек (25,7 % мужчин и 14,3 % женщин).

При сравнении основной и контрольной групп выявлено достоверное различие между БВ пчеловодов, населения в среднем и БВ контрольной группы (рис. 3).

Таким образом, БВ пчеловодов оказался не только меньше, чем БВ лиц, не употребляющих продукты пчеловодства, но и меньше, чем БВ населения в целом ($p<0,05$).

Выводы

Полученные результаты свидетельствуют об омолаживающем действии меда, которое обусловлено комплексом входящих в его состав веществ с антиоксидантными и антибактериальными свойствами, витаминов и микроэлементов. По нашему мнению, самыми активными геронтопротекторами являются янтарная кислота, способствующая улучшению клеточного дыхания, и витамины и ферменты, обладающие антиоксидантными свойствами. Следовательно, для улучшения функций органов и систем и продления жизни показан ежедневный прием меда в количестве не менее 50 г.

Литература

1. *Артемова А.* Мед исцеляющий и омолаживающий. М.–СПб., 2000.

2. *Войтенко В. П., Ахаладзе М. Г.* Біологічний вік людини і методи його визначення // Лікування та Діагностика. 1996. № 1. С. 45.

3. *Йориш Н. П.* Лечебные свойства меда и пчелиного яда. М., 1954.

4. *Йориш Н. П.* Пчелы — крылатые фармацевты. М.: Наука, 1966.

5. *Лазебник Л. Б., Дроздов В. Н.* Заболевания органов пищеварения у пожилых. М.: Анахарсис, 2003.

6. *Лазебник Л. Б., Комиссаренко И. А., Касьяненко В. И.* и др. Апитерапия: Метод. руков. 2004.

7. *Лазебник Л. Б., Комиссаренко И. А., Касьяненко В. И.* и др. Современные аспекты апитерапии // В кн.: Избранные главы клинической гастроэнтерологии. М.: Анахарсис, 2005. С. 350–360.

8. *Люсов В. А., Зимин Ю. В.* Экспериментальное обоснование и опыт лечебного применения продуктов пчеловодства при сердечно-сосудистых заболеваниях // Кардиология. 1983. Т. 213. № 5. С. 105–110.

9. *Люсов Р. А., Дудаев В. А., Горин В. В.* Применение смеси пчелиного меда и цветочной пыльцы у больных ишемической болезнью сердца // Апитерапия. 1993. С. 41–45.

10. *Младенов С.* Мед и медолечение. София, 1969.

11. *Новиков А.* Медовая медицина. СПб.: ИД «ВЕСЬ», 2002.

12. *Обухова Л. К.* Вклад академика Н. М. Эммануэля в развитие отечественной геронтологии: свободнорадикальные механизмы в процессе старения // Успехи геронтол. 1999. Вып. 3. С. 27–31.

13. *Рамирес Сервантес М. А., Гонсалес Новело С. А., Саури Дуч Е.* Эффект временной термической обработки меда на его качество во время складирования // Апиакта. 2000. Т. 35 (4). С. 162–170.

14. *Сельцовский А. П., Лазебник Л. Б., Касьяненко В. И.* и др. Лечение медом, другими продуктами пчеловодства и лекарственными травами. М.: Анахарсис, 2007.

15. *Синяков А.* Большой медовый лечебник. М.: ЭКСМО-ПРЕСС, 2001.

16. *Mateu Andres I., Burgar Moreno M. E., Rosello Caselles J.* La apicultura valenciana, tradition y aprovechamiento. Generalitat Valensiana. Conselleria D'Agriciltura I Pesca. Espana, 1993.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 2. P. 252–257

E. A. Dubtsova, V. I. Kas'janenko, I. A. Komissarenko, L. B. Lazebnik

PRODUCTS OF APICULTURE AND PREVENTIVE MAINTENANCE OF AGING

Central Research Institute of Gastroenterology, Faculty of gerontology and geriatrics of Moscow State University of Medicine and Dentistry, 86 Sh. Entuziastov, Moscow 111123; e-mail: ukonev@rambler.ru

Natural bee honey is one of compound natural products in which structure more than four hundred various components are revealed, including enzymes, organic acids, vitamins and microelements. One of the basic biological properties of honey is the ability to slow down processes of aging, because there are vitamins *E*, *C*, enzymes with antioxidative properties and a succinic acid in its structure. Examination of 193 beekeepers daily using honey in quantity of 57,2±8,6 gram with definition of their biological age was carried out. The received results have been compared to results of examination of 35 workers who are doing manual labour in the same degree, as the beekeepers, but do not use products of beekeeping. The research has shown that the biological age of 70 % of beekeepers is lower than that of the average in population, 15 % of beekeepers are of the same and 15 % are of higher biological age than that of the average in population. The biological age of people in the group of comparison is lower than the average in population only in 28,6 % of cases, corresponds in 31,4 % and is higher than the average in population in 40,0 % of cases. The biological age of beekeepers appeared not only less, than of the persons who are not using products of beekeeping, but it also is less than biological age of the population as a whole.

Key words: *honey, biological age, aging*

© Н. Г. Лукьянов, 2008
УДК 616.12-089-053.9

Успехи геронтол. 2008. Т. 21.№ 2. С. 258–264

Н. Г. Лукьянов

ХИРУРГИЧЕСКИЕ И ЭНДОВАСКУЛЯРНЫЕ МЕТОДЫ ВОССТАНОВЛЕНИЯ КОРОНАРНОГО КРОВОТОКА У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, первая клиника (хирургии усовершенствования врачей) им. П. А. Куприянова, 198013 Санкт-Петербург, наб. р. Фонтанки, 106; e-mail: lng-home@mail.ru

Цель работы состояла в изучении эффективности хирургической реваскуляризации миокарда и коронарной ангиопластики у больных пожилого и старческого возраста, страдающих многососудистым стенозирующим поражением венечных артерий. Эндоваскулярные вмешательства с использованием стентов с лекарственным покрытием значительно увеличивают продолжительность нормального функционирования коронарной артерии в связи с уменьшением ее травмирования и пролиферации интимы сосуда. Современная технология обеспечения вмешательств и накопленный опыт позволяют значительно уменьшить инвазивность и повысить безопасность ангиопластики. Ангиографические критерии и интраоперационная оценка определяют возможность выполнения коронарного шунтирования на «работающем сердце», являющегося наиболее современным методом восстановления коронарного кровотока с минимальным риском осложнений и летальности и имеющего значительные преимущества, в отличие от коронарного шунтирования в условиях экстракорпорального кровообращения у больных пожилого и старческого возраста.

Ключевые слова: пожилой и старческий возраст, коронарное стентирование, коронарное шунтирование, искусственное кровообращение

Хирургические и эндоваскулярные методы воздействия на коронарный кровоток в настоящее время прочно заняли свое место в лечении ишемической болезни сердца (ИБС) у больных пожилого возраста. Коронарное шунтирование (КШ) остается операцией выбора при многососудистом, распространенном и диффузном поражении коронарных артерий (КА) с выраженным атерокальцинозом [13, 20]. Неоднократные исследования свидетельствуют о частых осложнениях КШ, выполненного в условиях искусственного кровообращения (ИК) [9, 10]. Отек миокарда, как одно из проявлений системного воспалительного ответа на ИК, способствует развитию острой сердечной недостаточности и нарушениям сердечного ритма и проводимости. Отсутствие кровотока по малому кругу во время ИК у больных пожилого возраста вызывает ишемию легких и нарушение процессов восстановления сурфактанта. Вследствие увеличения активности *N*-ацетилглюкозаменидазы угнетается гломерулярная фильтрация почек. В связи с часто встречающимся атеросклеротическим поражением восходящей аорты возрастает риск эмболических церебральных осложнений во время инвазивных манипуляций с аортой [1, 2, 4, 9, 10].

В последнее десятилетие разработаны модификации КШ, позволяющие снизить травматичность и осложнения за счет отказа от применения ИК. Они стали возможны благодаря разработке безопасных методов экспозиции передней и заднебоковой поверхности сердца с использованием вакуумных стабилизаторов миокарда, эффективной многокомпонентной анестезии, качественно новому уровню взаимодействия хирурга и анестезиолога во время операции [3, 4]. Обязательное использование внутренней грудной артерии для шунтирования передней нисходящей артерии (ПНА) в сочетании с аутовенозным шунтированием других КА ассоциируется со снижением риска инфаркта миокарда (ИМ), рецидива стенокардии и повторного вмешательства.

В настоящее время коронарное стентирование (КС) широко используется в лечении ИБС у больных с многососудистым поражением КА. Со времени первого применения баллонной ангиопластики в 1977 г. эндоваскулярная хирургия трансформировалась в самостоятельное направление, и этому способствовало внедрение в клиническую практику коронарных стентов [2, 14]. Первоначально при использовании баллонной ангиопластики вероятность острых осложнений, прежде всего ИМ, была достаточно высокой и достигала 5 % и более [12]. По данным последних исследований, риск острых кардиальных осложнений при использовании стентов составляет не более 0,8–1 %. Сейчас коронарная ангиопластика со стентированием является общепринятой стратегией лечения ИБС, в том числе у пациентов с многососудистым пора-

жением КА [2, 3, 8, 22]. За последние 3–5 лет около 90 % всех коронарных ангиопластических операций, выполняемых в мире, сопровождаются установкой интракоронарных стентов [2, 3, 13]. Большим открытием в интервенционной кардиологии следует считать внедрение в клиническую практику матричных интракоронарных стентов с лекарственным покрытием длительного высвобождения. Наружный слой полимера на стенте представляет собой проницаемый барьер, благодаря которому происходит постепенная диффузия рапамицина, что позволяет поддерживать высокую локальную концентрацию препарата внутри стента в течение длительного времени [1–3]. Успехи интервенционной кардиологии в лечении многососудистой патологии КА заставили задуматься о сравнительном анализе хирургического и интервенционного методов лечения. КШ на работающем сердце (РС) является альтернативой коронарному стентированию с использованием стентов с лекарственным покрытием.

Данное обстоятельство и послужило поводом к проведению этого исследования, целью которого явилось сравнение и оценка ближайших результатов КС и хирургической реваскуляризации миокарда у больных пожилого и старческого возраста с многососудистым поражением КА. Использование этих методов позволяет объективно оценить качество лечения и его непосредственные и отдаленные результаты.

Материалы и методы

В исследование были включены 105 больных, страдающих ИБС и многососудистым поражением КА (все пациенты мужского пола), проходивших обследование и лечение в клинике в период с 2000 по 2006 г. В возрастной группе от 60 до 65 лет было 52 (49,2 %) пациента, от 66 до 70 лет — 36 (34,3 %) и от 71 до 76 лет — 17 (16,2 %). Ангиография КА выполнялась по стандартной методике M. P. Judkins. Гемодинамически значимым поражением КА считали наличие стеноза более 50 % по диаметру КА. Учитывали тип коронарного кровоснабжения, вид, уровень и протяженность атеросклеротического поражения. Степень стенокардии устанавливали по классификации Канадской ассоциации сердца и сосудов (CCS). Недостаточность кровообращения (НК) определяли по Нью-Йоркской классификации (NYHA) и классификации Н. Д. Стражеско и В. Х. Василенко. Сократительную способность миокарда оценивали по показателям общей фракции выброса (ФВ) и сегментарной сократимости левого желудочка с помощью эхо-КГ. В зависимости от вида лечения пациенты были разделены на три группы: 1-я группа — 40 (38 %) больных, которым выполнялось КШ в условиях экстракорпорального кровообращения. Для шунтирования ПНА во всех случаях применялась левая ВГА, при этом двум больным этой группы ранее (за 3 года до операции) проводилась баллонная ангиопластика ПНА. Во 2-й группе 25 (24 %) больным КШ выполнялось на РС с использованием систем стабилизации миокарда и верхушки сердца как отечественного («Космея» и «Тюльпан» фирмы «Взлет»), так и зарубежного производства («Octopus» и «Starfish» фирмы «Medtronic»).

Трем больным за 2,5 года до операции проводилась ангиопластика ПНА и огибающей артерии и одному пациенту за 4 года до операции проводилась ангиопластика со стентированием правой КА. В 3-ю группу вошли 40 (38 %) пациентов, которым выполнено КС с использованием матричных стентов с лекарственным покрытием «Cypher select» и «Cypher select-plus» («Johnson and Johnson»), содержащих иммуносупрессант рапамицин («Sirolimus») — макроциклический лактон с высокой антипролиферативной активностью. В 10 случаях (25 %) выполнено прямое КС, в 16 случаях (40 %) — предилатация КА и в 14 случаях (35 %) — сочетание предилатации одних и прямое стентирование других КА. Пяти больным (12,5 %) ранее проводилась баллонная ангиопластика ПНА, двум пациентам была выполнена однососудистая ангиопластика с имплантацией стента без лекарственного покрытия. При проведении повторного КС выполнялись позиционирование стента в пораженном сегменте КА и его дилатация. При необходимости осуществлялась повторная дилатация стента до достижения оптимального ангиографического результата. При проведении традиционного КС выполнялась дилатация баллоном, диаметр которого подбирался в соответствии с диаметром пораженного сегмента КА. Далее в пораженном сегменте позиционировался стент с его последующей дилатацией. Ангиографически оптимальной процедура считалась при резидуальном стенозе 20 % и менее, кровотоке в стентированном сегменте класса TIMI-3, отсутствии диссекции интимы внутри стентированного сосуда.

У больного М. 67 лет, страдающего ИБС, нестабильной стенокардией с частым рецидивирующим течением, атеросклерозом аорты и КА, атеросклеротическим и постинфарктным кардиосклерозом (двухгодичной давности), артериальной гипертензией III стадии, НК I стадии, бронхиальной астмой с частыми обострениями, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии, по данным ангиографии КА (рис. 1, а; 2, а и 3, а) диагностировано многососудистое, многоуровневое и диффузное стенозирующее поражение КА. На ангиограммах (рис. 1, б; 2, б и 3, б) показаны результаты последовательной предилатации КА, позиционирования и установки стентов в участках поражения КА с восстановлением кровотока по артериям и хорошими ангиографическими результатами. После коронарного стентирования всем пациентам проводилась стандартная антитромботическая терапия (аспирин по 100 мг 1 раз/сут постоянно и плавикс по 75 мг 1 раз/сут в течение 30–45 дней или, если пациенту был установлен стент-сайфер, прием препаратов продлевали до 12 мес). Обязательным компонентом терапии после КШ и стентирования КА являлся прием статинов с обязательным контролем уровня холестерина крови и его фракций. На 10-е и

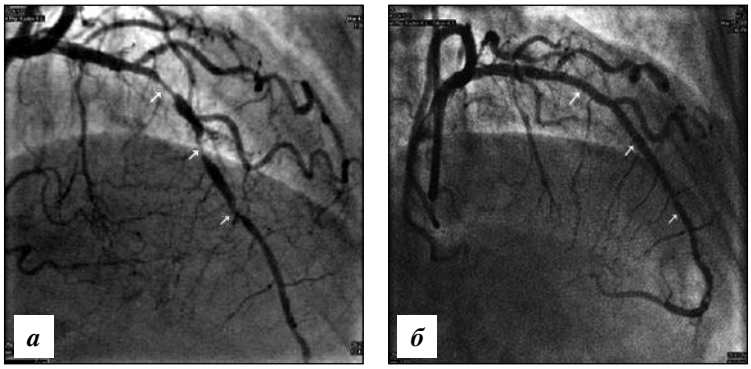


Рис. 1. Ангиографическая картина: а — ПНВ левой КА; диффузное стенозирующее поражение КА; б — после выполнения последовательной одномоментной ангиопластики со стентированием ПНВ левой КА с восстановлением нормальной проходимости КА

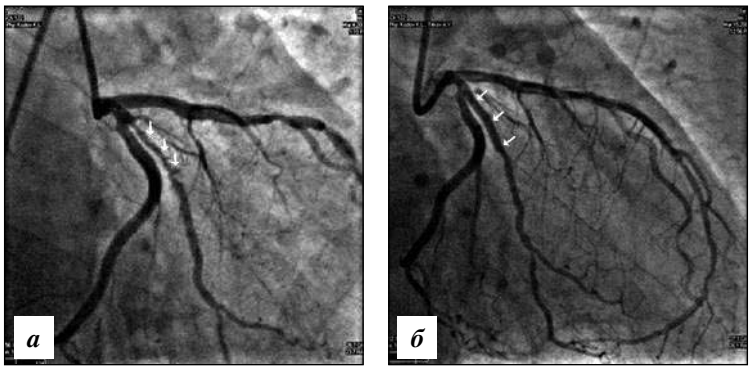


Рис. 2. Ангиографическая картина: а — протяженного проксимального стеноза огибающей ветви; б — после ангиопластики и стентирования КА

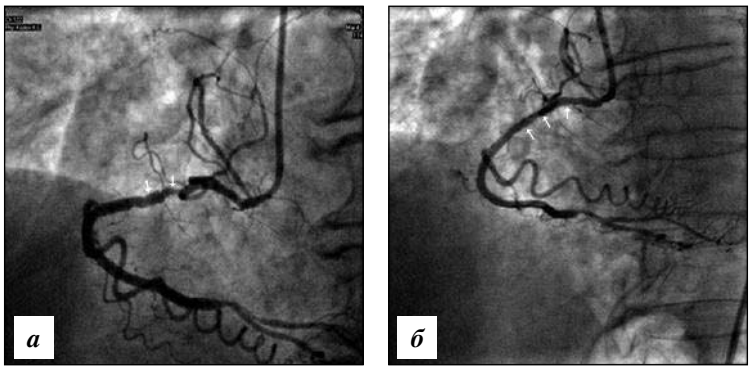


Рис. 3. Ангиографическая картина: а — проксимального стеноза правой КА в проксимальной ее части; б — после ангиопластики и стентирования правой КА с хорошим восстановлением кровотока

20-е сутки после КШ или КС больным проводилось контрольное эхо-КГ и велоэргометрическая проба (ВЭМ).

Статистическую обработку клинических данных осуществляли с помощью стандартных статистических программ (с расчетом средних показателей и стандартного отклонения $M \pm m$; χ^2-анализа и парного t-критерия Стьюдента).

Результаты исследования

В качестве критериев сравнения групп в ближайшем послеоперационном периоде рассматривали: летальность, острый ИМ, нарушение ритма и проводимости, наличие стенокардии, прирост толерантности к физической нагрузке, динамику фракции выброса левого желудочка (ФВлж), продолжительность нахождения больного в стационаре после проведения вмешательства, а также необходимость экстренного коронарного вмешательства. Клиническая характеристика групп пациентов представлена в табл. 1.

На момент проведения оперативного вмешательства все пациенты, по клиническому проявлению заболевания, находились в компенсированном состоянии, ангиографические характеристики и параметры исследований были сходными (табл. 2).

Зафиксирован один летальный исход (2,5 %) после КШ в условиях ИК в результате развития острой миокардиальной недостаточности, обусловленной реперфузионным синдромом и синдромом малого выброса. Среди больных, которым было выполнено КШ на РС или КС, летальных исходов не было. Клинические результаты КШ и ангиопластики представлены в табл. 3. Острый Q-ИМ развился у одного пациента (2,5 %) при выполнении коронарной эндартерэктомии из ПНА с последующей окклюзией артерии, восстановить проходи-

Таблица 1

Клиническая характеристика больных (*n*=105)

Показатель	КШ с ИК, *n*=40	КШ без ИК, *n*=25	Коронарная ангиопластика, *n*=40
Возраст, годы			
от 60 до 65	20 (50 %)	12 (48 %)	20 (50 %)
от 66 до 70	14 (35 %)	7 (28 %)	15 (37,5 %)
от 71 до 76	6 (15 %)	6 (24 %)	5 (12,5 %)
АГ	35 (87,5 %)	22 (88 %)	36 (90 %)
Стенокардия II–IV ФК	28 (70 %)	17 (68 %)	25(62,5 %)
Нестабильная стенокардия	8 (20 %)	4 (16 %)	9 (22,5 %)
Острый ИМ	3 (7,5 %)	1 (4 %)	4 (10 %)
ИМ в анамнезе	28 (70 %)	16 (64 %)	30 (75 %)
НК, стадия			
I (II ФК)	29 (72,5 %)	21 (84 %)	26 (65 %)
IIA (III ФК)	11 (27,5 %)	4 (16 %)	12 (30 %)
IIБ (IV ФК)	–	–	2 (8 %)
Гиперлипидемия	25 (62,5 %)	16 (64 %)	27 (67,5 %)
Уровень общего холестерина, моль/л	5,54±1,7	6,1±1,6	5,32 ±1,5
Сахарный диабет	3 (7,5 %)	4 (16 %)	5 (12,5 %)
Мультифокальный атеросклероз	5 (12,5 %)	3 (12 %)	7 (17,5 %)
Хронические обструктивные заболевания легких	5 (12,5 %)	2 (8 %)	6 (15 %)
ФВлж, %	51,8±10,2	54,6±8,1	54,4±12,2

Таблица 2

Ангиографические характеристики пациентов (*n*=105)

Показатель	КШ с ИК, *n*=40	КШ без ИК, *n*=25	Коронарная ангиопластика, *n*=40
Пораженные сегменты			
проксимальные	26 (65 %)	15 (60 %)	25 (62,5 %)
средние	11 (27,5 %)	8 (32 %)	12 (30 %)
дистальные	3 (7,5 %)	2 (8 %)	3 (7,5 %)
Тип поражения по *ACC/AHA*			
A	8 (20 %)	5 (20 %)	9 (22,5 %)
*B*1	18 (45 %)	13 (52 %)	17 (42,5 %)
*B*2	10 (25 %)	5 (20 %)	7 (17,5 %)
C	4 (10 %)	2 (8 %)	4 (10 %)
Поражения			
эксцентрические	20 (50 %)	12 (48 %)	21 (52,5 %)
концентрические	20 (50 %)	13 (52 %)	19 (47,5 %)

Примечание. Различия между показателями групп недостоверны (p>0,05)

мость которой не удалось из-за ее малого диаметра. Во 2-й и 3-й группах ИМ не было. Нарушения сердечного ритма перенесли 7 пациентов (17,5 %) 1-й группы и по одному во 2-й и 3-й группах, при этом они чаще наблюдались в возрастной категории от 71 до 76 лет и возникали к исходу первых суток после операции. Все нарушения ритма сердца были купированы в течение суток внутривенным введением кордарона. Мерцательная аритмия с желудочковой тахикардией в одном случае затруднила проведение реваскуляризации миокарда по методике *OPCAB*. После снятия с миокарда вакуумных стабилизаторов и придания сердцу физиологического положения в течение 3–5 мин у пациента восстановился нормальный сердечный ритм, и операция была продолжена. По сравнению

Таблица 3

Непосредственные клинические результаты КШ и КС (*n*=105)

Показатель	КШ с ИК, n=40	КШ без ИК, n=25	Коронарная ангиопластика, n=40
Периоперационный острый ИМ	1 (2,5 %)	–	–
Нарушение ритма сердца			
мерцательная аритмия	3 (7,5 %)	1 (4 %)	1 (2,5 %)
фибрилляция желудочков	4 (10 %)	–	–
Острая левожелудочковая недостаточность	3 (7,5 %)	–	–
Острая дыхательная недостаточность	3 (7,5 %)	–	–
Инотропная терапия до 48 ч после операции	3 (7,5 %)	–	–
Искусственная вентиляция до 24 ч после операции	3 (7,5 %)	–	–
Длительность пребывания в стационаре после вмешательства, дни	16,4±3,8	10,8±2,6*	4,5±2,4*
Сохранение стенокардии в госпитальном периоде	–	–	1 (2,5 %)
Прирост толерантности к физической нагрузке, Вт	35±7	40±6*	50±4*
Летальность, %	1 (2,5 %)	–	–
Время ИК, мин	56,4±12,3	–	–
ФВлж, %	53,5±8,7	57,7±7,9	59,7±8,4

* Различия между показателями групп достоверны при p<0,05

с операциями КШ в условиях ИК, вмешательства на РС сопровождались меньшими интра- и послеоперационными осложнениями, требовали более короткого периода пребывания больных в реанимации и стационаре; необходимо отметить также отсутствие летальных исходов.

У всех больных после реваскуляризации миокарда достигнуто клиническое улучшение, что выражалось в уменьшении ФК стенокардии или полном ее исчезновении. Сохранение стенокардии в госпитальном периоде, но менее выраженной, чем до вмешательства, отмечено в 3-й группе у одного больного (2,5 %). Это был пациент с исходно тяжелым течением ИБС (перенесший два крупноочаговых ИМ двухлетней давности) с ФВлж<35 %, НК IV ФК, стенозирующим многососудистым поражением КА III степени и тяжелыми сопутствующими заболеваниями, такими как АГ III стадии, сахарный диабет II типа и хронический обструктивный бронхит. При выполнении ангиографии на 14-е сутки после стентирования выявлена окклюзия ПНВ в месте имплантации коронарного стента. При анализе этого случая выяснилось, что пациент игнорировал в течение 7 дней прием плавикса, который был рекомендован ему врачами, что не исключает возможной причины тромбоза КА.

По результатам ВЭМ пробы, проведенной после хирургического лечения в сроки от 10 до 20 дней, положительные ишемические критерии наблюдались в 1-й группе у 5 % больных, во 2-й — 0 %, в 3-й — у 2,5 % (p>0,05). У пациентов с исходно тяжелой стенокардией после реваскуляризации показатели нагрузочной пробы были хуже. Особенно выражена эта зависимость была у больных, которые имели в анамнезе перенесенный ИМ. Прирост толерантности к физической нагрузке (Вт) составил в 1-й группе 35±7, во 2-й группе — 40±6 и в 3-й — 50±4 (p<0,05), что еще раз подтверждает меньшую травматичность реваскуляризации миокарда на РС и ангиопластики КА. Восстановительный период после КШ с использованием ИК значительно удлиняется. Уменьшается переносимость и адаптация к физической нагрузке в госпитальном периоде, пациентам требуется больше времени для полноценной физической реабилитации, по сравнению с больными, подвергшимися эндоваскулярным вмешательствам и шунтированию на РС.

После реваскуляризации миокарда без ИК и эндоваскулярных вмешательств отмечено улучшение сократительной функции миокарда в раннем послеоперационном периоде у пациентов в обеих группах.

Обсуждение

В настоящее время хирургические и эндоваскулярные методы являются общепринятыми при лечении ИБС у пациентов с многососудистым поражением КА [3, 8, 10]. Преимуществами эндо-

васкулярных коронарных вмешательств являются относительная простота выполнения, отсутствие осложнений со стороны центральной нервной системы и быстрое выздоровление; нет необходимости в общей анестезии, стернотомии, ИК [2, 6, 14]. После внедрения в практику стентирования КА и антитромботической терапии частота подострого тромбоза не превышает 0,5–1 % от общего количества имплантируемых стентов [10, 15, 20]. Повторное КС может быть выполнено легче, чем повторное КШ, при этом в экстренной ситуации реваскуляризация миокарда достигается быстрее.

Недостатками КС являются вероятность рестеноза, снижение эффективности при хронических окклюзиях КА и/или техническая невозможность вмешательства на сосудах с выраженным атеросклеротическим поражением [15]. Кроме того, возможности КС нередко ограничиваются определенными характеристиками стеноза (например, кальцинозом), которые не имеют значения при выполнении КШ. Сравнению эффективности КС и КШ были посвящены многие работы. В исследовании *ACIP* изучалась эффективность подкожной транслюмбальной коронарной ангиопластики и КШ у пациентов с многососудистым поражением КА. Было установлено, что частота развития кардинальных осложнений после вмешательства не превышает 1,5–2 % [14, 16]. Однако ранние работы, посвященные коронарной ангиопластике, не могли учесть особенностей современной практики КС, которая включает использование стентов с лекарственным покрытием и антитромботических средств [19, 21]. Соответственно, и предшествовавшие исследования КШ не отражают современного состояния коронарной хирургии, которая ориентирована на максимально возможное использование артериальных кондуитов и выполнение миниинвазивного КШ на РС [7, 11, 16–18].

В нашем исследовании в группе больных, которым КШ выполнялось в условиях ИК, имели место тяжелые осложнения, приведшие к одному летальному исходу (2,5 %), острому интраоперационному Q-ИМ (2,5 %), острой левожелудочковой и дыхательной недостаточности с последующим купированием этих осложнений у трех пациентов (7,5 %) и нарушениями сердечного ритма в 7 (17,5 %) случаях.

Эффективность коронарной ангиопластики и КШ без ИК подтверждается достижением оптимального клинического результата у больных пожилого и старческого возраста почти в 97,5 и 100 % случаев. Полученные результаты свидетельствуют о том, что после реваскуляризации миокарда отмечается закономерная обратная динамика ангинозного синдрома, а параллельно с этим возрастает ФВлж, что отмечается и другими авторами [1–3]. У пациентов с исходно тяжелой стенокардией ФВлж возрастает при условии адекватной и полной реваскуляризации миокарда [5]. Наши данные свидетельствуют о значительных преимуществах коронарной ангиопластики со стентированием и хирургической реваскуляризации миокарда на РС перед КШ в условиях ИК.

Выводы

Своевременное восстановление коронарного кровотока обеспечивает стойкое купирование стенокардии, предотвращение трансформации стенокардии в ИМ, улучшение качества жизни пожилых пациентов уже в ближайшем послеоперационном периоде и профилактику внезапной смерти.

Коронарная ангиопластика с использованием стентов с лекарственным покрытием и хирургическая реваскуляризация миокарда на РС с применением современных стабилизирующих систем исключают осложнения и последствия операционной травмы, характерные для операций с ИК. Это способствует ранней активизации больных после операции и сокращению сроков лечения и реабилитации, что является наиболее актуальным для данной категории пациентов.

Использование современных интервенционных и хирургических методов позволяет предпринимать более радикальные меры при лечении различных форм ИБС у пациентов пожилого и старческого возраста, особенно если течение основного заболевания осложнено тяжелой сопутствующей патологией.

У пациентов пожилого и старческого возраста с многососудистым поражением КА и тяжелыми сопутствующими болезнями на современном этапе развития кардиологии, кардиохирургии и анестезиологии с равной долей успеха могут быть применены как хирургические (на РС), так и эндоваскулярные методы восстановления коронарного кровотока.

Литература

1. *Беленков Ю. Н., Акчурин Р. С., Ширяев А. А.* Результаты коронарного стентирования и хирургического лечения больных ишемической болезнью сердца с многососудистым поражением коронарного русла // Кардиология. 2002. № 5. С. 42–47.

2. *Жбанов В. И., Яворский Э. В.* Хирургическое лечение ишемической болезни сердца // В кн.: Ишемическая болезнь сердца. М.: Изд-во РАМН, 2007. С. 531–544.

3. Козлов К. Л., Титков Ю. С., Шнейдер Ю. А. и др. Реваскуляризация миокарда у пациентов пожилого и старческого возраста с ишемической болезнью сердца. СПб.: ООО «Фирма КОСТА», 2004.

4. Лукьянов Н. Г., Пайвин А. А., Хубулава Г. Г. и др. Особенности многососудистого коронарного шунтирования на работающем сердце у пациентов пожилого и старческого возраста // Бюл. НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. Матер. XII съезда сер.-сосуд. хир. М., 2006. Т. 7. № 5 . С. 64.

5. Мамонтов О. В., Максимова Т. С., Бродская И. С. Динамика структурно-функциональных показателей сердечно-сосудистой системы у больных ИБС после прямой реваскуляризации миокарда // Кардиология. 2002. № 5. С. 48–51.

6. Ascione R. Economic outcome of off-pump coronary artery bypass surgery: A prospective randomized study // Ann. thorac. Surg. 1999. Vol. 15. C. 685–690.

7. Baim D. S. Angioplasty as a treatment for coronary artery disease // New Engl. J. Med. 1992. Vol. 326. C. 56–58.

8. Bittl J. A. Advances in coronary angioplasty // New Engl. J. Med. 1996. Vol. 335. P. 1290–1302.

9. Bruse W. Lytle, Eugene H. Two internal thoracic artery grafts are better that one // Thorac. Cardiovasc. Surg. 1999. Vol. 5. P. 855–870.

10. Calafiore A. M., Teodori G., Robinson R. J. et al. Minimally invasive coronary artery surgery: the last operation // Sem. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1997. Vol. 112. P. 227–237.

11. Cohen D., Breall D. Economics of elective coronary revascularization: comparison of costs and charges for conventional angioplasty, stenting and bypass surgery // J. Amer. Coll. Cardiol. 1993. Vol. 11. P. 1052–1059.

12. De Feyter P. J., Van den Brand M. Acute coronary artery occlusion during and after percutaneous transluminal coronary angiography // Circulation. 1991. Vol. 83. P. 927–936.

13. Edmunds L. Cardiopulmonary bypass for open heart surgery / Baue A. E., ed. // Glenn Thoracic and Cardiovascular Surgery. 6th ed. Norwalk. CA: Appleton & Lange, 1996. P. 1631–1652.

14. Fischman D., Leon M., Schage M. et al. A randomized comparison of coronarystent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease // New Engl. J. Med. 1994. Vol. 331. P. 496–501.

15. Gersh B. J., Dphil A. Coronary bypass surgery in chronic stabile angina // Circulation. 1998. Vol. 79. P. 46–59.

16. Goy J. J., Burnand B. Coronary angioplasty versus left internal mammary artery grafting for isolated proximal left anterior descending artery stenosis // Lancet. 1994. Vol. 343. P. 1449–1453.

17. Hueb W. A., Soares P. R. Five-year follow-up of the medicine, angioplasty, or surgery study (MASS): A prospective, randomized trial of medical therapy, balloon angioplasty, or bypass surgery for single proximal left anterior descending coronary artery stenosis // Circulation. 1999. Vol. 100. P. 107–113.

18. Judkins V. P. Selective method of coronary angiography // Radiology. 1967. Vol. 89. P. 815–816.

19. Kent K., Bentivoglio L., Block P. Percutaneous transluminal coronary angiography: report from the Registry of the National Heart, Lung and Blood Institute // Amer. J. Cardiol. 1982. Vol. 49. P. 11–20.

20. King R. S., Reece T. B., Hurst J. L. et al. Minimally invasive coronary artery bupass grafting decreases hospital stay and cost // Ann. Surg. 1997. Vol. 114. P. 46–52.

21. Knatterud G. L., Bourassa M. G., Pepine C. J. et al. Effect of treatment strategies to suppress ischemia in patients with coronary artery disease 12-week results of the Asymptomic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study // J. Amer. Coll. Cardiol. 1994. Vol. 24. P. 4–9.

22. Ryan T. J., Bauman W., Kennedy J. W. et al. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American Heart Association / American College of Cardiology Task Force Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty // Circulation. 1993. Vol. 88. P. 2987–3007.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 2. P. 258–264

N. G. Lukyanov

SURGICAL AND ENDOVASCULAR METHODS OF CORONARY BLOOD FLOW RESTORATION IN PATIENTS OF ELDERLY AND SENILE AGE

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 object of the work was to study the effectiveness of surgical (using extracorporeal circulation and on the «functioning heart») and endovascular (using stents) methods for treatment of elderly and old patients suffering from coronary heart disease (CHD) and multi-vascular affection of coronary arteries (CA). Endovascular operations with the use of stents with drug covering considerably increase the duration of normal functioning of the stented CA part in elderly and old patients coupled with decreased traumatization and proliferation of the vascular intima. Modern technology of fulfillment and gained experience make it possible to decrease considerably the invasiveness and to enhance angioplasty safety. Angiographic criteria and intraoperative assessment determine the possibility to perform coronary artery bypass grafting on the functioning heart, which at present is the most modern method of myocardium revascularization, associated with the minimum risk of perioperative complications and lethality and has significant advantages over CABG under conditions of EC.

Key words*: elderly and old age, coronary stenting, coronary artery bypass grafting, extracorporeal circulation*

© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.12-008.64-053.9

Успехи геронтол. 2008. Т. 21.№ 2. С. 265–269

Л. Л. Берштейн, В. И. Новиков, Ю. Н. Гришкин

ПОЖИЛОЙ ВОЗРАСТ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОСЛЕ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

Медицинская академия последипломного образования Росздрава, кафедра кардиологии им. М. С. Кушаковского, 193015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; e-mail: L_berstein@yahoo.com

Развитие сердечной недостаточности (СН) является одним из наиболее неблагоприятных последствий острого инфаркта миокарда (ОИМ), приводящих к повышению уровня госпитализаций и смертности, причем основную долю пациентов с постинфарктной СН составляют лица пожилого возраста. У 123 пациентов был изучен ряд клинико-инструментальных показателей острого периода в качестве потенциальных предикторов развития СН в течение 12 мес после ОИМ и оценена роль возраста больных в развитии СН. Кроме того, наличие СН сопоставлено с эхокардиографическими показателями, полученными через 12 мес, и с возрастом. По окончании года наблюдения СН, преимущественно II класса NYHA, регистрировалась у 54 пациентов (44 %). Возраст пациентов был единственным независимым предиктором развития СН через 12 мес среди показателей острого периода инфаркта, отношение шансов (ОШ) составляет 1,06; 95 % доверительный интервал (ДИ) (1,01–1,12). У пациентов старше 65 лет установлена 78 % чувствительность и специфичность в отношении развития СН. Среди показателей, оценивавшихся в конце 12-месячного наблюдения, на наличие СН независимо влияли возраст, ОШ=0,934 при 95 % ДИ (0,889–0,983) и эхокардиографический индекс локальной сократимости (ИЛС), ОШ=0,031 при 95 % ДИ (0,003–0,333). Фактор возраста имел решающее значение для наличия СН в группе больных со средними размерами инфаркта. Так, при ИЛС в диапазоне 1,6–1,89, 11 из 20 пациентов младше 65 лет не имели СН, тогда как в возрастной группе старше 65 лет пациентов с СН было 8 из 9 (p<0,05). Таким образом, возраст оказывает важнейшее независимое влияние на развитие СН в течение первого года после ОИМ. Пациенты старшей возрастной группы имеют высокий риск развития СН в случае инфаркта среднего размера, при котором у лиц более молодого возраста ранняя СН не развивается.

Ключевые слова: пожилой возраст, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность

Данные многочисленных многоцентровых исследований последних лет привели к радикальному изменению стандартов лечения больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) [13], а успешность лечения значительно повысилась. Так, средняя в европейских странах в 1980-е гг. одномесячная летальность пациентов с ОИМ с подъемом сегмента *ST* с 18 % снизилась в настоящее время до 8,4 % [3, 5].

Улучшение краткосрочной выживаемости пациентов сделало еще более актуальной проблему развития сердечной недостаточности (СН) в результате инфаркта миокарда — состояния, сопровождающегося высоким уровнем госпитализаций и смертности [9]. Значительных изменений в результатах лечения пациентов с СН, связанной с ОИМ, достигнуто не было. В частности, уровень смертности у пациентов с СН в течение первого года после ОИМ на протяжении периода с 1975 по 1995 г. оставался постоянным, составляя около 21 %. При этом было отмечено, что ОИМ осложняется развитием СН, как правило, у пожилых пациентов, и их доля в последние годы еще более возросла: лица старше 65 лет в 1975–1978 гг. составляли 63 % больных с постинфарктной СН, а в 1993–1995 гг. — 77 % [10, 11, 15].

Целью данного исследования был поиск факторов, влияющих на развитие СН в течение 12 мес у пациентов, перенесших ОИМ с подъемом сегмента *ST*, и оценка значения фактора возраста в развитии СН.

Материалы и методы

В исследование были включены 192 пациента в возрасте 35–80 лет, перенесших ОИМ с подъемом сегмента *ST*, которым был выполнен системный тромболизис и затем проводилась медикаментозная терапия согласно общепринятым стандартам. Всем пациентам выполнялся ряд обследований, описанных ниже.

Клиническое обследование включало оценку анамнеза и клинических параметров при поступлении и оценку класса СН по NYHA через 12 мес. ЭКГ регистрировались перед началом и через 3 ч после тромболизиса (ЭКГ-1 и ЭКГ-2). На обеих ЭКГ рассчитывали число отведений с элевацией *ST*; число отведений с патологическим *Q*; элевация *ST* в отведении, где она максимальна (максимальная элевация *ST*); сумма величин элевации *ST* во всех отведениях, где она имела место (суммарная элевация *ST*). Выполнялся анализ концентрации креатинкиназы (КК) и МВ-фракции креатинкиназы (МВ) до тромболизиса и затем еще 4 раза с 6-часовыми интервалами. Учитывались максимальные концентрации КК (*Max*КК) и МВ (*Max*МВ). Эхокардиография (эхо-КГ) выполнялась до тромболизиса, при выписке и через 12 мес после ОИМ (эхо-КГ-1, эхо-КГ-2, эхо-КГ-12) по стандартному протоколу.

Статистический анализ. Значения непрерывных переменных представлены как среднее и стандартная ошибка среднего (*M*±*m*). Для сравнения средних показателей в группах использовался тест Стьюдента. Для выявления независимого влияния переменных, достоверно различавшихся между группами, применялась логистическая регрессия. Поиск точек разделения полученных независимых предикторов осуществлялся с помощью методики «регрессионного дерева» (*C&RT*). Обработка результатов проводилась с помощью программы Statistica 6.0.

Результаты исследования

Анализ, связанный с прогнозированием развития СН, был выполнен для 123 пациентов, не имевших признаков СН до развития ОИМ и полностью завершивших период 12-месячного наблюдения. Пациенты, перенесшие коронарную реваскуляризацию, умершие, а также потерянные для контакта были исключены при обработке результатов наблюдения.

Средний возраст пациентов составил 59±1 год, мужчины составляли 77 % от числа больных (95 человек). Инфаркт передней локализации был зарегистрирован у 76 больных (61 %). Большинство (103 человека, 84 %) имели при поступлении I класс по Killip.

С аналитической целью пациенты, закончившие наблюдение, были разделены на две группы: без СН через 12 мес (группа CH_0, класс I по NYHA, 69 пациентов) и с проявлениями СН через 12 мес (группа CH_1, классы II–IV по NYHA). Группу CH_1 составили 54 пациента (44 %), среди них

Таблица 1

Клинические, лабораторные и ЭКГ показатели пациентов групп CH_0 и CH_1 (*M*±*m*)

Клинические показатели	Группа		*p*
	CH_0, *n*=69	CH_1, *n*=54	
Возраст, лет	56±1	62±1	0,001
Мужской пол, *n* (%)*	54 (78)	39 (72)	0,443
Курение, *n* (%)	44 (64)	35 (64)	0,998
Систолическое АД, мм рт. ст.	135±2	139±2	0,605
Частота сердечных сокращений, уд/мин	76±2	77±2	0,658
Класс по Killip	1,22±0,06	1,13±0,05	0,193
Повторный ОИМ, *n* (%)	4 (6)	8 (15)	0,100
Анамнез стенокардии более 1 мес, *n* (%)	19 (28)	21 (39)	0,204
АГ, *n* (%)	45 (66)	35 (65)	0,922
Сахарный диабет, *n* (%)	2 (3)	5 (9)	0,137
Лизис стрептокиназой, *n* (%)	5 (7)	7 (13)	0,293
Время до реперфузии, мин	221±11	230±9	0,297
Успешная реперфузия**, *n* (%)	41 (60)	29 (53)	0,490
Лабораторные параметры			
*Max*КК, ед/л	3193±225	4010±333	0,078
*Max*МВ, ед/л	569±51	535±44	0,631
ЭКГ-параметры			
Передний инфаркт миокарда, *n* (%)	30 (44)	45 (83)	<0,001
Число отведений с элевацией *ST* ЭКГ-1	4,4±0,2	5,6±0,2	<0,001
MaxST ЭКГ-1, мм	4,0±0,3	5,3±0,3	0,009
SumST ЭКГ-1, мм	12,9±1,1	18,0±1,4	0,008
Число отведений с зубцом *Q* ЭКГ-1	1,8±0,3	3,1±0,2	<0,001
MaxST ЭКГ-2, мм	1,7±0,2	2,5±0,2	0,007
SumST ЭКГ-2, мм	5,3±0,6	8,2±0,9	0,023
Число отведений с зубцом *Q* ЭКГ-2	2,4±0,2	3,6±0,2	0,001
Пациенты с *Q*-инфарктом, *n* (%)	57 (82)	49 (90)	0,246

* В скобках во 2-м и 3-м столбцах везде указан процент от числа пациентов в группе

** Успешность реперфузии оценивалась по уменьшению индекса локальной сократимости левого желудочка при эхо-КГ-2 по сравнению с эхо-КГ-1

Примечание. MaxST — максимальная элевация *ST*; *SumST* — суммарная элевация *ST*

Таблица 2

Эхо-КГ показатели острого периода пациентов групп CH_0 и CH_1 (*M±m*)

Показатель	ЭхоКГ-1			ЭхоКГ-2		
	CH_0, *n*=69	CH_1, *n*=54	*p*	CH_0, *n*=69	CH_1, *n*=54	*p*
ЛП, мм	39±1	40±1	0,482	41±1	41±1	0,464
ДДЛЖ, мм	46±1	47±1	0,566	47±3	50±3	0,092
СДЛЖ, мм	30±1	31±1	0,509	31±1	33±1	0,146
ИММ, г/м^2	115±4	119±3	0,440	131,7±0,1	137,6±0,1	0,333
EPSS, мм	8,7±0,6	8,5±0,5	0,825	8,1±0,5	9,7±0,5	0,030
ФВ, %	52±1,5	49±1,4	0,256	48±7	49±7	0,969
КДИ, мл/м^2	55±1	57±1	0,194	55±2	61±2	0,073
КСИ, мл/м^2	27±1	29±1	0,356	25±1	32±2	0,005
ИЛС	1,57±0,05	1,81±0,05	<0,001	1,49±0,04	1,78±0,03	<0,001

Примечание. ЛП — диаметр левого предсердия; ДДЛЖ — диастолический диаметр левого желудочка (ЛЖ); СДЛЖ — систолический диаметр ЛЖ; ИММ — индекс массы миокарда ЛЖ; EPSS — митрально-септальная сепарация; ФВ — фракция выброса ЛЖ; КДИ — конечно-диастолический индекс ЛЖ; КСИ — конечно-систолический индекс ЛЖ; ИЛС — индекс локальной сократимости ЛЖ

43 человека (80 %) были отнесены ко II классу NYHA, 10 — к III классу и 1 — к IV.

Характер медикаментозной терапии пациентов в группах CH_0 и CH_1 на момент окончания наблюдения достоверно не различался. Нитраты получали 28 больных (40 %) в группе CH_0 и 23 (43 %) — в группе CH_1. Для бета-адреноблокаторов эти соотношения составляли 57 (82 %) и 48 (89 %), для ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента / антагонистов рецепторов ангиотензина II (иАПФ/АРА II) — 45 (65 %) и 31 (57 %), для статинов — 43 (63 %) и 31 (58 %), соответственно (все различия недостоверны).

Значения клинико-лабораторных, ЭКГ и эхо-КГ показателей, изучавшихся в качестве предикторов СН в группах CH_0 и CH_1, представлены в табл. 1 и 2.

Таким образом, среди клинических показателей в двух группах достоверно различался только возраст, который был больше в группе CH_1. Среди изученных ЭКГ-переменных различия были выявлены по всем, кроме доли пациентов с Q-инфарктом. Среди эхо-КГ-переменных в группе CH_1 был выше ИЛС левого желудочка как при эхо-КГ-1, так и при эхо-КГ-2. Кроме того, при эхо-КГ-2 у пациентов группы CH_1 отмечались большие значения конечно-систолического индекса и митрально-септальной сепарации.

После сравнения величин показателей в группах была произведена оценка их независимого влияния на раннее развитие сердечной недостаточности с помощью логистической регрессии. Согласно полученным результатам, независимое влияние на развитие СН через 12 мес оказывал только возраст пациентов; отношение шансов (ОШ)=1,06 при 95 % доверительном интервале (ДИ) (1,01–1,12), то есть увеличение возраста на 1 год увеличивало риск СН на 6 %. В табл. 3 представлено распределение пациентов по наличию СН через 12 мес в зависимости от возраста.

Таблица 3

Сердечная недостаточность в разных возрастных группах

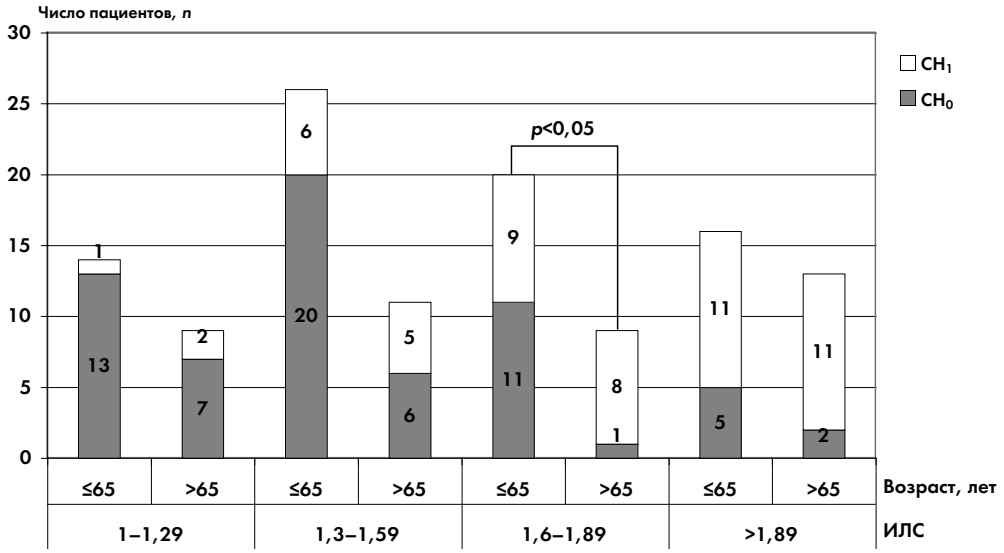
Возрастная группа, годы	Число больных		*p*
	группа CH_0	группа CH_1	
35–54	31	17	0,464
55–64	23	10	0,100
>65	15	27	0,001

Как следует из этих данных, 42 из 54 пациентов, в дальнейшем включенных в группу CH_1, при поступлении были старше 65 лет, а 54 из 69, включенных в группу CH_0, — младше. Чувствительность и специфичность показателя «возраст более 65 лет» в отношении развития СН в течение года, таким образом, составили 78 %.

В заключение наличие СН через 12 мес было соотнесено с полученными в эти сроки эхо-КГ данными (эхо-КГ-12). Для этого в регрессионную модель были включены важнейшие показатели объема и функции левого желудочка (ЛЖ) через 12 мес, а именно конечно-диастолический и конечно-систолический индексы, фракция выброса (ФВ), EPSS, индекс локальной сократимости (ИЛС) и возраст — как выявленный ранее независимый предиктор СН.

Анализ показал, что независимое влияние на наличие СН имели ИЛС при эхо-КГ-12, ОШ=0,031 при 95 % ДИ (0,003–0,333) и возраст больных, ОШ=0,934 при 95 % ДИ (0,889–0,983).

Распределение пациентов по наличию СН в зависимости от величины ИЛС с учетом влияния



Распределение пациентов по наличию СН в зависимости от ИЛС и возраста

возраста представлено на рисунке. Как следует из него, при небольшой площади сократительной дисфункции (ИЛС⩽1,29), независимо от возраста, преобладали пациенты без СН, при ИЛС 1,3–1,59 это преобладание сохранялось только у лиц младше 65 лет. При ИЛС, отражающем средние размеры инфаркта (1,6–1,89), среди пациентов младше 65 лет по-прежнему большая часть не имела СН, в то время как в старшей возрастной группе значительно преобладали пациенты группы CH_1. Количество больных в группах CH_0 и CH_1 в младшей и старшей возрастных группах было достоверно различным. Наконец, при больших размерах инфаркта (ИЛС>1,89) пациенты группы CH_1 преобладали в обеих возрастных категориях.

Обсуждение

Основным фактором, определяющим развитие СН после ОИМ, является связанное с ним ремоделирование ЛЖ [2]. В связи с этим в качестве возможных предикторов развития клинических проявлений СН мы оценивали ряд клинико-инструментальных показателей, способных влиять на характер постинфарктного ремоделирования [1, 7].

В нашем исследовании была отмечена достаточно высокая доля развития СН в течение первого года после ОИМ — около 44 %, что существенно выше приведенных ранее данных F. Spencer [11]. Правда, основную долю их составляли больные со II классом NYHA, в то время как в исследовании [11] регистрировались случаи госпитализации по поводу СН, необходимой, как правило, при более высоких классах NYHA. Тем не менее, следует отметить недостаточный уровень приема препаратов с доказанным положительным прогностическим эффектом в отношении СН [2, 12]: так, препарат группы иАПФ/АРА II получали лишь 65 % пациентов в группе CH_0 и 57 % в группе CH_1.

Наиболее выраженное различие в группах CH_0 и CH_1 среди ЭКГ-показателей было показано для частоты передней локализации инфаркта, которая наблюдалась у 83 % больных с СН. Различие между другими ЭКГ-показателями отражало больший объем инфарктного повреждения у больных группы CH_1, что представляется закономерным [14].

Среди эхо-КГ-переменных наиболее важное значение имел показатель ИЛС. По-видимому, ИЛС более чувствителен в отношении прогноза СН, чем другие показатели, описывающие функцию и размеры ЛЖ (ФВ, КСИ, EPSS). Такой вывод согласуется с результатами ряда других авторов [4, 8], показавших преимущество ИЛС перед фракцией выброса в способности прогнозировать сердечные события.

При этом, согласно результатам регрессионного анализа, единственным независимым предиктором развития клинической картины СН оказался возраст пациентов. Этот вывод соответствует результатам ряда важных многоцентровых исследований. В частности, в исследовании CARE [6] возраст также был важнейшим предиктором СН, а частота госпитализаций по поводу СН у пациентов младше 60 лет была очень низкой.

В нашей работе из 42 пациентов старше 64 лет СН II класса и выше наблюдалась в течение года у 27 человек (64 %), из 81 пациента младше 65 лет — у 29 (36 %). Интересно отметить, что возраст сохранял независимое влияние на риск появления СН и при сравнении с показателями эхо-КГ, относящимися к моменту регистрации СН. Среди указанных показателей важнейшим предиктором

статуса СН также был ИЛС. При этом фактор возраста имел решающее значение для развития СН в группе больных со средними, на основании ИЛС, размерами инфаркта. Так, при ИЛС в диапазоне 1,6–1,89 среди пациентов младше 65 лет большинство не имели СН, тогда как среди пациентов старшего возраста пациенты с СН значительно преобладали.

Выводы

Таким образом, развитие СН в течение первого года после ОИМ определяется рядом показателей острого периода, причем важнейшее независимое влияние на развитие СН оказывает возраст пациента. Пациенты старшей возрастной группы (более 65 лет) имеют высокий риск развития СН в случае инфаркта среднего размера, при котором у лиц более молодого возраста ранняя СН не развивается.

Литература

1. *Bolognese L., Neskovic A. N., Parodi G.* et al. Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty: patterns of left ventricular dilation and long-term prognostic implications // Circulation. 2002. Vol. 106. P. 2351–2357.
2. *Cohn J. N., Ferrari R., Sharpe N.* On Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. Cardiac remodeling — concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling // J. Amer. Coll. Cardiol. 2000. Vol. 35. P. 569–582.
3. *De Vreede J. J., Gorgels A. P., Verstraaten G. M.* et al. Did prognosis after acute myocardial infarction change during the past 30 years? A meta-analysis // J. Amer. Coll. Cardiol. 1991. Vol. 18. P. 698–706.
4. *Galasko G. I., Basu S., Lahiri A., Senior R.* A prospective comparison of echocardiographic wall motion score index and radionuclide ejection fraction in predicting outcome following acute myocardial infarction // Heart. 2001. Vol. 86. P. 271–276.
5. *Hasai D., Begar S., Wallentin L.* et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin. The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS) // Europ. Heart J. 2002. Vol. 23. P. 1190–1201.
6. *Lewis E. F., Moye L. A., Rouleau J. L.* et al. Predictors of late development of heart failure in stable survivors of myocardial infarction. The CARE Study // J. Amer. Coll. Cardiol. 2003. Vol. 42. P. 1446–1453.
7. *Manes C., Pfeffer M. A., Rutherford J. D.* et al. Value of the electrocardiogram in predicting left ventricular enlargement and dysfunction after myocardial infarction // Amer. J. Med. 2003. Vol. 114. P. 99–105.
8. *Moller J. E., Hillis G. S., Oh J. K.* et al. Wall motion score index and ejection fraction for risk stratification after acute myocardial infarction // Amer. Heart J. 2006. Vol. 151. P. 419–425.
9. *Pocock S. J., Wang D., Pfeffer M. A.* et al, on behalf of the CHARM investigators. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure // Europ. Heart J. 2006. Vol. 27. P. 65–75.
10. *Spencer F., Mayer T., Goldbert R.* et al. Twenty year trends (1975–1995) in the incidence, in-hospital and long-term death rates associated with heart failure complicating acute myocardial infarction: a community-wide perspective // J. Amer. Coll. Cardiol. 1999. Vol. 34. P. 1378–1387.
11. *Spencer F., Meyer T., Gore J., Goldberg R. J.* Heterogeneity in the management and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by heart failure: The National Registry of Myocardial Infarction // Circulation. 2002. Vol. 105. P. 2605–2610.
12. *Sutton M. J., Sharpe N.* Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy // Circulation. 2000. Vol. 101. P. 2981–2988.
13. *Van de Werf F., Ardissino D., Betriu A.* et al. (The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology). Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // Europ. Heart J. 2003. Vol. 24. P. 28–66.
14. *Velazquez E. J., Francis G. S., Armstrong P. W.* et al. An international perspective on heart failure and left ventricular systolic dysfunction complicating myocardial infarction: the VALIANT registry // Europ. Heart J. 2004. Vol. 25. P. 1911–1919.
15. *White H. D., Aylward P. E., Huang Z.* et al. Mortality and morbidity remain high despite captopril and/or Valsartan therapy in elderly patients with left ventricular systolic dysfunction, heart failure, or both after acute myocardial infarction: results from the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT) // Circulation. 2005. Vol. 112. P. 3391–3399.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 2. P. 265–269

L. L. Berstein, V. I. Novikov, Yu. N. Grishkin

ADVANCED AGE AS A RISK FACTOR FOR HEART FAILURE AFTER ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Department of Cardiology, 41 Kirochnaya ul., St. Petersburg 193015, Russia; e-mail: L_berstein@yahoo.com

Heart failure (HF) is one of the most unfavorable consequences of the acute myocardial infarction (AMI), resulting in increased hospitalization level and mortality. The patients of advanced age constitute the major part among patients with HF due to AMI. In 123 patients a number of variables of the acute phase were investigated as potential predictors of developing HF within 12 months after AMI and the role of age was assessed. The relation of HF, echocardiographic variables measured 12 months after infarction and age was also studied. On completion a one-year follow-up, 54 patients (44 %) developed HF, mainly of 2nd NYHA class. The age of the patients was the only independent predictor of HF among the variables of the acute phase (OR=1,06 under 95 % CI (1,01–1,12). The age over 65 years demonstrated 78 % sensitivity and specificity in predicting development of HF. Among parameters estimated at the end of 12-months follow-up, age (OR=0,934 under 95 % CI (0,889–0,983) and echocardiographic wall motion score index (WMSI) (OR=0,031 under 95 % CI (0,003–0,333) independently influenced the presence of HF. The factor of age had decisive importance for HF development in group of the patients with medium infarct size. At WMSI range 1,6–1,89, 11 of 20 patients younger than 65 had no HF, whereas 8 of 9 patients older than 65 developed HF (p<0,05). Thus, age is a major independent predictor of development of HF within the first year after AMI. The patients of the senior age group 65+) have a high risk of HF with medium infarct size, which does not result in HF in patients of younger age.

Key words: *advanced age, acute myocardial infarction, heart failure*

© А. А. Дзизинский, К. В. Протасов, 2008
УДК 616.12/.13+616.61]:616.12-008.331.1

Успехи геронтол. 2008. Т. 21.№ 2. С. 270–275

А. А. Дзизинский, К. В. Протасов

ПУЛЬСОВОЕ ДАВЛЕНИЕ И ПОРАЖЕНИЕ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ СТАРШЕГО ВОЗРАСТА

Иркутский государственный институт усовершенствования врачей; e-mail: protassov_k@rambler.ru

С целью определения значимости среднесуточного пульсового АД (ПД-24) как маркера поражения сердца, сосудов и почек у больных артериальной гипертензией старших возрастных групп обследованы 260 пациентов в возрасте 73,3±7,3 года. Использовали пошаговый логистический регрессионный анализ. Результаты показали, что ПД-24, независимо от систолического и диастолического АД, было ассоциировано с гипертрофией и дилатацией левого желудочка, повышенной жесткостью аорты и наличием атеросклеротической бляшки сонной артерии. Морфофункциональные изменения периферических сосудов и почек не зависели от уровня ПД-24.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, среднесуточное пульсовое АД, поражение органов-мишеней, сердечно-сосудистый риск

До недавнего времени пульсовое артериальное давление (ПД) рассматривалось исключительно как дополнительный диагностический показатель, отражающий динамическую составляющую прессорного воздействия на органы-мишени (ОМ). Выявленная в последние годы ассоциация между ПД и частотой сердечно-сосудистых осложнений артериальной гипертензии (АГ) [6] обусловила возросший интерес к данному параметру как возможному предиктору сердечно-сосудистого риска. С другой стороны, повышенное ПД, отражая возрастное увеличение жесткости аорты, является важнейшей отличительной особенностью АГ у пожилых людей. Все это позволило экспертам Европейского общества по АГ в 2007 г. впервые отнести высокое ПД к факторам риска неблагоприятного прогноза у больных АГ старшего возраста [11].

Вместе с тем, клинико-патогенетическое значение ПД в прогрессировании АГ у больных пожилого и старческого возраста изучено недостаточно. В большинстве проспективных исследований оценивались взаимосвязи ПД с «жесткими» конечными точками без учета его влияния на развитие ранних бессимптомных форм поражения ОМ. До конца не выяснена самостоятельная, независимая от систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), прогностическая значимость ПД в развитии осложнений АГ. Наконец, у больных старшего возраста практически не исследована предсказательная ценность ПД, установленного при суточном мониторировании АД (СМАД), по сравнению с офисным ПД. В связи с вышеизложенным была сформулирована цель работы: определение значимости среднесуточного ПД как маркера поражения сердца, сосудов и почек у больных АГ пожилого и старческого возраста.

Материалы и методы

Обследованы 260 больных АГ II–III стадии в возрасте от 60 до 87 лет (в среднем 73,3±7,3 года). Мужчин было 105 (40,4 %), женщин — 155 (59,6 %). Средняя длительность заболевания АГ составляла 15,4±10,2 года. Все пациенты получали индивидуально подобранную гипотензивную терапию. В исследование не включали больных симптоматической артериальной гипертензией, сахарным диабетом, перенесших острый инфаркт миокарда и мозговой инсульт в предшествующие 6 мес, с уровнем креатинина (Кр) сыворотки 177 мкмоль/л и больше или скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин. Всем обследуемым измеряли АД методом Н. С. Короткова и проводили СМАД (CardioTens-01, «Meditech», Венгрия). Рассчитывали офисное ПД как разницу САД и ДАД, а также стандартные показатели СМАД, включая среднесуточное ПД (ПД-24). Определяли следующие признаки поражения сердца: гипертрофию миокарда левого желудочка (ГЛЖ) ультразвуковым методом по индексу массы миокарда левого желудочка (ЛЖ)⩾125 г/м^2 у мужчин и ⩾110 г/м^2 у женщин (сканер LogiqBook XP, «General Electrics», США) и с помощью ЭКГ по индексу Соколова–Лайона >38 мм (электрокардиограф Schiller AT-10 Plus, «Schiller», Швейцария), а также дилатацию ЛЖ по конечно-диастолическому размеру (КДР) >55 мм.

Поражение сосудов оценивали по утолщению комплекса интима-медиа (КИМ) ⩾0,9 мм или наличию атеросклеротической бляшки при эхосонографии общей

сонной артерии, а также по степени эндотелийзависимой (ЭЗВД) и эндотелийнезависимой вазодилатации (ЭНЗВД) плечевой артерии <10 %. Для оценки жесткости аорты измеряли скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) на каротидно-феморальном сегменте (PulseTracePWV, «MicroLab», Великобритания) [3]. Жесткость аорты считали увеличенной при СРПВ >12 м/с. Атеросклероз сосудов нижних конечностей (АСНК) устанавливали по лодыжечно-плечевому индексу, меньшему 0,9, и клиническим признакам хронической ишемии нижних конечностей.

Почечную дисфункцию диагностировали по отношению альбумин/креатинин утренней порции мочи (А/Кр) в пределах 2,5–25 мг/ммоль для мужчин или 3,5–25 мг/ммоль для женщин (микроальбуминурия, МАУ), уровню сывороточного Кр ⩾115 мкмоль/л для мужчин или ⩾107 мкмоль/л для женщин. Хроническую болезнь почек определяли по СКФ <60 мл/мин, рассчитанной по формуле Кокрофта–Голта. Среди факторов риска неблагоприятного прогноза АГ учитывали приверженность к курению, мужской пол, возраст, длительность АГ, абдоминальное ожирение при объеме талии у мужчин ⩾102 см и у женщин ⩾88 см, уровень общего холестерина сыворотки >5,0 ммоль/л, уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) >3,0 ммоль/л и липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) <1,0 ммоль/л у мужчин и <1,2 у женщин. Все численные критерии поражения ОМ и факторов риска АГ соответствовали Европейским рекомендациям по АГ [11].

«Вклад» ПД в поражение ОМ оценивали следующим образом. На первом этапе проводили предварительный корреляционный анализ взаимосвязей поражения ОМ со следующими показателями гемодинамики: офисными ПД, САД и ДАД; среднесуточными ПД, САД (САД-24) и ДАД (ДАД-24). При обнаружении достоверных корреляций для выявления независимых признаков, наиболее точно предсказывающих изменение ОМ, использовали пошаговый логистический регрессионный анализ. К показателям регрессии относили вышеуказанные факторы риска АГ и те параметры гемодинамики, которые достоверно коррелировали с поражением ОМ. В случаях оценки риска ассоциированных клинических состояний (АСНК и хроническая болезнь почек) в регрессионное уравнение, наряду с факторами риска, включали признаки поражения ОМ. Прогностическое значение ПД считали независимым, если при выполнении пошаговой процедуры параметры ПД включались в уравнение регрессии, а САД или ДАД исключались из него как менее информативные. На завершающем этапе, если прогностическая значимость ПД была доказана, определяли уровень ПД, ассоциированный с наибольшей вероятностью развития осложнения АГ. С этой целью вычисляли отношение шансов (ОШ) события при ПД-24⩾50, 55, 60, 65, 70 и 75 мм рт. ст. и соответствующие доверительные интервалы (ДИ). Использовали пакеты статистических программ Statistica 6.0 («Statsoft», США) и SPSS 11.5 («SPSS Inc.», США). Средние значения, учитывая непараметрический характер распределения данных, отображали в виде медианы и интерквартильного интервала.

Результаты исследования

Среднее офисное ПД у обследованных пациентов составило 64,5 (50–80) мм рт. ст., ПД-24 — 57,6 (51–65) мм рт. ст. ПД-24 сильно коррелировало с офисным ПД (r=+0,64, p=0,0001) и САД-24 (r=+0,84, p<0,0001). Сила взаимосвязи ПД-24 и ДАД-24 была значительно меньшей (r=+0,20, p=0,0006). Аналогичные корреляции обнаружены между офисным ПД и офисными САД и ДАД (r=+0,88, p<0,0001; r=+0,13, p=0,02, соответственно).

ГЛЖ по ЭКГ критериям выявлена в 11,2 % случаев (29 пациентов), методом эхо-КГ — в 31,2 % случаев (n=81). Дилатация ЛЖ обнаружена у 13 (5,0 %) больных. В табл. 1 приведены коэффициенты корреляции между признаками поражения сердца и параметрами гемодинамики. Как видно из таблицы, отсутствовала взаимосвязь офисного ПД с признаками поражения миокарда.

Таблица 1

Корреляции между параметрами гемодинамики и признаками поражения миокарда*

Параметр 1	Параметр 2	r	p
Индекс Соколова–Лайона, мм	ПД-24	0,23	0,002
ИММЛЖ, г/м^2	ПД-24	0,21	0,001
КДР, мм	ПД-24	0,14	0,028
Индекс Соколова–Лайона, мм	САД-24	0,19	0,007
ИММЛЖ, г/м^2	САД-24	0,18	0,008
КДР, мм	САД-24	0,15	0,02

* Здесь и ниже приводятся только достоверные коэффициенты корреляции; ИММЛЖ — индекс массы миокарда ЛЖ

По результатам логистической регрессии, наличие ГЛЖ по ЭКГ-критериям, независимо от других факторов риска, было ассоциировано с ПД-24 и мужским полом (значимость регрессионных коэффициентов p составила 0,002 и 0,026, соответственно; коэффициент множественной детерминации R^2=0,34, правильный прогноз в 91,5 %). ГЛЖ по эхо-КГ была взаимосвязана с высокими уровнями ПД-24 и абдоминальным ожирением (значимость p=0,00001 и 0,046, соответственно; R^2=0,17, правильный прогноз в 70,2 %). Дилатация ЛЖ (КДР>55 мм) была сопряжена с уровнем ПД-24 (p=0,005) и мужским полом (p=0,037); R^2=0,16, правильность прогноза 94,4 %.

Данные табл. 2 отражают вероятность поражения сердца в зависимости от уровня ПД-24. Как следует из таблицы, вероятность развития ГЛЖ

Таблица 2

Вероятность поражения сердца при различных уровнях среднесуточного ПД

ПД-24	ГЛЖ по ЭКГ, *n*=29		ГЛЖ по эхо-КГ, *n*=81		КДР>55 мм, *n*=13	
	ОШ	ДИ	ОШ	ДИ	ОШ	ДИ
≥50 мм рт. ст., *n*=197	3,50	0,77–15,89	1,28	0,67–2,44	1,75	0,37–8,25
≥55 мм рт. ст., *n*=150	**5,52**	1,55–19,69	1,51	0,87–2,64	2,53	0,67–9,59
≥60 мм рт. ст., *n*=108	**5,56**	1,92–16,10	**3,13**	1,79–5,50	**3,38**	1,00–11,44
≥65 мм рт. ст., *n*=67	**5,33**	2,04–13,94	**3,44**	1,85–6,39	**5,30**	1,64–17,12
≥70 мм рт. ст., *n*=41	**4,70**	1,76–12,51	**3,96**	1,88–8,32	**5,23**	1,63–16,78
≥75 мм рт. ст., *n*=23	**16,5**	5,59–48,74	**3,35**	1,30–8,66	**5,31**	1,46–19,29

по ЭКГ критерию достоверно увеличивается при ПД-24⩾55 мм рт. ст. Увеличение массы ЛЖ и его дилатация по результатам эхо-КГ сопряжены с высоким ПД-24, начиная от 60 мм рт. ст. и выше.

Среди признаков поражения сосудов увеличенная жесткость аорты диагностирована у 70 пациентов (26,9 %). Эндотелиальная дисфункция по степени ЭНЗВД выявлена у 127 больных АГ (48,8 %), по степени ЭЗВД на 90-й секунде — у 222 (84,4 %) обследованных. Атеросклеротическая бляшка сонной артерии обнаружена у 130 пациентов (50,0 %), утолщение КИМ — у 101 (38,8 %). Зафиксировано 57 случаев АСНК (21,9 %). В табл. 3 представлены результаты предварительного корреляционного анализа.

Как видно, все изученные параметры поражения сосудов, кроме степени ЭЗВД, были взаимосвязаны с уровнями АД по результатам СМАД. Пошаговый логистический регрессионный анализ позволил определить независимые гемодинамические предикторы поражения сосудов при АГ. Для повышенной жесткости аорты (СРПВ>12 м/с) таковыми явились ПД-24 (ρ=0,019), возраст (ρ=0,001), курение (ρ=0,003), абдоминальное ожирение (ρ=0,038) и уровень ХС ЛПНП>3,0 ммоль/л (ρ=0,022). Для модели в целом — R^2=0,21, правильность прогноза — 76,3 %. Независимыми предикторами эндотелиальной дисфункции по пробе с ЭНЗВД оказались высокое САД-24 (4 квартиль, ρ=0,030), возраст (ρ=0,0001) и низкий уровень ХС ЛПВП (ρ=0,014); R^2=0,19, точность прогноза 63,3 %. Наличие бляшки на сонной артерии было ассоциировано с ПД-24 (ρ=0,01), возрастом (ρ=0,009) и ХС ЛПНП>3,0 ммоль/л (ρ=0,017). Коэффициент множественной детерминации R^2 составлял 0,15, правильность прогноза — 62,8 %. АСНК был связан с САД-24 (ρ=0,048), возрастом (ρ=0,0001), курением (ρ=0,0001) и толщиной КИМ (ρ=0,024). Коэффициент R^2 был равен 0,31, точность прогноза 81 %. Таким образом, ПД-24 имело самостоятельную прогностическую значимость в увеличении жесткости аорты и формировании атеросклеротической бляшки. Уровни ПД-24, ассоциированные с риском развития этих вариантов поражения сосудов, приведены в табл. 4.

Из таблицы следует, что высокая жесткость аорты ассоциирована с уровнем ПД-24 ⩾75 мм рт. ст. Наибольший риск развития бляшки сонной артерии был ассоциирован с ПД-24 в диапазоне

Таблица 3

Корреляции между параметрами гемодинамики и признаками поражения сосудов

Параметр 1	Параметр 2	*r*	*p*
СРПВ, м/с	ПД-24	0,22	0,0004
ЭНЗВД, %	ПД-24	–0,20	0,002
Атеросклеротическая бляшка общей сонной артерии	ПД-24	0,22	0,001
АСНК	ПД-24	0,24	0,000
СРПВ, м/с	САД-24	0,23	0,0003
ЭНЗВД, %	САД-24	–0,16	0,015
Атеросклеротическая бляшка общей сонной артерии	САД-24	0,16	0,012
АСНК	САД-24	0,24	0,000
СРПВ, м/с	ДАД-24	0,22	0,0005

Таблица 4

Вероятность поражения сосудов при различных уровнях среднесуточного ПД

ПД-24	СРПВ>12 м/с, *n*=70		Бляшка общей сонной артерии, *n*=130	
	ОШ	ДИ	ОШ	ДИ
≥50 мм рт. ст., *n*=197	1,68	0,83–3,43	**2,22**	1,20–4,09
≥55 мм рт. ст., *n*=150	1,66	0,92–2,98	**2,35**	1,40–3,95
≥60 мм рт. ст., *n*=108	1,50	0,85–2,64	**1,97**	1,17–3,29
≥65 мм рт. ст., *n*=67	1,64	0,89–3,03	**2,18**	1,21–3,93
≥70 мм рт. ст., *n*=41	1,77	0,86–3,63	1,53	0,76–3,06
≥75 мм рт. ст., *n*=23	**3,66**	1,49–9,02	2,18	0,85–5,60

50–65 мм рт. ст. При высоком ПД-24 (⩾70 мм рт. ст) он становился незначимым.

В исследуемой группе МАУ была обнаружена у 49 (18,8 %), гиперкреатининемия — у 47 (18,1 %), хроническая болезнь почек (низкая СКФ) — у 129 (49,6 %) обследованных. Анализ корреляций Спирмена показал, что почечная дисфункция слабо связана с показателями гемодинамики: только низкий уровень СКФ прямо коррелировал с ДАД-24 (r=0,22, ρ=0,0006). Частота выявления гиперкреатининемии и МАУ не зависела от уровня АД. Логистический регрессионный анализ также продемонстрировал слабую взаимосвязь (коэффициент R^2=0,11) показателей АД с тяжестью почечной дисфункции. К предикторам низкого клиренса креатинина отнесены ДАД-24 (ρ=0,001) и наличие МАУ (ρ=0,023). Мы определили факторы, ассоциированные с повышением Кр сыворотки и МАУ. Гемодинамические параметры среди них отсутствовали. Гиперкреатининемия была ассоциирована с мужским полом (ρ=0,0001) и стажем АГ (ρ=0,049); R^2=0,17, точность прогноза 84,0 %. Регрессионная модель, корректно описывающая взаимосвязь МАУ с факторами риска АГ, была получена только после включения в уравнение инструментальных признаков атеросклероза сосудов. Независимыми предикторами МАУ в этом случае оказались утолщение КИМ ⩾0,9 мм (ρ=0,0001) и уровень ХС ЛПНП (ρ=0,006); R^2=0,24, точность прогноза 84,6 %.

Обсуждение

Результаты Фремингемского исследования четко продемонстрировали возрастные тенденции АД: в 30–50 лет САД и ДАД увеличиваются параллельно, однако после 60 лет ДАД остается на одном уровне или снижается, а САД продолжает повышаться, что приводит к закономерному подъему ПД в пожилом и старческом возрасте [6]. В обследованной нами группе при среднем возрасте 73,3 года медиана офисного ПД составила 64,5, а у 25 % пациентов ПД превышало 80 мм рт. ст., что значительно больше существующего норматива в 60 мм рт. ст. Несмотря на простоту и доступность измерения ПД, впервые его взаимосвязи с сердечно-сосудистым риском были изучены лишь в 1994 г., когда S. Madhavan выявил увеличение частоты инфаркта миокарда у пациентов с уровнем ПД>63 мм рт. ст. [8]. Значение ПД в прогнозе сердечно-сосудистых осложнений АГ было доказано по результатам Фремингемского исследования [6]. Очевидно, что такая связь ПД с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью обусловлена его влиянием на характер и интенсивность поражения органов-мишеней при АГ. Между тем, ПД напрямую зависит от уровня САД при любом способе измерения, что подтверждается и нашими данными: обнаружена сильная положительная корреляция ПД и САД, а связи ПД-24 и САД-24 с поражением ОМ были близкими по силе и направлению. Это определяет необходимость выделения самостоятельного «вклада» ПД в прогрессирование АГ.

Особенностью данной работы была комплексная оценка состояния ОМ у пожилых больных АГ во взаимной связи как с офисным, так и среднесуточным ПД. Предварительный корреляционный анализ показал, что ПД-24, по сравнению с офисным, более тесно связано с признаками поражения сердца и сосудов, а значит, точнее отражает их состояние. Это подтверждает результаты исследования PIUMA, где был изучен вклад ПД-24 в увеличение сердечно-сосудистого риска [10]. По-видимому, клинически измеренное ПД не всегда соответствует его истинному уровню, особенно у пожилых пациентов, в силу бóльшей распространенности феномена «белого халата» и высокой вариабельности АД.

При изучении морфофункциональных изменений миокарда нами выявлены независимые от САД и ДАД ассоциации ПД-24 с развитием ГЛЖ. В зависимости от метода диагностики этой гипертрофии (электро- или эхо-КГ) риск ГЛЖ статистически значимо увеличивался при уровне ПД-24⩾55–60 мм рт. ст. Эти факты согласуются с данными М. В. Ощепковой (2002) о преобладании толщины и индекса массы миокарда ЛЖ у больных АГ с ПД-24>53 мм рт. ст., однако в работе обследовались пациенты среднего возраста [2]. По-видимому, в основе такой зависимости лежит дополнительная прессорная нагрузка на миокард при высоком ПД вследствие ригидности стенки аорты и смещения отраженной пульсовой волны в систолу. Как показали результаты, ПД-24 имеет самостоятельное прогностическое значение не только в развитии ГЛЖ, но и в формировании дилатации ЛЖ, то есть его выраженного ремоделирования. Таким образом, высокое ПД может определять развитие клинически значимой хронической сердечной недостаточности, что подтверждается в проспективных исследованиях [9].

Логистический регрессионный анализ выявил ассоциацию ПД-24 с увеличенной жесткостью аорты — независимым и сильным предиктором сердечно-сосудистого риска [11]. Хорошо известно, что ПД в аорте (центральное ПД) прямо пропорционально ее ригидности [1]. Однако прямое (по СРПВ) и косвенное (по центральному ПД) измерение жесткости аорты малодоступно в клинической практике. Полученные нами данные позволяют оценивать риск повышения жесткости аорты по ПД, измеренному общедоступным методом: при ПД-24⩾75 мм рт. ст. такая вероятность увеличивается в 3,7 раза.

Как оказалось, ПД-24, наряду с возрастом и ХС ЛПНП, имело самостоятельную прогностическую значимость в формировании атеросклеротической бляшки, что подтверждает ранее опубликованные данные [4]. По-видимому, повышение динамической прессорной нагрузки ведет к повреждению эндотелия и ремоделированию сосудистой стенки аорты и ее крупных ветвей. Это ускоряет развитие атеросклеротического процесса. Примечательно, что взаимосвязь была нелинейной: при ПД-24 от 70 мм рт. ст. и выше риск становился незначимым. Вероятно, у пациентов с очень высоким уровнем ПД наибольшее прогностическое значение имеют другие факторы — возраст и показатели липидного спектра.

По нашим данным, степень ЭНЗВД плечевой артерии была ассоциирована с САД-24 и мало зависела от уровня ПД-24. Это не согласуется с результатами других исследований, по которым вазодилататорный ответ на введение ацетилхолина был снижен при высоком ПД [7]. Такое несоответствие, вероятно, связано с пожилым и старческим возрастом обследованных, который может явиться причиной эндотелиальной дисфункции. Мы не встретили в литературе сведений о взаимосвязях АСНК и ПД-24 у пожилых лиц. Как показали результаты, частота развития АСНК была сопряжена с САД-24. Таким образом, ПД имеет меньшее патогенетическое значение при поражении периферических сосудов мышечно-эластического типа.

Нами не выявлено взаимосвязей почечной дисфункции с параметрами центральной гемодинамики, что противоречит сведениям других авторов [5]. Однако в цитируемой работе изучались пациенты с впервые выявленной нелеченной АГ. В нашем исследовании больные получали антигипертензивную терапию, у части пациентов были достигнуты целевые уровни АД. Следовательно, в случаях «леченной» АГ уровень АД уже не может рассматриваться как надежный предиктор поражения почек. Кроме того, внутриклубочковая гипертензия, как основная причина почечной дисфункции, отражает, прежде всего, нарушения микроциркуляции почек и в меньшей степени связана с системным АД.

Выводы

У больных артериальной гипертензией старшего возраста высокое среднесуточное ПД, независимо от систолического АД, было ассоциировано с ремоделированием миокарда ЛЖ в виде его гипертрофии и дилатации.

Высокое среднесуточное ПД имело самостоятельную прогностическую значимость в поражении крупных сосудов эластического типа — в повышении жесткости аорты и развитии атеросклероза сонной артерии.

Морфофункциональные изменения периферических сосудов и почек не зависели от уровня среднесуточного пульсового АД.

Литература

1. *Никитин Ю. П., Лапицкая И. В.* Артериальная жесткость: показатели, методы определения и методологические трудности // Кардиология. 2005. № 11. С. 113–120.

2. *Ощепкова М. В., Зелвеян П. А., Буниатян М. С.* и др. Пульсовое артериальное давление (по данным суточного мониторирования) и структурные изменения миокарда левого желудочка у больных гипертонической болезнью // Тер. арх. 2002. № 12. С. 21–24.

3. Asmar R. G., Benetos A., Topouchian J. et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement // Hypertension. 1995. Vol. 26. P. 485–490.

4. Dart A. M., Kingwell B. A. Pulse pressure — a review of mechanisms and clinical relevance // J. Amer. Coll. Cardiol. 2001. Vol. 37. P. 975–984.

5. De Leeuw P. W., Thijs L., Birkenh ger W. H. et al. Prognostic significance of renal function in elderly patients with isolated systolic hypertension: results from the Syst-Eur Trial // J. Amer. Soc. Nephrol. 2002. Vol. 13. P. 2213–2222.

6. Franklin S., Gustin W., Wong N. D. et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure: the Framingham Heart Study // Circulation. 1997. Vol. 96. P. 308–315.

7. Ichigi Y., Takano H., Umetani K. et al. Increased ambulatory pulse pressure is a strong risk factor for coronary endothelial vasomotor dysfunction // J. Amer. Coll. Cardiol. 2005. Vol. 45. P. 1461–1466.

8. Madhavan S., Ooi W. L., Cohen H., Alderman M. H. Relation of pulse pressure and blood pressure reduction to the incidence of myocardial infarction // Hypertension. 1994. Vol. 23. P. 395–401.

9. Mazza A., Tikhonoff V., Casiglia E., Pessina A. C. Predictors of congestive heart failure mortality in elderly people from the general population // Int. Heart. J. 2005. Vol. 46. № 3. P. 419–431.

10. Verdecchia P., Schillaci G., Reboldi G. et al. Ambulatory monitoring for prediction of cardiac and cerebral events // Blood Press. Monit. 2001. Vol. 6. № 4. P. 211–215.

11. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the ESH and ESC // J. Hypertens. 2007. Vol. 25. № 6. P. 1105–1187.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 2. P. 270–275

A. A. Dzizinsky, K. V. Protasov

PULSE PRESSURE AND TARGET ORGANS DAMAGE IN ELDERLY PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Irkutsk State Advanced Medical Training Institute; e-mail: protassov_k@rambler.ru

For the purpose of determination of the importance of daily pulse pressure (PP-24) as the heart, vessels and kidneys affection marker in elderly patients with arterial hypertension we studied 260 patients of the age of 73,3±7,3 years. The multiple logistic regression analysis was carried out. The results showed that PP-24 irrespective to systolic or diastolic blood pressure was associated with left ventricular hypertrophy and left ventricular enlargement as well as elevated aortic stiffness and carotid plaque. Morphofunctional changes in peripheral vessels and kidneys were independent on the level of PP-24.

Key words: *arterial hypertension, average daily pulse pressure, target organs damage, cardiovascular risk*

© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.8-008.615+616

Успехи геронтол. 2008. Т. 21.№ 2. С. 276–285

Н. В. Алишев[1], В. Н. Цыган[2], Б. А. Драбкин[1], В. Я. Апчел[2], Н. А. Николаева[1], А. В. Тарумов[1], А. Д. Фесюн[2], В. М. Федосеев[2]

ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТРЕСС И СОМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ВЕТЕРАНОВ ПОДРАЗДЕЛЕНИЙ ОСОБОГО РИСКА

[1] Научно-лечебный центр Комитета ветеранов подразделений особого риска РФ, 195030 Санкт-Петербург, ул. Красина, 10; e-mail: nlc2006@yandex.ru; [2] Российская военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 194044 Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6

Обследована группа ликвидаторов радиационных аварий на атомных подводных лодках с известной дозой облучения, а также ветераны подразделений особого риска, принимавшие участие в проведении и ликвидации последствий наземных испытаний ядерного оружия. Установлено, что функциональное состояние данной категории обследуемых трудно трактовать только с позиций воздействия радиоактивного облучения или травмирующего стрессового фактора. Оно обусловлено действием комплекса психотравмирующих факторов, имеющих тенденцию к усилению и характеризующихся своей индивидуальной значимостью и абсолютной (либо относительной) неразрешимостью. У большинства ликвидаторов и ветеранов заболевания проявляются психопатологическим синдромом невротических расстройств (сниженное настроение, эмоциональная лабильность, астения, тревога) и соматическими расстройствами в виде нарушения деятельности сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной и других систем организма. Полученные результаты позволяют патогенетически обосновать эффективные пути и методы реабилитации ветеранов подразделений особого риска и доказывают необходимость своевременной коррекции нарушений функций сердечно-сосудистой системы у практически здоровых военнослужащих, находящихся в условиях постоянного психоэмоционального напряжения.

Ключевые слова: подразделения особого риска, ликвидаторы радиационных аварий, психоэмоциональный стресс, психоэмоциональное напряжение, соматические заболевания, невротические расстройства, эмоциональная лабильность, астения, тревога

Война, стихийные бедствия, авиакатастрофы и ряд других психоэмоциональных переживаний могут приводить к развитию психических нарушений, совокупность которых расценивают как посттравматический синдром — состояние, развивающееся вследствие травматических психологических переживаний, выходящих за рамки обычных человеческих. Изучение особенностей приспособляемости человека к хроническим стрессовым воздействиям особенно важно, поскольку они захватывают обычно значительные массы населения. Хронические посттравматические стрессовые расстройства, по-видимому, встречаются значительно чаще, чем острые, однако изучены они гораздо меньше.

Отдаленным последствиям воздействия на организм человека экстремальных факторов, в том числе радиации, посвящено множество работ. Однако до настоящего времени особенности нервно-психической адаптации и развития психогенных расстройств у людей в условиях хронического стресса, связанного с последствиями участия в испытаниях ядерного оружия, изучены недостаточно. Особый интерес представляют ситуации, в которых стрессор не исчезает и не редуцируется в течение длительного времени, а становится, практически, фактором окружающей среды.

Несмотря на то, что к настоящему времени накоплено и проанализировано достаточно информации о последствиях стресса, вызванного различными экстремальными факторами, четкие критерии для понимания патофизиологических механизмов, формирующих посттравматические стрессовые реакции и психосоматические заболевания, пока отсутствуют. Полагают, что длительное напряжение нейрогуморальной регуляции под действием стресса приводит к срыву адаптационных механизмов и, в итоге, к развитию на этом фоне ряда соматических заболеваний.

Материалы и методы

Исследование выполнено на базе Научно-лечебного центра Комитета ветеранов подразделений особого риска и Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова. Обследованы 33 ветерана подразделений особого риска (ПОР), это мужчины в возрасте 39–69 лет. Из них 20 человек (60,6 %) — ликвидаторы аварий корабельных АЭУ; 7 (21,2 %) — участники испытаний ядерного оружия; 2 (6,1 %) — лица, производившие сборку ядерных зарядов; 1 (3 %) осуществлял

сбор и захоронение РАО; 3 (9,1 %) — прочие: летчик отряда сбрасывания водородной бомбы (1962 г.), участник ликвидации аварии на производстве «Маяк» (1957–1958 гг.) и пенсионер, проживавший в апреле–мае 1986 г. на загрязненной территории после аварии на ЧАЭС. Социальный статус обследуемых следующий: пенсионеры Министерства обороны — 24 человека (72,7 %), офицеры Министерства обороны — 1 (3 %), прочие (бывшие рядовые срочной службы и гражданский персонал) — 8 (24,3 %). Количество аварий, перенесенных обследуемыми: 1 авария — 12 человек (36,4 %); от 2 до 5 — 12 (36,4 %); больше 5 аварий — 5 (15,2 %). Распределение обследуемых по возрастной категории: до 50 лет — 6 человек (18,2 %), 50–59 лет — 13 (39,4 %), старше 60 лет — 14 (42,4 %).

Впоследствии все участники обследования были разделены на две группы: первую составили проходившие службу на атомной подводной лодке — 20 человек, вторую — 13 человек, принимавших участие в проведении и ликвидации наземных аварий после взрывов. Полученные результаты сравнивались с результатами, полученными в контрольной группе ветеранов ВС соответствующего возраста, не имевших ранее контактов с радиоактивными веществами, — 25 человек.

Обследование больных включало расспрос, изучение жалоб, общий осмотр, пальпацию, перкуссию, аускультацию и специальные методы исследования. Все пациенты углубленно осматривались врачами-специалистами: терапевтом, невропатологом, психологом, психиатром, ЛОР-врачом.

Сердечно-сосудистая система оценивалась по вегетативным показателям, биоэлектрической активности сердца, общей и регионарной гемодинамике, а также физиологическим резервам. Частоту сердечных сокращений определяли пальпаторно и по интервалам *R-R* электрокардиограммы. Динамику сердечного ритма оценивали по продолжительности *R-R* интервалов. Артериальное давление (АД) регистрировали по методу Короткова. Ударный объем сердца и минутный объем крови рассчитывали по формуле Старра [9]. Общее периферическое сопротивление сосудов, индексы Робертсона, Квааса, Кердо и Рида рассчитывали по общеизвестным формулам [5]. Регионарный кровоток и тип кровообращения определяли с помощью прибора «Биометр ПД-02», принцип работы которого основан на осциллометрическом способе анализа пульсовой кривой.

ЭЭГ выполнялась с использованием компьютерной системы «Телепат-103». Регистрацию фоновой биоэлектрической активности обоих полушарий осуществляли по международной схеме «10–20». Работа проводилась в режиме программы «спонтанная ЭЭГ» с частотой регистрации до 31 Гц и эпохой записи 30 с.

Высшую нервную деятельность оценивали с помощью тестовой карты САН (самочувствие, активность, настроение) [3]. Реактивную тревожность определяли по методике Спилбергера–Ханина [11], структуру личности — по методике Айзенка [14]. Тональная аудиометрия проводилась с помощью аудиометра МА-31.

Клинический анализ крови проводили по стандартной схеме исследования. Исследование биохимических показателей сыворотки крови проводили на автоанализаторе «Спектрум» фирмы «Эббот». Показатели тиолового статуса: восстановленный глутатион и *SH*-группы определяли в гепаринизированной крови по G. L. Ellman [13], активность глутатионпероксидазы — по модифицированной методике А. Р. Гаврилова и И. Ф. Хмары [1], активность глутатионтрансферазы — по W. H. Habig и соавт. [15].

Интенсивность процессов апоптоза оценивали при окрашивании клеток крови флюоресцентным красителем акридиновым оранжевым и выражали в процентах апоптированных лимфоцитов в расчете на 100 лимфоидных клеток после инкубации крови в стерильных условиях при 37,5 °С в течение 2 сут.

Статистическая обработка материалов проводилась с использованием пакетов прикладных программ «MS-Excel» и «Statgraphics». Для каждой выборки показателей рассчитывались числовые характеристики распределения. Оценка значимости различий между сравниваемыми выборками осуществлялась с использованием параметрического *t*-критерия Стьюдента [2, 7].

Результаты и обсуждение

Основными жалобами почти всех ветеранов ПОР (от 30 до 70 %) были: кардиалгии — от классической загрудинной давящей или сжимающей боли с иррадиацией в левую лопатку и (или) в левое плечо до чувства дискомфорта в области сердца; постоянная общая слабость, вплоть до боязни лишний раз выйти из дома; постоянная головная боль различного характера — от чувства тяжести по всему объему головы до «прострелов» спереди—назад, шума и звона в голове; раздражительность; повышенная конфликтность, в отдельных случаях с элементами ярко выраженной агрессии; неприятные ощущения в виде головокружения, высокой утомляемости, плаксивости, тревожности за своих близких практически постоянного характера; снижение слуха и зрения; нарушение сна в виде плохого, иногда мучительно длительного засыпания, бессонницы; запоры и дизурические явления. Все обследуемые предъявляли жалобы на одышку при ходьбе и при подъеме по лестнице, боли в крупных и мелких суставах, в эпигастральной области, снижение аппетита и похудение (за последний год, в отдельных случаях, до 5—7 кг). Выраженность вышеперечисленных жалоб становится с каждым годом все больше.

Показатели гемодинамики и сердечной деятельности у ветеранов ПОР по отдельным параметрам имели достоверные отличия от должных величин и показателей лиц контрольной группы. Показатели АД обследуемых ветеранов представлены в табл. 1; из нее видно, что все они превышают должные величины на 5—15 %, особенно диастолическое и среднее.

Таблица 1

Сопоставление показателей АД у ветеранов ПОР с должными величинами

АД, мм рт. ст.	Ветераны ПОР	Должные величины
Систолическое	149,8±4,0	136,5±4,0
Диастолическое	97,3±2,15*	86,0±2,5
Пульсовое	52,6±3,15	50,5±3,0
Среднее	114,8±2,75*	102,8±3,3

* Достоверность различий по сравнению с должными величинами $p<0,05$

Частота сердечных сокращений в группе ветеранов составила 79,5±2,2 уд/мин (1-я группа 80,4±2,9 уд/мин, 2-я группа 78,9±3,8 уд/мин). Средняя величина ударного объема в группе ветеранов ПОР составила 28,8±1,7 мл (1-я группа 27,7±4,9 мл, 2-я группа 30,4±2,8 мл), что значительно ниже нормы, составляющей 50—80 мл. Минутный объем крови (МОК) в группе ликвидаторов составил 2303±168 мл, что также ниже нормы. Для людей от 40 до 60 лет норма МОК составляет примерно 3,5—5 л. Общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) у ликвидаторов оказалось значительно выше нормы и составило 4737±381 усл. ед., в то время как норма ОПСС для данного возраста равна 1000—1800 усл. ед. Таким образом, гемодинамика обследуемых ликвидаторов носит гипокинетический характер.

Вегетативный индекс у ветеранов составил —25 усл. ед., величины индекса Кердо также имели отрицательные значения. Следовательно, данные вегетативные показатели прямо указывают на доминирование трофотропных регуляторных влияний.

Выполнение пробы Мартинета (20 приседаний в течение 2 мин) для части обследуемых оказалось непосильной задачей. У них отмечались выраженная одышка, неприятные или болевые ощущения в области сердца, головокружение, акроцианоз губ, желудочковые экстрасистолы, в связи с чем нагрузку приходилось прекращать. Коэффициент выносливости у всех обследуемых ветеранов оказался выше условной нормы и составил 16,5±1,0 усл. ед. (при норме 15 усл. ед.), что свидетельствует о детренированности сердечно-сосудистой системы.

На ЭКГ отмечались укорочение интервала PQ и прирост интервала QT по сравнению с должными величинами в среднем на 15 % (при норме от —10 до +10 %), что подтверждает функциональную несостоятельность миокарда. У некоторых обследуемых фиксировались ишемический «зубец T» и волна U. У 7 человек (21,2 %) имело место нарушение возбудимости и проводимости — желудочковые экстрасистолы.

При аускультации сердца в 79 % случаев выслушивался систолический шум, преимущественно на верхушке и в точке Боткина. При этом в 1-й группе у 75 %, во 2-й группе у 85 % ветеранов регистрировалась приглушенность тонов; в 12 % случаев при равном распределении по группам — расщепление преимущественно первого тона. У каждого третьего, даже на фоне проводимого лечения, отмечались периферические отеки стоп и нижней половины голеней. У 26 человек (79 %) диагностирована ишемическая болезнь сердца (ИБС), у 19 (58 %) — артериальная гипертензия (АГ). По группам наблюдения болезни распределились следующим образом: ИБС: 1-я группа — 75 %, 2-я группа — 85 %; АГ: 1-я группа — 65 %, 2-я группа — 65 %. Необходимо отметить, что каждый четвертый из обследуемых перенес острый инфаркт миокарда. Частота дыхания в среднем составила 17,2 раз/мин (1-я группа — 16,7 раз/мин, 2-я группа — 18,0 раз/мин). Дыхательная экскурсия в среднем и по группам была примерно одинаковой и равнялась 4 см. При аускультации легких в большинстве случаев выслушивалось жесткое дыхание, в отдельных случаях — сухие свистящие и жужжащие хрипы.

В половине случаев пальпировались увеличенные подчелюстные лимфатические узлы, иногда до размеров лесного ореха, безболезненные и мягкие. Увеличенная щитовидная железа пальпировалась в 9 % случаев, поровну по группам. Положительный симптом Пастернацкого отмечался у каждого четвертого обследуемого. При этом у 30 % в 1-й группе и у 15 % во 2-й группе диагностирован хронический пиелонефрит. В 45 % случаев наблюдались заболевания желудочно-кишечного тракта — от хронического гастрита до язвенной болезни (вплоть до прободной язвы — 1 случай). У 18 % обследуемых ветеранов выявлено наличие опухоли (в виде опухоли легкого, кишечника, полипов в желудке), при этом в 1-й группе в 3 раза чаще, чем во 2-й.

В 36 % случаев (в обеих группах одинаково) сильно выражены внешние признаки старения (дряблость кожи, снижение тургора и эластичности кожи в области лица, рук, грудной клетки). Каждый второй из обследованных курит. Алкоголь все ликвидаторы употребляют умеренно, за исключением троих злоупотребляющих.

У 9 человек после аварии родились больные дети, причем в 1-й группе — у 2, во 2-й — у 7. У детей отмечались следующие заболевания: гемо-

литическая желтуха, гипохромная анемия, болезнь Дауна, диатез, нейродермит. Имели место три случая детской смертности: от врожденного порока сердца в возрасте 4 мес (2) и энцефалопатии в возрасте 2,5 мес.

После перенесенных аварий в 48 % наблюдений в анамнезе — вегетососудистая дистония и астенический синдром, из них в 1-й группе в 2 раза чаще, чем во 2-й. Заболевания сосудов в виде варикозного расширения вен и тромбофлебитов встречались у каждого пятого только в 1-й группе. В 36 % случаев после перенесенных аварий отмечалось появление аллергии на цветение растений и молоко в виде крапивницы и отека Квинке, причем во 2-й группе в 2 раза чаще.

Заметим, что 21 % обследуемых уволены из рядов Советской Армии по болезни (в 1-й группе — 30 %, во 2-й — 8 %), а инвалидность имеют 55 % ветеранов, поровну в обеих группах.

Типы гемодинамики. Достоверных различий между показателями центральной и периферической гемодинамики у ликвидаторов последствий аварий на подводных лодках и наземных ядерных объектах выявить не удалось. У всех регистрировались низкие значения регионарного выброса, МОК, повышенное ОПСС, высокий тонус магистральных сосудов. Это свидетельствует о том, что условия профессиональной деятельности у данной категории специалистов не оказывают существенного влияния на тип кровообращения.

Средние показатели гемодинамики у ветеранов ПОР представлены в табл. 2. Из неё следует, что распространение гипокинетического типа кровообращения среди общего количества обследованного контингента (23 человека) составило 21 %, эукинетического типа — 43 % и гиперкинетического типа — 35 %, что мало отличается от распределения типов кровообращения среди других категорий населения.

Тональная пороговая аудиометрия не выявила выраженных патологических изменений слуха у ветеранов.

Состояние нервной системы. Большинство обследованных предъявляли жалобы на головную боль диффузной локализации, перманентное ощущение тяжести в голове, повышенную раздражительность и утомляемость, общую слабость, нарушение сна. Реже беспокоят головокружения, зябкость ладоней и стоп, предобморочные состояния, эпизодические приступы преходящей утраты сознания по типу преимущественно дезадаптационных синкопальных состояний, акропарестезии, зябкость ладоней и стоп, боли в дистальных отделах конечностей, импотенция.

Таблица 2

Основные показатели гемодинамики у ветеранов ПОР с разными типами кровообращения, *M±m*

Показатель	Тип кровообращения		
	гипокинетический, *n*=5	эукинетический, *n*=10	гиперкинетический, *n*=8
Регионарный выброс, мл	53±3,5	84±2,0	108±4,5*
Удельный активный выброс, %	72±6,5	76±3,0	81±3,0
Регионарный МОК, л/мин	3,68±0,29	6,43±0,30	7,76±0,72*
Сопротивление регионарного выброса, мм рт. ст./мл	0,52±0,04	0,52±0,05	0,57±0,04*
ОПС, дин•с•см$^{-5}$	2050±230	1240±84	1030±100*
Барорецептивный коэффицент, усл. ед.	0,64±0,06	0,59±0,04	0,52±0,04*
Индекс наполнения сосудов, усл. ед.	1,22±0,31	1,11±0,10	1,14±0,11
Индекс опорожнения сосудов, усл. ед.	1,04±0,01	1,01±0,01	1,05±0,01
Динамический резерв правого желудочка, мм рт. ст.	48,4±6,0	67,7±3,4	68,8±7,5
М *RR*-интервала, с	0,77±0,06	0,79±0,04	0,86±0,04
Мо *RR*-интервала, с	0,71±0,11	0,81±0,04	0,88±0,05
АМо *RR*-интервала, %	28,3±7,8	34,7±4,82	27,1±2,7
Индекс вегетативной регуляции, усл. ед.	246±78	298±63	27,1±2,7
Индекс напряжения регуляции, усл. ед.	227±81	203±47	106±20
Хронотропный тонус, усл. ед.	1,89±0,20	1,55±0,41	1,69±0,21
Инотропный тонус, усл. ед.	3,01±1,39	2,24±0,75	2,21±0,37

* Достоверность различий по сравнению с эукинетическим типом кровообращения $p<0,05$

При объективном обследовании доминирует тремор рук и век, частичное нарушение координации движений с неустойчивостью при пробе Ромберга, акроцианоз, акрогипотермия, ослабление нормальных рефлексов, гипергидроз или ангидроз. У 5 испытуемых, перенесших острые нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу, остаются стойкие односторонние центральные моно- или гемипарезы с характерным набором расстройств чувствительности, координации движений, рефлексов и появлением патологических феноменов.

Анализ структуры болезней неврологического профиля (табл. 3) у обследованного контингента ветеранов ПОР позволяет выделить 3 группы доминирующих нозологических форм: хронические сосудистые заболевания головного мозга, затянувшиеся астеноневротические состояния и заболевания периферической нервной системы, преимущественно вертеброгенной природы.

Таблица 3

Структура основных неврологических диагнозов у ветеранов ПОР

Диагноз	Число наблюдений
Хроническая дисциркуляторная энцефалопатия, в том числе обусловленная	23
артериальной гипертензией	19
церебральным атеросклерозом	18
артериальной гипотензией	4
смешанного генеза	15
последствиями церебральных ишемических инсультов	5
последствиями инфарктов миокарда	4
Посттравматическая энцефалопатия	5
Астеноневротические состояния	18
Хронические заболевания периферической нервной системы, преимущественно вертеброгенной природы, в том числе	22
пояснично-крестцовые радикулиты	13
шейные радикулиты	5
грудные радикулиты	4

Среди сосудистых заболеваний преобладает хроническая дисциркуляторная энцефалопатия (23 случая).

Субдоминируют хронические заболевания периферической нервной системы, преимущественно вертеброгенной природы (22 случая), среди которых преобладают пояснично-крестцовые и шейные радикулиты (18 случаев). В 5 случаях диагностирована посттравматическая энцефалопатия. В 18 случаях установлены затянувшиеся астеноневротические состояния, в структуре которых доминирует тревожно-депрессивная и астеноипохондрическая симптоматика. У 3 обследуемых имелись стойкие психотические расстройства, по поводу которых они получали специализированное стационарное лечение и находились на учете психиатра по месту жительства. Среди сопутствующих диагнозов преобладают остеохондроз и деформирующий спондилез позвоночника, последствия баротравм.

Специальное психофизиологическое обследование, проведенное с помощью методик Айзенка, Спилбергера—Ханина и САН, выявило у обследуемых выраженный нейротизм (16,2±0,6 баллов), высокую личностную тревожность (52,5±1,3 баллов), высокий уровень реактивной тревожности (55,8±1,7 баллов) и низкую самооценку самочувствия (3,9±0,2 баллов). Они высоко чувствительны к эмоциогенным факторам, эмоционально лабильны, впечатлительны, склонны к злости и раздражительности. Для них также характерны низкий самоконтроль, как показатель слабой способности личности произвольно регулировать эмоциональные переживания, неуверенность в себе, что выражается в несоответствии оценки человеком своих возможностей целям, стоящим перед ним. Высокая тревожность и высокий нейротизм свидетельствуют о психоэмоциональном напряжении, преобладании не волевой, а эмоциональной регуляции.

Экспериментально-психологическое обследование (исследование зрительной и слуховой памяти с помощью серии картинок и 10 несвязанных между собой слов) позволило выявить наличие корреляции между субъективными жалобами на снижение памяти и результатами ее объективной проверки. У 20 испытуемых обнаружены признаки повышенной истощаемости психической деятельности и неустойчивости внимания, а у 10 — снижения объема оперативной памяти на 40 и 60 %, соответственно.

Выявлена отчетливая зависимость количества случаев инвалидизации от возраста ветеранов ПОР. Так, в возрасте до 56 лет инвалидами признаны 5 человек, от 56 до 60 лет — 7, от 61 до 65 лет — 6, от 66 до 70 лет — 8.

В целом, обращает на себя внимание существенное ухудшение состояния здоровья у ветеранов ПОР по сравнению с обычным контингентом такого же возраста и пола. Основными особенностями их состояния здоровья являются более частое поражение головного мозга сосудистого генеза, а

также относительное преобладание хронических астеноневротических состояний.

Результаты нейрофизиологического обследования. ЭЭГ обследуемых 1-й группы (до 50 лет) характеризовалась снижением амплитуды суммарной активности, что отражало общую астенизацию и, предположительно, невротизацию данного контингента. Выявлены увеличение индекса θ-колебаний в лобных и лобно-теменных отведениях и низкоамплитудные волны сосудистого генеза. Более выраженные изменения ЭЭГ были у обследуемых 2-й группы (50—59 лет). У них чаще регистрировались острые волны сосудистого генеза не только в передних, но и в теменно-затылочных отведениях с амплитудой до 30 мкВ. В лобных отведениях индекс θ-волн достигал 50 %, амплитуды в пределах 15—20 мкВ. У части ликвидаторов радиационных аварий (ЛРА) установлены явления пароксизмальности в α- и β-диапазонах биопотенциалов, длительные участки депрессии амплитуды α-волн и вспышки экзальтации с амплитудой до 150 мкВ. Кроме того, в фоновой ЭЭГ имели место высокоамплитудные (50,0±8,1 мкВ) вспышки низкочастотного β-ритма (16—18 кол./с) с фокусом максимальной активности в теменных отведениях, увеличение индекса θ-колебаний в лобной области и высокоамплитудные (до 50 мкВ) острые волны в затылочной области.

У 16 % ликвидаторов были выявлены локальные изменения биоэлектрической активности головного мозга, вызванные последствиями нарушения мозгового кровообращения. У остальных ликвидаторов при ЭЭГ-обследованиях в 100 % случаев были отмечены неспецифические изменения различной степени выраженности.

Для выявления различий ЭЭГ-параметров (в сравнении с контрольной и геронтологической группами) между обследованными 1-й и 2-й групп (ветераны старше 60 лет) использовали топографическое картирование электрической активности головного мозга и анализ распределения спектральных мощностей основных ритмов по отведениям. ЭЭГ 1-й группы характеризовалась снижением суммарной спектральной мощности ритма — СМР (по всем отведениям) на 20 % ($p<0,05$) по сравнению со здоровыми. У обследуемых 2-й группы наблюдалось дальнейшее снижение суммарной СМР (до 30 %). Оно сопровождалось перераспределением степени участия каждого из основных ритмов в формировании паттерна ЭЭГ.

Мощность α-ритма снизилась по всем отведениям, но значимое ее падение было лишь в центральных отведениях у обследуемых 1-й группы. Если у здоровых мощность α-ритма в отведении *Cz* составила 58,1 % от суммарной СМР, то у обследуемых 1-й группы — 27,9 %. Наряду со снижением спектральной мощности α-ритма, значимо ($p<0,01$) возрастает в передних и центральных отведениях мощность θ- и, в основном, δ-ритма. По всем отведениям наблюдается увеличение спектральной мощности также и β-ритма. Если в контрольной группе спектральная мощность δ-ритма во фронтальных отведениях составляла 23,3 % от суммарной, то у 1-й группы — 33,8 %. Спектральная мощность θ-ритма у обследованных 1-й группы в большей степени увеличивается в затылочных отведениях, чем в переднецентральных ($p<0,05$), где она исходно выше.

Сравнивая динамику показателей СМР у ликвидаторов аварий с динамикой их у здоровых людей аналогичного возраста (30 чел.) и лиц пожилого возраста (54 чел.) по отведению *Cz*, следует указать, что отмеченные различия значимы ($p<0,01$) и отражают основные тенденции в особенностях динамики основных ритмов ЭЭГ. Так, у ЛРА на атомных подводных лодках наблюдается перераспределение степени участия каждого из ритмов в формировании ЭЭГ-паттерна за счет снижения мощности α-активности и возрастания парциальной мощности δ-, θ-, и β-ритма. У обследуемых 1-й группы этот процесс наблюдается, в первую очередь, в переднецентральных отведениях. В затылочных отведениях выявлено увеличение мощности δ-ритма, которая составляет приблизительно 40—50 % от α-ритма, в остальном соотношение СМР в задних отведениях соответствует норме.

Особенности ЭЭГ-паттерна ЛРА 1-й группы дают основание говорить о снижении тонуса коры мозга: выполняется спонтанная смена паттерна ЭЭГ в сторону депрессии α-ритма, ослаблены реакции на открывание глаз и повторяющийся звуковой раздражитель. Впоследствии усиливается медленная активность в диапазоне δ- и θ-волн, при фотостимуляции выявляется реакция усвоения ритма в узком диапазоне 12—15 Гц. Все это указывает на умеренное снижение функционального состояния ЦНС.

У лиц 2-й группы наблюдается более выраженное снижение парциальной мощности α-ритма на фоне достоверного ($p<0,01$) увеличения мощности δ-, θ- и β-ритма. Резко снижается относительная мощность α-ритма в теменно-затылочных отведениях при неизменной мощности α- и значительно увеличенной мощности δ-активности в лобных от-

ведениях. Мощность δ-, θ- и β-спектров у ЛРА 3-й группы значительно увеличивается не только в переднецентральных отделах коры мозга, но и в теменно-затылочных.

Таким образом, слабо выраженные изменения ирритативно-дистрофического характера выявлены, преимущественно, во фронтальной коре лишь у ЛРА 1-й группы. У обследуемых ликвидаторов 2-й группы эти изменения усиливаются и распространяются на задние отделы, а затем охватывают всю конвекситальную поверхность. При этом, у ЛРА 2-й группы отмечается преобладание мощности δ-, θ- и β-ритмов и более выраженное снижение мощности α-ритма в правом полушарии. Наибольшей выраженности асимметрия достигает в височно-затылочной области, особенно в диапазоне θ-ритма. Достоверная асимметрия по медленноволновой активности при 15 % пороге асимметрии, принятом за норму, выявлена у 64 % ликвидаторов 2-й группы. Наблюдается сдвиг активационно-дезактивационного баланса в сторону дезактивации, преобладающей в правом полушарии.

У обследуемых ЛРА 2-й группы отмечается более выраженное снижение уровня функционального состояния ЦНС по сравнению с 1-й группой, которое проявляется отсутствием реакции на ориентировочный звуковой раздражитель, увеличением индекса δ- и θ-активности, регистрируемого при продолжении предъявления раздражителя, реакцией усвоения ритма в полосе 3—6 Гц и 6—8 Гц в лобных отведениях при фотостимуляции. Вышеописанные изменения в ЦНС возникали у ЛРА в разные сроки отдаленного периода и носили необратимый характер, прогрессировали во времени, что подтверждает их органическую природу.

Определенное сходство обнаруживают показатели ЭЭГ ЛРА 2-й группы, а также лиц пожилого и старческого возраста с клинически выраженными проявлениями хронического нарушения мозгового кровообращения. Сжатое во времени нарастание изменений ирритативно-дистрофического характера у обследуемых ЛПА является показателем преждевременного старения организма. Динамика необратимых клинико-психофизиологических изменений обследуемых ЛПА с астеноневротическим синдромом указывает, что ЭЭГ-изменения и истощение функциональной активности ЦНС объясняются начальными проявлениями нарушения мозгового кровообращения, а не временными и обратимыми функциональными сдвигами, свойственными неврастении.

Особой группой риска в отношении состояния здоровья являются ликвидаторы последствий радиационной катастрофы (ЛПРК). Интегральной характеристикой уровня здоровья данного контингента, тяжести возникающих заболеваний, качества медицинской помощи и других социальных показателей может служить статистический анализ динамики первичной заболеваемости и инвалидности в отдаленный период действия факторов радиационной катастрофы. У ЛПРК главной причиной, приводящей к инвалидизации, являются болезни системы кровообращения и психические расстройства [6].

К настоящему времени в литературе подробно описаны особенности психических расстройств, выявляемых у ЛПРК в отдаленном периоде после пребывания в зоне аварии [4]. Констатирована тенденция формирования полиморфных психопатологических и вегетативно-психосоматических симптомокомплексов, тяготеющих к экзогенно-органическому кругу расстройств — от астенических состояний до психоорганического синдрома. Выдвинуто предположение о многофакторной природе развивающихся расстройств с вовлечением в патологический процесс системных нарушений различных физиологических функций, в том числе изменений вегетососудистой регуляции. Уточнена роль радиационных и нерадиационных сопутствующих факторов в патогенезе, патокинезе и патопластике психических расстройств. В. Н. Краснов и соавт. [6] считают, что соматическая заболеваемость среди ЛПРК во многом обусловлена стрессорным происхождением.

Результаты многолетних исследований научных и медицинских учреждений России свидетельствуют о том, что спустя 10—40 и более лет после аварии у ЛПРК в структуре неврологических расстройств преобладают и прогрессируют астенические, неврозоподобные, интеллектуально-мнестические расстройства, как правило, в сочетании с вегетососудистыми нарушениями. Их развитие долговременно и хронологически неравномерно. До определенного этапа они компенсированы и протекают на субклиническом уровне. Астенический синдром появляется, например, задолго до нозологической очередности основного заболевания, проявляется эмоциональной и вегетативной неустойчивостью, физической и умственной истощаемостью при скудности неврологической симптоматики, что затрудняет задачи диагностики и адекватной терапии [10, 12]. В то же время, астеноневротический синдром является ядром механизмов развития хронических заболеваний ЦНС.

Клинико-биохимические исследования. Анализ формулы крови свидетельствует об отсутствии достоверных различий между показателями у людей контрольной группы и двух групп обследуемых ветеранов. Вместе с тем, следует указать на не резко выраженные количественные и качественные изменения форменных элементов крови, преимущественно лейкоцитов. Так, средние значения количества лейкоцитов были в пределах нормы, однако у 40 % обследуемых из группы ветеранов-подводников отмечалась тенденция к лейкоцитозу. Среднее количество нейтрофилов также оставалось в пределах нормы, хотя у 60 % пациентов число палочкоядерных нейтрофилов было на нижней границе, а число сегментоядерных — на верхней границе нормы. У некоторых пациентов также отмечалась слабо выраженная моноцитопения. Таким образом, при исследовании формулы крови были выявлены лишь незначительные функциональные сдвиги, характеризующиеся неустойчивостью числа лейкоцитов, тенденцией к лейкоцитозу, моноцитопении и относительному лимфоцитозу.

В целом, у всех обследуемых имеет место значительное повышение активности ферментов лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы и у 2 больных, в диагнозе которых было указано на наличие хронического холецистита, — аланинаминотрансферазы (АЛТ). Еще у двух пациентов отмечалось повышенное содержание билирубина.

Таким образом, биохимическое исследование крови не выявило существенных различий между лицами исследуемой профессиональной принадлежности. Однако отмечено характерное практически для всех ветеранов достоверное увеличение активности ЛДГ. Поскольку все остальные биохимические показатели оставались в пределах нормы, возрастание активности ЛДГ может быть связано с общей для ветеранов ярко выраженной сердечно-сосудистой патологией, прежде всего с повреждением миокарда.

Показатели системы глутатиона и апоптоза клеток крови. Известно, что апоптоз является одним из ведущих патогенетических механизмов в происхождении морфофункциональных изменений при целом ряде патологических состояний [8, 18]. В отличие от некроза, процесс апоптоза характеризуется отсутствием воспалительной реакции. Одним из маркеров, отражающих состояние апоптоза, является восстановленный глутатион [16]. D. A. Sandstron и соавт. [17] показали, что радиоактивное облучение, прежде всего, воздействует на клеточное ядро, а также инициирует процесс липопероксидации. С этой целью провели анализ морфологии лимфоцитов, поскольку их морфогенетические и функциональные особенности наиболее ярко отражают состояние организма при любых видах патологии. Кроме того, определили активность глутатионпероксидазы (ГП), глутатион-*S*-трансферазы (ГТ), содержание восстановленного глутатиона (ВГ) и сульфгидрильных групп (СГ) как показателей состояния тиолового редокс-статуса клеток крови и как одного из значимых звеньев апоптоза.

Достоверных отличий активности ГТ у обследуемых ветеранов относительно контрольной группы установить не удалось, однако у ветеранов АПЛ активность ГТ достоверно отличалась от наблюдаемой у группы ветеранов наземных подразделений (табл. 4). Средние же значения активности ГП достоверно отличались от контрольных.

Таблица 4

Сопоставление данных системы глутатиона и апоптоза лимфоцитов крови

Показатель	Ветераны	Контрольная группа
ГТ, мкмоль/л·мин	0,95±0,04**	0,98±0,06
ГП, мкмоль/л·мин	180,6± 8,7**	203,7±2,1
ВГ, моль/л	0,81±0,02*	0,72±0,05
СГ, моль/л	4,72±0,11*	5,33±0,29
Апоптоз лимфоцитов, %	18,6±1,0**	12,0±1,1

Достоверность различий по сравнению с контролем: * $p<0,05$; ** $p<0,01$

Достоверное отличие в активности ГП наблюдалось и между группами и составило более 15 %. Содержание ВГ достоверно увеличилось в группе ветеранов АПЛ и незначительно возросло относительно значений его содержания у ветеранов наземных подразделений. Содержание СГ у обследуемых ветеранов достоверно снизилось более чем на 12 %.

Анализ изменений активности ГП и содержания ВГ позволил выявить следующую параллель. У группы ветеранов-подводников достоверно более высокие значения ГП и ВГ, чем у ветеранов наземных подразделений. Это, по-видимому, объясняется различным напряжением работы антиоксидантных систем клеток крови у ветеранов-подводников, что, возможно, является следствием специфики их работы. Уменьшение содержания СГ вполне согласуется с литературными данными, отмечающими значительные сдвиги окислительно-

восстановительного равновесия при ишемической болезни сердца, стенокардии и атеросклеротическом кардиосклерозе [13]. Эти изменения мы связываем с нарушением белкового обмена.

Исследование процессов апоптоза лимфоидных клеток крови ветеранов-ликвидаторов показало достоверное отличие количества апоптирующих клеток от контрольных значений (см. табл. 4). При этом количество апоптирующих клеток на 21 % было больше в группе ветеранов наземных подразделений, чем у ветеранов-подводников. Это, по-видимому, можно связать с более благоприятным окислительно-восстановительным статусом клеток крови у ветеранов-подводников, а также высокой активностью у них ГП и высоким содержанием ВГ. Такая высокая доля апоптирующих клеток у ветеранов-ликвидаторов, по сравнению с контрольной группой, свидетельствует о достаточно низкой резистентности клеток их крови. Это — следствие сердечно-сосудистой патологии, в частности атеросклероза. Именно при нем обнаруживаются нарушения в устойчивости фосфолипидного бислоя клеточных мембран и, как следствие, снижение их резистентности.

Таким образом, отсутствие выраженной лучевой патологии и глубоких обменных нарушений свидетельствует о том, что основным патогенетическим звеном у обследуемых ветеранов-ликвидаторов явилось сильное психоэмоциональное перенапряжение, приведшее к расстройству деятельности ЦНС и развитию выраженной сердечно-сосудистой патологии. Именно длительное психоэмоциональное перенапряжение, возникающее под действием специфического комплекса профессиональных факторов, приводит к резкому сокращению сосудов, возрастанию давления и повреждению эндотелиальных клеток и, как следствие, быстрому развитию атеросклероза, повреждению коронарных сосудов и сосудов головного мозга.

Полученные результаты позволяют патогенетически обосновать более эффективные пути и методы реабилитации ветеранов ПОР, доказывают необходимость своевременной коррекции нарушений сердечно-сосудистой системы у практически здоровых военнослужащих, находящихся в условиях постоянного психоэмоционального напряжения.

Выводы

В структуре заболеваний ветеранов подразделений особого риска 85 % составляют заболевания сердечно-сосудистой системы, в том числе ИБС (79 %), сопровождавшаяся инфарктом миокарда (25 %), АГ (58 %) и недостаточность кровообращения (60 %).

Основными особенностями ветеранов подразделений особого риска являются более частые нарушения функций головного мозга сосудистого генеза (70 %), а также относительное преобладание хронических астеноневротических состояний (48 %).

У лиц, подвергшихся воздействию комплекса факторов радиационной катастрофы, нейрофизиологические изменения проявляются в дисфункции диэнцефальных структур и базальных ганглиев (32 %) и в астеническом синдроме, обусловленном ирритативно-дистрофическими изменениями в коре головного мозга (66 %). Динамика изменений в постэкстремальный период заключается в переходе от условно-нормативного типа ЭЭГ к ирритативно-дистрофическому.

Характерными тенденциями изменений ирритативно-дистрофического характера являются, наряду со снижением суммарной мощности ЭЭГ, выравнивание снижения мощности α-активности, возрастание индекса медленно-волновой активности, а также увеличение β-активности. Эти изменения возникают, преимущественно, в лобно-центральных областях коры, в динамике усиливаются и распространяются на задние отделы, охватывая всю конвекситальную поверхность мозга.

Изменения биоэлектрической активности головного мозга коррелируют с результатами психологического тестирования, обнаружившими стойкое снижение умственной работоспособности, устойчивости внимания и психической активности.

Нейрофизиологические изменения у ликвидаторов радиационных аварий молодого и среднего возраста обнаруживают определенное сходство с таковыми у пожилых, что, возможно, обусловлено развитием процессов ускоренного старения систем организма с манифестирующими признаками преждевременной недостаточности мозгового кровообращения.

Для периферической крови значительные изменения не характерны, однако достоверно увеличена активность лактатдегидрогеназы, существенно снижены показатели тиолового статуса, на 50 % увеличено количество апоптированных лимфоцитов, что характеризует снижение их резистентных свойств, причем в группе ветеранов наземных испытаний на 21 % больше, чем у подводников.

Литература

1. *Гаврилов А. П., Хмара Н. Ф.* Определение активности глутатионпероксидазы эритроцитов при насыщающих концентрациях субстрата // Лаб. дело. 1987. № 2. С. 721–724.

2. *Гублер Е. В.* Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Л.: Медицина, 1978.

3. *Доскин В. А., Лаврентьева Н. А., Мирошников М. Н.* Тест дифференцированной самооценки функционального состояния // Вопр. психол. 1973. № 6. С. 76–83.

4. *Ершов О. Ф., Слезин В. Б., Скрипков Л. П.* и др. Изменения корковых вызванных потенциалов при алкогольной болезни разной степени тяжести // Физиология человека. 1995. Т. 25. № 3. С. 50–59.

5. *Загрядский В. П., Сулимо-Самуйлло З. К.* Методы исследования в физиологии труда. Л.: Наука, 1976.

6. *Краснов В. Н., Юркин М. М., Войцех В. Ф.* и др. Психические расстройства у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Сообщение 1: Структура и актуальный патогенез // Социал. и клин. психиатрия. 1993. Т. 2. Вып. 1. С. 5–10.

7. *Математико-статистические* методы в клинической практике / Под ред. В. И. Кувакина. СПб.: ВМедА, 1993.

8. *Новиков В. С., Никифоров А. М., Чепрасов В. Ю.* Психологические последствия аварии // Воен.-мед. журн. 1996. № 6. С. 57–62.

9. *Новиков В. С., Мастрюков А. А., Щеголев В. С.* и др. Исследование физиологических функций и работоспособности моряков: Рук. для врачей. Североморск: Воениздат, 1986.

10. *Фролькис В. В., Безруков В. В.* Стриопаллидарная система // В кн.: Биология старения. Л., 1982. С. 418–420.

11. *Ханин Ю. Л.* Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч. Д. Спилберга. Л., 1976.

12. *Bechtereva N. P., Medvedev S. V., Pakhomov S. V.* et al. Micromapping and PET: Complementary Investigation // Human Drain Mapping: First Intern. conf. on functional mapping of the human brain: Abstracts. – New York ect., 1995. P. 82.

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

14. *Eysenck H. J., Eysenck S. B. G.* Manual of the Eysenck Personality Questionnaire. London: Hodder and Stoughton, 1975.

15. *Habig W. H., Pabst M. J., Ackoby W. B.* Glutathione S-transferases. The first enzymatic step in mercapturic and formation // J. biol. Chem. 1974. Vol. 249. № 22. P. 7130–7139.

16. *Kurita T., Namiki H.* Apoptosis cell death induced by serum and its prevention by thiols // J. Cell Physiol. 1994. Vol. 161. P. 63–70.

17. *Sandstron D. A., Tebbey P. W., Van-Cleave S., Buttke T. M.* Lipid hydroperoxides induce apoptosis in T cells displaying a HIV-associated glutathione peroxidase deficience // J. biol. Chem. 1994. Vol. 269. P. 798–801.

18. *Virchow R.* Cellular pathology as based upon physiological histology. Ed. 2. New York, 1971. P. 356–382.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 2. P. 276–285

N. V. Alishev[1], V. N. Tsygan[2], B. A. Drabkin[1], V. Ja. Apchel[2], N. A. Nikolayeva[1], A. V. Tarumov[1], A. D. Fesun[2], V. M. Fedoseyev[2]

PSYCHOEMOTIONAL STRESS AND SOMATIC DISEASES IN VETERANS OF SPECIAL RISK UNITS

[1] Scientific-medical Center of the Committee for veterans of special risk subdivisions in Russia, 10 ul. Krasina, St. Petersburg 195030; e-mail: nlc2006@yandex.ru; [2] Russian Military Medical Academy, 6 ul. Acad. Lebedeva, St. Petersburg 194044

Participants of nuclear-powered submarine accident liquidation and special risk units' veterans participating in surface nuclear weapon tests as well as in liquidation of their consequences have been examined. It has been established that functional state of this category of people is difficult to interpret only in the context of radioactive irradiation effect or injuring stress factor exposure. This state is determined by a complex of psychotraumatic factors tending to become aggravated and characterizing by their individual significance and absolute or relative insolvability. In most representatives of this category the disease is manifested by psychopathologic syndrome of neurotic disorders (low spirits, emotional lability, asthenia, anxiety) and somatic disturbances as dysfunction of the cardiovascular, respiratory, digestive and other systems. The results obtained provide the pathogenetic substantiation of efficient ways and methods for rehabilitation of the special risk units' veterans. The data prove the necessity of appropriate correction of cardiovascular disorders in practically healthy servicemen residing under conditions of psychoemotional tension.

Key words: *special risk units, participants of nuclear accident liquidation, psychoemotional stress, psychoemotional tension, somatic diseases, neurotic disorders, emotional lability, asthenia, anxiety*

© К. Сакс, Р. Урбан, 2008
УДК 362.6+613.98

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 2. P. 286–292

K. Saks[1], *R. Urban*[2]

ADAPTATION OF INTERRAI INSTRUMENTS FOR COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF PATIENTS WITH CARE NEEDS*

[1] University of Tartu, Department of Internal Medicine, 6 Puusepa, Tartu 51014, Estonia; e-mail: kai.saks@kliinikum.ee;
[2] Tartu School of Health Care, 9 Nooruse, Tartu 50411, Estonia; e-mail: reeturban@nooruse.ee

Comprehensive assessment of the patients' needs is a key factor in improving the quality of care and quality of life of care-dependent persons. InterRAI instruments are internationally the most widely used standardized tools for collecting and analyzing data of elderly, frail or disabled people. The implementation of interRAI instruments in a country should take into consideration the cultural context and be adjusted according to the local requirements. In this article we describe how interRAI instrument MDS-NH version 2,0 was adapted for Estonia and how the reliability of the instrument was controlled.

Key words: interRAI, comprehensive assessment, adaptation of assessment instrument

In recent years, it has become increasingly obvious that the comprehensive assessment of a patient's condition has a central role in improving the care planning, quality of care and quality of life of care-dependent persons [11, 21, 23, 26]. A valid and reliable assessment tool is essential to make adequate decisions and monitor the dynamics of the patients. For geriatric assessment a variety of different tools are used. Shorter versions as suggested by G. Jogerst [15] are valuable instruments for «busy clinicians» for the screening of problematic areas. Yet, for patients with long-term care needs these brief versions are not complete enough. The most widely used standardized tools for comprehensive assessment in elderly, frail and disabled patients belong to the set of interRAI instruments. These instruments are developed in collaboration with scientists and practitioners from more than 20 countries over more than 20 years [14]. The development of interRAI tools started with the concept of comprehensive geriatric assessment with the aim to insert all important domains into one standardized assessment instrument that could replace a big set of domain-specific tools. The structured comprehensive assessment instrument is needed to make sure that all relevant clinical domains are covered also by those assessors with less training working in the nursing and care fields. The effectiveness of the work can be illustrated by numerous studies confirming the high/moderate correlation of interRAI measures with many licensed domain-specific measurers [4, 16, 19, 22, 29]. Nevertheless there is no correspondence with some other measure like between MDS Depression Rating Scale and Geriatric Depression Scale [17]. In this case these two instruments measure different aspects of the depression syndrome.

The interRAI data collection instruments are called Minimum Data Set (MDS). Nowadays there are separate MDSs for long-term care facilities, home care, assisted living, palliative care, acute care, post-acute care, mental health, community mental health, persons with disabilities and intellectual disability. In 2005, interRAI commenced release an integrated suite of instruments that uses common items and scales across care domains in all instruments [14].

In addition to MDS, interRAI assessment system includes clinical assessment protocols (CAPs, RAPs), summary indicators, outcome measures and user manuals. Thus, the interRAI tools can be used not only for collecting data but they also guide care planning and monitoring the effectiveness [12] (see figure). Clinical protocols are akin to clinical treatment guidelines and lead clinical staff down a logical path by asking additional questions in preparation for recommending a treatment or more comprehensive testing.

The implementation of the interRAI tools for comprehensive assessment in healthcare and social care settings can improve the quality of care and patients' functioning as it has been shown by several studies. Improvement has been described in activities of daily living and social activity, reduced prevalence of ulcers and bedsores, decline in the prevalence of malnutrition, dehydration and daily chronic pain, and improvement in cognitive and mood disorders [5, 9, 24]. The positive effect was explained by improved care planning [1, 20]. With the implementation of the interRAI assessment more attention was paid to the variety of needs,

* The study was approved by the Ethical Committee of the Human Studies of the University of Tartu.

Use of interRAI tools in care planning process

not only medical but also social and psychological. In addition, implementation of interRAI tools improves considerably the quality of care documentation [8, 25], which in turn may have a positive effect on the continuity of care.

Besides the positive effect on individual care planning interRAI database is a valuable source for care managers on local, regional or national level for planning care services and monitoring quality of care [14]. The RAI case-mix classification (RUGIII/22) for classifying patients according to their resource utilization has, for example, considerably higher predictive value compared to the HILMO system used in Finland [2]. In Canada interRAI home care MDS was compared with another instrument SACPAT and interRAI tools were selected for adopting because they met better automated assessment needs [13].

In addition, the use of the RAI assessment methodology is also effective regarding the social economy while the use of expensive health and social care services (duration of acute hospital stay, frequency of rehospitalization and use of institutional long-term care) decreases [18].

However, the assessment instrument developed in a different cross-cultural setting might not correspond to local requirements. The implementation of interRAI instruments in different countries has shown that direct translation of the instrument is not suitable for one-to-one use in a certain cultural context. The major difference is in the interpretation of the questions and specific context of the instrument after the text has been translated into the local language. Therefore, the translated instrument must be adjusted according to the corresponding country and its validity and reliability must be evaluated [7].

The decision to implement the interRAI in Estonia was made by Estonian health and social care experts in 2002. Correct adaptation process needs the careful planning, following strict rules and reliability control. Although interRAI instruments have been translated into 17 languages up to now there is no comprehensive description of the process of adaptation available in a written form. The main goal of the present paper is to describe the adaptation process of an interRAI instrument. In addition, we shall discuss reliability problems with some MDS variables in Estonian version of MDS-NH 2.0.

Methods

In the present study, the Guillemin five-step translation-adaptation methodology was used [7]. This methodology consists of the following sections: translation the original instrument into the local language, back-translation to the original language, evaluation and analysis of all the translations by a commission of experts (language experts, translators, scientists, instrument adaptation/using persons), pre-final version pilot-testing in practice and reliability control. The experts did not consider the evaluation of MDS validity in single domains necessary as it was sufficiently proven in published scientific literature. Estonian long-term care experts using the panel discussion method qualitatively evaluated the validity of the adapted MDS-NH 2.0.

Translation the instrument and its validation by users. An independent translator translated the original instrument from English to Estonian. Four nursing specialists revised the initial translation and it was renewed by consensus. The linguistic and cross-cultural suitability of the first version of the Estonian MDS-NH 2.0 were evaluated and revised by an extended user group including 30 specialists of nursing and long-term care in different nursing hospitals in Estonia (physicians, nurses and social workers). During the first 5-hour seminar the interRAI assessment methodology and collecting MDS data was introduced to the extended user group. During a one-month period after the seminar, six Estonian nursing institutions participated in the pilot project of MDS-NH implementation. Altogether, 35 assessments (average 6 assessments per institution, 1–8 in each) were made during this period. All the institutions gave written opinions regarding the suitability of the MDS-NH in their institution, problems in data collection and suggestions for corrections.

Shortly after the pilot assessment completion, another seminar was conducted for the participants where all the opinions and amendment proposals were discussed. Second version of the Estonian MDS-NH was composed by consensus.

Next step was back-translation the Estonian version of the MDS-NH 2.0 into English that was done by an independent translator who had not seen the original English version of the instrument. The translation was compared to the original English version of the MDS-NH 2.0 by two Estonian specialists and by two representatives of the InterRAI organization. The comparison revealed several mismatches and the reasons for differences were analyzed. The differences were partially caused by the lack of the translator's know-how in specific terminology (the translator was a philologist) and therefore the corrections

had to be made to the back-translation rather than to the Estonian version of the instrument. But some principal mistakes were also discovered, which needed correction both in the Estonian version and in the back-translation of the instrument. The corrected version of the back-translation was approved both by Estonian and interRAI experts as well as independent translators.

By the end of the adaptation process consensus was achieved among long-term care specialists to implement RAI instruments in geriatric assessment [27].

Reliability evaluation. Two check-up methodologies were used for the reliability evaluation process: intra-rater reliability (test-retest) and inter-rater reliability (reliability of the assessment process).

Four geriatric teams (14 health care specialists) from different hospitals participated in the reliability evaluation process. Before the beginning of the reliability assessment all participants attended a training course (theory and practice, 40 hours). Forty patients/clients of nursing homes and nursing facilities were repeatedly assessed using the MDS. MDS-NH 2.0 consists of the following parts: socio-demographic information, prior customary routine, cognition, communication/hearing, vision, mood and behavior, psychosocial well-being, physical functioning and structural problems, bladder and bowel continence, disease diagnoses, health conditions, oral/nutritional status, dental status, skin condition, activity pursuit patterns, medications, special treatments and procedures, and discharge potential. The interval between two assessments was 3–4 days. The data were collected over a 3-month period in 2003–2004.

Twenty-four patients/clients were assessed by 12 different evaluators using the test-retest method. In every assessment 402 principal items were included. For the determination of the inter-rater reliability 20 subjects were assessed by two different evaluators. The assessment was conducted independently, i.e. the other assessor did not know the results of the first assessment.

The Cohen κ-coefficient was used for characterizing the concordance of every measured item with its repeated measurement. The concordance was considered good when the κ-value was >0,75; 0,6<κ<0,75 indicated moderate; 0,4<κ<0,6 weak and κ<0,4 poor concordance [6]. As the majority of the items studied were sequential or binary, the Kendall τ-coefficient was chosen for the additional concordance determination. The items in every group were divided according to the level of concordance into three groups: full concordance, where κ=τ=1; partial concordance, where 0⩽κ<1 and −1<τ<1; constant concordance, where all the responders gave similar answers in both inquiries. For data analysis, the SPSS program was used.

Results of the reliability study

Intra-rater reliability. The mean Cohen κ-coefficient was 0,945 indicating very high reliability of the instrument as a whole (tabl. 1). The majority of items showed good concordance (κ>0,75), only in nine items (2,2 %) the concordance coefficient did not ex-

Table 1

The reliability coefficients of item groups using the test-retest methodology (*n*=24)

Item group	Number of items in the group	Total concordance	Partial concordance 0,75<ϰ<1	ϰ<0,75	Constant in concordance	ϰ-mean
A. Personal data and basic information	21	6	12	0	3	0,98
B. Cognition	15	5	9	0	1	0,91
C. Communication and hearing	13	2	4	0	7	0,88
D. Vision	7	2	2	0	3	0,97
E. Mood and behavior	29	16	11	1	1	0,89
F. Psychosocial well-being	16	8	7	1	0	0,89
G. Physical functioning	51	29	19	1	2	0,95
H. Continence	16	9	2	1	4	0,97
I. Disease diagnoses	57	23	2	4	28	0,95
J. Health conditions	33	15	6	1	11	0,90
K. Oral/nutritional status	18	8	1	0	9	0,99
L. Oral/dental status	6	6	0	0	0	1
M. Skin	29	20	2	0	6	0,96
N. Activity pursuit patterns	22	10	9	0	3	0,88
O. Medications	8	7	0	0	1	1
P. Special care and procedures	53	23	3	0	27	0,10
Q. Discharge potential and overall status	8	3	5	0	0	0,95
Total	**402**	**192**	**94**	**9**	**107**	**0,95**

ceed 0,75. Items with moderate or weak concordance were detected in six groups: 4 items in the group of diagnoses, 1 item in the mood and behavioral peculiarity group, 1 item in the health condition, 1 item in the daily activity function, 1 item in the psychosocial well-being and 1 item in the incontinence group. Poor concordance (κ<0,4) was not detected.

Inter-rater reliability. The mean concordance coefficient value κ was 0,76, which indicates good concordance (tabl. 2). Moderate/weak concordance (κ=0,4–0,75) was found in 74 items (18,4 %), poor concordance (κ<0,4) in 20 items (4,9 %). The items with poor concordance were found in the mood and behavior, psychosocial well being, physical functioning, health conditions, oral/nutritional status, oral/dental status, activity pursuit patterns, special care and procedures, discharge potential and assessment information groups (tabl. 3).

Discussion

As expected, the subject's reassessment results from the same assessor had higher concordance compared to the results of different assessors. Similar results have also been reported from the reliability studies assessing other instruments. Exclusively in all the item groups, the mean reliability coefficient of a single assessor was very high (between 0,88 and 1). In the case of the analysis of single items with moderate/weak concordance one of the reasons could be related to the study methodology, which allows an interval of 3 to 4 days between repeated assessments. During that period some changes may occur in patient's status. In the reliability evaluation of the original English version of the instrument weak test-retest reliability coefficients were detected in the following domains: mood disorders, conditions with delirium, activity pursuit patterns, health conditions and oral/dental status. The instrument's creators also considered the objective change in the condition of the assessed subject during the assessment period as a factor influencing reliability. The communication ability and ability to express his or her needs can change over time, especially in patients with cognitive function disorders [10]. Another source of reliability problems could be that the assessors did not follow the exact rules for assessment period indicated in the instrument, e.g. recorded the condition of the patient over the previous few days instead of 30 or 14 days. For example, the item Ej (bad mood in the morning) must be evaluated as a mean situation over the previous 30 days, Hd (constipation) over the previous 14 days, Fc (dissatisfaction with other patients) and G8d (difference in the performance of activities of daily living in the morning and in the evening) over the

Table 2

The reliability coefficients of item groups using inter-rater methodology (*n*=20)

Item group	Number of items in the group	Total concordance	Partial concordance 0,75<κ<1	κ<0,75	Constant in concordance	κ-mean
A. Personal data and basic information	21	2	2	3	14	0,84
B. Cognition	15	1	8	5	1	0,76
C. Communication and hearing	13	0	2	3	8	0,71
D. Vision	7	3	1	0	3	0,98
E. Mood and behavior	29	2	7	10	10	0,70
F. Psychosocial well-being	16	4	5	5	2	0,71
G. Physical functioning	51	2	27	17	5	0,66
H. Continence	16	2	6	1	7	0,77
I. Disease diagnoses	57	16	5	2	34	0,88
J. Health conditions	33	8	5	7	13	0,84
K. Oral/nutritional status	20	3	2	4	11	0,62
L. Oral/dental status	6	0	2	2	2	0,54
M. Skin	29	7	2	8	12	0,82
N. Activity pursuit patterns	22	4	6	11	1	0,66
O. Medications	8	5	2	0	1	0,96
P. Special care and procedures	53	6	6	11	30	0,79
Q. Discharge potential and overall status	7	2	0	5	0	0,66
Total	**403**	**67**	**88**	**94**	**154**	**0,76**

Table 3

Items with poor concordance using inter-rater methodology (*n*=20)

Item group	Items with poor concordance(ϰ<0,4)	ϰ-coefficient
A. Personal data and basic information	Reason for assessment: a. First assessment	0,06
E. Mood and behavior	Depression, agitation and sadness features: l. Sad, pained or worried facial expressions	0,22
F. Psychosocial well-being	Initiative and involvement: d. Establishes own goals	0,205
G. Physical functioning	ADL performance: f. Locomotion off-unit	
	A. Self-performance	0,08
	B. Support	0,08
	Functional limitation in range of motion:	
	a. Neck	
	A. Limitation in range of motion	0,08
	B. Loss of voluntary movement	0,08
J. Health conditions	Problem conditions: h. Fever	0,11
K. Oral/nutritional status	Weight change:	
	a. Weight loss	0,32
	Nutritional problems	0,05
L. Oral/dental status	Oral status and disease prevention: d. Broken, loose or carious teeth	0,13
N. Activity pursuit patterns	Preferred activity settings:	
	c. Inside an institution/off unit	–0,06
	General activity preferences:	
	d. Music	0,28
	Prefers change in daily routine:	
	a. Type of activities in which resident is currently involved	0,31
	b. Extent of resident involvement in activities	0,35
P. Special care and procedures	Recreation therapy: e. Physical therapy	0,33
	g. Dressing	0,39
	h. Eating	0,40
	j. Communication	0,28
R. Assessment information	Participation in assessment: c. Significant other	0,37

previous 7 days. In case of the first two items, the dynamics over the previous 3—4 days could not possibly influence the result of the reassessment and the difference could be caused by the excessive concentration on the events that occurred over the previous few days. In case of the last two items where the assessed period is 7 days, the difference in assessment results can really indicate a change in the subject's condition. Moderate/poor concordance between some medical diagnoses could indicate that assessors evaluated the influence of diseases on the subject's general status differently on different days, as, according to the guidelines, only these diagnoses that affects patient's status, require treatment or symptom management must be recorded, not all the diagnoses in the subject's medical files.

The mean inter-rater reliability coefficient κ=0,76 is comparable with the reliability of adapted instruments in other countries: Denmark 0,72, Iceland 0,64, Italy 0,77, Japan 0,52, Sweden 0,60, Switzerland 0,88, and the USA 0,71 [28]. Items with poor concordance belonged to different items groups. In our study the poorest reliability concordance (κ=0,54) was surprisingly found between oral and dental condition items. One of the possible reasons for such finding can be the fact that little attention has been paid to this issue in Estonian long-term care until now and practitioners do not have enough experience of assessment in this field. The experience of other researchers also indicates that the use of RAI assessment instruments enables the detection of oral problems that could be unnoticed during

routine clinical assessment of long-term care patients [3]. Oral status assessment has had low reliability also in some other studies with the original instrument [9].

Some years ago, the large field reliability trial of the MDS was conducted in the USA. Results reveal that over 85% of MDS data elements manifest adequate inter-rater reliability (κ>0,6) and those below that threshold were very low prevalence binary indicators showing high levels of agreement. The items that have low reliability in all the adapted instruments in different countries indicate the low reliability of those items in the original instrument, not the differences due to cross-cultural adaptation [28].

In Estonian adapted version we had still more items with weak or poor concordance (altogether 20). The problems possibly originate from different sources. Some of the items with poor concordance include the aspects of psycho-emotional status and social activities that presume significant interpretation skills from the assessor and which up to now have unfortunately not been the target of routine assessments in Estonia. The staff of long-term care facilities has received very limited training in this field. The poor concordance of the «fever» and «weight loss» items indicates that probably objective information about these vital signs is hard to obtain and the assessors have used different sources of information (asked from person or personnel or looked in the documentation). Unfortunately, the documentation of long-term care patients is often poor in Estonia. Other items with poor concordance (reason for assessment, moving outside of the department, neck movement, carious teeth, nursing rehabilitation and other persons participating in the assessment process) indicate that the instructions given during the training course and written in the instrument can be interpreted in different ways. For example, there are no assessment standards for MDS in Estonia at the moment (defining the assessment basis), the patients rarely move outside the departments and thus some assessors could have evaluated not the real move but the potential to move. During future training courses more attention must be paid to features with poor concordance in retesting.

And finally, the inter-rater differences can partially be a result of different professions (physicians, nurses) of the assessors, but this aspect was not analyzed during the given study.

Conclusions

The adapted Estonian instrument RAI-NH 2.0 is reliable for the comprehensive assessment of long-term care patients. Strict following the methodology of adaptation was valuable not only for creating a reliable Estonian version of the instrument but also because a consensus was reached between nursing and social care specialists for using RAI instruments in long-term care in Estonia. In addition, reliability control of the adapted instrument revealed some weaknesses in the training of the personnel that should be addressed during future training courses.

References

1. *Achterberg W. P., Van Campen C., Magriet A. P.* et al. Effects of the resident assessment instrument on the care process and health outcomes in nursing homes. A review of the literature // Scand. J. Rehab. Med. 1999. Vol. 31. P. 131–137.

2. *Bjorkgren M. A., Fries B. E., Hakkinen U., Brommels M.* Case-mix adjustment and efficiency measurement // Scand. J. Public Health. 2004. Vol. 32. P. 464–471.

3. *Ettinger R. L., O'Toole C., Warren J.* et al. Nursing directors' perceptions of the dental components of the Minimum Data Set (MDS) in nursing homes // Spec. Care Dentist. 2000. Vol. 20. P. 23–27.

4. *Frederiksen K., Tariot P., De Jonghe E.* Minimum Data Set Plus (MDS+) scores compared with scores from five rating scales // J.A.G.S. 1996. Vol. 44. P. 305–309.

5. *Fries B. E., Hawes C., Morris J. N.* et al. Effect of the National Resident Assessment Instrument on selected health conditions and problems // J.A.G.S. 1997. Vol. 45. P. 994–1001.

6. *Graziano A. M., Raulin M. L.* Research Methods: A Process of Inquiry. 5th ed. Pearson Education Group Inc., USA. 2004.

7. *Guillemin F., Bombardier C., Beaton D.* Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: Literature review and proposed guideline // J. clin. Epid. 1993. Vol. 46. P. 1417–1432.

8. *Hansebo G., Kihlgren M., Ljunggren G., Winblad B.* Staff views on the Resident Assessment Instrument, RAI/MDS, in nursing homes, and the use of the Cognitive Performance Scale, CPS, in different levels of care in Stockholm, Sweden // J. Adv. Nurs. 1998. Vol. 28. P. 642–653.

9. *Hawes C., Morris J. N., Phillips C. D.* et al. Reliability Estimates for the Minimum Data Set for Nursing Home Resident Assessment and Care Screening (MDS) // Gerontologist. 1995. Vol. 35. P. 172–178.

10. *Hawes C., Morris J. N., Phillips C. D.* et al. Development of the nursing home Resident Assessment Instrument in the USA // Age Aging. 1997. Vol. 26. P. 19–25.

11. *Ikegami N.* Functional assessment and its pace in health care // N.E.J.M. 1995. Vol. 332. P. 598–599.

12. *Ikegami N.* Using residential assessment instrument — minimum data set care planning instruments in community and institutional care: Introduction by Chair // Geriatrics and Geront. Int. 2004. Vol. 4. P. S271–S273.

13. *Information System Pilot* for Home Care in Winnipeg — Screening, Assessment and Care Planning Automated Tool (SACPAT) and InterRAI Minimum Data Set (MDS) (MB121). http://www2.itssti.hc-sc.gc.ca. Accessed August 28, 2007.

14. *InterRAI* http://www.interrai.org. Accessed August 28, 2007.

15. *Jogerst G. J.* Geriatric assessment is not just for geriatricians // Adv. Geront. 2006. Vol. 19. P. 120–128.

16. *Jorgensen L. M., Kholy K.* RAI — an international system for assessment of nursing home residents // Ugeskrift for Laeger. 1997. Vol. 159. P. 6371–6376.

17. *Koehler M., Rabinowitz T., Hirdes J.* et al. Measuring depression in nursing home residents with the MDS and GDS: an observational psychometric study // M.B.C. Geriatrics. 2005. Vol. 5. P. 1.

18. Landi F., Gambassi G., Pola R. et al. Impact of integrated home care services on hospital use // J.A.G.S. 1999. Vol. 47. P. 1430–1434.

19. Lawton M. P., Casten R., Parmelee P.A. et al. Psychometric characteristics of the Minimum Data Set II: Validity // J.A.G.S. 1998. Vol. 46. P. 736–744.

20. Leung A. C., Liu C. P., Tsui L. L. et al. The use of the Minimum Data Set: home care in a case management project in Hong Kong // Care Manag. J. 2001. Vol. 3. P. 8–13.

21. Masuda Y., Kuzuya M., Uemura K. et al. The effect of the public long-term care insurance plan on care management and care planning in Japanese Geriatric Hospitals // Arch. Geront. Geriatr. 2001. Vol. 32. P. 167–177.

22. Mor V. A comprehensive clinical assessment tool to inform policy and practice: applications of the Minimum Data Set // Med. Care. 2004. Vol. 42III. P. 50–59.

23. Nikolaus T., Specht-Leible N., Bach M. et al. A randomised trial of comprehensive geriatric assessment and home intervention in the care of hospitalised patients // Age Aging. 1999. Vol. 28. P. 543–550.

24. Phillips C. D., Morris J. N., Hawes C. et al. Association of the Resident Assessment Instrument (RAI) with changes in function, cognition, and psychosocial status // J.A.G.S. 1997. Vol. 45. P. 986–993.

25. Rantz M. J., Popejov L., Zwygart-Stauffacher M. et al. Minimum Data Set and Resident Assessment Instrument. Can using standardised assessment improve clinical practice and outcomes of care? // J. Geront. Nurs. 1999. Vol. 25. P. 35–43.

26. Rosswurm M. A., Lanham D. M. Discharge planning for elderly patients // J. Geront. Nurs. 1998. Vol. 24. P. 14–21.

27. Saks K. Geriatric assessment // Lege Artis. 2004. Vol. 27. P. 15–17 (in Estonian).

28. Sgadari A., Morris J. N., Fries B. E. et al. Efforts to establish the reliability of the Resident Assessment Instrument // Age Aging. 1997. Vol. 26. P. 27–30.

29. Snowden M., McCormick W., Russo J. et al. Validity and responsiveness of the Minimum Data Set // J.A.G.S. 1999. Vol. 47. P. 1000–1004.

Успехи геронтол. 2008. Т. 21.№ 2. С. 286–292

К. Сакс[1], Р. Урбан[2]

АДАПТАЦИЯ ИНСТРУМЕНТОВ INTERRAI К ВСЕСТОРОННЕЙ ОЦЕНКЕ ПАЦИЕНТОВ, НУЖДАЮЩИХСЯ В УХОДЕ

[1] Тартуский университет, факультет внутренней медицины, 6 Пуусепа, Тарту 51014, Эстония;
e-mail: kai.saks@kliinikum.ee; [2] Тартуская школа по уходу за больными, 9 Ноорусе, Тарту 50411, Эстония;
e-mail: reeturban@nooruse.ee

Всесторонняя оценка потребностей пациентов является ключевым фактором для улучшения качества ухода и качества жизни людей, зависящих от посторонних. Инструменты interRAI являются самыми распространенными в разных странах стандартными методами для сбора и анализа данных о пожилых, немощных и инвалидах. При введении в использование инструментов interRAI в определенной стране необходимо считаться с культурой этой страны и ориентироваться на местные требования. В этой статье мы описываем, как interRAI MDS.NH версия 2.0 была адаптирована для Эстонии и как была проверена достоверность этого инструмента.

***Ключевые слова**: inter*RAI*, всесторонняя оценка состояния пациента, адаптация инструмента оценки*

© Коллектив авторов, 2008
УДК 613.98

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 2. P. 293–297

B. Popović[1], A. Kalašić[2], D. Milošević[3], P. Erceg[3], N. Despotović[3], M. Davidović[3]

PSYCHO-SOCIAL MODEL OF DEPRESSION WITHIN THE ELDERLY POPULATION IN THE INSTITUTIONAL AND NON-INSTITUTIONAL LIFE CONDITIONS

[1] Nursing College, Zemun, Serbia; e-mail: byanka@ptt.yu; [2] City Institute for Gerontology, Belgrade, Serbia; [3] Clinical Centre Zvezdara, Centre for Geriatrics, Belgrade, Serbia

The aged people are often in need of other people's help available at their home or in institutions for long term care. On the other hand depression is one of the most prevalent psychiatric disorders and a common cause of disability in the elderly.

The study included *N*=100 participants. Subjects are individuals in the age of 65 or more, 39 men and 61 women. Fifty subjects have been accommodated in the Elderly Centres (homes for retirees), and fifty have been using gerontology centre services at their homes.

Depression, functional capability, psychosomatic disorders and subjective estimate of health have been investigated. It has occurred that depression in general was more present among the subjects who lived in the institutional life conditions, namely that depression major (major, regarding severity of the disease) is more frequently present in this group. Depression minor is more frequent among those subjects who live in the non-institutional conditions. Psychosomatic disorders, decreased functional capability and lack of contacts outside homes are in larger correlation to depression among subjects living in the non-institutional life conditions. Depression and subjective health estimate are highly correlated in both groups. Depression is more widely present among women and subjects with higher education levels.

Key words: age, depression, psychosomatic disturbances, functional capability, care for the elderly

Depressive, cognitive and anxiety disorders are very common in different institutions for the elderly [1, 3, 12].

Depression, one of the most prevalent psychiatric disorders is a common cause of disability in the elderly. It reduces quality of life and poses significant clinical and public health problems. Several epidemiological studies have been reported to show the prevalence, incidence, risk factors and course of depression among older people [4, 9]. Rates of clinical depression in community samples of older adults range between 1—16 % [2, 8, 13]. Some authors suggested a disease to be recognized on the level of symptom, i. e. small percentage of the elderly meet criteria for certain diseases, majority with presence of some important symptom is placed somewhere between those without symptoms and the sick ones [10, 14].

The aged people are often in need of other people's help. Some of them, living in the non-institutional conditions have, in terms of time, limited assistance during the day, provided by a gerontology centre at their homes. Part of the elderly population lives in the institutional conditions, in Homes for retirees. It is interesting to compare the level of depression in both groups of subjects, correlate depression with demographic and social characteristics with subjective estimate of health and functional capability, and in that way define psycho-social model of depression within the aged living in the institutional and non-institutional life conditions. From the previous literature data [2, 8, 13] sleeping disorders are highly ranked on the scale of coincidence of depression symptoms for the adults older than 65, while the feelings of sadness and depressive mood are significantly lower ranked among tested patterns of the populations. In our research, all these symptoms are in positive correlation with depression. In the research conducted by the Spanish authors [5] who analyzed types of depression, medical causes and determing factors, and depression therapy in elderly nursing homes, out of 116 patients, 34,6 % suffered from depression «major», 32,2 % from distimia, 18,8 % from behaviour disorder, 16,2 % from mood disorder caused by bad somatic condition. The most frequent determing factor was bad somatic condition (48 %). Female subjects had depression «major» and distimia more often. Researches done by other authors also show statistically significant correlation between depression and gender and psycho-somatic problems, while depression «major» was more frequent among subjects who lived in the institutional than those living in the non-institutional life conditions [2, 8, 13].

The aim of the research. 1. To determine estimate prevalence and level of depression (using Hamilton's scale of depression) [7] among subjects living in the institutional conditions and among those who live in the non-institutional conditions.

2. To correlate presence of depression with demographic and social characteristics of the subjects.

3. To recognize the impact of depression on subjective health estimate and functional capability of the subjects.

4. To determine presence and level of psychosomatic disorders according to subjective judgements of the subjects — the aged persons in the institutional and non-institutional life conditions through standardized and modified questionnaire of the World Health Organization and the Institute for Gerontology Belgrade.

5. To recognize the model of nurse engagement in taking care of medical and psycho-social problems of the aged in the institutional and non-institutional life conditions.

Materials and metods

The study included N=100 participants, both sexes, older than 65.

Hamilton's scale of depression was used to quantify level of depression [7].

Testing included 50 subjects living in the institutional conditions in the Home for retirees Bežanijska kosa — 19 men and 31 women, and 50 subjects living in the non-institutional conditions, beneficiaries of home care provided by the Gerontology Centre Belgrade — 20 men and 30 women. «Face to face» interviews were applied.

Variable parameters were: level of depression, subjective estimate of health, functional capability and presence of psycho-somatic disorders, and invariable: mode of care (institutional and non-institutional) and demographic characteristics (gender, age, marital status, education level, field of occupation, source of income, who they live with, housing status). As an example, we present here the answers to one of the questions from the large questionnaire used in the study (table).

Level of depression was measured by Hamilton's scale of depression [7], and the other parameters through answers to questions from the questionnaire, which has been standardized in WHO and the Institute for Gerontology. Major depression was identified by the Mini International Neuropsychiatric Interview.

Statistical significance of data was determined by χ^2 criterion and Student's t-tests.

Results

Participants according to age and sex. The average age of the subjects was 75,1. In average, men were 76,42 and women 74,21 years old. Average age for men who lived in the non-institutional conditions was 78,95 years, and for those living in the conditions of institutional accommodation 73,89 years. Average age of women living in the non-institutional conditions was 74,4 years, and in conditions of the institutional accommodation 74,03 years. In terms of age, differences between the groups are not statistically significant.

Marital status. Regarding marital status, 74 % of investigated persons receiving home care are alone (single). Divorced subjects are more often institutionally taken care of (88,5 % of all divorced subjects). Widowers and widows are slightly less taken care of in Homes for Retirees (45,5 %) than in the home care conditions (54,5 % of all widowers and widows). Statistical significance of the differences supports finding that the marriage status is an important factor in deciding on the mode of taking care of the aged. It can be concluded that of all categories of the marriage status, the largest number of those living in the institutional conditions are divorced.

Education and occupation. In both groups prevail subjects with secondary education, then with university degree, then completed elementary school, while the number of subjects with uncompleted elementary school is the lowest. Since such educational structure is not within the general population of Serbia, we may conclude that, for some reason, less educated categories very rarely use possibilities of the external assis-

Who is nursing you when you are sick?

Question	Group A, %		Group B, %		*p*
	Yes	No	Yes	No	
Nobody–alone	0	100	0	100	>0,05
Husband–Wife	22	78	0	100	<0,01
Children and relatives who live with me	16	84	0	100	<0,01
Other members whom you share the household with	4	96	0	100	>0,05
Children not residing with you and other relatives	68	32	26	74	<0,01
Neighbours and friends	56	44	72	28	>0,05
Activists of humanitarian organizations	6	94	10	90	>0,05
Professional services	100	0	98	2	>0,05
It was not needed	0	100	4	96	>0,05

tance during the old age — either due to ignorance of those possibilities and/or procedure required for provision of such assistance, either due to old-fashioned and patriarchal attitudes, which consider seeking for assistance out of family to be shameful, or due to some unknown reasons. Occupation of the largest number of subjects was intellectual work, then manual work, while the smallest number was engaged in farming. Subjects' occupations are not in line with frequency of occupations within the general population. We could assume that farmers more often remain in the rural areas, in accordance with the old-fashioned attitudes and habits.

Sources of income. The source of income for majority of the subjects, almost three quarters, from both groups (difference between the groups is not statistically significant) is pension, that is in line with their age.

Accommodation. All subjects from Home for Retirees are in the institutional accommodation. Every second beneficiary of home care lives alone, 40 % live with the close relative, and 10 % with expanded family members in the household, therefore the differences are statistically significant. All subjects, from both groups are provided for in terms of housing.

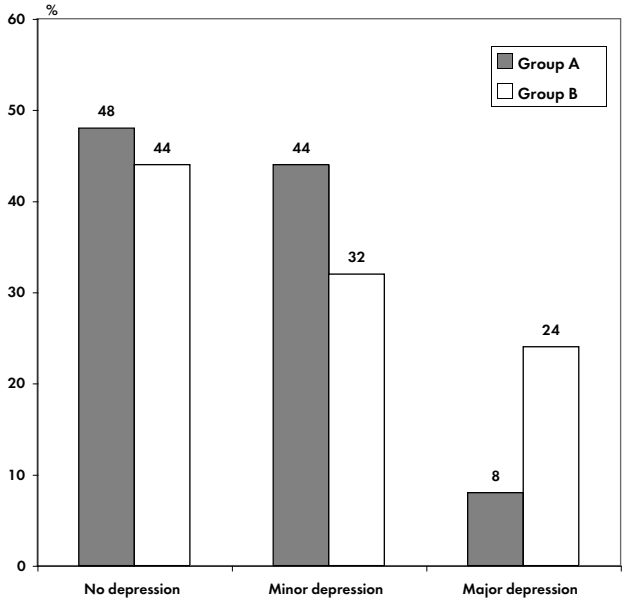
Subjective judgment of health. As far as subjective judgement of health concerns, none of the groups (differences are not statistically significant) estimated their health to be «good». A small number of subjects perceives their health as «rather good» — 4 % in each group. According to their own judgement, 8 % of subjects in home care and 6 % in the institutional accommodation has the «average» health. It is «rather bad» among 74 % of home care beneficiaries and 60 % of those in the institutional accommodation. 14 % of subjects with home care and 30 % living in the institutional conditions estimate their health as «bad». Based on the above, we can conclude that great majority of subjects from both groups (89 %) estimates their health as «rather bad» and «bad». Subjective judgement of health presents an important component of individuals' health condition, which further means that global health of the aged people included in this research was unsatisfactory, and this correlates to the statements of 82 % of subjects with home care and 78 % of those in the institutional accommodation that they suffered from three or more chronic illnesses which disturbed their daily life.

Subjective disturbances. Subjects from both groups listed the following subjective disturbances that were frequent in the past two weeks: weak appetite, difficulties in falling asleep, bad mood for work and lack of energy, fatigue and sense of weakness, apathy, constipation, changes in the body weight. Statistically significant differences between the groups appear in frequency of stomach disturbances and sense of apathy — these disturbances were more frequent among subjects who live in the institutional life conditions; higher level of depression has been detected in this group.

Physical ability and functional independence. Regarding physical activities and ability to take care of themselves, significant majority from both groups could hardly or not at all perform the following activities: going out, independent motion in the apartment, use of stairs, walk for at least 400 m, carrying 5 kg heavy weight for 100 m, self-use of the toilet, ability to wash and bath themselves, to dress and undress, to go to bed and get up, to prepare (cook) food, to cut feet nails, to perform easy home works, to conduct the hard home works. Both groups made better results in self-consuming food: 2 % of subject who lived in the non-institutional life conditions could take food with the additional assistance; all the others could feed themselves, with a certain level of difficulties. Statistically significant differences occurred in conducting the following activities: ability to move in the apartment without assistance (lower ability was among subjects in the institutional conditions) and ability to dress and undress by themselves (the ability was lower among subjects from the non-institutional life conditions).

Mental status. During the research, 60 % of subjects living in the non-institutional and 46 % living in the institutional conditions gave the impression to be mentally preserved, 40 % of non-institutionally and 54 % of institutionally accommodated to be depressive and/or tearful, and here we did not find statistically significant differences among the groups. Increased level of unnecessary suspicions during the research showed only 8 % of subjects living in the non-institutional life conditions, and passive and indifferent behaviour 2 % of subjects from the same group, which could be discussed as shame and distrust towards the faces unfamiliar to the subjects who live in the home conditions. None of groups showed bizarre nor inappropriate behaviour towards thinking or action. On Hamilton's scale of depression an average score for male subjects who live in the institutional conditions is 10,73, and for those in the non-institutional conditions 8. Average score for women is 11,42 in the institutional and 10,73 in the non-institutional conditions. This further means that 44 % of institutionally accommodated and 48 % of subjects who live in the non-institutional conditions are not depressed (figure).

Non-psychotic depression is more common among non-institutionally accommodated subjects (44 %)



Hamilton's scale of depression

than among institutionally accommodated (32 %), while the severe depressive episode is more common among subjects who live in the institutional life conditions (24 %) than among those from the non-institutional life conditions (8 %). These differences are statistically significant ($\rho<0,05$) and we can say for sure that depression is more common among subjects who live in the institutional life conditions, as well as that depression among this group is more severe (severe depressive episode).

Discussion

Multi-morbidity among aged people who have more than one and up to five chronic illnesses has been also confirmed in the other researches [5], outlines the connection between bad mood and weak health condition.

Statistical significance of the gender differences in the view of depression ($\rho<0,01$) confirms that depression is more common among women. Other researchers came to the same conclusion [10, 11] found out that «depression major» is the most common type of depression in Homes for the aged; women suffer from «depression major» more often than men. Correlation between the educational level of the subjects and depression (in the institutional conditions $\rho<0,01$, in non-institutional $\rho<0,05$), in sense that more educated subjects more often suffer from depression, we explain through higher frustration level of these subjects, as they have a greater number of non-material needs that cannot be met in conditions of limited functional abilities and partial social isolation. Results also show high connection between depression and functional ability of subjects and subjective disturbances, as well as connection between depression and subjective health estimate. Connection between depression and functional ability, as well as between depression and subjective disturbances (sleeping disorder, sense of sadness) has been also proved by some authors [6]. In the stydy [5] author also confirmed that somatic illness is usually connected with depression.

Results of this research are in line with the starting assumptions; they have been also confirmed in researches conducted by other authors in the segments in which such researches exist: correlation of demographic characteristics and social factors with depression, frequency of depression among aged living in different life conditions (it is more frequent among persons who live in the institutional life conditions), presence of multi-morbidity among the aged, impact of the social isolation on depression among the aged, connection between depression and subjective health estimate.

We can conclude that the difference between sexes is the consequence of interaction of biological factors, social influence and personal preferences, and these same factors influence heterogeneity of etiology and various forms of depression at old age.

Conclusion

Depression is significantly more present among the aged who live in the conditions of institutional accommodation than among the aged who live in the non-institutional conditions.

Non-psychotic depression is more frequent in the non-institutional conditions; severe depression episode is more frequent among subjects who live in the institutional conditions.

Absence of depression showed 48 % of the non-institutionally accommodated and 44 % of the institutionally accommodated subjects. Non-psychotic depression has been detected among 44 % of subjects who lived in the home conditions and among 32 % of those institutionally accommodated. Severe depression episode was registered among 8 % of subjects in the non-institutional conditions and 24 % of the institutionally accommodated subjects.

From all examined demographic characteristics, only the following correlate to depression: gender and educational level of subjects. In both examined groups gender is in significantly high correlation with depression ($\rho<0,01$); women appeared to be more depressive than men.

Depression significantly high ($\rho<0,01$) correlates to the educational level among institutionally accommodated subjects, and it is in significant correlation ($\rho<0,05$) among subjects who live in the non-institutional conditions.

Statistical significance of the correlation between depression and subjective health estimate ($\rho<0,01$) is very high among subjects from both groups. Majority of subjects estimate their health as «bad» and «very bad».

Correlation between depression and functional ability of subjects is statistically significant ($\rho<0,05$).

According to the subjective judgement, subjects from both non-institutionally and institutionally accommodated groups of the aged do have psycho-somatic disorders.

In both groups there is a high correlation ($\rho<0,01$) between depression and the following psycho-somatic disorders: stomach pains and disturbances, nightmares, bad mood for work, fatigue and feeling of incapability, feeling of apathy.

Only within the group of subjects who live in the non-institutional conditions correlations between depression and the following psycho-somatic disturbances are highly reliable ($\rho<0,01$): difficulties in falling asleep and constipation.

Putting into effect standardized nursing interventions from the field of health care (prevention of the physical and psycho-social decompensation, care, cooperation with health and social institutions, health-educational work) within the team work, will lead to alleviation of depression, improvement of functional capability and reduction of psycho-somatic disorders.

References

1. *Alcala V., Camacho M., Giner J.* Affect and depression in the elderly // Psicothema. 2007. Vol. 19(1). P. 49–56.

2. *Chong M. Y.* et al. Community study of depression in old in Taiwan. Prevalence, life events and socio-demographic correlates // Brit. J. Psychiatr. 2001. Vol. 178. P. 29–35.

3. *Davidovic M., Erceg P., Despotovic N., Milosevic D. P.* Recoverable cognitive dysfunction in older persons // J. gen. Int. Med. 2007. Vol. 22(7). P. 1061.

4. *Friedman B., Conwell Y., Delavan R. L.* Correlates of late-life major depression: a comparison of urban and rural primary care patients. // Amer. J. Geriatr. Psychiatr. 2007. Vol. 15(1). P. 28–41.

5. *Gregorio G. P., Alonso P., Sanchez-Guevara A., Osuna C.* Depression in nursing homes. In: Abstracts 17th World Congress of the International Association of Gerontology. Vancouver, Canada, Juli 1–6, 2001 // Gerontology. Vol. 47. Supl. 1. P. 573.

6. *Ichimimiya A., Igata R., Ogomori K., Igata T.* The relationship between sleep disturbance and morale in Japanese elderly people // Int. Psychogeriatrics. 2005. Vol. 17(3). P. 443–449.

7. *Korner A., Lauritzen L., Abelskov K.* et al. Rating scales for depression in the elderly: external and internal validity // J. clin. Psychiatry. 2007. Vol. 68(3). P. 384–389.

8. *Kulaksioglu I. B., Gurvit H., Polat A.* et al. Unrecognized depression in community-dwelling elderly persons in Istambul // Int. Psychogeriatrics. 2005. Vol. 17(2). P. 303–312.

9. *Kumar A., Lavretsky H.* Clinically Significant Non-Major Depression in the Elderly: Clinical Impact Versus Diagnostic Uncertainty // Clin. Geriatrics. 2001. Vol. 9(11). P. 13–15.

10. *Milićević-Kalašić A.* Early detection and follow up of psychological disorders in the elderly at home treatment and care // Gerontology (Journal of Serbian Gerontolical Society). 1993. Vol. 21(2). P. 276–286.

11. *Milićević-Kalašić A.* Neuropsychiatric Disorders in the Elderly in Home Treatment and Care. [Doctoral dissertation] School of Medicine, Belgrade 2003.

12. *Milošević D. P., Kostić S., Potić B.* et al. Is there such thing as «reversible dementia» (RD)? // Arch. Geront. Geriatr. 2007. Vol. 44 (Suppl. 1). P. 271–278.

13. *Steffens D. C.* et al. Prevalence of depression and its treatment in an elderly population. The Cache Country Study // Arch. gen. Psychiat. 2000. Vol. 57. P. 601–607.

14. *Urbina Torija J. R., Flores Mayor J. M., Garcia Salazar M. P.* et al. Depressive symptoms in the elderly. Prevalence and associated factors // Gac. Sanit. 2007. Vol. 21 (1). P. 37–42.

Успехи геронтол. 2008. Т. 21.№ 2. С. 293–297

Б. Попович[1], А. Калашич[2], Д. Милошевич[3], П. Эрчег[3], Н. Деспотович[3], М. Давидович[3]

ПСИХОСОЦИАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ДЕПРЕССИИ ПОЖИЛЫХ, ПРОЖИВАЮЩИХ В УЧРЕЖДЕНИЯХ ИЛИ В ДОМАШНИХ УСЛОВИЯХ

[1] Училище медицинских сестер, Земун, Сербия; e-mail: byanka@ptt.yu; [2] Городской институт геронтологии, Белград, Сербия; [3] Клинический центр «Звездара», Гериатрический центр, Белград, Сербия

Пожилые люди часто нуждаются в помощи других людей, которую они получают дома или в учреждениях долговременного ухода. С другой стороны, одним из распространенных нарушений и частой причиной инвалидности является депрессия. Исследование было проведено на 100 участниках в возрасте 65 лет и старше (39 мужчин и 61 женщина). 50 человек проживали в домах престарелых, а другие 50 пользовались услугами геронтологических центров на дому. Изучены степень депрессии, способность к самообслуживанию, психосоматические нарушения и субъективная оценка здоровья. Оказалось, что более тяжелая депрессия встречается чаще у людей, проживающих в учреждениях, то есть большинство случаев тяжелой депрессии зафиксировано в этой группе, а депрессия в более легкой форме — у людей, проживающих в домашних условиях. Психосоматические нарушения, снижение способности к самообслуживанию и недостаток социальных контактов больше коррелируют с депрессией у людей, проживающих в домашних условиях. Депрессия и субъективная оценка здоровья имеют высокую корреляцию в обеих группах. Депрессия чаще встречается у женщин и людей с высшим образованием.

Ключевые слова: *возраст, депрессия, психосоматические нарушения, способность к самообслуживанию, уход за пожилыми*

© Коллектив авторов, 2008
УДК 618.173

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 2. P. 298–305

E. I. Maevsky[1], A. B. Peskov[2], M. L. Uchitel[1], A. G. Pogorelov[1], N. Yu. Saharova[1], E. F. Vihlyantseva[1], L. A. Bogdanova[1], M. N. Kondrashova[1]

A SUCCINATE-BASED COMPOSITION REVERSES MENOPAUSAL SYMPTOMS WITHOUT SEX HORMONE REPLACEMENT THERAPY

[1] Institute of Theoretical and Experimental Biophysics RAS, 3 Institutskaya ul., Pushchino, Moscow region 142290, Russia; e-mail: eim1@rambler.ru; [2] Institute of Medicine, Ecology and Sport, Ulyanovsk State University, 1 ul. K. Libkhnehta, Ulyanovsk 432970, Russia

Menopausal transition is often accompanied by a variety of adverse pathological symptoms, currently treated with hormone replacement therapy, which is associated with a number of health risks. This report investigated the role of a food supplement — a composition of energy-exchange metabolites, with succinate as the main component — for treating menopausal syndrome. We studied the impact of a 4-week succinate-based food composition (SBC) treatment on the estral cycle, and bone mass and calcium content of aging mice. The impact of SBC on hormone levels and on the progression of several neurovegetative and psycho-emotional symptoms was further investigated in a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study of early menopausal women. Data were collected from questionnaires, Kupperman index scores, Spielberger-Hanin tests, and blood analysis of hormone levels taken at baseline and throughout the 5-week study. A «rejuvenating» effect of SBC on menopausal animals was observed, expressed as restoration of the estral cycle and an increase in the weight and calcium content of bone tissue. Furthermore, in the randomized, placebo-controlled clinical study in menopausal women, SBC-based monotherapy significantly lowered most subjectively evaluated characteristics of menopausal syndrome and increased blood serum levels of estradiol fourfold. This monotherapy also alleviated symptoms of some neurovegetative and psycho-emotional disorders, such as hot flushes, headache, and anxiety. Succinate-based therapy alleviated many biochemical symptoms of menopause in aging mice and early menopausal women, as well as neurovegetative and psycho-emotional disorders in women. Succinate-based therapy appeared to be free of adverse side effects.

Key words: menopause, food supplement, succinate, estradiol

Age-related menopause is characterized by cessation of the menstrual cycle accompanied by hormonal changes, as well as neurovegetative, psychological and atrophic symptoms [19]. The neurovegetative symptoms of the menopausal transition include hot flashes and sleep disturbances; psychological symptoms range from depression, anxiety, and irritability to memory loss [11].

As a stage of reproductive senescence, menopause is triggered by a complex interplay of hormone levels and changes in the neuroendocrine system, with changes in the ovaries and the hypothalamus being the crucial factors [1, 9, 10, 24]. The early stage of menopausal transition, perimenopause, is also accompanied by vasomotor and psychological symptoms, as well as erratic behavior of the menstrual cycle and estrogen levels. The dramatic swings of estrogen production in the ovaries greatly affect the response of the aging hypothalamus-pituitary-ovary (HPO) axis, including induction of an increase in the level of the follicle-stimulating hormone (FSH). With final cessation of the menstrual cycle, estrogen production in the ovaries ceases, releasing the HPO axis from negative feedback by the ovaries and alleviating most climacteric symptoms [1, 10, 19, 24].

In the course of menopausal transition, more than 20 % of women seek professional help in managing adverse symptoms. Currently, the only effective treatment of vasomotor and psychological menopausal symptoms is available in various forms of hormone replacement therapy (HRT), which aims to balance hormone levels artificially [16, 19]. HRT and topical hormone creams are effective treatments for several symptoms, including hot flashes and vaginal atrophy. However, HRT has several adverse effects, including coronary heart disease and breast cancer, and in general, the health risks outweigh the benefits [13, 21, 26]. To this end, the current recommendations for such treatment regimens advise that the lowest possible dose be administered for as short a time as possible [20].

An active role of the HPO axis in menopausal transition suggests that alternative treatment of menopausal symptoms may involve stimulating organs of the neuroendocrine system. An aging hypothalamus loses sensitivity to estrogens [1, 9, 10, 24, 25], which may play a role in decreased estrogen production of the ovaries.

Estrogen sensitivity of the hypothalamus can be restored with catecholamines [1]. However, influence of catecholamines on the hypothalamus declines with

aging [23]. The alpha-adrenergic agonist clonidin can restore the pulsatile pattern of luteinizing hormone (LH) secretion in the pituitary gland [12]. Yet, direct use of catecholamines and alpha-adrenergic agonists is undesirable because they induce various side reactions in the cardiovascular system.

According to our previous findings, catecholamine production in the body can be stimulated and mediated with succinate, a natural metabolic substrate [3, 17, 18]. Succinate administration can restore sensitivity of the hypothalamus to estrogen in aging rats [2]. Here, we probe the connection between the HPO axis and menopausal transition by studying the effects of a succinate-based compound (SBC) on the estrous cycle and bone status in animal experiments, and on the severity of menopausal symptoms in a clinical study.

Materials and methods

Animal studies. Forty-two female outbred CD-1 mice were purchased from the Laboratory of Biological Research Animal Clinic of M. M. Shemyakin and Yu. A. Ovchinnikov (Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Pushchino). The mice were housed in polypropylene cages, (5 mice per cage) at a temperature of 22±2 °C. A light–dark cycle of 12/12 was used. The animals received standard laboratory chow (PK-121-2; Informkorm, Ltd.) and tap water *ad libitum*. Mice were checked daily by animal care personnel and weekly by a veterinarian. The study was carried out in accordance with regulations ensuring the humane treatment of animals under the approval of the Animal Research Committee of the Institute of Theoretical and Experimental Biophysics RAS.

Experiments were performed with 3 groups of outbred CD-1 female mice: young pubescent (2–3 months), adult «perimenopausal» (6–7 months), and old «menopausal» (9–10 months) animals. Each group was subdivided into control and experimental groups, which were treated with the same combination of succinate salts and other components (according to the SBC formulation) used in the human studies. The dosage used in a pilot 2-week intrastomach administration of SBC to mice (5000 mg/kg) greatly exceeded that used in our experiments and did not reveal any acute toxicity. In the experiments, mice received 0.1 mL of aqueous SBC suspension (25 mg/mL, corresponding to 85 mg/kg by body weight) into the stomach twice-daily for 4 weeks. For humans, this corresponds to a single dose of 9,44 mg/kg, according to the human-to-mouse recalculation factor of 9 [6].

Stages of the estrous cycle in mice were analyzed cytologically, once per day, by identifying the cellular composition of a vaginal smear. Smears were stained with azure-eosin by Romanovsky–Giemsa, fixed in Canada balsam, and analyzed with an optical microscope at 40× magnification (Amplival, Germany). We estimated the number of estral cycles (ECs), their duration, duration of the fertile stage (estrus), and variability of EC duration.

The isolated femoral bone tissue samples were weighed under wet conditions and then after drying for 3 days at 80 °C. The samples were further ashed in a muffle kiln at 1000 °C for 8 h. The calcium and sodium contents were determined in the ashed bone samples using an atomic absorption spectrophotometer (Perkin Elmer 503).

Reagents. The SBC formulation was designed at the Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of the Russian Academy of Sciences (ITEB RAS). The formulation contains 2,1 mmol of succinate (246 mg), 0,43 mmol of glycine (32 mg), 0,21 mmol of glutamate (30,7 mg), 0,05 mmol of fumarate (6 mg), 47,4 mg of NH_4, 13,43 mg of Ca, 1,47 mg of Mg, 4,9 mg of Na, 1,71 mg of Zn, 7,2 mg of tocopherol acetate, and 9,2 mg of H_2O.

The compound was produced in paired gelatin pills: yellow and green — the yellow pill contained 200 mg of ammonium succinate, and the green pill contained all other components. Succinate (99,99 % purity), its salts, and fumarate were produced by Ecomed-Service, Ltd. (Tula, Russia) using technology and patented processes developed by ITEB RAS, which synthesized succinic acid and its salts that have unique bioactivity, determined by 3 types of active conformers. The natural conformational structure of succinate was tested and confirmed using polarized-laser-radiowave conformational spectral analysis with double-beam laser spectroscopy (ITEB RAS, Russia). The molar portion of the succinate anion in SBC amounted to 75,77 %.

Participants and procedures. Volunteers selected for participation in this study were patients diagnosed with menopausal syndrome. Out of 150 original volunteers, 80 were excluded for various reasons. A randomized, placebo-controlled, double-blind experiment with control measurements was carried out on all volunteers that were not excluded from participation. The patient exclusion criteria were evidence of severe extragenital somatic pathology, evidence of any oncology pathologies, psychological disorders, and previous use of any hormone medication or supplement for menopausal syndrome management. A total of 70 patients were grouped into the following age brackets: 40–45 years (9 patients), 46–50 years (28), 51–55 years (25), 56–61 years (8). Thus, in general, most participants in this distribution were in the stages of early menopause. Of the 70 women in the randomized trial, 50 women were assigned to the experimental group and 20 control women were given placebo. Patients were treated with SBC contained in paired gelatinous 400-mg yellow and green capsules twice-daily — morning and evening — with food. The single SBC dose was 5,27–5,7 mg/kg, and the daily dose amounted to 10,54–11,4 mg/kg.

Clinical observation. Each patient was observed by physicians before, throughout (especially during the first week), and at the end of the 21-day treatment, as well as 14 days after the end of the study period. The following pre-treatment and post-treatment clinical tests were performed.

- Clinical evaluation with Kupperman Index [7] (modified by E. V. Uvarova) by a consulting physician, gynecologist, and psychologist;
- The Spielberger's State Anxiety Inventory test [22];
- Blood and urine tests for hormone levels, and blood tests for several biochemical parameters including cholesterol, A-cholesterol, triglyceride content, beta-lipoprotein, low-density lipoprotein, very low-density lipoprotein, total protein content, and glucose. The tests were performed with a biochemical analyzer (Hitachi 902 / Roche Diagnostics, and *CardioChek™ P•A, PTS)*. We

also determined thrombosis index and measured blood levels of estradiol, FSH, and LH with immunoenzyme kits (Micropale Steroid Estradiol, Gonadotropin IEA–FSH, and Gonadotropin IEA–LH);

• Ultrasonography scans of the uterus, ovaries, and mammary glands (*HS-2000, Honda Electronics)* and electrocardiographies (ECG-9010, Nihon Kohden) were performed only during the initial exam;

• Volunteers were asked to keep a personal questionnaire journal, in which they scored the following symptoms: cardiac pains, vertigo, hot flushes, impairment of the ability to concentrate, headache, irritability, depression, anxiety, insomnia, asthenia, muscle and joint pains, excessive sweating, and reduction of sexual desire. The journal was updated at least once per week during SBC or placebo administration and also after discontinuation of SBC. The journal was organized as follows:

1) Beginning date of SBC administration.

2) Ending date of SBC administration.

3) Do you feel any discomfort associated with SBC administration? Mark the answer that corresponds to your feelings; if Yes, describe feelings of discomfort in detail and specify their duration over the treatment course and after its ending:

• I did not experience any discomfort;

• I felt discomfort (description).

4) Do you suffer from any chronic diseases? If so, specify the diseases you suffer from (consult with your physician before answering this question).

5) Did you receive any drugs apart from SBC? If so, specify the drugs, doses, and timeframe when taken (consult with your physician before answering this question).

6) 1st week of SBC administration. If you feel changes in the state of your health, describe them in your own words.

7) 2nd week of SBC administration. If you feel changes in the state of your health, describe them in your own words.

8) 3rd week of SBC administration. If you feel changes in the state of your health, describe them in your own words.

9) 1st week after discontinuation of SBC. If you feel changes in the state of your health, describe them in your own words.

• Dates of functional and laboratory analyses: general blood test; general urine test; biochemical blood tests; ECG; ultrasound scanning of uterus, ovaries, and breast

• Evaluation by gynecologist, psychiatrist, and consulting physician

10) Date of journal closure. Personal signature of patient. Signature of consulting physician.

Each patient was informed and signed an agreement describing the conditions of the study. Permission to perform patient examination and clinical research was granted by the Commission at the 1st Municipal Clinical Hospital of Ulyanovsk.

Statistical analysis. All primary documentation — in the form of questionnaire journals, patient cards filled by consulting physicians, and protocols of laboratory and instrumental studies — was recorded in a Microsoft Access database. The data obtained were evaluated by parametric tests using Microsoft Excel and Statistica-6 software. The results are given as the mean and standard errors (*M*±*m*).

Results

Animal study. The administration of SBC to menopausal mice had a favorable effect on the appearance and behavior of animals: they became more active, their lackluster eyes acquired brightness, and the

Table 1

Age-related changes in the estrous cycle of mice treated with SBC/placebo for 4 weeks (M±m)

Injected preparation	EC duration, days	Variability, % of EC duration	Duration of E- stage, days	E/EC ratio
1. Young females (2–3 months)				
Control, *n*=6	7,4±0,56	18,9±3,3	2,5±0,28	0,35±0,06
SBC, *n*=6	9,0±0,92	25,6±4,5	2,4±0,12	0,27±0,05
2. Adult females (6–7 months)				
Control, *n*=12	8,4±0,99	26,2±2,4	2,8±0,31	0,34±0,03
SBC, *n*=11	7,2±0,22	6,9±0,7	2,7±0,27	0,38±0,04
		p_{2C}<0,001		
3. Old females (9–10 months)				
Control, *n*=8	8,3±0,47	13,2±1,8	1,6±0,21	0,19±0,025
		p_{2C}<0,01	p_{1C}<0,05	p_{1Cl}<0,05
			p_{2C}<0,01	p_{2C}<0,01
SBC, *n*=9	8,2±0,70	19,5±2,3	2,7±0,22	0,33±0,04
		p_{3C}<0,05	p_{3C}<0,01	p_{3C}<0,01
Impact of SBC treatment on old mice	0	↑ 1,48	↑ 1,69	↑ 1,74

Remark. The data are given as M±m, where *n* is the number of animals in the group; p_{1C}, p_{2C}, p_{3C} are significance levels when the current group is compared with the 1st, 2nd and 3rd control groups, respectively. Animals in the control groups were administered 0,9 % NaCl. Variability of EC duration is defined as a quotient of standard deviation to average EC duration (%). ↑ — increase, *n*-fold. Control, a group of animals treated for 4 weeks with an aqueous solution. SBC, a group of animals treated for 4 weeks with the SBC suspension

pale, yellowish coat regained white color and shine, resembling the coat of young animals. The bald skin spots grew new hair.

In mice, we evaluated the impact of SBC on the duration and variability of EC and the duration of the fertile estrus phase. Healthy pubescent mice have four EC phases: proestrus phase, fertile estrus phase, and non-fertile metestrus and diestrus phases.

The principal difference between EC in prepubescent and old mice is that in old mice, the fertile estrus phase is shorter (tabl. 1). In pubescent mice, administration of SBC did not affect these parameters, although EC duration became more variable. In adult mice, EC duration variability decreased slightly with SBC treatment.

The most pronounced differences were observed in old mice. SBC treatment did not affect EC duration but increased EC duration variability by 50 %. Total duration of the fertile estrus phase increased by 80 %, and duration of the estrus phase relative to the entire cycle increased (see tabl. 1). Most importantly, duration of the absolute and relative estrus phase in SBC-treated mice became comparable to that of healthy pubescent (young) mice (see tabl. 1).

Next, we measured the impact of SBC treatment on total mass and bone composition in female mice. Changes were observed in control adult animals with the onset of menopause. Old mice, compared with adult mice, exhibited a reduction in body weight (33,5±1,7 g versus 28,7±2,4 g) and a decrease in bone weight, as well as in water and organic content (fig. 1). In addition, control mice showed a net increase in the total amount of bone sodium and calcium (fig. 2). SBC treatment of adult mice showed no effect on these characteristics. In contrast, SBC treatment of old mice substantially decreased total weight loss (33,0±1,0 g versus 31,4±1,5 g in young and old mice, respectively) and also increased bone weight and the total amount of water, organic matter, calcium, and sodium in the bone tissue (see fig. 1, 2).

Clinical study. In both the experimental and control groups, menopausal women had lower average levels of estradiol (E2) than usually observed in healthy perimenopausal women at the beginning of follicle maturation, when the E2 level is minimal [5]. However, the levels of FSH and LH were much closer to those in perimenopausal women. E2 levels increased nearly fourfold with SBC, compared with pretreatment levels (fig. 3), while E2 levels were unaffected with placebo. FSH and LH levels did not change with either SBC or placebo.

Out of 20 neurovegetative presentations of menopausal syndrome evaluated by physicians according to the Kupperman Index, the following disturbances were largely alleviated by SBC: headache, vestibulopathies, increased excitability, somnolence, insomnia, and frequency of hot flushes (tabl. 2). Placebo, as a rule, improved some parameters, albeit without any statistical significance. After SBC treatment, the difference between the impact of SBC and placebo was not statistically significant. The anxiety levels measured by the Spielberger's State Anxiety Inventory test declined significantly from 54,8±1,8 to 47,3±1,7

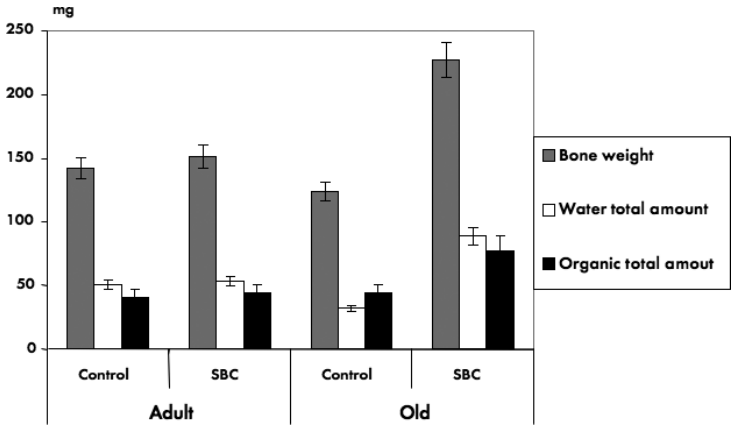


Fig. 1. Femoral bone weight and the total amount of bone water and organic matter in adult (6–7 months) and old (9–11 months) mice treated for 4 weeks with a suspension of SBC or 0,9 % NaCl

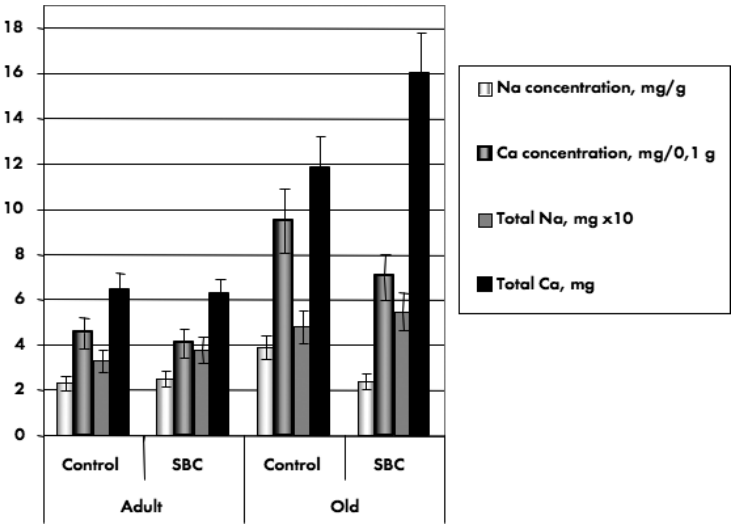


Fig. 2. Concentrations and total amount of sodium and calcium in the femoral bones of adult (6–7 months) and old (9–11 months) mice treated for 4 weeks with suspension of SBC or 0,9 % NaCl

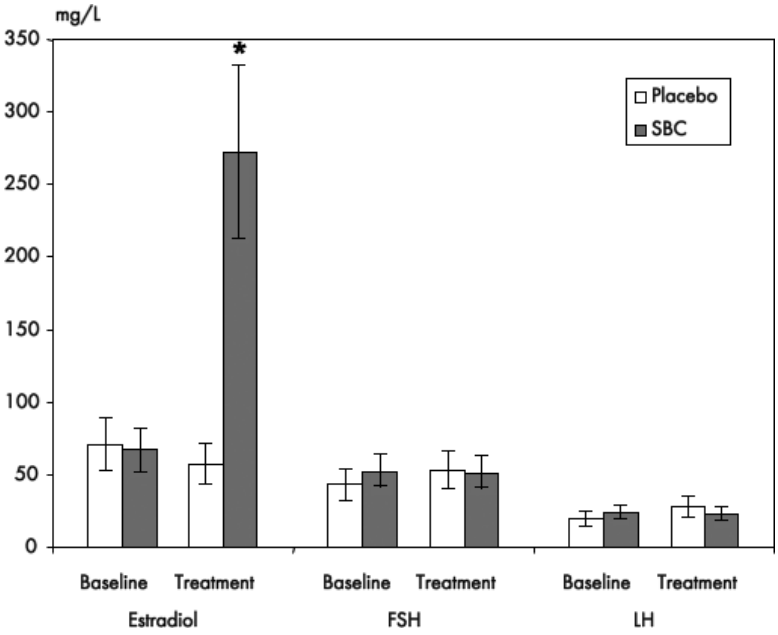


Fig. 3. Blood levels of FSH and LH in menopausal women treated with SBC or placebo

$p<0,001$ compared with both pretreatment levels and placebo

($p<0,002$) in the SBC-treated group, and from 53,1±2,4 to 50±2,0 (n.s.) in the placebo group).

Compared with the psychological state before treatment, SBC-administered women showed an evident alleviation of practically all psychological presentations of menopausal syndrome (tabl. 3), but a statistically significant difference between the impact of SBA and placebo was observed only for neurotic syndrome.

In addition, data gathered from the personal questionnaire journals demonstrated that SBC-treated patients noted a significant alleviation of 11 symptoms: cardiac pain, dizziness, hot flashes, attention impairment, headache, irritability, depression, anxiety, insomnia, and muscle and joint pains; the difference between SBC and placebo was statistically significant for a number of registered symptoms (fig. 4).

Table 2

Neurovegetative presentations of menopausal syndrome in SBC or placebo-treated women (numerical score)

Parameters	SBC		Placebo	
	before treatment, *n*=50	after treatment, *n*=50	before treatment, *n*=20	after treatment, *n*=20
Arterial blood pressure increase	0,98±0,12	0,70±0,11	1,40±0,26	1,20±0,25
Arterial blood pressure decrease	0,40±0,12	0,24±0,10	0,25±0,17	0,25±0,17
Headache	1,54±0,10	0,92±0,10**	1,35±0,16	1,30±0,18
Vestibulopathies	0,72±0,12	0,38±0,08*	0,55±0,15	0,55±0,15
Paroxysms of tachycardia	1,24±0,15	0,98±0,14	1,25±0,26	0,90±0,23
High temperature intolerance	0,84±0,14	0,66±0,13	0,50±0,18	0,40±0,17
Chill /shiver	0,96±0,14	0,68±0,12	1,00±0,24	0,90±0,21
Numbness	1,16±0,14	1,00±0,13	1,35±0,27	1,35±0,50
Dermographism	1,04±0,13	1,02±0,14	1,25±0,21	1,20±0,21
Xerodermia	0,56±0,13	0,56±0,13	0,70±0,19	0,45±0,16
Hyperhidrosis	1,26±0,14	1,00±0,13	1,00±0,23	0,80±0,22
Inclination to edemata	0,98±0,13	0,84±0,12	0,95±0,38	1,00±0,16
Allergic reactions	0,38±0,11	0,28±0,09	0,15±0,08	0,25±0,09
Exophthalmus, eye luster	0,12±0,05	0,12±0,05	0	0
Increased excitability	1,12±0,13	0,46±0,10**	1,05±0,17	0,60±0,16*
Somnolence	1,34±0,15	0,68±0,13**	1,15±0,24	1,10±0,23
Insomnia	1,32±0,14	0,60±0,13*	1,35±0,24	0,95±0,24
Hot flushes per day	1,12±0,10	0,68±0,08**	0,95±0,12	0,70±0,12
Asthmatic fits	0,30±0,10	0,06±0,04*	0,05±0,04	0,05±0,04
Sympathoadrenal crises	0,08±0,06	0	0	0

Remark. Here and in tabl. 3: Physician's evaluation according to the Kupperman scale with Uvarova's modification
Comparison with the state before treatment: * $p<0,05$, ** $p<0,01$

Table 3

Psychological presentations of menopausal syndrome in SBC or placebo-treated women (numerical score)

Syndromes	SBC, *n*=50		Placebo, *n*=20	
	before treatment	after treatment	before treatment	after treatment
Asthenic	0,92±0,10	0,50±0,08**	0,95±0,09	0,70±0,10
Depressive	0,42±0,10	0,14 ±0,05*	0,30±0,12	0,15±0,08
Anxious-phobic	0,66±0,11	0,32±0,07*	0,55±0,19	0,30 ±0,14
Neurotic	1,04±0,08	0,48±0,07**, #	0,95±0,11	0,90 ±0,12
Hypersexual	0	0	0	0
Hyposexual	1,18±0,12	0,58±0,12**	1,10±0,20	0,90±0,20

Comparison with syndrome score before SBC treatment: * $p<0,05$; ** $p<0,01$; comparison between the impact of SBC and placebo: # $p<0,02$

The biochemical blood and urine tests indicated a slight decrease of glucose levels in the SBC-treated group, with the other 9 parameters comparable between pre-treatment and post-treatment measurements (tabl. 4). The ultrasonography scans exhibited no difference in the size of the uterus or ovaries (data not shown). In the SBC-treated group, endometrial thickness decreased by 0,61±0,28 mm on average (versus 0,24±0,18 mm in the control group), compared with an initial thickness of 4,58±0,95 mm. Also, the endometrium appeared more homogeneous in the SBC-treated group. Placebo did not influence biochemical blood test parameters to any statistically significant extent.

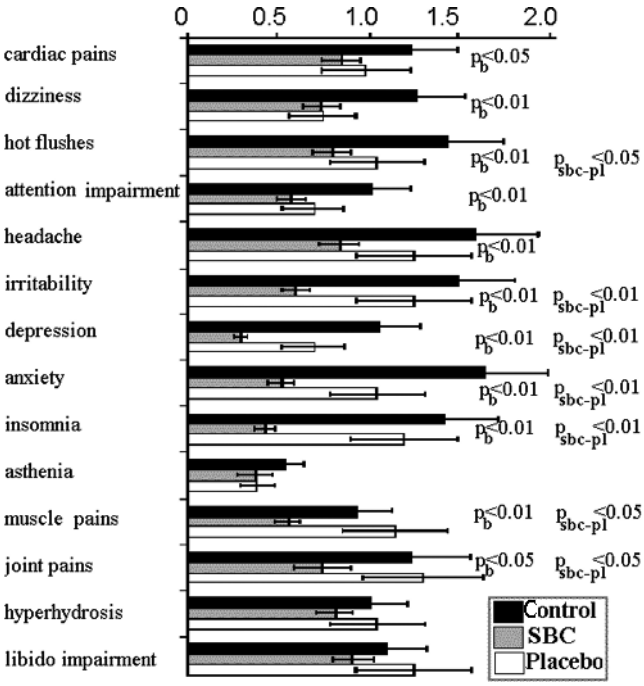


Fig. 4. Subjectively evaluated state of menopausal women (numerical score) treated with SBC or placebo (p_b is the significance level in the t-test comparison of SBC effect to the level observed before SBC treatment; p_{sbc-pl} is the comparison between SBC and placebo)

Discussion

Our experimental results demonstrate that SBC administration has a favorable effect on the appearance, behavior, EC structure, and bone mass in menopausal mice, but these parameters in perimenopausal and post-menopausal animals were only influenced slightly. SBC treatment provided the restoration of duration of the fertile estrus phase in menopausal mice to the level of young mice, protected against age-related bone mass loss, and promoted an increase in water, organic compound, and total calcium content in femoral bone tissue. Because bone loss and calcium resorption both occur as a result of estrogen deficiency, it has been suggested that SBC treatment increases the level of estrogen in menopausal mice.

In our double-blind, placebo-controlled clinical study, 4-week SBC treatment sharply increased estradiol concentrations in the blood of menopausal women without any shifts in FSH and LH levels. Simultaneously, SBC therapy improved the subjective state in menopausal women and relieved many neurovegetative symptoms, such as headache, vestibulopathies, increased irritability, somnolence, insomnia, and frequency of hot flashes. Furthermore, SBC treatment reduced the manifestations of asthenic, depressive, anxious-phobic, neurotic, and hyposexual syndromes in menopausal women.

We attribute the observed effects of SBC treatment to the recently discovered substrate-signal function of succinate and its influence on the metabolism and regulatory relationship of the HPO axis. It is necessary to emphasize that in our study, animals and women received very low doses of SBC, which is a mitochondrial intermediate. These doses are significantly lower than the «substrate» doses required by mitochondria. Our experiments in animal and clinical studies showed that

Table 4

Biochemical blood test parameters in women with menopausal syndrome, measured before and after SBC or placebo treatment

Parameter, units	SBC		Placebo	
	before treatment	after treatment	before treatment	after treatment
Glucose, mmol/L	4,73±0,14	4,19±0,16 p<0,02	4,85±0,26	4,68±0,24
Total cholesterol, mmol/L	4,62±0,31	4,83±0,44	4,92±0,54	5,55±0,64
A-cholesterol, mmol/L	1,27±0,04	1,34±0,05	1,20±0,07	1,44±0,10
Atherogenic coefficient	2,65±0,19	2,71±0,30	3,12±0,48	2,98±0,53
Triglycerides, mol/L	1,27±0,11	1,36±0,16	1,50±0,26	7,14±10,59
β-lipoprotein, mmol/L	3,82±0,24	4,44±0,33	4,34±0,82	4,77±0,81
LDL, mmol/L	2,69±0,22	3,38±0,30	2,95±0,44	3,60±0,49
VLDL, mmol/L	0,57±0,05	0,65±0,07	0,69±0,12	0,78±0,18
Total protein, g/L	71,08±1,59	75,11±1,23	68,92±2,23	71,89±2,78
Prothrombin index, %	90,3±1,27	90,8±1,11	90,85±1,91	91,1±2,08

significant physiological effects are induced by essentially smaller succinate doses, concentrations of which are comparable to those of signal mediators and hormones. Correspondingly, we designate this as «signal effect».

We have demonstrated adrenomimetic effects of succinate in animals — which can be eliminated with propranol, a beta-adrenoblocator — and in healthy humans as long as ammonium succinate doses do not exceed 2 mg per kg of body weight [4]. This signal effect implies the existence of succinate receptors, which have been identified recently [14]. Thus, when administered in signal-level doses, succinate is a strong physiological regulator. In particular, it catalyzes the renin-to-angiotensin conversion [14, 15] connected with adrenalin/noradrenalin synthesis. Succinate can stimulate activity of the suppressed hypothalamic-pituitary system and correspondingly restore ovary function [2].

Conclusion

According to Dilman's theory, hypothalamic sensitivity decreases so much with age that the center ceases to react to signals from ovaries and equally halts the cyclic stimulation of ovaries by the hypothalamus [1]. However, although female reproduction function ceases, the potential of ovaries is not yet exhausted. Despite its recommendation for alleviation of menopause-related pathological symptoms, HRT is accompanied by adverse reactions and might increase the risk of developing cancers.

In our studies, an HRT-like effect was achieved by administering a natural, non-hormonal compound based on succinates, natural mitochondrial metabolites that essentially mimic the effects of hormones. Our approach, which focuses on correcting metabolism and neuro-endocrine control by using a signal energy intermediate, SBC, instead of exogenous hormones, is the first of its kind and represents a step forward in metabolic mitochondrial medicine. It offers hope in the development of safer treatments for a wide range of diseases, particularly those associated with aging [8]. Our results on the effects of SBC in senile mice and on the neurovegetative status of menopausal women suggest that the same approach may be also effective in the therapy of other menopause-related symptoms in women.

Acknowledgments

The authors' research in this paper was supported by Mikhail L. Uchitel, The Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of RAS (Pushchino, Russia), and The Scientific-Production Company «Biophysics, Ltd.» (Moscow, Russia). The publication of this article was initiated and supported by «Lunada Biomedical, Ltd» (USA). We thank our colleagues Fyodor A. Kondrashov; Marina A. Vize, M.D., Ph.D.; Vitaly V. Gnoevyh, M.D., Ph.D.; Alexander P. Cherdantsev, M.D., Ph.D., Boris V. Peskov, M.D., Tatyana N. Shitikova, M.D.; Galina A. Lasareva, M.D.; Liliya E. Berlova, M.D.; and Ivan A. Grigoriev, M.D. for a fruitful collaboration. We wish to acknowledge post-grade student Alexey Agafonov.

References

1. *Дильман В. М.* Эндокринологическая онкология. Л.: Медицина, 1974.

2. *Дильман В. М., Анимисов В. Н., Кондрашова М. Н.* Влияние янтарной кислоты на чувствительность гипоталамо-гонадотропной системы у старых крыс // Фармакол. и токсикол. 1976. № 3. С. 540–549.

3. *Кондрашова М. Н.* Гормоноподобное действие янтарной кислоты // Вопр. биол., мед. и фарм. химии. 2002. № 1. С. 7–12.

4. Маевский Е. И., Розенфельд А. С., Гришина Е. В., Кондрашова М. Н. Коррекция метаболического ацидоза путем поддержания функций митохондрий. Пущино: Изд-во ОНТИ ПНЦ РАН, 2001.

5. Розен В. Б. Основы эндокринологии. М.: МГУ, 1994.

6. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. В. П. Фисенко, Е. В. Арзамасцева, Э. А. Бабаяна и др. М.: Министерство здравоохранения РФ; ЗАО «ИИА» Ремедиум, 2000.

7. Alder E. The Blatt-Kupperman menopausal index: a critique // Natur. 1998. Vol. 29. P. 19–24.

8. Anisimov V. N. Premature aging prevention: limitations and perspectives of pharmacological interventions // Curr. Drug Targets. 2006. Vol. 7. P. 1485–1503.

9. Dilman V. M. Changes in hypothalamic sensitivity in aging and cancer // In: Mammary Cancer and Neuroendocrine Therapy / Stoll B.A., ed. London. 1974. P. 197–212.

10. Dilman V., Dean W. The Neuroendocrine Theory of Aging and Degenerative Disease. NY.: Center Bio Gerontology, 1992.

11. Essential guide to menopause. American Medical Association. NY, 1998.

12. Estes K. S., Simkins J. W. Resumption of pulsatile of luteinizing hormone release after alfa-adrenergic stimulation in aging estrous rat // Endocrinology. 1982. Vol. 111. P. 1778–1784.

13. Greendale G., Reboussin B., Hogan P. et al. Symptom relief and side effects of postmenopausal hormones: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial. // Obstel. and Gynec. 1998. Vol. 92. P.982–988.

14. He W., Mlao F., Lin D. et al. Citric acid cycle intermediates as ligands for orphan G-protein-coupled receptors // Nature. 2004. Vol. 429. P. 188–193.

15. Hebert S. C. Physiology: Orphan detectors of metabolism // Nature. 2004. Vol. 429. P. 143–145.

16. Hersh A., Stefanick M., Stafford R. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence // J.A.M.A. 2004. Vol. 291. P. 47–53.

17. Kondrashova M. N., Volkova S. P., Grigorenko E. V. et al. Succinic acid as a physiological signal molecule // In: Signal Molecule and Behaviour / Winlow W., Vinogradova O. S., Sakharov D. A., eds. Manchester & NY: Manchester University Press, 1991. P. 295–300.

18. Maevsky E. I., Guzar I. B., Rosenfeld A. S., Kondrashova M. N. Doesn't succinic acid mediate adrenaline stimulation in mitochondria? // EBEC Reports. Lyon: LBTM-CNRS. 1982. Vol. 2. P. 537.

19. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference statement: management of menopause-related symptoms // Ann. Int. Mad. 2005. Vol.142. P.1003–1013.

20. Ockene J. K., Barad D. H., Cochrane B. B. et al. Symptom Experience After Discontinuing Use of Estrogen Plus Progestin // J.A.M.A. 2005. Vol. 294. P.183–193.

21. Patel B. S., Munshi A. P. Menopause and hormone replacement therapy: what is the future? // J. med Educ. and Res. 2006. Vol. 8. P. 57–59.

22. Spielberger C. D. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. Revised Edition. Palo Alto, CA.: Consulting Psychologists Press, 1983.

23. Temel S., Lin W., Lakhlani S., Jennes L. Expression of estrogen receptor-alfa and cFos in norepinephrine and epinephrine neurons of young and middle-aged rat during the steroid-induced luteinizing hormone surge // Endocrinology. 2002. Vol. 143. P. 3974–3983.

24. Yin W., Core A. C. Neuroendocrine control of reproductive aging: role of GnRH neurons // Reproduction. 2006. Vol. 131. P. 403–414.

25. Weis G., Skurnick J. H., Goldsmith L. T. et al. Menopause and hypothalamic-pituitary sensitive to estrogen // J.A.M.A. 2004. Vol. 292. P. 2991–2996.

26. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled clinical trial // J.A.M.A. 2002. Vol. 288. P. 321–333.

Успехи геронтол. 2008. Т. 21.№ 2. С. 298–305

Е. И. Маевский[1], А. Б. Песков[2], М. Л. Учитель[1], А. Г. Погорелов[1], Н. Ю. Сахарова[1], Е. Ф. Вихлянцева[1], Л. А. Богданова[1], М. Н. Кондрашова[1]

СМЯГЧЕНИЕ СИМПТОМОВ МЕНОПАУЗЫ КОМПОЗИЦИЕЙ НА ОСНОВЕ СУКЦИНАТА БЕЗ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

[1] Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН (Пущино), 142290 Московская обл., Пущино, Институтская ул., 3; e-mail: eim1@rambler.ru; [2] Институт медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета, 432970 Ульяновск, ул. К. Либкнехта, 1

Представлены экспериментальные и клинические материалы по влиянию негормональной биологически активной пищевой добавки на основе янтарной кислоты на эстральный цикл у старых животных, а также возможность коррекции с ее помощью некоторых отклонений и неблагоприятных симптомов «климактерического синдрома» у женщин в период менопаузы. Данное исследование является развитием работ В. М. Дильмана, показавшего возрастание порога восприятия гипоталамусом сигнала обратной связи при старении и возможность снижения этого порога с помощью сукцината. Показано, что у аутбредных мышей *CD*-1 в возрасте 9–10 мес после введения через желудок в течение 4 нед сукцинатсодержащей пищевой добавки происходит «омоложение» эстрального цикла: удлинение фазы эструса, восстановление веса бедренных костей за счет органической и водной части и благоприятный сдвиг в содержании кальция и натрия в костной ткани. В плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании, выполненном на 70 женщинах, имеющих установленный диагноз «климактерический синдром», прием сукцинатсодержащей пищевой добавки способствует смягчению и, в ряде случаев, ликвидации ряда симптомов, составляющих климактерический синдром, таких как приливы жара, чувство тревожности, бессонница, упадок сил. При этом уровень эстрадиола в крови повышается, в среднем, в 4 раза, улучшаются настроение и работоспособность.

Статья представлена на английском языке по просьбе спонсора публикации «Lunada Biomedical», США.

***Ключевые слова**: эстральный цикл, менопауза, климактерический синдром, старение, сукцинат, эстрадиол, пищевая добавка*

© Н. О. Захарова, О. В. Куркина, 2008
УДК 616.12-005.4-08-053.9

Успехи геронтол. 2008. Т. 21.№ 2. С. 306–310

Н. О. Захарова, О. В. Куркина

ОЦЕНКА АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ И КОАГУЛЯЦИОННОГО ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫМИ МЕТОДАМИ

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

Приводятся данные о 108 пациентах в возрасте от 70 до 85 лет, обследованных в динамике. Всем больным был поставлен диагноз: ИБС, стабильная стенокардия напряжения II ФК, хроническая сердечная недостаточность II класса. Динамику показателей оценивали по результатам лабораторного изучения агрегации тромбоцитов и коагулограммы до начала курса лечения и после его окончания. Выявлено, что наиболее значимые результаты были при включении в комплексную терапию гипербарической оксигенации и магнитотерапии. Это отражено в положительной динамике показателей спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов, коагуляционного звена системы гемостаза и фибринолитической активности, что характеризует улучшение функциональных возможностей сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, пожилой и старческий возраст, агрегация тромбоцитов, коагуляционный гемостаз, гипербарическая оксигенация, магнитотерапия

Пожилое население — наиболее быстро растущая часть общества. Основной причиной госпитализации и смертности пожилых больных в настоящее время являются заболевания сердечно-сосудистой системы. Актуальность изучения ишемической болезни сердца (ИБС) в гериатрической практике связана с ее широкой распространенностью и влиянием на продолжительность жизни людей пожилого и старческого возраста. Наиболее частая форма ИБС у больных старше 60 лет — стабильная стенокардия [8]. В настоящее время накоплено немало данных, свидетельствующих о значительной роли усиления активности тромбоцитов, повышения их способности к адгезии и агрегации в механизмах обострения ИБС и развитии острых ишемических синдромов — нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда, внезапной смерти [4, 6, 10]. Даже на фоне стабильной стенокардии многие авторы отмечают возрастание агрегационной функции тромбоцитов [6]. У пожилых больных, страдающих ИБС, наряду с нарушениями в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза, выявляются гиперкоагуляционные сдвиги и нарушение фибринолиза [1, 4].

Медикаментозная терапия является в настоящее время наиболее активным врачебным вмешательством при ИБС. Классические методы консервативной терапии, включающие нитраты, β-адреноблокаторы, антагонисты кальциевых каналов, ингибиторы АПФ, статины, несомненно, дают хорошие результаты. Вместе с тем, использование лекарственных препаратов, наряду с получением желаемого эффекта, нередко сопровождается развитием тяжелых побочных, в том числе аллергических, реакций [5, 16]. В связи с этим закономерно внимание ученых к физическим методам воздействия на биосистему человека, в том числе систему гемостаза и реологию крови, с помощью магнитных полей и гипербарической оксигенации (ГБО), лазерного излучения и т. д. [11—13, 15].

Высокая чувствительность сердечно-сосудистой системы к переменным магнитным полям (ПеМП) низкой интенсивности и их более выраженное биологическое действие, по сравнению с постоянными магнитными полями, обусловливает применение ПеМП при лечении ИБС [13]. Наиболее доказанными лечебными эффектами являются седативный, гипотензивный, противовоспалительный, противоотечный, болеутоляющий и трофико-регенераторный. При определенных условиях, в частности при воздействии на крупные сосуды или область сердца, ПеМП оказывает дезагрегационное и гипокоагуляционное действие, улучшает микроциркуляцию и регионарное кровообращение, благоприятно влияет на иммунореактивные и нейровегетативные процессы [15].

По данным литературы, у больных с ИБС после окончания курса ГБО наблюдается улучшение сократительной функции миокарда, урежение частоты сердечных сокращений, повышается эффек-

тивность принимаемых лекарственных препаратов, снижается частота и интенсивность болевых приступов, увеличивается толерантность к физической нагрузке [11, 12]. Однако вопрос о влиянии ГБО на сосудисто-тромбоцитарный и коагуляционный гемостаз остается малоизученным, как и вопрос о возможности сочетанного применения ГБО и ПеМП в лечении ишемической болезни сердца.

Цель нашего исследования — повысить эффективность лечения ИБС, стабильной стенокардии напряжения II ФК у лиц пожилого и старческого возраста путем включения в стандартную медикаментозную терапию сочетанного применения ГБО и магнитотерапии.

Материалы и методы

Обследованы в динамике 108 пациентов, из них 84 мужчины и 24 женщины от 70 до 85 лет, в среднем 79±1,6 года. Всем больным был поставлен диагноз: ИБС, стабильная стенокардия напряжения II ФК, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II класса по NYHA. В исследование включали пациентов только при наличии умеренно выраженной гипертензии, без перенесенного инфаркта миокарда или имеющих мелкоочаговый инфаркт миокарда в анамнезе давностью не менее одного года. Больные предъявляли жалобы на боли в области сердца и за грудиной давящего характера, связанные, в большинстве случаев, с ходьбой на расстояние около 500 м или эмоциональными переживаниями. Приступы боли длились более 2 мин и купировались приемом нитроглицерина сублингвально через 2–3 мин. Частота приступов стенокардии составляла 2–3 раза в неделю.

Все пациенты были разделены на три группы методом слепой рандомизации. Критерием для разделения больных с ИБС на группы послужил характер проводимых лечебных мероприятий. 1-я группа (34 человека) получала только медикаментозную терапию, которая включала в себя нитраты пролонгированного действия и β-адреноблокаторы в средних терапевтических дозах. Во 2-й группе (37 человек) на фоне лекарственной терапии проводили ГБО в одноместной кислородной барокамере БЛКС 3-01 при давлении кислорода 1,2 ата в течение 40 мин ежедневно, кроме выходных и праздничных дней, на курс 8–10 сеансов. 3-й группе пациентов (37 человек), на фоне медикаментозной терапии и ГБО при тех же режимах, через час после сеанса ГБО проводили магнитотерапию переменным магнитным полем от аппарата «Полюс-2», цилиндрический индуктор которого устанавливали на область сердца. Применяли синусоидальную форму импульса частотой 50 Гц с величиной магнитной индукции 35 мТл. Длительность процедуры составляла 10–15 мин, 8–10 процедур на курс лечения. На разработанный способ лечения получен патент [14].

Все группы были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести заболевания, сопутствующим заболеваниям, принимаемым лекарственным препаратам, исходным данным лабораторных и функциональных исследований. Во время проводимого наблюдения больные не принимали антитромбоцитарные и антикоагулянтные препараты. Динамику показателей оценивали по результатам лабораторного изучения агрегации тромбоцитов и коагулограммы до начала и после окончания курса лечения.

Для исследования функций тромбоцитов кровь собирали утром натощак в градуированные пробирки с 1 мл 3,8 % раствора цитрата натрия и центрифугировали при 1000 об/мин в течение 7 мин. Маркеры активации тромбоцитарного гемостаза — спонтанную (СП) агрегацию и индуцированную агрегацию тромбоцитов — регистрировали с помощью лазерного агрегометра 230 НПФ «БИОЛА». Оценку агрегации тромбоцитов проводили по кривой среднего размера агрегатов в реальном времени. В качестве индукторов агрегации использовали раствор аденозиндифосфата (АДФ) в дозе 0,5 и 5,0 мкмоль/л [1, 4].

Определение времени свертывания крови проводили по методике Ли–Уайта. Также определяли показатели коагуляционного звена гемостаза: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ); время рекальцификации; тромбиновое время (ТВ). Фибринолитический потенциал крови изучали с помощью определения фибринолитической активности (ФА) эуглобулиновой фракции плазмы. Определение показателей коагулограммы проводили ручным способом по стандартным методикам [1, 4, 9].

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью программы Statistica 6.0 с использованием описательной и непараметрической статистики. Количественные данные представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее значение в выборке, m — стандартное отклонение.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования агрегации тромбоцитов представлены в табл. 1.

До лечения спонтанная агрегация была увеличена в среднем до 2,06±0,09 отн. ед., что достоверно выше среднего показателя для этой возрастной группы, составляющего 1,5 отн. ед. [2]. Такие данные свидетельствуют о росте риска развития тромботических осложнений, тонким критерием которых является спонтанная (СП) агрегация [1–3]. Средний показатель агрегации, индуцированной АДФ 5 мкмоль/л, составляет 8,0 отн. ед., АДФ 0,5 мкмоль/л — 8,5 отн. ед. [2, 3]. Индуцированная агрегация в обследованной группе также превышала средние показатели, что указывает на повышение тромбообразующих свойств крови [1, 4].

Лекарственная терапия не оказывала достоверного влияния на СП и индуцированную агрегацию тромбоцитов. Результаты, полученные после проведения курса лечения без применения антитромбоцитарной терапии, свидетельствуют о сохранении риска тромботических осложнений [1, 3, 4].

ГБО на фоне проводимой медикаментозной терапии без применения дезагрегантных препаратов не оказывала существенного влияния на спонтанную агрегацию тромбоцитов. Выявлено достоверное уменьшение тромбогенного потенциала крови в ответ на действие индукторов АДФ.

У пациентов 3-й группы, получавших, помимо лекарственной терапии, ГБО и ПеМП, все три показателя агрегационной способности тромбоцитов достоверно снизились. Индуцированная АДФ 5 мкмоль/л агрегация достоверно снижалась до среднего варианта показателей для больных с ИБС данной возрастной группы [2]. Это свидетельствует о том, что сочетанное применение этих физических факторов на фоне медикаментозной терапии приводит к снижению агрегационной функции тромбоцитов, что, по мнению авторов [4, 5, 7], уменьшает риск развития тромбозов при ИБС, осложненной ХСН.

До лечения показатели агрегационной способности тромбоцитов между группами не имели существенных различий. После курса проведенного лечения существенных различий между 1-й и 2-й группами по СП агрегации не выявлено ($\rho_{1,\,2}$>0,05). В 3-й группе после курса сочетанной лекарственной терапии, ГБО и ПеМП она снизилась на 0,34 отн. ед. и существенно отличалась от результатов в 1-й и 2-й группах ($\rho_{1,\,3}$<0,01; $\rho_{2,\,3}$<0,05). Индуцированная агрегация тромбоцитов при 5 мкмоль/л АДФ после курса лекарственной терапии в 1-й группе увеличилась на 0,1 отн. ед., во 2-й снизилась на 0,14 отн. ед., а в третьей снизилась на 0,85 отн. ед. ($\rho_{1,\,2}$<0,05; $\rho_{1,\,3}$<0,01; $\rho_{2,\,3}$<0,01). Агрегационная способность тромбоцитов при индукторе 0,5 мкмоль/л АДФ в 1-й группе возросла на 0,05 отн. ед., при сочетанном применении лекарственных препаратов и ГБО снизилась на 0,29 отн. ед. Различия между группами по этому показателю были достоверны ($\rho_{1,\,2}$<0,05). В 3-й группе этот показатель снизился на 1,66 отн. ед., чем существенно отличался от его значения в 1-й ($\rho_{1,\,3}$<0,01) и 2-й группах ($\rho_{2,\,3}$<0,05).

Следовательно, включение в медикаментозную терапию курса сочетанной ГБО и магнитотерапии приводило к существенному снижению всех показателей агрегационной способности тромбоцитов и достоверному отличию их от показателей в 1-й и 2-й группах.

Результаты исследования коагуляционного звена системы гемостаза представлены в табл. 2.

Таблица 1

Показатели агрегации тромбоцитов в среднем по группам до и после лечения, отн. ед.

Агрегация	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Спонтанная	2,03±0,09	2,05±0,09 p_1>0,05	2,06±0,08	2,04±0,08 p_2>0,05	2,08±0,09	1,74±0,07 p_3<0,01
Индуцированная 5 мкмоль/л АДФ	7,99±0,18	8,09±0,18 p_1>0,05	8,03±0,16	7,89±0,16 p_2<0,05	8,10±0,17	7,25±0,12 p_3<0,01
Индуцированная 0,5 мкмоль/л АДФ	8,88±0,23	8,83±0,23 p_1>0,05	8,95±0,21	8,66±0,2 p_2<0,05	8,93±0,21	7,27±0,12 p_3<0,05

Примечание. p_1, p_2, p_3 — достоверность различий показателей в 1-й, 2-й, 3-й группах до и после курса лечения

Таблица 2

Показатели коагулограммы в среднем по группам до и после лечения

Показатели	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Время свертывания, мин	6,49±0,09	6,71±0,1 p_1<0,05	6,51±0,08	6,99±0,11 p_2<0,01	6,5±0,08	6,89±0,1 p_3<0,01
АЧТВ, с	31,34±1,1	31,49±1,1 p_1>0,05	31,37±1,01	32,05±0,97 p_2>0,05	31,41±1,0	33,0±0,92 p_3<0,05
ФА, мин	212,9±9,6	212,4±9,6 p_1>0,05	210,6±8,7	204,9±8,4 p_2<0,05	213,2±8,8	200,7±8,15 p_3<0,05
Время рекальцификации, с	100,4±2,96	102,1±3,1 p_1>0,05	100,1±2,7	107,4±3,1 p_2<0,05	100,5±2,8	109,1±3,2 p_3<0,05
ТВ, с	12,6±0,45	12,5±0,44 p_1>0,05	12,5±0,41	12,6±0,41 p_2>0,05	12,8±0,42	13,1±0,44 p_3>0,05

Примечание. p_1, p_2, p_3 — достоверность различий показателей в 1-й, 2-й, 3-й группах до и после курса лечения

До начала лечения значение времени свертывания крови находилось на нижней границе нормальных величин. Отмечали укорочение АЧТВ в среднем до 31,37 с, что на 1,33 с ниже среднего показателя для данной возрастной группы, составляющего в норме 33 с. Время рекальцификации также меньше, чем нормальный показатель (120 с), в среднем на 19,33 с. Зафиксировано некоторое удлинение ФА крови, но данный показатель не выходил за пределы физиологических величин. Такие изменения характерны для больных с хронической ИБС пожилого и старческого возраста и согласуются с данными литературы [1, 4]; они указывают на наличие гиперкоагуляционного синдрома в данной группе.

Медикаментозная терапия не оказывала существенного влияния на коагуляцию, и достоверных изменений показателей коагулограммы не выявлено. Достоверно изменилось только время свертывания.

В группе пациентов, получавших дополнительно к лекарственным препаратам ГБО, достоверно увеличилось время рекальцификации и время свертывания крови. Время рекальцификации характеризует первую фазу свертывания крови — фазу образования протромбиназы. Вместе с удлинением времени свертывания они указывают на положительную тенденцию к уменьшению коагуляционного потенциала крови. Снижение ФА косвенно указывает на активацию фибринолиза. Отсутствие достоверной динамики ТВ означает, что курс ГБО не влияет на конечный этап свертывания крови — скорость превращения фибриногена в фибрин [1, 4].

У пациентов 3-й группы, помимо эффектов, полученных при ГБО-терапии, зафиксировано статистически значимое увеличение АЧТВ на 1,23 с. Это указывает на достоверное увеличение активности первой фазы свертывания. Значимость показателя АЧТВ в том, что он является более точным и тонким тестом для оценки свертывания крови по внутреннему механизму, чем общее время свертывания [1, 4, 8]. В данной группе показатель АЧТВ достиг средних значений, 33,0±0,92 с, характерных для здоровых людей. ФА крови снизилась на 11,5 мин, косвенно указывая на активацию фибринолиза. Все изменения достоверны. Полученные результаты означают изменения коагулирующей активности крови в сторону нормокоагуляции [1, 4, 10]. Недостоверное увеличение ТВ в 3-й группе, вероятно, обусловлено дополнительным действием ПеМП.

До лечения различия показателей коагулограммы между группами были не достоверны. Существенных различий по показателям коагулограммы после проведенной терапии между 2-й и 3-й группой не выявлено ($\rho_{2,3}>0,05$). Время свертывания достоверно увеличилось во всех группах, причем во 2-й — на 0,48 мин, что на 0,26 мин больше, чем в 1-й группе. У пациентов 3-й группы данный показатель был выше, чем в 1-й группе, на 0,18 мин. По остальным исследованным показателям коагулограммы различия между 1-й и 2-й группой статистической значимости не имели ($\rho_{1,2}>0,05$). В 3-й группе пациентов, получавших фармакотерапию, ГБО и магнитотерапию, отмечено повышение АЧТВ на 1,51 с, по сравнению со значением этого показателя в 1-й группе, и на 0,9 сек — по сравнению с показателем во 2-й ($\rho_{1,3}<0,05$). ФА после проведенной терапии снизилась в 3-й группе на 11,7 мин, по сравнению с 1-й ($\rho_{1,3}<0,05$). Время рекальцификации достоверно отличалось между 1-й и 3-й группой на 7 с ($\rho_{1,3}<0,05$). При сравнении ТВ по группам статистически значимое увеличение на 0,6 с выявлено также после сочетанной ГБО и магнитотерапии ($\rho_{1,3}<0,05$).

Значит, после лечения предложенным нами способом на фоне медикаментозной терапии динамика показателей коагулограммы и фибринолиза была наиболее положительной и достоверной, по сравнению с динамикой показателей у пациентов, получавших только лекарственные препараты. После ГБО также отмечены положительные изменения, но статистически значимым при сопоставлении с группой сравнения было только время свертывания.

Таким образом, курс лечения по запатентованному нами способу привел к уменьшению агрегационного и гиперкоагуляциого потенциала крови. Динамику агрегации после ГБО-терапии также можно охарактеризовать как положительную по сравнению с таковой до лечения и в 1-й группе, но не достаточной по сравнению с показателями 3-й группы. Это свидетельствует о том, что сочетанное применение двух физических факторов на фоне медикаментозной терапии приводит к достоверному снижению агрегационной функции тромбоцитов и, по мнению авторов [1, 3, 4, 7], уменьшает риск развития тромбозов при ИБС. Снижение гиперкоагуляции, в основном, достигнуто благодаря действию ПеМП. Это согласуется с данными литературных источников, свидетельствующими, что магнитные поля оказывают гипокоагуляционное действие путем активации противосвертывающей и свертывающей системы, уменьшение внутрисосудистого пристеночного тромбообразования

и снижение вязкости крови за счет влияния магнитных полей на ферментативные процессы, электрические и магнитные свойства элементов крови, принимающих участие в гемокоагуляции [13, 15]. Отдельный курс ГБО, несмотря на некоторое снижение коагуляционной активности, не оказал столь выраженного гипокоагуляционного действия, как при сочетании с магнитотерапией.

Выводы

Согласно данным проведенных исследований, наиболее значимые положительные результаты отмечались при включении в медикаментозное лечение сочетанной ГБО и магнитотерапии. Применение данного способа лечения коррелирует со статистически значимым улучшением показателей спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов, а также нормализацией показателей коагуляционного звена системы гемостаза и фибринолитической активности у больных пожилого и старческого возраста с ИБС, стабильной стенокардией напряжения II ФК.

Литература

1. *Баркаган З. С., Момот А. П.* Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед, 2001.
2. *Брылякова С. Н.* Показатели метаболизма костной ткани и системы гемостаза у гериатрических пациентов, страдающих инволютивным остеопорозом в сочетании с ишемической болезнью сердца: Дис. канд. мед. наук. Самара, 2005.
3. *Бурячковская Л. И., Полякова Е. О., Зорин А. В.* и др. Активация тромбоцитов и маркеры воспаления у больных ишемической болезнью сердца с депрессией // Тер. арх. 2006. № 10. С. 9–14.
4. *Захарова Н. О., Кондурцев В. А., Яковлев О. Г., Николаева А. В.* Система свертывания крови при старении в норме и патологии: Пособие для студентов. Самара: Изд-во СамГМУ, 2000.
5. *Зиганшина Л. Е., Ацель Е. А., Мухамадуллина Л. Н.* Фармакоэпидемиология ишемической болезни сердца // Казан. мед. журн. 2006. № 5. С. 321–322.
6. *Кириченко Л. Л., Лекохмахер С. С., Порунова А. А.* и др. Состояние липидного обмена, агрегация тромбоцитов и микроциркуляция у больных со стенокардией в процессе лечения плазмаферезом // Кардиология. 1990. № 8. С. 10–14.
7. *Лазебник Б. Л., Кузнецов О. О.* Причины развития тромбозов у пожилых // В кн.: Сб. матер. IV Междунар. семинара по проблемам пожилых «Самарские лекции». Самара, 2000. С. 93–94.
8. *Мартынов А. И., Остроумова О. Д., Шариф С. Ф.* Ишемическая болезнь сердца у лиц пожилого и старческого возраста: клиника, диагностика, лечение, профилактика // Клин. мед. 1998. № 1. С. 5–10.
9. *Момот А. П., Баркаган З. С.* Исследование системы гемостаза у лиц пожилого и старческого возраста: основные цели и методы // Клин. геронтол. 2007. № 4. С. 44–49.
10. *Мрочек А. Г.* Тромбоциты, липиды и гормоны при атеросклерозе и ишемической болезни сердца // Кардиология. 1989. № 9. С. 102–107.
11. *Носов С. В.* Использование гипербарической оксигенации в лечении больных различными формами ишемической болезни сердца: Автореф. дис. канд. мед. наук. Свердловск, 1989.
12. *Петровский Б. В., Ефунин С. Н., Демуров Е. А., Родионов В. В.* Гипербарическая оксигенация и сердечно-сосудистая система. М.: Наука, 1987.
13. *Сорокина Е. И.* Физические методы лечения в кардиологии. М.: Медицина, 1989.
14. *Способ лечения* ишемической болезни сердца пациентов преклонного возраста. Давыдкин Н. Ф., Захарова Н. О., Куркина О. В. / Патентообладатель ГОУ ВПО «СамГМУ Росздрава». № 2005137918/14; заявл. 05.12.2005. Опубл. 20.01.2008. Бюл. № 2.
15. *Сучкова Ж. В.* Аппараты для локальной магнитотерапии // Физиотер., бальнеол. и реабилитация. 2005. № 2. С. 39–46.
16. *Холл У. Дж.* Новое в геронтологии // Междунар. журн. мед. практики. 1999. № 5. С. 41–46.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 2. P. 306–310

N. O. Zaharova, O. V. Kurkina

THE ESTIMATION OF THROMBOCYTES AGGREGATION AND COAGULATION HAEMOSTASIS OF ELDERLY AND SENILE PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE TREATED WITH APPLICATION OF NON-DRUG THERAPY

Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya ul., Samara 443099; e-mail: geriatry@mail.ru

The main aim of the study is to estimate a state of thrombocytic and coagulation haemostasis of elderly and senile patients with ischemic heart disease through using a combination of magnitotherapy and hyperbaric oxygenation. 108 patients aged between 70 and 85 years are recruited so far. The range of diagnoses varies from ischemic heart disease, stable angina of II functional class. The studies indicators include thrombocytes aggregation and coagulation which are provided before and after treatment. It has been shown that the results are more positive when magnitotherapy and hyperbaric oxygenation are included in the treatment. That is effected in positive dynamic of thrombocytes spontaneous and induced aggregation, coagulation haemostasis indicators and fibrinolytic activity, which characterize improvement of cardiovascular system functioning.

Key words*: ischemic heart disease, elderly and senile age, thrombocytes aggregation, coagulation haemostasis, hyperbaric oxygenation, magnitotherapy*

© А. Я. Кравченко, В. М. Провоторов, 2008
УДК 616.69-053:616.12-005.4

Успехи геронтол. 2008. Т. 21.№ 2. С. 311–313

А. Я. Кравченко, В. М. Провоторов

ВОЗРАСТНАЯ АНДРОГЕННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У МУЖЧИН С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко Росздрава, 394036 Воронеж, ул. Студенческая, 10;
e-mail: drkaj@box.vsi.ru

Обследованы 118 пациентов (средний возраст 51,1±4,2 года). У 37 из них была прогрессирующая стенокардия напряжения, у 54 — стабильная стенокардия напряжения, у 27 — перенесенный инфаркт миокарда. Определяли концентрацию в крови тестостерона, холестерина, оценивали наличие и тип ожирения, уровень депрессии. Средний уровень тестостерона у больных ИБС (272±23,4 нг/дл) соответствовал андрогенодефицитному состоянию. Выявлена прямая корреляция концентрации тестостерона с абдоминальным типом ожирения и обратная — с уровнями атерогенных липопротеидов и депрессии.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, мужской пол, андрогенодефицит, ожирение

Сердечно-сосудистые заболевания по-прежнему занимают лидирующее положение среди причин смерти взрослого населения России. От кардиоваскулярной патологии (инфаркт миокарда, инсульт) в России умирает на 20 % больше мужчин и почти в полтора раза больше женщин, чем в западных странах [4]. В «Докладе о состоянии здравоохранения в мире, 2003 г.» ВОЗ указывается, что в развитых странах, по сравнению с 1970 г., смертность от сердечно-сосудистых заболеваний снизилась примерно вдвое (до 240–260 случаев на 100 000 населения). Напротив, в странах бывшего Советского Союза этот показатель, в среднем, стал почти в три раза выше (более 750 на 100 000 населения). В странах восточноевропейского региона риск преждевременной смерти среди мужчин в 3–4 раза выше, чем в других развитых регионах мира. В поисках причин повышенной заболеваемости и смертности мужчин в последние годы внимание исследователей привлекает проблема возрастного андрогенодефицита в связи с его влиянием на развитие сердечно-сосудистых заболеваний.

Установлено, что у мужчин, начиная с 50–55-летнего возраста, выработка общего тестостерона постепенно снижается со скоростью 1,2 % в год, а свободного — уже с 30–35 лет на 0,4–1 % в год [6]. В 1994 г. на рабочем совещании Австрийского общества урологов для обозначения состояния сниженной с возрастом продукции андрогенов был принят термин PADAM (partial androgen deficiency in aging male), то есть частичный возрастной приобретенный андрогенодефицит. Наряду с этим также употребляется понятие «late-onset hypogonadism in males», то есть возрастной гипогонадизм.

Частота возрастного дефицита тестостерона в мужской популяции составляет примерно 7 %, увеличиваясь до 20 % у лиц старше 60 лет [11], что можно считать одним из закономерных проявлений старения. Однако у мужчин, страдающих такими заболеваниями, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия, сахарный диабет, уровень тестостерона снижается более быстрыми темпами, чем у здоровых лиц того же возраста [2]. Возрастной дефицит тестостерона ассоциируется у мужчин, наряду с эректильной дисфункцией, также с развитием атерогенной дислипидемии, атеросклероза, артериальной гипертензии, ожирения, депрессии [1].

Цель данного исследования — оценка андрогенного статуса у мужчин, страдающих ИБС, и его связь с некоторыми факторами риска.

Материалы и методы

В исследование были включены 118 больных в возрасте от 40 до 60 лет. У 37 из них была прогрессирующая стенокардия напряжения, у 54 — стабильная стенокардия напряжения II–IV ФК по Канадской классификации, у 27 — перенесенный инфаркт миокарда. Диагноз ИБС устанавливался на основании типичной клинической картины и положительных результатов нагрузочных тестов. Концентрацию тестостерона в крови определяли иммунохемолюминесцентным методом на анализаторе Immulite 2000 (производитель — компания DPC, США). Состояние питания оценивали с помощью индекса массы тела (ИМТ). Абдоминальный тип ожирения устанавливали по длине окружности талии более 102 см. Содержание жировой ткани в организме в процентах от массы тела

определяли с помощью прибора Body Fat Monitor BF 306 (OMRON, Япония). Уровень депрессии оценивали в баллах с помощью Госпитальной шкалы HADS [12]. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 6.0. Цифровые данные представлены в виде *M*±*SD* (*M* — выборочное среднее, *SD* — стандартное отклонение). Достоверность межгрупповых различий устанавливали с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок. Нулевую гипотезу отвергали при уровне значимости $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

В обследованной группе мужчин, средний возраст которых был 51,1±4,2 года, концентрация тестостерона (272±23,4 нг/дл) оказалась ниже пограничного уровня (346 нг/дл), с которого начинают проявляться клинические симптомы андрогенной недостаточности [8]. Как указано в рекомендациях Международного общества по изучению старения мужчин [8], само понятие «возрастной», или «поздно начавшийся» гипогонадизм (late-onset hypogonadism) применяется к мужчинам старше 60 лет, поскольку данное состояние рассматривается как следствие постепенного угасания функции половых желез. У больных же ИБС состояние частичного гипогонадизма наступает существенно раньше, уже начиная с 30-летнего возраста [2], что подтверждается и в наших наблюдениях.

Уровень тестостерона в различных возрастных подгруппах имел некоторые особенности (таблица). Выраженное снижение концентрации тестостерона в крови отмечалось у мужчин старше 40 лет. При этом показатели в группах 40—49 лет и 50—59 лет не имели статистически значимых различий, что можно интерпретировать как следствие раннего развития андрогенодефицита у больных ИБС.

Уровень тестостерона в трех возрастных группах

Возрастная группа	Тестостерон, нг/дл
30–39 лет, *n*=18	344±23,1
40–49 лет, *n*=40	232±22,4*
50–59 лет, *n*=49	209±21,3*

* $p<0,001$ по сравнению с 1-й группой

Антропометрические измерения показали, что обследованная группа мужчин характеризовалась избыточной массой тела (средний ИМТ составил 29,2±3,7 кг/м^2), причем именно за счет увеличения количества жировой ткани (в среднем 28,2 % от массы тела). Показатель «окружность талии» (106,2±7,8 см) свидетельствовал о преобладании абдоминального типа ожирения. Как показано в ряде исследований последних лет, окружность талии является более надежным предиктором риска развития сердечно-сосудистой патологии, чем ИМТ [5, 6].

На основании данных из отдельных публикаций о связи между уровнем половых гормонов и окружностью талии у практически здоровых мужчин [10] мы проанализировали связь уровня тестостерона и абдоминального типа ожирения. Установлено, что при окружности талии менее 102 см средний уровень тестостерона у таких больных был 349 нг/дл, а если она превышала 102 см — 210 нг/дл ($p=0,003$). Коэффициент корреляции тестостерона с окружностью талии составил −0,48 ($p=0,0004$), а с ИМТ он равнялся −0,41 ($p=0,001$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что абдоминальное ожирение у мужчин с ИБС имеет тесную связь с андрогенным дефицитом.

Показатели липидного состава крови (общий ХС 6,1±1,1 ммоль/л, ХС ЛПНП 3,8±0,8 ммоль/л) в обследованной группе превышали оптимальные уровни, приведенные в Российских рекомендациях по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена [3]. Нами была выявлена обратная корреляционная связь уровня тестостерона с концентрацией ХС ЛПНП ($r=-0,3$, $p=0,018$). Как было продемонстрировано результатами Роттердамского исследования [7], низкий уровень тестостерона сопровождается атерогенными сдвигами в липидном спектре крови и ранним развитием атеросклероза.

Уровень депрессии, определенный с помощью шкалы HADS, соответствовал субклинической ее выраженности (средний балл 8,8±3,1). При этом отмечалась обратная зависимость между уровнями тестостерона и депрессии ($r=-0,27$, $p=0,03$). В литературе имеются указания на то, что у пожилых мужчин обнаруживается ассоциация депрессивных расстройств с выраженностью дефицита тестостерона [9]. Наши наблюдения показали, у мужчин более молодого возраста (до 60 лет), страдающих ИБС, имеется склонность к развитию депрессивных расстройств.

Выводы

У мужчин в возрасте 40—60 лет, страдающих ИБС, уровень тестостерона в крови соответствует андрогенодефицитному состоянию, свойственному пожилым лицам, не имеющим хронических заболеваний. Дефицит тестостерона у больных ИБС тесно коррелирует с абдоминальным типом ожире-

ния. Ранний гипогонадизм у мужчин, страдающих ИБС, ассоциируется с повышенным уровнем депрессии.

Литература

1. *Андрология*. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы: Пер. с англ. / Под ред. Э. Нишлага, Г. М. Бере. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2005.

2. *Дедов И. И., Калинченко С. Ю.* Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. М.: Практическая медицина, 2006.

3. *Диагностика* и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: Реком. Всерос. науч. общ-ва кардиологов. М., 2005.

4. *Оганов Р. Г., Масленникова Г. Я.* Вклад сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний в здоровье населения России // Сердце. 2003. Т. 2. № 2. С. 58–61.

5. *Despres J. P.* Cardiovascular disease under the influence of excess visceral fat // Crit. Pathw. Cardiol. 2007. Vol. 6. № 2. P. 51–59.

6. *Feldman H. A., Longcope C., Derby C. A.* et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study // J. clin. Endocr. 2002. Vol. 87. P. 589–598.

7. *Hak E., Witteman J. C., De Jong F. H.* et al. Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: The Rotterdam Study // J. clin. Endocr. 2002. Vol. 87. № 8. P. 3632–3639.

8. *Investigation*, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU recommendations // J. Androl. 2006. Vol. 27. № 2. P. 135–137.

9. *Seidman S. N., Walsh B. T.* Testosterone and Depression in Aging Men // Amer. J. Geriatr. Psychiatry. 1999. № 7. P. 18–33.

10. *Svartberg J., Von Muhlen D., Sundsfjord J.* et al. Waist circumference and testosterone levels in community dwelling men. The Tromso Study // Europ. J. Epidemiol. 2004. Vol. 19. № 7. P. 657–663.

11. *Vermeulen A., Kaufman J. M.* Ageing of the Hypothalamo-Pituitary-Testicular Axis in Men // Horm. Res. 1995. Vol. 43. P. 25–28.

12. *Zigmond A. S., Snaith R. P.* The Hospital Anxiety and Depression scale // Acta Psychiat. scand. 1983. Vol. 67. P. 361–370.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 2. P. 311–313

A. Ya. Kravchenko, V. M. Provotorov

AGE-RELATED ANDROGEN DEFICIENCY IN MEN WITH CORONARY HEART DISEASE

N. N. Burdenko Voronezh State Medical Academy, 10 ul. Studencheskaya, Voronezh 394036, Russia; e-mail: drkaj@box.vsi.ru

The purpose of the research was to evaluate the age-related androgenic state in men with CHD and its relations with some risk factors. In this research 118 patients were included (average age 51,1±4,2 years). Testosterone and cholesterol serum levels were estimated. The presence and type of adiposity, depression level were determined. It has been established that the average testosterone level in patients (272±23,4 ng/dl) corresponded to androgen deficiency condition. Direct correlation of serum testosterone level with abdominal type of adiposity and inverse one with atherogenic lipoprotein level and depressions has been revealed.

Key words: *coronary heart disease, hypertension, male sex, androgen deficiency, obesity*

© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.831-007:616.12-053.9

Успехи геронтол. 2008. Т. 21.№ 2. С. 314–317

В. С. Мякотных, Н. В. Матвейчук, Н. Э. Таланкина

ВЫЗВАННЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ МОЗГА В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Уральская государственная медицинская академия, Свердловский областной клинический психоневрологический госпиталь для ветеранов войн, 620905 Екатеринбург, ул. Соболева, 25; e-mail: tborovkova@yandex.ru

Проведено исследование зрительных, слуховых и когнитивных вызванных потенциалов (ВП) головного мозга у 78 пожилых пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца и хронической ишемией головного мозга и имеющих клинические признаки легких когнитивных нарушений, выявленных при помощи стандартных психометрических шкал. При нейровизуализационном исследовании больных отчетливых патоморфологических признаков структурных изменений мозга не выявлено. Установлено, что отклонения показателей ВП от возрастной нормы могут являться объективными и надежными диагностическими критериями как структурно-функциональных изменений головного мозга, так и начальных проявлений когнитивного дефицита у пожилых пациентов, страдающих сердечно-сосудистой патологией. Предлагается комплексное исследование ВП в качестве дополнительного метода ранней диагностики когнитивного дефицита и синдрома разобщения функциональных связей коры и подкорковых структур головного мозга.

Ключевые слова: вызванные потенциалы, сердечно-сосудистая патология, легкие когнитивные нарушения

Нарушение когнитивных функций, в частности памяти, интеллекта, эмоций, является одним из наиболее часто встречающихся клинических проявлений церебральной патологии и нарастает по мере старения [6, 7, 9, 10]. До 25 % представителей пожилого и старческого возраста страдают когнитивными нарушениями различной степени выраженности, вплоть до деменции. Причины возникновения деменции различны, и мнения о распространенности того или иного этиологического варианта когнитивных нарушений в разных популяциях неоднозначны. В России, например, чаще всего описываются сосудистые деменции, в Европе и США наиболее распространенной причиной деменции считается болезнь Альцгеймера [2, 3, 9]. Так или иначе, проблема требует своего решения не только в плане лечения, но и в плане ранней, возможно — доклинической диагностики, что в определенной степени обеспечило бы профилактику нарастания когнитивных расстройств. Особенно это касается больных с сердечно-сосудистой, цереброваскулярной патологией, у которых прогрессирующие когнитивные нарушения нередко диагностируются уже на поздних стадиях, когда возможность целенаправленного лечения уже упущена. При этом достаточно часто додементные стадии психических нарушений, свойственных пожилому и старческому возрасту, рассматриваются в качестве некой «возрастной особенности» [5], что также приводит к запоздалой диагностике и отсутствию своевременного лечения и профилактики. Использование известных психометрических шкал довольно трудоемко и недостаточно объективно хотя бы в силу того, что пожилые и старые пациенты испытывают определенную растерянность при работе с психологом, а тем более психиатром, а проведение самих исследований требует значительных затрат времени и привлечения указанных специалистов, которые не всегда присутствуют в штате гериатрических клиник. Кроме того, значения количественных показателей большинства используемых психометрических шкал являются сугубо ориентировочными ввиду больших культуральных различий исходных, то есть соответствующих норме, показателей, а также в связи с влиянием на них образовательного уровня пациентов.

Необходим, на наш взгляд, удобный в использовании и достаточно эффективный инструмент объективной диагностики начальных когнитивных нарушений у представителей пожилого и старческого возраста.

В этом плане наше внимание привлекли современные инструментальные нейрофизиологические методы, в частности исследование вызванных потенциалов (ВП) головного мозга, которое позволяет объективно оценить самые начальные структурно-функциональные изменения головного мозга.

Целью исследования является определение возможности ранней диагностики додементных, легких когнитивных нарушений (ЛКН) при проведении сравнительного анализа параметров ВП — акустических (АВП), зрительных (ЗВП), когнитивных (КВП) у пожилых пациентов, страдающих тем или иным клинически преобладающим вариан-

том сердечно-сосудистой патологии, а именно ишемической болезнью сердца (ИБС) и хронической ишемией мозга (ХИМ).

Материалы и методы

В качестве основной группы наблюдались 78 больных — пенсионеров обоего пола в возрасте от 55 до 73 лет (средний возраст 57,2±1,36 года), собранных в две сравниваемые подгруппы. Больные 1-й подгруппы (*n*=35) страдали ИБС, стенокардией II–III ФК и лечились, преимущественно, по этому поводу, и только в качестве сопутствующего диагноза у них рассматривалась ХИМ в форме дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) I–II стадий. Больные 2-й подгруппы (*n*=43), наоборот, страдали, в основном, ХИМ в форме ДЭ II стадии и регулярно лечились по этому поводу; ИБС, стенокардия I–II ФК рассматривались у них в качестве сопутствующей патологии. В анамнезе пациентов обеих групп отсутствовали указания на перенесенные острые сосудистые катастрофы — инфаркты миокарда, инсульты. Всем больным проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, не выявившая выраженных патологических изменений. Естественно, что в плане наличия и выраженности клинической неврологической симптоматики и некоторых психопатологических проявлений больные обеих сравниваемых подгрупп различались между собой, хотя у всех в ходе предварительного обследования психологом и психиатром определялись ЛКН согласно критериям, предложенным R. S. Petersen [12–14], при среднем балле по психометрической шкале Minimental scale examination (MMSE), равным 26±0,5, что свидетельствует о начальном, то есть самом легком уровне снижения мнестико-интеллектуальных функций [11].

В качестве группы контроля были привлечены 40 больных в возрасте от 55 до 69 лет, клинически и демографически сопоставимых с представителями основной группы (средний возраст 58,5±2,16 года), страдавших ИБС, стенокардией I–II ФК, но не имевших клинических проявлений ХИМ, ДЭ и, разумеется, признаков ЛКН.

Исследование ВП производилось с помощью многофункционального компьютерного комплекса «Нейро МВП» (Россия, г. Иваново) с использованием накожных электродов. Полученные данные сравнивались между группами и с возрастной нормой [4].

Для регистрации АВП применяли установленные на вертексе (*Cz*) и ушные (А1, А2) электроды. Использовали монауральную стимуляцию в виде щелчка длительностью 0,1 мс прямоугольной формы. Чувствительность на входе составляла 10 мкВ на деление, число усреднений 2500, чувствительность после усреднения 0,2–0,5 мкВ на деление. Низкочастотный фильтр — 300 Гц, высокочастотный — 3000 Гц. Эпоха анализа — 10 мс от начала стимула. Интенсивность стимула — от 70 до 100 дБ над порогом слышимости, частота подачи стимулов 10–12 Гц. Анализировались параметры: латентности пиков I, III, V, межпиковые интервалы I–III, III–V, I–V, соотношение амплитуд пиков V/I справа и слева.

Для регистрации ЗВП активные электроды (О1 и О2) устанавливали над затылочной областью согласно международной схеме «10–20», референт — на *Fz*; использовали монокулярную стимуляцию. Применялидва вида стимулов: 1) светодиодная вспышка от матрицы светодиодов, вставленных в специальные очки, интенсивность вспышки 500 мКд, длина волны 640 нм, чувствительность 10 мкВ на деление, полоса частот 0,5–100 Гц, эпоха анализа 500 мс, число усреднений 100; 2) реверсивный шахматный паттерн с высоким контрастом черных и белых клеток по 50 %, с частотой обращаемых паттернов 1–2 Гц, размером ячейки 28 мм, чувствительностью 10 мкВ на деление, полосой частот 0,5–100 Гц, эпохой анализа 500 мс, числом усреднений 100. Анализировалась латентность основного компонента Р100 (Р2), являющегося результатом генерации импульса в коре стриатума [1, 4, 8].

Методика исследования КВП, или так называемого Р300, основана на подаче в случайной последовательности серии двух стимулов — незначимых и значимых, на которые больной должен реагировать. В результате, образуется волна с латентностью 300 мс, связанная с эндогенными событиями в мозге. Чем старше человек, тем больше латентность Р300 — собственно кривая старения. В связи с этим величина нормальных показателей Р300, как и иных показателей ВП, зависит от возраста испытуемого — как календарного, так и биологического. Предложена даже определенная зависимость оценки вероятного, или биологического, возраста (ВВ) лиц от 17 лет и старше [1], который может быть определен по формуле: ВВ (лет)=0,31×$ЛП_{P300}$ – 62,5, где ЛП — латентность пика Р300 у данного пациента; 62,5 — коэффициент корреляции.

При отборе пациентов в группы исследования критериями исключения были лица с выраженными нарушениями слуха в форме нейросенсорной тугоухости, страдающие демиелинизирующими заболеваниями нервной системы, последствиями клещевого энцефалита, тяжелых черепно-мозговых травм, грубыми афатическими расстройствами, нарушениями зрения. Эти патологии сами могут вызывать соответствующие изменения ВП. Тем не менее, при проведении исследований ВП использовались разные величины зрительных и акустических стимулов, подаваемых на оба зрительных и слуховых анализатора — правый и левый, что, практически, исключало возможность грубой ошибки.

Результаты и обсуждение

При анализе АВП, ЗВП и КВП у пациентов основной группы наблюдений выявлены следующие различия, представленные в табл. 1—5.

Таким образом, у пациентов основной группы в сравнении с возрастной нормой выявлены значимые различия следующих параметров.

При исследовании АВП латентности V пика оказались увеличенными до 6,6±0,17 мс в 1-й подгруппе и до 6,71±0,22 мс — во 2-й (при норме 5,8±0,25 мс). Отмечено увеличение I—V межпикового интервала до 4,8±0,18 мс у пациентов 1-й подгруппы и до 4,8±0,45 мс — у пациентов 2-й (норма 4,0±0,23 мс). Соотношение амплитуд V/I уменьшено до 0,35±0,16 в 1-й подгруппе и до 0,39±0,37 — во 2-й (норма 0,73±0,48). Данные изменения свидетельствуют о нарушении проведения импульса от проксимальной части слухового нерва до нижних бугров четверохолмия головного мозга.

Таблица 1

Средние величины латентностей пиков АВП у больных с синдромом ЛКН на фоне ИБС и ХИМ, мс

Патология	Справа			Слева		
	I	III	V	I	III	V
ЛКН на фоне ИБС	1,9±0,21	4,2±0,16	6,6±0,17*	2,3±0,17	4,1±0,09	6,71±0,1*
ЛКН на фоне ХИМ	1,8±0,07	4,3±0,25	6,5±0,22*	1,9±0,24	4,1±0,03	6,9±0,22*
Возрастная норма	1,7±0,15	3,9±0,19	5,8±0,25	1,7±0,15	3,9±0,19	5,8±0,25

Примечание. Здесь и в табл. 2–5: * означает степень достоверности различий $p<0,05$ по отношению к возрастной норме

Таблица 2

Средние величины межпиковых интервалов АВП у больных с синдромом ЛКН на фоне ИБС и ХИМ, мс

Патология	Справа			Слева		
	I–III	III–V	I–V	I–III	III–V	I–V
ЛКН на фоне ИБС	2,5±0,17	2,3±0,18	4,8±0,18*	2,3±0,12	2,3±0,28	4,8±0,17
ЛКН на фоне ХИМ	2,6±0,14	2,5±0,3*	4,8±0,45*	2,3±0,14	2,5±0,21*	4,8±0,48*
Возрастная норма	2,3±0,15	1,9±0,18	4,0±0,23	2,3±0,15	1,9±0,18	4,0±0,23

Таблица 3

Соотношение амплитуд пиков V/I при исследовании АВП у больных с синдромом ЛКН на фоне ИБС и ХИМ

Патология	I/V справа	I/V слева
ЛКН на фоне ИБС	0,35±0,16*	0,35±0,17*
ЛКН на фоне ХИМ	0,39±0,41*	0,39±0,37*
Возрастная норма	0,73±0,48	0,73±0,48

Таблица 4

Средние величины латентностей пиков Р100 при исследовании ЗВП у больных с синдромом ЛКН на фоне ИБС и ХИМ, мс

Патология	Р100 справа	Р100 слева
ЛКН на фоне ИБС	108±0,49	114±0,17
ЛКН на фоне ХИМ	121±0,28*	121±0,28*
Возрастная норма	110 ±3,2	110±3,2

Таблица 5

Значения когнитивного потенциала Р300 у больных с синдромом ЛКН на фоне ИБС и ХИМ, мс

Патология	Латентность Р300, мс
ЛКН на фоне ИБС	382±0,5*
ЛКН на фоне ХИМ	478±0,22*
Возрастная норма	350

У больных 2-й подгруппы при исследовании АВП оказался значимо увеличен III–V межпиковый интервал — до 2,5±0,3 мс — по сравнению с возрастной нормой (1,9±0,18 мс), что указывает на выраженное поражение ствола головного мозга, включая мост и средний мозг.

При исследовании ЗВП у пациентов 1-й подгруппы выявлена значимая межполушарная асимметрия латентности пика Р100: справа — 108±0,48 мс, слева — 114±0,17 мс; у больных же 2-й подгруппы определялось симметричное увеличение латентности пика Р100 до 121±0,28 мс, достоверное ($p<0,05$) по отношению к норме и средним показателям больных 1-й подгруппы. Такие результаты могут свидетельствовать о многоуровневой дисфункции зрительного анализатора.

При сравнении КВП выявлено значимое различие латентности Р300 у пациентов каждой подгруппы в сравнении с возрастной нормой (до 350 мс): у пациентов 1-й подгруппы — 382±0,54 мс, 2-й — 478±0,22 мс.

При исследовании АВП, ЗВП и КВП у представителей группы контроля все регистрируемые показатели находились в пределах возрастной нормы, что исключало возможность какого-либо влияния сердечно-сосудистой патологии исключительно в форме ИБС на патологические сдвиги параметров ВП. Таким образом, указанные сдвиги, зарегистрированные у представителей основной группы наблюдений и объективно указывающие на наличие даже самых начальных, легко выраженных структурно-функциональных изменений головного мозга, могли быть связаны, с одной стороны, с наличием клинически подтвержденной ХИМ, с другой — с присутствием клинически выявленных признаков ЛКН у представителей основной группы наблюдений. Являясь абсолютно объективными, полученными с помощью высоко точного инструментального исследования и при наличии выраженных в числовых значениях критериев нормы, параметры ВП отражают самые незначительные отклонения в функционировании различных образований головного мозга, принимающих участие в формировании когнитивного потенциала. При использовании исследования ВП в диагностике ЛКН образовательный уровень пациентов, присутствие у них растерянности, даже негативиз-

ма в отношении обследования у психолога или психиатра не имеют такого значения, как в процессе диагностики при помощи психометрических шкал, и данное обстоятельство представляется особенно важным именно для гериатрической практики.

Напрашивается вопрос об очередности возникновения выявленных дисфункций зрительного и слухового анализаторов и, возможно, в определенной степени связанных именно с этими дисфункциями когнитивных нарушений, так как восприятие заданий при исследовании КВП происходит как раз органами зрения и/или слуха. Подобное исследование было бы весьма интересным, особенно в теоретическом плане, но потребовало бы совершенно иного, чем предложенное, распределения групп наблюдений и не соответствовало бы поставленной нами цели.

Таким образом, вне зависимости от вариантов основного диагноза сердечно-сосудистой патологии и преобладающей клинической симптоматики, у наблюдавшихся больных выявлены отчетливые патологические изменения всех исследованных вариантов ВП, соотносимые с наличием ЛКН, определенных клинически при помощи стандартных психометрических шкал. При этом достаточно интересными представляются факты отсутствия явных структурно-морфологических изменений головного мозга при проведении этим больным нейровизуализационного исследования, в нашем случае МРТ, и «спокойного» в отношении перенесенных сосудистых катастроф анамнеза.

Выводы

Комплексное исследование ВП может явиться важным дополнительным инструментальным методом ранней, даже доклинической диагностики когнитивного дефицита и синдрома разобщения функциональных связей коры и подкорковых структур головного мозга. Это способствовало бы своевременной и объективной диагностике самых начальных когнитивных нарушений и назначению дифференцированной терапии. Кроме того, исследование ВП в динамике могло бы явиться одним из методов верификации эффективности проводимого лечения, что также немаловажно.

Литература

1. *Гнездицкий В. В.* Вызванные потенциалы мозга. М.: Медицина, 2003.
2. *Дамулин И. В.* Легкие когнитивные нарушения сосудистого генеза. М.: Изд-во ММА им. И. М. Сеченова, 2006.
3. *Дамулин И. В., Захаров В. В.* Дисциркуляторная энцефалопатия: Метод. реком. / Под ред. Н. Н. Яхно. М.: Изд-во ММА им. И. М. Сеченова, 2000.
4. *Зенков Л. Р., Ронкин М. А.* Функциональная диагностика нервных болезней. М.: Медицина, 1991.
5. *Мякотных В. С.* Проблемы депрессий пожилого и старческого возраста // Госпит. вестн. 2007. № 2. С. 14–19.
6. *Мякотных В. С., Оранский И. Е., Мохова Е. Т.* Проблемы старения. Екатеринбург: Изд-во УГМА, 1999.
7. *Мякотных В. С., Стариков А. С., Хлызов В. И.* Нейрососудистая гериатрия. Екатеринбург: УИФ «Наука», 1996.
8. *Хечинашвили С. Н., Кеванашвили З. Ш.* Коротколатентный слуховой вызванный потенциал человека // В кн.: Сенсорные системы. Слух. Л.: Наука, 1982. С. 87–108.
9. *Яхно Н. Н.* Актуальные вопросы нейрогериатрии // В кн.: Достижения в нейрогериатрии / Под ред. Н. Н. Яхно, И. В. Дамулина. М., 1995. С. 9–29.
10. *Яхно Н. Н., Захаров В. В.* Когнитивные и эмоционально-аффективные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии // Рус. мед. журн. 2002. № 12–13. С. 539–542.
11. *Folstein M., Folstein S., Mc Hugh P. R.* Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // J. Psychiat. Res. 1975. Vol. 12. P. 189–198.
12. *Petersen R. S.* Current concepts in mild cognitive impairment // Arch. Neurol. 2001. Vol. 58. P. 1985–1992.
13. *Petersen R. S., Smith G. E., Waring S. C.* et al. Aging memory and mild cognitive impairment // Int. Psychogeriatr. 1997. Vol. 9. P. 37–43.
14. *Petersen R. S., Smith G. E., Waring S. C.* et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome // Arch. Neurol. 1999. Vol. 56. P. 303–308.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 2. P. 314–317

V.S. Myakotnykh, N.V. Matveychyuk, N.Z. Talankina

THE EVOKED POTENTIALS OF BRAIN IN PREVENTIVE DIAGNOSTICS OF THE COGNITIVE DISORDERS IN THE ELDERLY PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

Ural State Medical Academy, Clinical Psycho-neurological Hospital for War Veterans of Sverdlovsk Region, 25 ul. Soboleva, Yekaterinburg 620905, Russia; e-mail: tborovkova@yandex.ru

The changes of visual, acoustic and cognitive evoked potentials of brain in 78 elderly patients were studied. Chronic ischemia of the heart and the brain with clinical signs of mild cognitive impairment was present in all patients. Distinct pathomorphologycal sings of structure disorders in brain were absent, and this fact was confirmed with the help of neuroimaging investigations. It was determined that deflections in the indexes of evoked potentials from the age according standard are objective and reliable diagnostic criterions both structural and functional changes in brain and initial cognitive deficit in the elderly patients with cardiovascular pathology. Authors offer complex examination of evoked potentials in diagnostics of the cognitive deficit and the functional separating between cortex and subcortical structures of brain.

***Key words**: mild cognitive disorders, cardiovascular pathology, evoked potentials*

© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.65-006-085-053.9

Успехи геронтол. 2008. Т. 21.№ 2. С. 318–321

К. И. Прощаев[1], В. В. Сливкин[2], С. В. Филиппов[2], А. Н. Ильницкий[3], В. В. Гилева[1], В. В. Люцко[3]

КЛИНИКО-НЕЙРОИММУНОЭНДОКРИННЫЕ ЭФФЕКТЫ ДОКСАЗОЗИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ

[1] Белгородский государственный университет, 308015 Белгород, пр. Победы, 85; [2] Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; [3] Новополоцкое городское территориальное медицинское объединение, Беларусь, 211447 Новополоцк, ул. Молодежная, 2; e-mail doktor-kir@yandex.ru

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы в настоящее время рассматривается не только как важная медицинская, но и социальная проблема. В статье рассмотрено влияние α1-блокатора доксазозина на клинический и нейроиммуноэндокринный статус пожилых больных с этим заболеванием. Состояние межклеточной сигнализации оценивалось по динамике в плазме крови фактора некроза опухолей α (*TNF*-α), провоспалительного интерлейкина-6 (*IL*-6), растворимой форме межклеточной молекулы адгезии (*sICAM*). Выявлена способность доксазозина улучшать нейроиммуноэндокринный статус.

Ключевые слова: предстательная железа, α-блокатор, нейроиммуноэндокринный статус

Проблема доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) к настоящему времени обрела не только клиническую, но и социальную значимость [2, 10]. В плане клинических особенностей интерес представляют взаимосвязи между картиной течения ДГПЖ и состоянием межклеточной сигнализации как на локальном уровне предстательной железы, так и в рамках целостного организма. Малоизученным вопросом является коморбидность и патогенетическая нейроиммуноэндокринная общность между ДГПЖ и сердечно-сосудистой патологией, заболеваниями почек и пр. Дальнейшего изучения требует вопрос межклеточных взаимодействий при формировании рака предстательной железы на фоне ДГПЖ [5]. Несомненна и социальная значимость патологии предстательной железы, поскольку морфологические признаки заболевания встречаются приблизительно у 10–20 % мужчин в возрасте 40 лет, достигая 90 % к 80 годам [1, 4]. Таким образом, вопросы нейроиммуноэндокринологии ДГПЖ, влияния специфической терапии на уровень сигнальных молекул представляют несомненный интерес для научного изучения.

Цель работы — установление взаимосвязей между терапией ДГПЖ α1-блокатором доксазозином и состоянием нейроиммунноэндокринных взаимодействий при данной патологии, а также особенностями ее клинической картины.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 32 пациента, средний возраст которых составил 72,5±3,4 года. Все пациенты страдали ДГПЖ II степени. Все они имели сопутствующую неосложненную артериальную гипертензию.

Диагноз ДГПЖ верифицирован на основе данных клинического наблюдения и лабораторно-инструментального обследования. Симптомы заболевания оценивались количественно с использованием международной шкалы IPSS. При этом выраженность симптомов при показателях IPSS 0–7 расценивается как незначительная, при 8–19 — как умеренная, при 20–35 — как выраженная. Средний балл *S* составил 15±2,5. Данные о симптомах нарушения функции нижних мочеполовых путей представлены в табл. 1.

Для клинической верификации диагноза использовали методы пальцевого исследования предстательной железы и семенных пузырьков (предстательная железа увеличена в размере, мягко-эластической консистенции, хорошо отграниченная, междолевая бороздка сглажена, слизистая оболочка прямой кишки над ней подвижна), а также ультразвуковое исследование (определяется диффузное увеличение предстательной железы II степени, которая в виде округлого образования с ровными контурами вдается в просвет мочевого пузыря с неоднородной эхоструктурой, кальцинатами, в мочевом пузыре определяется до 200 мл остаточной мочи). Оценку осложнений ДГПЖ проводили по результатам ультразвукового исследования мочевого пузыря, мочеточников и почек, общего анализа мочи и биохимического исследования крови (наличие хронической почечной недостаточности при присоединившемся поражении паренхимы почек), определения общего и свободного

Таблица 1

Данные о симптомах нарушения функции нижних мочевых путей

Симптомы	Абс. число	%
Функция опорожнения		
Вялая струя мочи	32	100
Необходимость напрягать брюшную стенку при мочеиспускании	31	96,9
Увеличение времени мочеиспускания	30	98,8
Прерывистость мочеиспускания	30	93,8
Отделение мочи «по каплям» в конце мочеиспускания	27	84,4
Неполное опорожнение мочевого пузыря	29	90,6
«Парадоксальная ишурия»	27	84,4
Функция накопления		
Учащенное мочеиспускание малыми порциями	32	100
Повелительные позывы к мочеиспусканию	31	96,9
Императивное недержание мочи	20	62,5
Ночная поллакиурия	30	98,8

простатспецифического антигена (для дифференциальной диагностики с раком предстательной железы). Отношение свободного простатспецифического антигена к общему во всех случаях было более 16 %.

Состояние межклеточной сигнализации оценивалось по динамике в плазме крови фактора некроза опухолей α (*TNF*-α), провоспалительного интерлейкина-6 (IL-6), растворимой форме межклеточной молекулы адгезии (*sICAM*); их уровень определялся в условных единицах. Доксазозин назначался в дозе 6–8 мг, один раз в сутки, на протяжении 3 мес. По истечении этого срока проведена комплексная оценка состояния пациента, а также нейроиммуноэндокринного статуса.

Статистическая обработка материалов исследования проведена при помощи пакета компьютерных программ «Statistika», результаты считались достоверными при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

При применении доксазозина наблюдалась положительная динамика клинической симптоматики: 26 пациентов (81,3 %) отметили улучшение мочеиспускания, 24 пациента (75,0 %) — улучшение качества струи; исчезновение неполного опорожнения мочевого пузыря имело место у 21 пациента (65,6 %), уменьшение частоты мочеиспускания и увеличение объема мочи — у 23 пациентов (71,2 %) и уменьшение частоты ночных подъемов — у 22 человек (68,8 %). Качество жизни, ассоциированное с субъективными проявлениями ДГПЖ, изменилось с 2,8±0,5 балла до 6,4±0,4 ($p<0,05$). Положительная динамика отмечена также по результатам применения инструментальных методов исследования. Уменьшилось количество остаточной мочи до 50—70 мл.

При оценке нейроиммуноэндокринного статуса выявлена положительная динамика *TNF*-α и *sICAM* (табл. 2). Однако достоверных изменений уровня IL-6 не наблюдалось.

Согласно современным представлениям, нейроны, клетки диффузной эндокринной системы (*APUD*-клетки) и иммуноциты объединяются в единую функциональную систему — «диффузную нейроиммуноэндокринную систему», которая опосредует свою регуляторную активность через совокупность сигнальных молекул [5]. С этих позиций рассматриваются механизмы развития многих заболеваний, в том числе ДГПЖ.

При ДГПЖ клиническая симптоматика развивается вследствие недостаточности функции детрузора в условиях повышенного уретрального сопротивления [2, 3, 4]. По данным проведенных исследований, в ткани детрузора отмечается снижение активности ферментов энергетического метаболизма, повышена активность гликолитических ферментов и ферментов пентозофосфатного шунта [3, 6]. Вероятный механизм развития нарушений мочеиспускания при ДГПЖ — нарушение механизмов межклеточной сигнализации, в частности повышение количества провоспалительных цитокинов, в частности, *TNF*-α. *TNF*-α имеет патогенетическое значение как иммуномодулятор, обладает провоспалительным и проатерогенным свойствами, вызывает дисфункцию эндотелия, стимулирует экспрессию других провоспалительных цитокинов. По своему строению *TNF*-α представляет собой гомотример, который приобретает биологически активные свойства при связывании с соответствующими

Таблица 2

Изменение нейроиммуноэндокринного статуса на фоне терапии доксазозином

Молекула	До применения доксазозина	После применения доксазозина	Достоверность различий в уровнях молекул до и после применения препарата
TNF-α	21,5±3,7	16,2±2,5	$p<0,05$
sICAM	91,78±1,68	81,92±2,21	$p<0,05$

мембранными рецепторами. Принято объединять в единую систему *TNF*-α, мембранную форму рецепторов к нему, растворимую форму рецепторов к *TNF*-α. Последняя субстанция рассматривается как маркер атеросклеротического поражения сосудов [7–9, 12–14].

IL-6 синтезируется фибробластами, адипоцитами, лимфоцитами, эндотелиоцитами. Этот интерлейкин является одним из мощнейших факторов, вызывающих дисфункцию эндотелия, а также стимулирует синтез белков острой фазы [5]. *sICAM*-I рассматривается как маркер хронического иммунного воспаления; повышение содержания молекулы в сыворотке крови отмечается, в основном, при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Уровень *sICAM*-I меняется в зависимости от образа жизни, при этом широко обсуждаются такие аспекты, как уровень физической активности, курение, особенности диеты — употребление легкоусвояемых углеводов и жиров, алкоголя [5, 11].

Вместе с тем, роль этих молекул в патогенезе и прогнозе ДГПЖ, их динамика в процессе лечения изучены недостаточно. Известно, что улучшение сократительной способности детрузора может быть при помощи вазоактивных препаратов, в первую очередь к ним относятся α1-адреноблокаторы [3, 6]. Известны следующие механизмы купирования симптоматики при ДГПЖ: уменьшение динамического компонента обструкции за счет снижения тонуса гладких мышц шейки мочевого пузыря, фиброзно-мышечной стромы и капсулы простаты; улучшение кровообращения в области детрузора, восстановление энергетического гомеостаза тканей; модуляция α-адренергических влияний на состояние акта мочеиспускания на уровне спинного мозга и эфферентных волокон мочевого пузыря.

В связи с выявленным положительным влиянием доксазозина на динамику цитокинов и молекул адгезии можно предположить его значимость в нормализации межклеточной сигнализации при хроническом иммунном воспалении при ДГПЖ. Следует отметить, что уровень *IL*-6 не претерпел изменений; это свидетельствует об интактности препарата в плане влияния на проявления острого воспаления.

В связи с выявленной способностью доксазозина улучшать нейроиммуноэндокринный статус можно предположить его профилактическое противораковое воздействие, что, однако, требует дальнейшего изучения.

Выводы

Доксазозин оказывает влияние на ключевые моменты патогенеза ДГПЖ на уровне межклеточной сигнализации, однако не обладает прямым противовоспалительным свойством в активной стадии воспаления.

Доксазозин оказывает комплексное положительное влияние на объективный статус пожилых пациентов с ДГПЖ, улучшает клиническую симптоматику и нейроиммуноэндокриный статус.

Литература

1. *Аль-Шукри С. Х., Бекр Х. А., Ткачук В. Н.* Особенности клинического течения и лечение инфравезикальной обструкции у больных с гиперплазированной средней долей предстательной железы // Нефрология. 2006. № 2. С. 96–100.
2. *Доброкачественная* гиперплазия предстательной железы / Под ред. Н. А. Лопаткина. М., 1999.
3. *Лоран О. Б., Вишневский Е. Л., Вишневский А. Е.* Лечение расстройств мочеиспускания у больных доброкачественной гиперплазией простаты α-адреноблокаторами. М., 1998.
4. *Мазо Е. Б., Чепуров А. К., Кабардоков А. Х.* Диагностика «клапанного эффекта» доброкачественной гиперплазии простаты за счет средней доли и выбор метода ее лечения // Урол. и нефрол. 1998. № 3. С. 8–12.
5. *Пальцев М. А., Кветной И. М.* Руководство по нейроиммуноэндокринологии. М.: Медицина, 2006.
6. *Boyle P., Robertson C., Lowe F., Roehrbom C.* Meta-analysis of clinical trials of Permixon in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia // Urology. 2000. Vol. 55 (4). P. 533–539.
7. *Good M., Newell F. M., Haupt L. M.* et al. *TNF* and *TNF* receptor expression and insulin sensitivity in human omental and subcutaneous adipose tissue — influence of BMI and adipose distribution // Diab. Vasc. Dis. Res. 2006. Vol. 3 (1). P. 26–33.
8. *Gwozdziewiczova S., Lichnovska R., Ben Yahia R.* et al. *TNF*-alpha in the development of insulin resistance and other disorders in metabolic syndrome // Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc. Czech Repub. 2005. Vol. 149 (1). P. 109–117.
9. *Ijzerman R. G., Voordouw J. J., Van Weissenbruch M. M.* et al. *TNF*-alpha levels are associated with skin capillary recruitment in humans: a potential explanation for the relationship between *TNF*-alpha and insulin resistance // Clin. Sci. 2006. Vol. 110 (3). P. 361–368.
10. *Medina J. J., Parra R. O., Moore R. G.* Benign prostatic hyperplasia (aging prostate) // Med. Clin. N. Amer. 1999. Vol. 83 (5). P. 1213–1229.

11. Prashchayeu K., Ilnicki A. The influence of environment pollution on the neuroimmune interactions in elderly people // In: International symposium «Interaction of the nervous and immune systems in health and disease». Abstracts, St.Petersburg, May 31–June 2, 2007. St.Petersburg, 2007. P. 73–74.

12. Steinberg G. R., Michell B. J., van Denderen B. J. et al. Tumor necrosis factor alpha-induced skeletal muscle insulin resistance involves suppression of AMP-kinase signaling // Cell. Metab. 2006. Vol. 4 (6). P. 465–474.

13. Trujillo M. E., Lee M. J., Sullivan S. et al. Tumor necrosis factor alpha and glucocorticoid synergistically increase leptin production in human adipose tissue: role for p38 mitogen-activated protein kinase // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. № 91 (4). P. 1484–1490.

14. Valerio A., Cardile A., Cozzi V. et al. *TNF*-alpha downregulates eNOS expression and mitochondrial biogenesis in fat and muscle of obese rodents // J. clin. Invest. 2006. Vol. 116 (10). P. 2791–2798.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 2. P. 318–321

K. I. Proschaev[1], V. V. Slivkin[2], S. V. Filippov[2], A. N. Ilnitski[3], V. V. Gilyova[1], V. V. Liutsko[3]

CLINICAL AND NUEROIMMUNOENDOCRINE EFFECTS OF DOXASOSINE IN TREATMENT OF BENIGN HYPERPLASIA OF PROSTATE IN ELDERLY PEOPLE

[1] Belgorod State University, 85 pr. Pobedy, Belgorod 308015, Russia; [2] St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology NWB of RAMS, 3 pr. Dinamo, St. Petersburg 197110, Russia; [3] Novopolotsk Municipal Medical Assotiation, 2 Molodezhnaya ul., Novopolotsk 211447, Belarus; e-mail doktor-kir@yandex.ru

Benign hyperplasia of prostate is a very important not only medical but also social problem. The clinical and neuroimmunoendocrine status of elderly patients with benign hyperplasia of prostate treated by 1-blocker doxasosine is described in this article. Intercellular interactions were examined for tumor necrosis factor α (*TNF*-α), proinflammative interleukine-6 (*IL*-6), soluble intercellular molecule of adhesion (*sICAM*). The positive role of doxasosine is demonstrated.

***Key words**: prostate, alpha-blocker, neuroimmunoendocrine status*

© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.248-085.84-053.9

Успехи геронтол. 2008. Т. 21.№ 2. С. 322–326

А. В. Никитин, И. Э. Есауленко, О. Л. Шаталова

КВЧ-ПУНКТУРА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ СМЕШАННОЙ ФОРМЫ

Государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко, 394036 Воронеж, ул. Студенческая, 10;
e-mail: canc@vsma.ac.ru

В статье дана оценка эффективности КВЧ-пунктуры для купирования приступов у пожилых больных бронхиальной астмой смешанной формы. Представлена специальная схема лечения больных в пожилом возрасте с разной степенью тяжести заболевания по точкам акупунктуры с применением широкополосной КВЧ-терапии.

Ключевые слова: бронхиальная астма, КВЧ-пунктура, биологически активная точка

По данным Европейского сообщества пульмонологов, распространенность бронхиальной астмы (БА) в России, как и в большинстве стран Европы, составляет 5–8 % среди общей популяции, причем 20 % больных страдают тяжелыми формами этого заболевания [1]. В течение последних десятилетий во всем мире сохраняется тенденция к увеличению заболеваемости и смертности от БА [1, 10, 11]. У 70–80 % заболевших в детстве клинические, инструментальные и морфологические проявления болезни сохраняются на протяжении всей жизни, хотя тяжесть течения может варьировать от легкой до тяжелой. Чаще дебютируя в детском и молодом возрасте, БА может начаться у лиц среднего и пожилого возраста. При этом болезнь зачастую бывает трудно диагностировать, так как клинические проявления носят стертый характер в силу целого ряда особенностей, присущих организму людей пожилого и преклонного возраста [6, 8].

Поскольку купирование приступов БА в пожилом возрасте осложняется наличием сопутствующих заболеваний, значительными фармакологическими противопоказаниями [9, 13], при лечении приступов удушья нужно шире использовать немедикаментозные методы. Среди них немаловажное значение имеют методы физической терапии, а именно крайне высокочастотной (КВЧ) терапии. КВЧ, или миллиметровая (ММ), терапия является новым методом лечения, основанным на использовании низкоинтенсивного электромагнитного излучения (ЭМИ) миллиметрового диапазона.

Первые исследования в области биологических эффектов ММ ЭМИ начаты в СССР в середине 1960-х гг. К настоящему времени пройден путь от теоретико-экспериментальных работ до практического использования КВЧ-терапии в различных областях клинической и экспериментальной медицины.

В основе метода лежит гипотеза о «принципе разумности самонастраивающейся биологической системы», при условии, что она сохраняется как система и не вышла по ряду параметров из зоны регулирования или саморегулирования. Предполагается, что организм больного выбирает из набора частот наиболее значимые, способные корректировать имеющиеся нарушения. При КВЧ-пунктуре нет необходимости в индивидуальном подборе лечебной частоты, режима тормозного или тонизирующего воздействия при постановке синдромного диагноза для выбора точек акупунктуры [2, 7].

Используют низкоинтенсивное (0,01–0,8 мкВт) широкополосное шумовое излучение (30–325 ГГц), а воздействие осуществляют на системные точки акупунктуры. Точки для каждого пациента выбирают индивидуально на основании синдромного диагноза традиционной китайской медицины.

Длительность КВЧ-воздействия определяют синдромным диагнозом и ощущениями, возникающими у пациента во время лечебной процедуры: для пожилых пациентов используют эффект тонизации, который достигается воздействием на биологически активные точки (БАТ) в течение 2–5 мин, при этом необходимо дождаться появления первых сенсорных реакций (обычно комфортных).

Курс лечения состоит из 7 процедур по 30 мин каждая. Миллиметровые волны относятся к неионизирующим излучениям. При энергетическом воздействии полезный эффект достигается за счет

большой мощности колебаний и приводит к локальному прогреву тканей и стимуляции акупунктурных точек.

Большую роль в возникновении приступов удушья играют нервно-рефлекторные механизмы, от ослабления или стимуляции которых зависит тяжесть и частота приступов [3].

В исследовании планировалось разработать схему лечения широкополосной КВЧ-пунктурой пожилых больных бронхиальной астмой смешанной формы в период приступа с использованием аппарата АЛТ «Матрикс», насадка ЛО-КВЧ-4,9 (НИИ центр «Матрикс», Москва) и изучить ее эффективность.

Материалы и методы

Нами обследованы 60 больных, из них 40 человек — 1-я группа (18 мужчин и 22 женщины) в возрасте от 57 до 72 лет в период приступа бронхиальной астмы смешанной формы, средний возраст 61,3 года с давностью заболевания от 10 до 22 лет. Легкое течение заболевания имело место у 6 (15 %) больных, средней тяжести — у 30 (75 %) больных и тяжелое — у 4 (10 %). Всем пациентам назначали адекватную базисную медикаментозную терапию и курс широкополосной КВЧ-пунктуры. 2-я группа сравнения состояла из 20 человек (11 женщин и 8 мужчин) той же возрастной категории, получающих только традиционное лечение. Для оценки эффективности терапии использовали общеклинические методы исследования до лечения и после каждого из 7 сеансов КВЧ-пунктуры.

В основу методики положены выводы о том, что ведущую роль в повышении эффективности КВЧ-терапии играет точка или зона воздействия, выбор которых эффективно решен в рамках теории традиционной китайской медицины. При адекватно выбранной точке акупунктуры или рефлексогенной зоны необходимость в подборе частоты ММ ЭМИ отпадает.

Больным 1-й группы проводили КВЧ-пунктуру следующих точек: фэн-мэнь (BI12), фэй-шу (BL13), гао-хуан (BI43), ци-хай (CV6), шэнь-шу (BI23), цзу-сан-ли (St36), тай-юань (Lu9), тай-си (K3) [3,4,5].

Тай-юань (Lu9), тай-си (K3) — для пополнения истинной энергии в легких и почках; ци-хай (CV6), шэнь-шу (BI23) — для пополнения истинной энергии в почках; фэн-мэнь (BI12), фэй-шу (BL13), гао-хуан (BI43) — для пополнения легочной энергии [12]. За сеанс облучали 6 точек, общее время на процедуру 30 мин.

Положительная динамика клинических проявлений заболевания, выражавшаяся в стойком снижении числа и степени выраженности приступов экспираторного диспноэ, у большинства больных наблюдалась начиная с 3-й процедуры и постепенно прогрессировала к концу курса лечения. Более раннее начало положительной динамики чаще всего соответствовало наиболее выраженным конечным результатам лечения, что, в определенной мере, позволяет рассматривать этот фактор в качестве одного из предикторов эффективности терапии.

Отмену или снижение дозы медикаментов производили по мере улучшения состояния больных.

Результаты и обсуждение

Значительное улучшение означало достижение полной ремиссии бронхиальной астмы или снижение частоты и ослабление выраженности приступов экспираторного диспноэ, что позволяло более чем вдвое сократить количество применяемых медикаментов, а также отменить или снизить дозу пероральных гормонов у стероидозависимых больных.

Под улучшением понимали снижение частоты и ослабление приступов удушья при снижении дозы необходимых для их купирования медикаментов, исчезновение приступов диспноэ в ответ на ранее провоцировавшие факторы; у гормонозависимых больных — уменьшение симптоматики или полную ремиссию при прежней дозе стероидов.

По окончании курса лечения у пациентов 1-й группы, имеющих легкую и среднюю степень тяжести заболевания, значительное улучшение состояния было отмечено в 17 случаях (42 %). В их число вошли пациенты, принимавшие до начала курса лечения пероральные стероидные препараты. После окончания курса 3 человека смогли отказаться от их приема, а у 1 пациента доза была снижена вдвое, еще у 19 (48 %) зафиксировано улучшение состояния. Отсутствовала значительная динамика у 4 человек (10 %), ухудшение состояния не отмечено ни в одном случае. Таким образом, общая эффективность применения КВЧ информационно-волновой терапии, проводимой в период приступа бронхиальной астмы на фоне базисной терапии, составила 80 %. При этом среднее количество приступов экспираторного диспноэ

Таблица 1

Характеристика обследованных больных

Признак	Количество больных	
	абс. число	%
Пол		
мужской	26	43,3
женский	34	56,7
Тяжесть течения заболевания		
легкое	13	12,6
среднетяжелое	47	77,4

Таблица 2

Динамика лабораторных показателей, *M±m*

Показатель	Группа	До лечения	После лечения	Через 6–12 мес
Лейкоциты, %	контрольная	6,9±1,1	6,6±0,5	6,7±3,2
	основная	7,4±1,2	6,3±0,8*	6,1±0,2*
Лимфоциты, $\times 10^9$/л	контрольная	19,1±2,3	21,2±1,5	18,6±1,1
	основная	17,4±2,1	26,7±1,1	27,1±2,1
Эозинофилы, $\times 10^9$/л	контрольная	4,2±0,2	3,9±0,2	4,9±2,1
	основная	4,9±0,4	3,1±0,3*	3,2±0,5*
СОЭ, мм/ч	контрольная	21,2±2,4	18,6±1,1	19,0±2,1
	основная	19,6±1,4	13,3±2,3*	10,1±1,2*

Примечание. * отмечены достоверные отличия от исходных показателей

снизилось в 3,1 раза, а суммарная среднесуточная доза бронхорасширяющих препаратов — в 4,2 раза. Опережающее, по сравнению с частотой приступов, снижение дозы медикаментов, требующихся для их купирования, отражает существенное уменьшение выраженности приступов.

В контрольной группе значительное улучшение состояния было у 4 (20 %) больных, улучшение — у 5 (25 %), отсутствовала значительная динамика у 9 (45 %), ухудшение — у 3 (15 %).

Результаты обследования представлены в табл. 1 и 2.

После курса лечения основной группы средний уровень лейкоцитов снизился с 7,4±1,2 до 6,3±0,8×10^9/л (p=0,05), в основном за счет лиц с исходно повышенным уровнем, у которых этот показатель снизился с 9,4±1,5 до 7,3±0,9×10^9/л (p<0,05). СОЭ также снизилось, в среднем, с 19,6±1,4 до 13,3±2,3 мм/ч (p<0,05), в основном за счет лиц с исходно повышенным уровнем, у которых этот показатель снизился с 23,8±2,3 до 14,2±1,8 мм/ч (p<0,01). Уровень эозинофилов в крови снизился после курса лечения, в среднем, с 4,9±0,4 до 3,1±0,3 % (p<0,05).

У лиц с исходной эозинофилией уровень нормализовался и снизился, в среднем, еще значительнее — с 9,8±1,2 до 4,2±1,3 % (p<0,001). Биохимические показатели, в основном, оставались в пределах нормы как до, так и после курса лечения.

Если суммировать данные лабораторных исследований, можно констатировать значимое снижение активности воспалительного процесса, причем большей частью у тех пациентов, у которых до начала курса лечения имели место достаточно выраженные лабораторные признаки активности. Об этом свидетельствует снижение уровней лейкоцитов, эозинофильных лейкоцитов альбумин-глобулинового коэффициента и замедления СОЭ. При этом снижение уровней эозинофилов, как срочного медиатора аллергических реакций, свидетельствует о значительном уменьшении аллергического компонента воспаления.

У больных 1-й группы КВЧ-пунктура приводила к улучшению практически всех основных спи-

Таблица 3

Динамика показателей ФВД (%) у больных 1-й группы под влиянием курса КВЧ-пунктуры (*M±m*; *n*=40)

Показатель ФВД	Контрольная группа		*p*	Основная группа		*p*
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения	
ЖЕЛ	81,5±1,7	82,6±1,4	–	83,6±3,1	95,3±3,5	<0,01
$ОФВ_1$	71,1±1,2	73,4±1,7	–	72,4±3,9	87,1±3,4	<0,01
ПОС	68,6±1,3	69,7±1,9	–	71,6±3,2	87,4±3,5	<0,01
$ОФВ_1$/ФЖЕЛ	64,1±2,4	66,3±1,3	–	64,1±2,4	78,1±2,1	<0,01
$МОС_{25}$	56,4±3,2	58,6±1,9	–	59,5±3,7	76,6±3,2	<0,01
$МОС_{50}$	47,2±3,1	49,2±1,5	–	48,2±3,2	59,6±3,3	<0,05
$МОС_{75}$	35,0±3,5	37,1±0,9	–	37,0±3,9	46,7±3,3	<0,05

Примечание. ЖЕЛ — жизненная емкость легких; ФЖЕЛ — форсированная ЖЕЛ; $ОФВ_1$ — объем форсированного выдоха за 1 сек; ПОС — пиковая объемная скорость; $МОС_{25, 50, 75}$ — мгновенная объемная скорость выдоха на уровне 25, 50 и 75%

Таблица 4

Изменение показателей клинических анализов мокроты у больных 1-й группы под влиянием курса КВЧ (*M*±*m*; *n*=40)

Показатель	До лечения	После лечения	*p*
Характер мокроты, баллы	1,8±0,1	1,2±0,2	<0,001
Лейкоциты в мокроте в поле зрения	22,1±2,3	11,1±2,0	<0,005
Эозинофильные лейкоциты в мокроте в поле зрения	2,1±0,4	0,6±0,4	–
Бактериальная флора в мокроте, баллы	1,5±0,3	1,0±0,1	<0,005
Мицелий грибов в мокроте, баллы	0,32±0,06	0,25±0,05	–

рографических показателей (табл. 3). При анализе представленных здесь данных обращает на себя внимание снижение ФЖЕЛ и $МОС_{50}$ и более значительное снижение $МОС_{75}$. При этом показатели ФЖЕЛ были ниже показателей ЖЕЛ, что свидетельствовало о формировании «воздушной ловушки» при форсировании выдоха. В целом, эти данные свидетельствовали о выраженной бронхиальной обструкции.

Курс КВЧ-пунктуры существенно увеличил как объемные, так и скоростные показатели ФВД у больных 1-й группы; кроме того, произошло определенное выравнивание показателей ЖЕЛ и ФЖЕЛ.

Столь отчетливая положительная динамика спирометрических данных происходила на фоне снижения суммарной суточной дозы бронхорасширяющих препаратов, а у ряда больных — и на фоне отмены или существенного снижения дозы пероральных глюкокортикоидных препаратов.

Не менее важно улучшение исходно сниженных показателей и сохранение значений показателей в отдаленный период в соответствии с клиническим состоянием. Опережение снижения доз медикаментов, потребных для купирования приступов, по сравнению со снижением среднесуточного числа приступов экспираторного диспноэ, свидетельствует также и об уменьшении выраженности приступов. Дополнительное седативное действие процедур не только снижает вероятность возникновения нейрогенных приступов экспираторного диспноэ, но и формирует правильный стереотип дыхания у больных БА за счет влияния на его нейровегетативное обеспечение. Это подтверждалось и данными анализа мокроты (табл. 4) , которая до начала курса лечения имела гнойный характер у 7 (17 %) больных, слизисто-гнойный характер — у 22 (56 %) больных. При этом у 14 (35 %) человек в анализе мокроты выявлялись эозинофильные лейкоциты, у 37 (92 %) высевалась кокковая или полиморфная бактериальная флора, а у 11 (27 %) обнаруживался мицелий грибов; у всех пациентов имелся в мокроте эпителий.

Среди больных, выделявших мокроту до начала лечения, у 31 (78 %) произошло либо положительное изменение характера выделения мокроты, либо прекращение выделения, причем к этой категории относились все пациенты, выделявшие гнойную или слизисто-гнойную мокроту. Остальные продолжали выделять слизистую мокроту, но отхождение ее значительно улучшилось. Только у одного больного, не выделявшего мокроту до начала лечения, появилась слизистая мокрота.

Выводы

Метод КВЧ-пунктуры в комплексном лечении пожилых больных бронхиальной астмой смешанной формы оказывает благоприятное влияние на купирование приступов астмы, улучшая дренажную функцию легких и общее состояние больного.

КВЧ-пунктура способствует более ранней нормализации основных клинических признаков заболевания, а также снижению суточной потребности в ингаляционных бронхолитиках, стероидах и других препаратах в группе больных пожилого возраста.

Литература

1. *Глобальная* стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы: Пер. с англ. Пересмотр 2002 г. М.: Атмосфера, 2002.
2. *Гуляев А. И., Лисенкова Л. А., Петросян В. И.* и др. Применение молекулярно-волновой терапии в комплексном лечении больных с сочетанной патологией // Биомед. радиоэлектроника. 1998. № 3. С. 26–33.
3. *Козлов В. И., Буйлин В. А., Евстигнеев А. Р.* Дозирование лазерного излучения // В кн.: Применение низкоинтенсивных лазеров в клинической практике / Под ред. О. К. Скобелкина. М., 1997. С. 18–23.
4. *Никитин А. В., Есауленко И. Э., Васильева Л. В.* Низкоинтенсивное лазерное излучение в практической медицине. Воронеж: ВГМА, 2000. С. 64–71.
5. *Осин А. Я., Ицкович А. И., Гельцер Б. И.* Лазерная терапия в пульмонологии. Владивосток: Дальнаука, 1999. С. 222–230.

6. Палеев Н. Р., Черейская Н.К. Бронхиальная астма у лиц пожилого возраста: дифференциальный диагноз, клиника, осложнения, лечение // Клин. геронтол. 2004. Т. 10. № 4. С. 3–9.

7. Теппоне М. В. КВЧ-пунктура (крайне высокочастотная пунктура). М., 1997.

8. Чучалин А. Г. Бронхиальная астма: глобальная стратегия // Тер. арх. 1994. № 3. С. 3–8.

9. Чучалин А. Г. Тяжелые формы бронхиальной астмы // Тер. арх. 2001. Т. 73. № 3. С. 5–9.

10. Чучалин А. Г. Бронхиальная астма у взрослых. Атопический дерматит. М., 2002.

11. International Consensus Report on Diagnosis and Treatment of Asthma. National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health. Bethesda, 1992.

12. Konig G., Wancura J. Neue chinesische acupunctur. Wien; Munchen; Bern, 1999. P 140–148.

13. Teppone M., Novikova L., Grigoriev S., Avakian R. Extremely High Frequency (EHF) Therapy // Complementary Medicine Int. 1996. Vol. 3. № 1. P. 29–35.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 2. P. 322–326

A. V. Nikitin, I. E. Esaulenko, O. L. Shatalova

APPLICATION OF EXTREMELY HIGH FREQUENCY (EHF) THERAPY AS A METHOD OF COMPLEX THERAPY ON THE PATIENTS WITH MIXED FORM OF BRONCHIAL ASTHMA

N. N. Burdenko State Medical Academy, 10 ul. Studencheskaya, Voronezh 394036, Russia;
e-mail: canc@vsma.ac.ru

The effectiveness assessment of using EHF-acupuncture to prevent the attacks in the patients of mixed forms of bronchial asthma is given. The article presents the special scheme of treatment of patients of different age groups in different phase of the disease using the points of acupuncture with the application of EHF.

Key words*: asthma bronchial, EHF-acupuncture, biologically potential punctum*

© Т. Б. Ткаченко, 2008
УДК 616.31:616-058-053.9

Успехи геронтол. 2008. Т. 21.№ 2. С. 327–329

Т. Б. Ткаченко

ВЛИЯНИЕ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

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

Статья посвящена проблеме качества жизни лиц пожилого и старческого возраста с точки зрения оценки их стоматологического статуса. Состояние слизистой оболочки полости рта является важным показателем состояния других тканей организма, в том числе и тканей зубочелюстной системы, и существенным образом влияет на качество жизни людей пожилого и старческого возраста. Развитие остеопороза и снижение иммунитета, приводящее к изменению микрофлоры полости рта, потеря зубов и некачественное протезирование ухудшают качество жизни людей пожилого и старческого возраста.

Ключевые слова: качество жизни, возрастной аспект, стоматология

Человечество в своем развитии достигло уровня, когда забота о качестве жизни становится определяющим фактором. Крупные города превращаются в мегаполисы, где человек постоянно подвергается воздействию агрессивной окружающей среды (стрессы из-за высокого темпа жизни, загрязнение окружающей среды крупными промышленными предприятиями и выхлопными газами автомобилей, ограничение физической активности, избыточный вес и пр.). Качество жизни (англ. — quality of life, сокр. QOL; нем. — Lebensqualität, сокр. LQ) — категория, с помощью которой характеризуют существенные обстоятельства жизни населения, определяющие степень достоинства и свободы личности каждого человека. ВОЗ определяет качество жизни как восприятие человеком своей позиции в жизни, в том числе физического, психического и социального благополучия, независимости, качества среды, в которой он живет, степени удовлетворенности конкретным уровнем жизни и другими составляющими психологического комфорта [1], то есть как показатель удовлетворенности пациента различными сферами жизни [7]. История науки о качестве жизни (КЖ) начинается с 1947 г., когда профессор Колумбийского университета США D. A. Karnovsky опубликовал работу: «Клиническая оценка химиотерапии при раке», где всесторонне исследовал личность человека, страдающего соматическими заболеваниями. С 80-х гг. XX в. значительно возросло число научных публикаций по фундаментальному исследованию качества жизни. A. McSweeny предлагал оценивать КЖ, основываясь на четырех аспектах — эмоциональном, социальном функционировании, повседневной активности и проведении досуга. N. Wenger для оценки КЖ выделял три основных параметра (функциональная способность, восприятие, симптомы заболеваний) и девять подпараметров (ежедневный режим, социальная и интеллектуальная деятельность, восприятие общего здоровья, симптомов основного и сопутствующих заболеваний, экономическое положение, благосостояние, удовлетворенность жизнью) [2–4, 6, 8, 9].

В начале XXI в. понятие «качество жизни» превратилось в предмет научных исследований и стало более точным — «качество жизни, связанное со здоровьем» (health related quality of life, HRQL). КЖ сегодня — это надежный, информативный и экономичный метод оценки здоровья больного как на индивидуальном, так и на групповом уровне [10–14]. ВОЗ выработала основополагающие критерии HRQL: физические (сила, энергия, усталость, боль, дискомфорт, сон, отдых); психологические (положительные эмоции, мышление, изучение, концентрация, самооценка, внешний вид, переживания); уровень независимости (повседневная активность, работоспособность, зависимость от лекарств и лечения); общественная жизнь (личные взаимоотношения, общественная ценность субъекта, сексуальная активность); окружающая среда (быт, благополучие, безопасность, доступность и качество медицинской и социальной помощи, обеспеченность, экология, возможность обучения, доступность информации); духовность (религия, личные убеждения) [15, 16]. На оценку КЖ оказывают влияние возраст, пол, национальность, социально-экономическое положение человека, характер его трудовой деятельности,

религиозные убеждения, культурный уровень, региональные особенности, культурные традиции, но в большей мере — состояние здоровья.

Конец XX—начало XXI в. ознаменованы глобальным постарением населения планеты: Международная ассоциация геронтологии констатировала факт, что «век молодых превращается в век пожилых людей» [5]. По мнению отечественных демографов, в России это проявляется особенно наглядно: к 2015 г. доля пожилых людей может достигнуть 20 %, а к 2055 г. — 40—55 % всего населения страны.

ВОЗ определяет активную старость как «процесс оптимизации возможностей в плане здоровья, повышения качества жизни по мере старения» (ВОЗ, Исполнительный комитет, ЕВ 115/29, 2004, 115 сессия, пункт 4.15).

В установлении и поддержании высокого КЖ каждого человека здоровье зубочелюстной системы играет важную роль, так как обусловливает качество питания человека, эстетику внешнего вида и является символом благополучия. Многочисленные работы в области геронтостоматологии убедительно продемонстрировали значительную распространенность основных стоматологических заболеваний среди пациентов старших возрастных групп, а также высокую востребованность терапевтической, хирургической и ортопедической помощи (Л. М. Заксон, 1969, 1980; Ю. И. Бернадский, 1976; Е. Н. Борисова и др., 1999 и др.). По данным А. В. Алимского (2000), около половины из числа лиц старше 80 лет не имеют в полости рта ни одного собственного зуба. С возрастом состояние зубочелюстной системы усугубляется нарастающими признаками остеопороза, причем у женщин в более ранние сроки, чем у мужчин (В. В. Поворознюк, Г. Н. Вишняк и др., 1998). Так, при выборе пищи пожилой человек подсознательно руководствуется факторами полости рта: отсутствием отдельных или многих зубов; наличием больных зубов; подвижностью зубов; состоянием межзубных промежутков; наличием патологических десневых карманов; присутствием протезов и их качеством; длительностью процесса жевания; эстетичностью приема пищи и процесса жевания. Отсутствие отдельных или многих зубов ведет к затруднениям не только в откусывании пищи, ее пережевывании, но и в проглатывании формирующегося пищевого комка в связи со снижением слюноотделения (В. К. Леонтьев, С. А. Попов, 1983), что на фоне сниженного резерва адаптационных возможностей пищеварительной системы способно приводить кишечную флору в состояние дисбиоза с усугублением алиментарного гиповитаминоза, дефицита микроэлементов, нарушением общих обменных процессов (А. Ф. Билибин, 1970).

Еще более сложная картина наблюдается при пародонтитах запущенных форм с глубокими зубодесневыми карманами и при патологии слизистой оболочки полости рта на фоне полной адентии в пожилом и старческом возрасте и наличии съемных протезов в полости рта. Нарушение сапрофитной микрофлоры полости рта выявляется более чем в 50 % (Н. И. Богдашева, Е. А. Орлова, А. С. Иванов, 2006), в 25—30 % случаев пациентов пожилого возраста мучают парестезии слизистой оболочки полости рта (И. К. Евсеева, 1997; Л. Н. Казарина, 2001). Более 54 % пациентов старших возрастных групп оценивают свое здоровье как «плохое» и одновременно считают здоровье основной определяющей качества их жизни. Порой, на фоне резкого угнетения общего и местного иммунитета, связанного с сопутствующей соматической патологией, наличие очагов хронической одонтогенной инфекции и травма слизистой оболочки полости рта некачественными протезами приводит к серьезным осложнениям — вплоть до сепсиса.

Потеря зубов и съемные протезы делают прием пищи неэстетичным. Это выражается в длительном жевании, трудности откусывания, выборе части пищи, доступной для жевания, неэстетичном пережевывании, связанном с потребностью удалить изо рта непережеванную часть пищи, очищении межзубных промежутков, запахе изо рта и т. д. Так как в современном обществе эстетика зубов и улыбки также является одним из важных показателей качества жизни, пожилые люди становятся «аутсайдерами», что ухудшает их психоэмоциональное состояние и способность к адаптации в обществе. Если добавить к вышеуказанным проблемам высокую стоимость стоматологических услуг и низкий уровень доходов лиц пенсионного возраста, то можно сказать, что эта категория граждан в большинстве случаев просто лишена возможности самостоятельно преодолеть эти трудности. Проанализировав результаты реализации Национальных программ профилактики стоматологических заболеваний, можно сделать вывод, что они практически не затрагивают настоящее поколение взрослого населения, поэтому нет оснований ожидать изменения стоматологического статуса старших возрастных групп и в ближайшем будущем, если не принять меры уже сейчас. Лишь

поиск инновационных подходов в оказании стоматологической помощи пациентам старших возрастных групп и разработка комплексных возрастных программ по стоматологии поможет не сталкиваться с этой проблемой будущим поколениям.

Литература

1. *Абрамова И. В.* Качество жизни пациентов общепсихиатрического отделения // Журн. психиатр. и мед. психол. 2000. № 1. С. 42–46.

2. *Новик А. А., Матвеев С.А., Ионова Т.И.* Оценка качества жизни больного в медицине // Клин. мед. 2000. № 2. С. 10–13.

3. *Новик А. А., Ионова Т. И.* Руководство по исследованию качества жизни в медицине. СПб.: Изд. дом «Нева»; М.: ОЛМА–ПРЕСС Звездный мир, 2002.

4. *Новик А. А., Ионова Т. И., Кайнд П.* Концепция исследования качества жизни в медицине. СПб.: Элби, 1999.

5. *Пахомов Н. Г.* Успехи и проблемы оказания стоматологической помощи пожилым людям в США // Стоматология. 1992. № 2. С. 86–88.

6. *Петров В. И., Седова Н. Н.* Проблема качества жизни в биоэтике. Волгоград: Издатель, 2001.

7. *Полывяная М. Ю.* Оценка качества жизни психически больных // Архів психіатрії. 2002. № 2. С. 5–9.

8. *Реболи М., Оппе С., Оппе М.* и др. Определение отличий в параметрах качества жизни, связанного со здоровьем, и их соотношений в различных странах // В сб.: Исследование качества жизни в медицине. Матер. Междунар. конф. СПб.: Издательство Буковского, 2002. С. 238–240.

9. *Сабанов В. И., Грибина Л. Н., Багметов Н. П.* Качество медицинской помощи на современном этапе: мнение медиков и пациентов // В кн.: Качество и экономическая эффективность медицинской помощи населению. Тр. науч.-практич. конф. «Экономическая эффективность и развитие регионального здравоохранения». М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2002. С. 46–48.

10. *Сулаберидзе Е. В.* Проблемы реабилитации и качество жизни в современной медицине // Рос. мед. журн. 1996. № 6. С. 9–11.

11. *Филленбаум Г.* Здоровье и благополучие пожилых. Подходы к многоаспектной оценке. ВОЗ: Женева, 1987.

12. *Guyatt G. H., Feeny D., Patrick D.* Proceedings of the international conference on the measurement of Quality of Life as an outcome in clinical trials: postscript // Controlled Clin. Trials. 1991. Vol. 12. P. 266–269.

13. *Hunt S. M.* The problem of quality of life // Quality of Life Research. 1997. Vol. 6. P. 205–210.

14. *Jones P. W.* Health status, quality of life and compliance // Europ. Respir. Rev. 1998. Vol. 8. № 56. P. 243–246.

15. *The WHOQOL Group*. The World Heath Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization // Soc. Sci. Med. 1995. Vol. 41. P. 1403–1409.

16. *The WHOQOL Group*. Which Quality of life? // World Health Forum. 1996. Vol. 17. № 4. P. 354–336.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 2. P. 327–329

T. B. Tkachenko

EFFECT OF DENTAL STATUS ON THE QUALITY OF LIFE IN OLDER PATIENTS

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

The article deals with the quality of life in old and very old persons in terms of their dental status. Oral mucous coat status is an important criterion in the evaluation of the status of other organism tissues, including dental and maxillary system tissues, and exerts a significant effect on the quality of life in old and very old persons.

Key words: *quality of life, age aspect, dentistry*

© Л. А. Терентьев, 2008
УДК 616-058-053.9(470.62-22)

Успехи геронтол. 2008. Т. 21.№ 2. С. 330–334

Л. А. Терентьев

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ГРАЖДАН ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА, ПРОЖИВАЮЩИХ В СЕЛЬСКОЙ МЕСТНОСТИ

Российский государственный социальный университет (филиал в г. Анапа), 353440 Краснодарский край, г. Анапа, ул. Тургенева, 261; e-mail: terentievl@mail.ru

В статье представлены материалы исследования, проведенного в муниципальном образовании «Северский район» Краснодарского края, по определению качества жизни граждан пожилого возраста, проживающих в сельской местности. Исследование проводилось по международной методике, что открывает новые возможности для комплексной оценки состояния здоровья и качества жизни пожилых людей.

Ключевые слова: демография, граждане пожилого возраста, социальная фрустрированность, качество жизни, медицинское обслуживание

Повышенный интерес к проблеме качества жизни (КЖ) связан с пониманием обществом глобальных проблем современной жизни, вызванных расширением угрозы экономического кризиса, экологического неблагополучия, ухудшением здоровья населения [2, 4–6]. Действующая социальная политика во многих странах направлена не только на продление жизни в пожилом возрасте, но и на улучшение качества жизни. Однако в настоящее время нет полной информации о КЖ этой социальной группы в России. Качество жизни — понятие, важное для всех сфер жизни современного общества, оно включает в себя взаимосвязь социально-экономических факторов и состояния здоровья человека. Это комплекс физических, эмоциональных, психических, интеллектуальных и общекультурных факторов, определяющих способность человека к функционированию в обществе, а также его удовлетворенность жизнью [1].

В настоящее время демографическая ситуация в Краснодарском крае, как и в целом по России, характеризуется устойчивой тенденцией увеличения доли граждан пожилого возраста в общей численности населения. Численность граждан пожилого возраста, постоянно проживающих в Краснодарском крае, составляла на 01.01.2007 г. 1143,6 тыс. человек.

Изучение качества жизни с использованием опросника SF-36 является общепринятым в международной практике высокоинформативным, чувствительным и экономичным методом оценки состояния здоровья населения в целом и отдельных социальных групп. Данный метод позволяет дать количественную оценку характеристик жизнедеятельности человека — его физического, психологического и социального функционирования [3]. Популяционные исследования, связанные со здоровьем и КЖ, проводятся во многих странах мира, однако в России до настоящего времени проведены лишь в Санкт-Петербурге и Новосибирске [4, 5]. В связи с этим, учитывая большую общественную значимость таких исследований, целью настоящей работы было изучение показателей качества жизни граждан пожилого возраста, проживающих в сельской местности Краснодарского края.

Материалы и методы

Популяционное исследование КЖ проводилось в соответствии с принципами проведения социологических исследований с использованием стратификационного подхода. В рамках исследования показателей КЖ населения Краснодарского края был использован разработанный в Санкт-Петербурге автоматизированный опросник SF-36.

Общая характеристика выборки. На первом этапе работы было проведено пилотное исследование с целью определения минимального объема выборки, корректировки разработанного социодемографического и медико-социологического модулей, уточнения структуры базы данных.

Основная выборка включала 2608 жителей муниципального образования «Северский район» Краснодарского края в возрасте от 15 до 85 лет (распределенных с 5-летним шагом на 12 возрастных групп респондентов), из них 1187 мужчин и 1421 женщина (табл. 1). Выборка является репрезентативной по полу и возрасту.

Результаты и обсуждение

Изучались уровень доходов и всё, что касается экономического положения этой категории населения (жилье, трудовая занятость и досуг, образова-

Таблица 1

Характеристики основной выборки населения муниципального образования «Северский район» Краснодарского края

Возраст, лет	Мужчины		Женщины	
	абс. число	%	абс. число	%
15–19	93	3,5	106	4,1
20–24	88	3,3	115	4,4
25–29	113	4,3	111	4,3
30–34	107	4,1	114	4,3
35–39	89	3,4	117	4,5
40–44	78	3	122	4,7
45–49	85	3,3	118	4,5
50–54	96	3,7	98	3,8
55–59	98	3,8	124	4,8
60–64	96	3,7	95	3,6
65–69	80	3,1	92	3,5
70 лет и старше	164	6,3	209	8,0

ние). Главной задачей было выявление основных проблем граждан пожилого возраста. В данном сообщении представлены результаты изучения уровней социальной фрустрированности и качества жизни пожилых. Социальная фрустрированность — вид психического напряжения, обусловленного неудовлетворенностью достижениями и положением в обществе. При изучении этого показателя использовалась методика Л. И. Вассермана в модификации В. В. Бойко. Результаты исследования представлены в процентах, так как при массовых обследованиях весьма показательна доля лиц, выбравших тот или иной вариант ответа на конкретный вопрос.

Среди лиц пожилого возраста вполне удовлетворены своим положением в обществе 44,6 %, в том числе женщин 54,7 %, мужчин 34,5 %; не удовлетворены 37,3 % респондентов, в том числе женщин 25,8 % и мужчин 48,8 %.

Социальное положение подавляющей части населения (молодежь, пенсионеры, инвалиды, многодетные и неполные семьи) остается довольно тяжелым, поскольку заработная плата и пенсии этих граждан ниже или равны прожиточному минимуму. Постоянный рост розничных цен, стоимости транспортных и коммунальных услуг не успевает компенсироваться ростом доходов. Отсюда и низкое качество жизни населения, неудовлетворенность образом жизни и своим положением в обществе: 66,5 % из числа опрошенных пожилых не удовлетворены своим материальным положением и испытывают нужду.

Самооценка образа жизни респондента тесно связана с уровнем притязаний по отношению к своему положению в обществе, уровню образования, возможностью выбора работы, жилищно-бытовыми условиями и материальным положением. Расхождение между притязаниями и реальными возможностями ведет к ухудшению качества жиз-

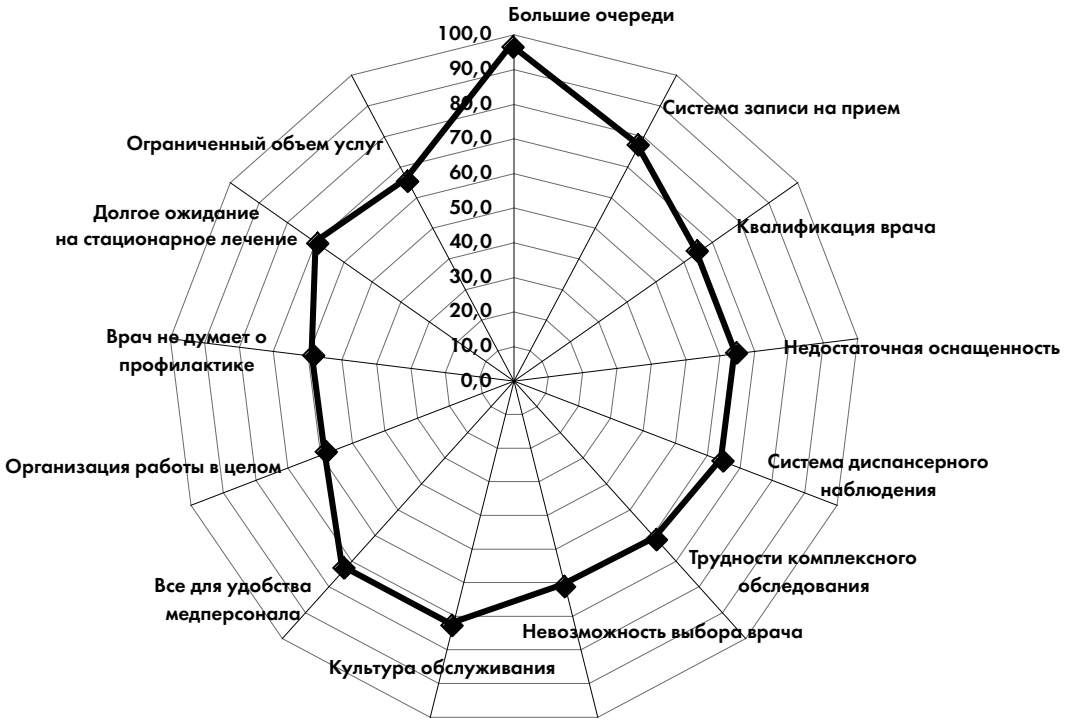


Рис. 1. Результаты ответов (%) пожилых людей на вопрос: «Что Вас не устраивает в системе государственного здравоохранения?»

ни населения и социальным конфликтам разного уровня, развитию неуверенности в завтрашнем дне, в собственных возможностях, изменению личностной самооценки и ограничению жизненных перспектив.

Исследуя жилищно-бытовые условия респондентов, мы выяснили, что 39,6 % удовлетворены условиями проживания, а 53,4 % не удовлетворены; 7 % затруднились ответить на данный вопрос.

Сфера услуг и бытового обслуживания в период реконструкции российского общества была полностью разрушена, а новая так и не формируется в должном темпе, что отражается непосредственно на потребителях, особенно на пожилых и инвалидах. Опрос показал, что только 28,7 % граждан пожилого возраста удовлетворены положением дел в сфере бытового обслуживания, 59 % пожилых граждан организацию услуг в этой сфере отметили как неудовлетворительную.

Здоровье — одно из обязательных условий полноценного выполнения человеком своих профессиональных функций. Установка на здоровый образ жизни появляется не сама по себе, а формируется на протяжении жизни. Отношение к собственному здоровью и здоровому образу жизни — один из важных показателей качества жиз-

Таблица 2

КЖ населения по материалам социологического исследования (Муниципальное образование «Северский район») 2006–2007 гг.

Пол	Возрастные группы, лет	Показатели, баллы							
		GH (ОЗ)	PF (ФФ)	RP (РФФ)	RE (РЭФ)	SF (СФ)	BP (боль)	VT (ЖС)	MH (ПЗ)
Женщины	15–19	70,7	91	81,6	72,7	47	81	69	66
	20–24	61,8	87,4	76	70	47	78	62	61,3
	25–29	59	84	73,2	72	46,8	74	65	65
	30–34	57	84,4	62	63	46	67	59	61
	35–39	56	79	64	61	45	71	59	61
	40–44	52	83	50	57,6	44	63,8	54	56
	45–49	53	77	55	58,7	43	61	55	58
	50–54	49	67	37	48	43	58	50	55
	55–59	45	60	35	47	46	54	50	55
	60–64	40	46,1	22,9	37	46	42	46	50
	65–69	42	51	37	46	46	47	50	56
	70–74	39	37	21	26	47	43	42	51
	75 и старше	31	24	8,5	20	49	35	34	45
	все возрастные группы	50,4	67	47,9	52,2	45,8	59,6	54,2	57,7
Мужчины	15–19	68,6	95	86	80,1	46	86,1	73	72,9
	20–24	65,2	96,3	82	77	48	84,8	68,1	67
	25–29	64	90	77,9	76	46,5	78,7	70	69
	30–34	62	91,6	83	81	48	80	69	67
	35–39	60	90	76	77	52,9	74,9	68	66,6
	40–44	56	87	78	80	48	76	62	63
	45–49	64	92	69	71	47	73	61	64,3
	50–54	51	75	53	60	44	65	53,5	61
	55–59	48	70	48	57	44	52	49	56
	60–64	44	56,5	35,4	50,9	46,2	54	53	59
	65–69	42	57	29,3	39	47	51	50	57
	70–74	37	48	28	38	44	46,1	47	55,5
	75 и старше	37	41,7	27,3	37,7	45	47	44	54
	все возрастные группы	53,8	76,2	59,5	63,4	46,5	66,8	59,1	63.3
Всего: оба пола		52,1	71,6	53,7	57,8	46,2	63,2	56,7	60,5

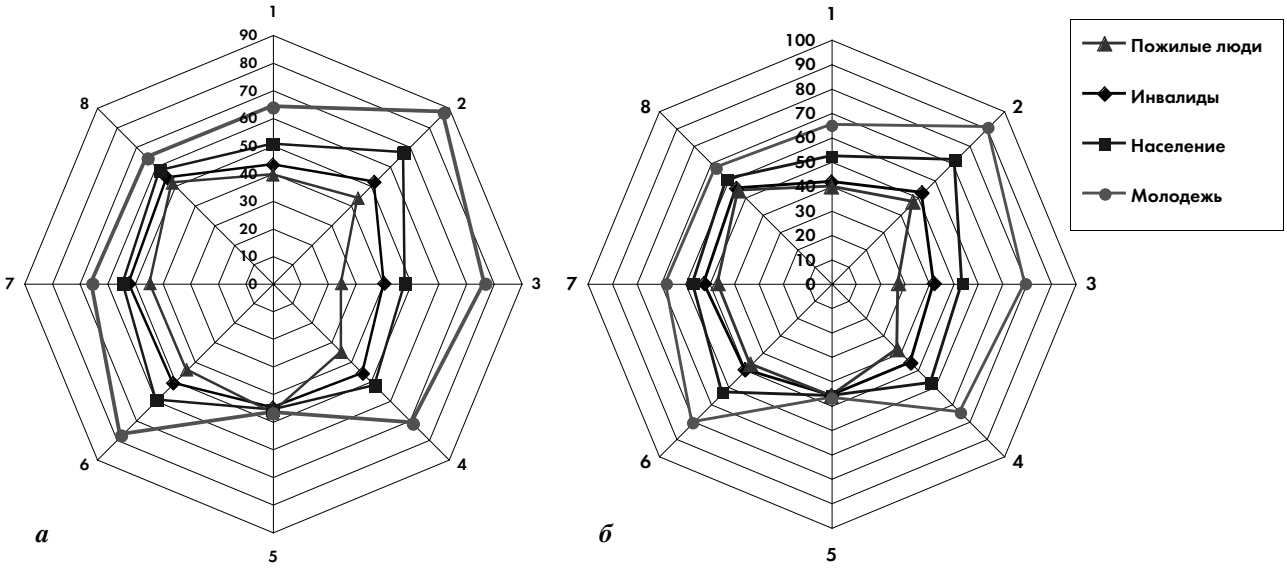


Рис. 2. Показатели КЖ населения муниципального образования «Северский район» Краснодарского края: а — женщины; б — мужчины

ни населения. Здоровый образ жизни значим для 47,4 % населения муниципального образования «Северский район», 45,8 % лиц пожилого возраста, 41,9 % молодежи.

Удовлетворенность сферой медицинского обслуживания населения определена как низкая. Сегодня принято говорить о недостатках и путях преодоления низкого качества обслуживания пациентов как в поликлиниках, так и в больницах. Эту тенденцию подтвердило и наше исследование, когда большинство респондентов из всех социальных и возрастных групп указали на неудовлетворенность медицинским обслуживанием по месту жительства.

Среди лиц пожилого возраста только 25 % удовлетворены сферой медицинского обслуживания, 62,6 % — не удовлетворены и 12,4 % затруднялись в ответе. На вопрос об изменении доступности медицинской помощи за последние 5 лет 51 % опрошенных ответили, что медицинская помощь стала более доступной, 29 % респондентов заявили, что помощь менее доступна, и 20 % затруднились ответить. На вопрос об изменении качества медицинской помощи 46 % ответили, что качество медицинской помощи улучшилось, 31 % пожилых заявили, что качество помощи ухудшилось, и 23 % респондентов затруднились с ответом. На рис. 1 представлены ответы граждан пожилого возраста на вопросы, связанные с медицинским обслуживанием.

Эффективность и успешность адаптации человека в обществе непосредственно связаны с обстановкой в обществе и социально-эмоциональной напряженностью в стране. При опросе граждан мы попытались установить, каким образом обстановка в российском обществе влияет на качество жизни различных социальных слоев граждан. Пожилые граждане и инвалиды обеспокоены данным вопросом и не доверяют ни обещаниям, ни гарантиям о достойной старости и гуманизации общественных отношений, о чем высказались 58,7 % инвалидов, 64,8 % пожилых. Более не удовлетворены обстановкой в обществе мужчины (69,4 %), чем женщины (60,2 %).

Своим образом жизни в целом удовлетворены 42,8 % опрошенных, в том числе женщины 46,1 %, мужчины 39,4 %, неудовлетворенными оказались 31,9 % и затруднялись в ответе 25,3 %.

КЖ граждан пожилого возраста Краснодарского края исследовалось нами с помощью опросника SF-36 путем сравнительного анализа физического и психического компонентов здоровья. Физический суммарный компонент здоровья включает в себя следующие показатели: физическое функционирование (ФФ), ролевое физическое функционирование (РФФ), боль, общее здоровье (ОЗ). Психический суммарный компонент здоровья определяет также ряд показателей: жизнеспособность (ЖС), социальное функционирование (СФ), ролевое эмоциональное функционирование (РЭФ), психическое здоровье (ПЗ). Показатели измеряются в баллах.

В табл. 2 представлены средние величины связанного со здоровьем качества жизни мужчин

и женщин. Данные таблицы показывают, что показатели КЖ у мужчин по всем шкалам статистически значимо выше, чем у женщин. Это различие наблюдалось во всех возрастных группах для всех шкал, то есть в целом у женского населения муниципального образования «Северский район» показатели физического и психологического здоровья ниже, чем у мужчин.

Таким образом, наши данные согласуются с результатами популяционных исследований в Санкт-Петербурге и Новосибирске, в которых показатели КЖ у мужчин также были существенно выше, чем у женщин, снижаясь с возрастом у лиц обоего пола [4, 5]. В целом, следует отметить, что популяционные исследования позволяют получить ценные данные о показателях КЖ, которые могут быть использованы при разработке социальных программ.

На рис. 2 представлены результаты исследования КЖ населения муниципального образования в целом и в социальных группах (пожилые люди, инвалиды, молодежь).

Как видно из графиков, показатели КЖ граждан пожилого возраста достоверно ниже, чем у населения в целом. У пожилых людей в первую очередь снижаются показатели общего здоровья, как у женщин, так и у мужчин, показатели социального функционирования и психического здоровья.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о низком качестве жизни граждан пожилого возраста. Применение опросника SF-36 показало возможность использования данного метода для контроля показателей КЖ и оценки эффективности проводимых мероприятий по улучшению качества жизни граждан пожилого возраста.

Выводы

В популяции муниципального образования Краснодарского края показатели КЖ у мужчин во всех возрастных группах по всем шкалам выше, чем у женщин. Показатели КЖ снижаются с возрастом как у мужчин, так и у женщин. У женщин возрастное снижение КЖ выражено больше, чем у мужчин. Самые высокие показатели в популяции в Краснодарском крае отмечены по шкалам «физическое функционирование», самые низкие — по шкале «социальное функционирование».

Показатели КЖ в популяции Краснодарского края сопоставимы с уровнями КЖ в популяции Санкт-Петербурга и Новосибирска.

Данные популяционных исследований показателей КЖ можно использовать при разработке социально-экономических программ развития субъектов федерации, а также для межпопуляционных сравнений.

Для получения корректных и сравнимых результатов оценки КЖ населения на современном этапе можно придерживаться стандартной международной методики, что и было сделано авторами.

Таким образом, задача внедрения методики изучения КЖ граждан пожилого возраста является актуальной для России. Это открывает новые возможности для комплексной оценки состояния здоровья, удовлетворенности различными аспектами жизни. Знание показателей КЖ граждан пожилого возраста позволит в дальнейшем разрабатывать программы по повышению КЖ как на муниципальном, так и на региональном уровне.

Литература

1. *Белоконь О. В.* Современные проблемы качества жизни пожилых в России (результаты проведенных опросов) // Успехи геронтол. 2005. Вып. 17. С. 87–101.

2. *Белоконь О. В.* Оценка медико-социального благополучия пожилых в России (функциональные способности и приоритеты по результатам опросов) // Успехи геронтол. 2006. Вып. 19. С. 129–146.

3. *Новик А. А., Ионова Т. И.* Руководство по исследованию качества жизни в медицине. М.: ОЛМА Медиа Групп, 2007.

4. *Симонова Г. И., Богатырев С. Н., Горбунов О. Г., Щербакова Л. В.* Качество жизни населения Сибири (популяционное исследование) //Бюл. СО РАМН. 2006. № 4(122). С. 52–55.

5. *Сухонос Ю. А.* Особенности популяционного исследования качества жизни: Дис. канд. мед. наук. СПб., 2003.

6. *Ярская-Смирнова Е. Р.* Качество жизни инвалидов // Человеческие ресурсы. 2004. № 4. С. 23–25.

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 2. P. 330–334

L. A. Terentiev

QUALITY OF LIFE OF ELDERLY PEOPLE LIVING IN THE COUNTRY

Russian State Social University, Anapa Branch, 261 ul. Turgeneva, Anapa 353440, Krasnodarsky kray, Russia;
e-mail: terentievl@mail.ru

The article presents information about the investigation which has been passed in municipal establishment «Severskiy rayon» (Krasnodar region) for determination of life's quality of the middle-aged citizens who lives in the rural area. The investigation was carried out by international methodology which opens new opportunities for complex estimation of health and quality of life of elderly people.

Key words: *demography, elderly people, social frustration, quality of life, health service*

© С. В. Болл, 2008
УДК 614.27:312(470)

Успехи геронтол. 2008. Т. 21.№ 2. С. 335–341

С. В. Болл

ПРОБЛЕМЫ РАЗВИТИЯ РЫНКА ТОВАРОВ И УСЛУГ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ С УЧЕТОМ ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ ТЕНДЕНЦИЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Санкт-Петербургский государственный университет сервиса и экономики, 193171 Санкт-Петербург, ул. Седова, 55/1,
e-mail: sboll@yandex.ru

В статье рассматриваются проблемы, возникшие в процессе перехода к новым правилам обеспечения населения лекарственными средствами с 1 января 2005 г. Показано, что новая система не смогла устранить все проблемы, присущие старой, в плане обеспечения своевременности и необходимого объема закупок лекарственных средств, устранения диспропорций в механизме образования цен на лекарства и пр. Рассмотрены особенности применения медикаментов при лечении лиц пожилого возраста, составляющих основной контингент потребителей фармацевтических средств. Обоснована необходимость ориентации и корректировки планирования закупки товаров и изделий медицинского назначения с учетом особенностей социально-демографических проблем территории.

Ключевые слова: фармацевтический рынок, лекарственные средства, медицинские изделия, профилактика здоровья, демографический кризис, пожилые потребители лекарственных средств

Отставание продолжительности жизни и сроков активной деятельности населения России от аналогичных показателей в развитых государствах объясняется не только более низким уровнем жизни, но и ситуацией, сложившейся в стране в области обеспечения граждан лекарственными средствами и другими медицинскими изделиями, предоставления качественных услуг по лечению и профилактике здоровья.

Ускоренное развитие технологий и неизбежно усиливающаяся специализация в научных разработках зачастую приводят к определенной организационной и информационной разобщенности разработчиков, производителей лекарственных средств, провизоров и врачей, то есть по всей цепочке обращения товаров и услуг медицинского назначения. Очевидно, что только тесное сотрудничество специалистов науки, производства и практической медицины способно поставить заслон опаснейшим заболеваниям, с которыми человечество столкнулось на рубеже тысячелетий. По данным ВОЗ, ежегодно в мире от инфекционных и паразитарных болезней (считающихся данной организацией первой причиной преждевременной смертности в мире) умирает примерно 51 млн человек. В Российской Федерации ежегодно регистрируется около 35 млн случаев инфекционных заболеваний (свыше 25 % населения).

Отсутствие стратегии и программы развития фармацевтической отрасли, перепрофилирование при приватизации научных организаций, банкротство федеральных предприятий, снижение инвестиционной активности, изменения в законодательстве (отмена льгот по налогу на прибыль, на НДС, отмена инвестиционной льготы) явились основными причинами потери конкурентоспособности отечественной продукции. Как следствие, большая часть потребности российского здравоохранения удовлетворяется лекарственными препаратами и медицинскими изделиями импортного производства.

Действие этих тенденций во многом объясняет крайне низкую долю (около 23 %) отечественных препаратов в структуре закупок по программе дополнительных лекарственных средств (ДЛО), а также низкую среднюю стоимость лекарства в аптечных продажах ($ 1,6) по сравнению со средней стоимостью закупок по программе ДЛО ($ 6,2).

Основные сегменты российского фармацевтического рынка — аптечный, госпитальный и ДЛО. Состояние рынка характеризуется двумя основными чертами: предельно высокой долей импорта и преобладанием среди поставляемой продукции устаревших и потерявших клиническую эффективность субстанций и готовых лекарственных средств. Соотношение количества импортных и отечественных препаратов в этих сегментах по результатам первого полугодия 2007 г. представлено в таблице.

Соотношение количества импортных и отечественных препаратов в основных сегментах российского фармацевтического рынка

Наименование	Импортные, %	Отечественные, %
ДЛО	90	10
Больничный	76	24
Аптечный	77	23

Импортируемые в Россию препараты и их субстанции можно разделить на три основные группы. К первой относятся дорогостоящие инновационные препараты, доступные незначительной части населения, производимые компаниями — лидерами мирового рынка, представляющими ведущие страны Запада, в первую очередь США: Pfizer, Merck, Eli Lilly и др., а также такими крупнейшими зарубежными производителями, как Bristol-Myers Squibb (США), Sanofi-Aventis (Франция), Bayer (Германия), Gedeon Richter (Венгрия) и др. Препараты этой группы характеризуются максимальными показателями эффективности.

Ко второй группе относят препараты-дженерики. Дженерик (англ. Generic), или воспроизведенное лекарственное средство, — лекарственный препарат, основным действующим веществом которого является воспроизведенная субстанция с закончившимся сроком патентной защиты. Это препараты 20—40-летней давности, значительно уступающие по уровню эффективности современным инновационным препаратам, что должно рассматриваться на сегодня неприемлемым. Именно препараты этой группы составляют в физическом выражении основной объем рынка на сегодняшний день. Эти препараты поставляют, в основном, средние и мелкие отечественные и зарубежные компании. В настоящее время в Россию ввозится около 400 наименований субстанций из 60 стран (в основном из Индии, Китая, стран Европы), среди которых перспективными признается только около 50 %. Отечественный сегмент рынка характеризуется преобладанием препаратов, запущенных в производство более 20—30 лет назад. Доля современных высокоэффективных препаратов минимальна.

Третью группу составляют препараты, недавно вышедшие из-под патентной защиты, или (что еще более перспективно) те, которые выйдут из-под защиты в ближайшие годы. По своей эффективности эти препараты близки к инновационным.

Следует отметить, что в структуре спроса на российском фармацевтическом рынке произошел существенный сдвиг в сторону предпочтения потребителями более дорогих препаратов. В частности, если в 1996 г. доля верхнего ценового сегмента (от $ 10 и выше) не превышала 23 %, то в 2005 г. на долю этих препаратов приходилось свыше $^1/_3$ рынка в денежном выражении. При этом средняя стоимость упаковки за последние 10 лет выросла более чем в 4 раза — с $ 0,4 в 1996 г. до $ 1,7 в 2005 г. [1]

На международном фармацевтическом рынке подавляющая часть потребляемых лекарственных средств приходится либо на оригинальные препараты, срок патентной защиты которых, как правило, составляет 20 лет, а стоимость разработки и продвижения на рынок — от 50 до 500 млн долларов, либо на «брэнд-дженерики», выпускаемые под известными торговыми марками, стоимость лицензирования которых также исчисляется миллионами долларов.

Вместе с тем, достигнутая макроэкономическая стабильность в России позволяет перейти к активной технологической модернизации предприятий фармацевтической отрасли, позволяющей обеспечивать ее инновационное развитие, что находится в русле современной государственной промышленной политики. Устойчивый экономический рост в фармацевтической и биотехнологической промышленности, повышение конкурентоспособности медицинской продукции, выход на мировые рынки могут быть обеспечены постоянным обновлением основных производственных фондов, непрерывной инновационной деятельностью, развитием институциональных преобразований.

Емкость фармацевтического рынка РФ в 2006 г. составила 331 млрд руб. (на 30 % выше, чем в 2005 г.) и 12,2 млрд долларов (на 35 % выше, чем в 2005 г.), что является вторым показателем в мире по темпу роста фармацевтического рынка среди крупных стран [1].

Основным фактором, влияющим на рост фармацевтического рынка в последние два года, стало государственное финансирование закупок лекарственных средств. Так, доля государственных закупок лекарств по программе ДЛО в госпитальном сегменте увеличилась на 70 % и составила 97,8 млрд руб. ($ 3,6 млрд), а средняя стоимость одной упаковки ДЛО в 2006 г., по сравнению с 2005 г., выросла более чем в 2 раза и составила около 320 руб. В 2006 г. государство на каждого льготника, получавшего лекарства по програм-

ме ДЛО, потратило в 7 раз больше — порядка 8000 руб. (или около 300 $), в то время как средний россиянин из собственных средств потратил на лекарства 1150 руб. (или 42 $).

Основную долю в емкости фармацевтического рынка занимают продажи через аптеки готовых лекарственных средств (ГЛС) — 49 %, в 2006 г. их было продано на сумму 163,5 млрд руб., или 6,02 млрд $ (что, соответственно, на 11 и 15 % выше, чем в 2005 г.). При этом в натуральном выражении потребление лекарств снизилось на 5 % и составило 3,7 млрд упаковок. Вторым по значимости фактором роста рынка стал сегмент парафармацевтики, увеличившийся в 2006 г. на 37 %, что составило 64 млрд руб. [1].

Объем фармацевтического рынка России в 2007 г. составил около 360 млрд руб. (14 млрд $). При этом ожидается, что в 2007–2013 гг. фармацевтический рынок будет расти, в среднем, на 18 % в год. Согласно другому прогнозу развития отрасли, сообщенному директором по маркетинговым исследованиям ЦМИ «Фармэксперт» Д. Мелик-Гусейновым на открытии конференции «Проблемы и перспективы развития аптечной службы России» (15 сентября 2007 г.), к 2020 г. темпы роста фармацевтического рынка могут составить 12–13 % в год при инерционном сценарии развития экономики страны и 18–22 % — при инновационном. В то же время, по его мнению, при любом сценарии развития экономики страны к 2020 г. до 80 % фармацевтического рынка будут контролировать аптечные сети [1].

Сложная ситуация сложилась в сфере модернизации системы обеспечения всех нуждающихся льготными лекарствами. В частности, к основным проблемам, касающимся распределения льготных лекарств, можно отнести:

— недостаточную заинтересованность аптечных учреждений в распространении бесплатных и льготных лекарств;

— отсутствие ответственности должностных лиц за устранение несоответствия между потребностями населения в лекарствах и реальными возможностями рынка;

— отсутствие необходимого контроля за распределением бесплатных и льготных лекарств всем нуждающимся, в результате чего в медицинских учреждениях сохраняется практика их предоставления «по блату», при этом большинству пациентов дается информация, что таких лекарств нет или они закончились.

С 1 января 2005 г. были введены новые правила обеспечения населения льготными лекарствами, ориентированные на преодоление присущих этой системе недостатков. Новые правила предусматривали, что общее количество средств, направляемых государством на закупку льготных лекарств, с 2005 г. будет увеличено более чем в 4 раза (возрастая, приблизительно, с 35 $ в год на одного льготника до, примерно, 130 $), что, по расчетам, должно удовлетворить абсолютное большинство нуждающихся в медикаментах. Механизм реализации данной реформы основан на страховом принципе поставок лекарств, согласно которому обозначенная в новых правилах цифра 350 руб. является средней страховой компенсацией на одного льготника*. Поэтому те, кто нуждается в более дорогих лекарствах (больные психическими заболеваниями, астмой, гепатитом, онкологическими заболеваниями и т. д.), по мнению авторов реформы, не должны пострадать. По расчетам экспертов, привлеченных к подготовке реформы, следует, что при страховом принципе формирования лекарственной корзины сумма 350 руб. на человека в месяц является не просто достаточной, а даже избыточной [2].

Другое возможное преимущество реформы, по мнению ее авторов, — ожидаемая минимизация потерь государственных бюджетных средств на пути к конечному потребителю. Предыдущая практика строилась на передаче бюджетных средств в ведение региональных и местных органов власти, самостоятельно решавших вопросы по приобретению лекарств у тех или иных поставщиков. В результате, часть средств в отдельных регионах расходовалась не по назначению, что приводило к многочисленным случаям коррупции. Новая система предусматривает определение государством пяти основных поставщиков медикаментов на федеральном уровне (уполномоченных фармацевтических организаций — УФО), отвечающих за своевременное и полное распределение медикаментов по аптекам всей страны. Расчеты государства с данными поставщиками предусматривалось осуществлять по факту — после того, как лекарства поступили конечным потребителям. Таким об-

* Отсутствие нормального информирования населения о новациях, разъясняющих механизм реформ (что вообще свойственно многим новациям в реформировании), вызвало в обществе поток критики и озабоченность в отношении реализации данных положений.

разом, предусматривалось, что поставщики будут иметь совместные интересы с потребителями.

Вместе с тем, новая система не гарантирует устранение таких недостатков, как случаи недобросовестного отношения медицинского персонала, имеющего дилерские договоры с поставщиками ряда дорогих импортных лекарств; сохранение промежуточных посреднических звеньев между поставщиками лекарств и аптеками и пр.

Практика первых результатов введения новой системы показала, что ее применение не устранило имеющиеся проблемы. Так, по данным журнала «Эксперт Северо-Запад», практически ни в одном регионе Российской Федерации за первые два месяца 2005 г. не были осуществлены своевременные и в достаточном объеме закупки лекарств. Подтверждением несовершенства данной системы явилось повторение подобных проблем в начале 2007 г. В частности, обеспеченность льготными лекарствами по Санкт-Петербургу составляла только 31 %. По-прежнему действовал механизм завышения цен на эти лекарства, стоимость которых, в среднем, на 20–30 % была выше рыночной. Система контроля расходования бюджетных средств не функционировала надлежащим образом. В значительной мере на ситуацию повлиял ажиотажный спрос на льготные лекарства, что ни в коей мере не оправдывает поспешность и непродуманность действий при реализации данной реформы [2].

Среди характеристик рынка индивидуальных потребителей целесообразно выделить те, которые в наибольшей степени влияют на приобретение населением лекарств, в том числе на льготной основе. К таким характеристикам следует отнести: общую численность населения территории; средний возраст населения и продолжительность жизни; заболеваемость и ее территориальная структура и пр.

В частности, социально-демографические характеристики Санкт-Петербурга, согласно используемым аналитическим и статистическим материалам [4], так же как и других российских регионов, отражают проявление демографического кризиса. В этой связи, следует отметить, прежде всего, наличие таких тенденций, как устойчивая и долговременная естественная убыль населения, увеличение среднего возраста жизни (как отражение общей тенденции к старению населения, причиной которой является вовсе не увеличение продолжительности жизни).

Например, средний возраст жителей Санкт-Петербурга выше, чем в России, в основном, за счет женщин старше трудоспособного возраста. Как раз эта категория населения относится к наиболее активным потребителям рынка товаров и услуг медицинского назначения, в том числе пользующихся льготами.

Особого внимания заслуживают пожилые лица, составляющие основной контингент покупателей фармацевтических средств. При этом следует отметить, что около 80 % пожилых людей страдают одним или несколькими хроническими заболеваниями. Так, согласно статистике, в США лица старше 60 лет потребляют 30 % желудочно-кишечных лекарств, 33 % транквилизаторов и антидепрессантов, 50 % снотворных таблеток, 66 % гипотензивных лекарств [6, 8].

Следует отметить, что, помимо неоправданно повышенного количества принимаемых лекарств пожилыми людьми, прием даже одного лекарства в обычной для взрослого человека дозировке может оказать усиленное специфическое воздействие на организм, обусловленное особенностями организма пожилого человека, к числу которых, в частности, относят:

— снижение кровотока и моторики желудочно-кишечного тракта, замедляющее всасывание лекарств;

— пониженный вес; уменьшение объема циркулирующей жидкости в организме и белка в крови, что делает вероятным появление более высокой концентрации лекарственных средств в организме, в особенности растворимых в воде;

— повышенное содержание жира в организме, что снижает концентрацию жирорастворимых лекарств;

— снижение кровотока и ферментной активности в печени, позволяющее некоторым лекарствам поступать в кровяное русло в большей концентрации и дольше в нем оставаться;

— ухудшение функциональной способности почек, соответственно замедляющее выделение лекарств с мочой;

— уменьшение количества рецепторов и выделения медиаторов в ЦНС, приводящее к тому, что лекарства, воздействующие на ЦНС, могут оказывать более выраженный и продолжительный эффект [7].

При назначении и реализации лекарств для пожилых лиц врачи и фармацевты должны учитывать высокую внушаемость этой категории больных (нередко являющейся жертвой недобросовестных спе-

циалистов, желающих сбыть лекарства без учета последствий их применения); недостаточную внимательность таких пациентов к особенностям применения фармацевтических средств; склонность покупать лекарства «про запас» и т. д.

К неблагоприятным демографическим тенденциям, непосредственно касающимся системы здравоохранения, следует отнести высокую смертность населения, в том числе трудоспособного возраста. Так, согласно анализу, приведенному в «Основных направлениях стратегии социально-экономического развития Северо-Западного федерального округа Российской Федерации на период до 2015 года» [4], смертность мужчин трудоспособного возраста в регионе в 6—7 раз выше, чем в развитых странах Западной Европы, а разрыв в продолжительности жизни мужчин и женщин составляет 13,5 лет (в то время как в Европе — от 2 до 5 лет).

Следует отметить, что долгосрочные демографические прогнозы указывают на сохранение в ближайшие 10 лет тенденции к снижению численности населения в Северо-Западном округе, при этом сокращение численности населения Санкт-Петербурга к 2016 г. оценивается в подобном пессимистическом прогнозе в 500 тыс. человек.

Вместе с тем, как свидетельствуют данные государственной статистики [5], со второй половины 2003 г. во многих регионах были отмечены некоторые позитивные тенденции, заключающиеся в уменьшении естественной убыли населения. Так, за I полугодие 2004 г., по сравнению с аналогичным периодом 2003 г., в 65 субъектах РФ было отмечено увеличение числа родившихся, а в 68 регионах продолжалось снижение ежемесячного числа умерших. Хотя и на естественный прирост населения эти тенденции повлияли лишь в 16 регионах России.

При определении объемов закупок медикаментов для льготных категорий населения учитываются, с одной стороны, категории граждан, которым может быть предоставлен набор социальных услуг в данной сфере [3], включая дополнительную бесплатную медицинскую помощь, с учетом интересов той части льготников, которые заменяют пакет социальных услуг денежной компенсацией. С другой стороны, должен учитываться перечень лекарственных средств, отпускаемых по рецептам врача (фельдшера) при оказании медицинской помощи отдельным категориям граждан, имеющим право на получение государственной социальной помощи. Так, утвержденный перечень таких средств (см. Приложение к приказу Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 02.12.2004 г. № 296) содержит свыше 400 наименований лекарственных препаратов (в различных формах).

Структура и частота заболеваемости в конкретном регионе, так же как и социально-демографические тенденции, относятся к значимым факторам, которые следует учитывать при планировании и проведении закупок товаров и изделий медицинского назначения. Анализ динамики заболеваемости за последние 10 лет показал, что отмечается рост количества зарегистрированных врачами болезней почти по всем группам заболеваний. Так, в Северо-Западном регионе за этот период число заболеваний крови и кроветворных органов выросло почти вдвое, органов мочеполовой системы — на 37,6 %, нервной системы — на 26,3 %, эндокринной и иммунной системы — на 24,1 %, врожденных аномалий — на 24,4 % [3]. Для Санкт-Петербурга особенно характерен на этом фоне рост числа сердечно-сосудистых заболеваний, онкологии, дифтерии, гепатита (различных форм), ВИЧ-инфекции. Например, 15,1 % всех выявленных в I полугодии 2004 г. больных с диагнозом ВИЧ-инфекции зарегистрированы в Санкт-Петербурге и Ленинградской области.

В значительной мере сопутствующему вторичному распространению этих заболеваний способствует устойчивый рост наркомании, токсикомании и алкоголизма. Особую группу риска составляют такие категории населения, как лица без определенного места жительства и работы, беспризорные дети, нелегальные мигранты, заключенные и пр. Необходимо указать, что оценки роста численности лиц данной категории имеют приблизительный характер. Кроме того, для части населения, ввиду бедственного положения бюджетной медицины, источником опасности заражения сопутствующими инфекционными заболеваниями является длительное пребывание на лечении в стационарных учреждениях.

Рассматривая факторы формирования спроса индивидуальных потребителей на товары и услуги медицинского назначения, целесообразно учитывать и природно-климатические условия, характеризующие конкретный регион и, в той или иной степени, отражающиеся на здоровье населения. Для Санкт-Петербурга характерны частые перепады погоды, феномен «белых ночей» и другие

особенности, несомненно влияющие на здоровье и самочувствие его жителей.

Одной из важнейших характеристик региона, отражающейся на потребительских установках и предпочтениях, является уровень благосостояния (или уровень жизни) населения. Уровень жизни сказывается на расходах, которые могут позволить себе потребители, на приобретение необходимых товаров и услуг. При этом следует учитывать, что действующая система медицинского страхования не гарантирует всем нуждающимся приобретения ряда дорогостоящих медикаментов и услуг, использования новейших и наиболее эффективных схем лечения. В то же время, решение данной проблемы должно быть комплексным. Эти задачи решаются не только путем расширения базы государственных закупок в данной сфере (по объемам средств и расширению перечня закупаемых лекарств для льготных категорий граждан) и совершенствования системы медицинского страхования. Не менее важным является предоставление долгосрочных инвестиций для поднятия и развития отечественного фармацевтического производства, особенно в части разработки и внедрения новейших и эффективных медицинских препаратов, способных конкурировать с дорогостоящими импортными, расширяя тем самым круг лиц, которым может быть оказана своевременная и достаточная медицинская помощь.

Необходимо заметить, что при том состоянии, которое сложилось в отечественной медицине, представленные статистические данные отражают лишь часть выявленных проблем, не говоря о группах населения, которые являются скрытыми носителями заболеваний.

Система государственной поддержки здравоохранения в РФ, на наш взгляд, должна включать следующие основные направления.

• Формирование государственного заказа на закупку лекарств для льготной категории граждан и бесплатной медицинской помощи по установленному перечню с учетом особенностей развития как местного, так и международного фармацевтического рынка, а также соответствующих региональных потребностей и рисков.

• Установление обязательных государственных гарантий и разработка действенных механизмов их исполнения по бесплатным лекарствам и медицинским услугам для тех категорий граждан, которые не могут без них обходиться (страдающие сахарным диабетом, онкологическими, нервно-психическими, сердечно-сосудистыми заболеваниями и пр.).

• Регулирование государством (как это делается в странах Европейского Союза) вопросов ценообразования на лекарственные препараты, в том числе на оптовые и розничные цены на препараты, стоимость которых оплачивается из бюджетных средств или фондов медицинского страхования. Прежде всего, это должно касаться жизненно необходимых лекарств (для лечения диабета, психических заболеваний и т. п.), а также социально обусловленных болезней (туберкулез, гепатит и т. п.).

• Установление обязательных государственных гарантий и разработка действенных механизмов их исполнения по закупкам лекарств и других товаров медицинского назначения для учреждений здравоохранения, оказывающих населению помощь по установленному перечню лечебных, диагностических и профилактических услуг, предоставляемых за счет бюджета или консолидированных в специальных фондах средств.

• Установление и контроль исполнения (с жесткой системой предписаний и санкций ответственным должностным лицам за ненадлежащее исполнение) нормативов оказания помощи населению в экстремальных и чрезвычайных случаях, в том числе по вызовам неотложной и скорой помощи, с учетом региональной специфики.

• Внедрение международных стандартов качества медицинской помощи как обязательного условия заключения договоров с учреждениями системы здравоохранения.

• Разработку и установление нормативов профилактической работы по предупреждению инфекционных заболеваний (в детских дошкольных и учебных заведениях), а также таких социально-опасных заболеваний, как алкоголизм, наркомания, туберкулез, СПИД, гепатит и пр.

• Усиление государственной поддержки отечественных предприятий и организаций медицинской и фармацевтической отраслей, прежде всего в вопросах разработки новых конкурентоспособных лекарств и товаров медицинского назначения.

• Принятие специального кодекса по обслуживанию проблемной категории — лиц пожилого возраста.

При этом представляется необходимым разработать такой механизм взаимодействия государства с рыночными институтами, который позволил бы обеспечить, с одной стороны, государственное влияние на рассматриваемую отрасль (через рычаги поддержки НИОКР, выработку реально действующих гарантий выполнения своих функций

бюджетной медициной), а с другой — развитие коммерческой сферы медицинских услуг.

Литература

1. *Аналитические данные* Центра маркетинговых исследований «Фармэксперт». М.: Фармэксперт, 2008 (http://www.pharmexpert.ru).

2. *Денисенко Е.* Не работает. Новая система обеспечения льготными лекарствами не работоспособна, потому что так же плоха, как и старая, — непрозрачна, невыгодна бизнесу и не гарантирует адекватности поставок // Эксперт «Северо-Запад». 2005. № 7 . С. 9–11.

3. *Монетизация* льгот и меры социальной поддержки: сборник нормативных документов. М.: ГроссМедиа, 2005.

4. *Основные направления* стратегии социально-экономического развития Северо-Западного федерального округа Российской Федерации на период до 2015 года. СПб.: Знание, 2003. С. 41.

5. *Социально-экономическое положение России.* Январь–июль 2004 года. М.: Федеральная служба государственной статистики, 2004.

6. *Четли Э.* Проблемные лекарства: Пер. с англ. Рига, 1998.

7. *Laurence D., Bennett P. N.* Clinical Pharmacology. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1987, P. 140–142.

8. *Wolfe S. M., Fugate L.* et al. Worst Pills Best Pills. Washington: Public Citizen Health Research Group, 1988. P. 69–70 (приведено по http://www.antibiotic.ru/books/pd/4.shtml).

Adv. gerontol. 2008. Vol. 21, № 2. P. 335–341

S. V. Boll

PROBLEMS OF DEVELOPMENT OF MEDICAL GOODS AND SERVICES MARKET MEANING THE DEMOGRAPHIC TRENDS IN RUSSIA

St. Petersburg State University for Service and Economics, 55/1 ul. Sedova, St. Petersburg 193171;
e-mail: sboll@yandex.ru

The article has focus on the problems occurred due to introduction (1st of January 2005) of new Regulations for drug provision. It is obvious, that new Regulations failed to avoid problems similar to previous regulations, such as provision in time, in needed quantity and for fair price. The article also specifies drugs consumption among elderly people, who are the main consumers on the drug market. It is necessary for state authorities to correlate the planning of drugs providing with the social and demographic peculiarities of the region.

Key words: *pharmaceutical market, drugs, medical facilities, health prevention, demographical crisis, elderly drug consumers*

© И. Г. Попович, 2008

Успехи геронтол. 2008. Т. 21.№ 2. С. 342–344

50 ЛЕТ МЕЛАТОНИНУ: ИТОГИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

24 и 25 апреля 2008 г. в Санкт-Петербурге, в Доме ученых им. М. Горького РАН, состоялась Всероссийская научно-практическая конференция «50 лет мелатонину: итоги и перспективы исследований». За два дня работы конференции было проведено 7 заседаний, посвященных научным аспектам изучения мелатонина, а также применению его в клинике. В работе конференции приняли участие ведущие российские специалисты в области изучения мелатонина, а также практические врачи — неврологи, терапевты, геронтологи, онкологи, кардиологи, гинекологи Санкт-Петербурга и Ленинградской области. Несмотря на то, что приоритет открытия (расшифровки химической формулы) мелатонина принадлежит американскому врачу А. Лернеру, ученые нашей страны внесли весомый вклад в исследования этого гормона и во внедрение в клинику разработок, сделанных на основе результатов его изучения. О значимости российских исследований, наряду с зарубежными, наглядно рассказал в приветственном слове президент Геронтологического общества РАН проф. В. Н. Анисимов.

Первый день работы конференции был посвящен истории открытия мелатонина и фундаментальным исследованиям по влиянию мелатонина на организм млекопитающих и человека. Заслуживает особого внимания и уважения тот факт, что честь открытия экстрапинеального мелатонина (который вырабатывается вне головного мозга) принадлежит российским ученым — профессорам Н. Т. Райхлину (Москва) и И. М. Кветному (Санкт-Петербург). Об истории своего открытия и роли внеэпифизарного мелатонина в нейроиммуноэндрокринной регуляции гомеостаза рассказал проф. И. М. Кветной. В исследованиях, проведенных этим ученым и его коллегами, был показан активный синтез мелатонина и иммунокомпетентных и других не эндокринных клеток — тучных клеток, естественных киллеров, эозинофильных лейкоцитов, тромбоцитов, эндотелиоцитов, макрофагов, эпителиальных клеток тимуса и других структур. В докладе убедительно прозвучало, что именно такое широкое распространение мелатонина, продуцируемого клетками различных органов и тканей, отражает его ключевую роль как молекулярного нейроиммуноэндокринного сигнального координатора биологических процессов, протекающих в живом организме.

Чл.-кор. РАМН В. Х. Хавинсон (Санкт-Петербург) посвятил доклад пептидной регуляции старения и мелатонину. В частности, было показано, что применение пептидов эпифиза в различных экспериментальных моделях преждевременного старения у лабораторных грызунов сопровождалось повышением продукции мелатонина. Использование пептидных препаратов у пациентов пожилого и старческого возраста приводило к восстановлению показателей антиоксидантной защиты, иммунной, эндокринной и сердечно-сосудистой систем, а также функций мозга, что сопровождалось снижением смертности у этих лиц в период 8–12-летнего клинического изучения в 2 раза.

Большой интерес вызвал доклад проф. В. Н. Анисимова (Санкт-Петербург), который представил сводные результаты работы большого коллектива ученых. В экспериментах на моделях спонтанного и индуцированного канцерогенеза у мышей различных линий было показано, что мелатонин обладает широким спектром геропротекторного и антиканцерогенного действия, что позволяет рекомендовать его в качестве средства предупреждения преждевременного старения и профилактики рака, в частности при нарушениях светового режима. Хорошо известно, что ночное освещение вызывает подавление выработки мелатонина, что, в свою очередь, приводит к нарушениям сна, вызывает желудочно-кишечные и сердечно-сосудистые заболевания, нарушения обмена веществ, увеличивает риск развития злокачественных новообразований и приводит к преждевременному старению. Поэтому отдельное заседание конференции было полностью посвящено исследованиям по изучению влияния различных световых режимов и мелатонина на функциональное состояние организма, продолжительность жизни и развитие новообразований. На этом заседании были представлены, в основном, доклады, которые в той или иной степени дополняли один другой, и/или являлись продолжением исследований в этом направлении. Так, о важности влияния светового режима на риск возникновения опухолей и скорость развития опухолевого процесса в организме человека, а также о «мелатониновой гипотезе», согласно которой снижение, по различным причинам, выработки мелатонина приводит к увеличению риска развития гормонозависимых новообразований, было изложено канд. биол. наук М. Ф. Борисенковым (Сыктывкар). В сообщении канд. мед. наук С. В. Иванова (Сыктывкар) мелатонин был представлен как возможный участник лунасенсорного механизма квантового лимитирования программы онтогенеза, как это рассматривается редусомной гипотезой старения А. М. Оловникова.

Сообщения ученых из Петрозаводска канд. мед. наук И. А. Виноградовой и проф. А. И. Горанского, которые были посвящены световому режиму, использованию мелатонина и его влиянию на функцию почек, а также процессам старения, явились логическим продолжением доклада проф. В. Н. Анисимова. В работе И. А. Виноградовой использованы различные модели светового режима, один из которых, в частности,

полностью соответствовал естественному освещению Северо-Западного региона России. Было показано, что применение мелатонина тормозило развитие спонтанного канцерогенеза и замедляло старение репродуктивной системы у крыс. Использование аналогичных моделей светового режима позволило сделать заключение (проф. А. И. Горанский), что введение мелатонина способно предотвратить неблагоприятный эффект естественного или постоянного режима освещения на функции почек крыс, а именно — нормализовать диурез, уменьшить степень возрастного падения экскреции натрия и нормализовать уровень креатинина и мочевины в крови.

Результаты исследования влияния хронического дефицита мелатонина в организме на гормональную активность желез внутренней секреции были представлены в докладе докт. мед. наук Л. А. Бондаренко (Харьков). В условиях гипопинеализма, вызываемого у молодых кроликов содержанием в условиях круглосуточного освещения, в частности, оценивали гормональную активность эпифиза по показателям концентрации мелатонина в крови. Полученные данные свидетельствуют о том, что в условиях постоянного освещения у животных со временем развивался синдром гипопинеализма, на фоне которого у кроликов отмечались признаки развития атеросклеротического процесса и хронической сердечной недостаточности.

В докладе проф. О. Н. Рагозина (Ханты-Мансийск) отмечалось, что десинхроноз является одним из серьезных факторов стресса для человека, а снижение секреции мелатонина в период «белых ночей» может служить причиной развития артериальной гипертензии.

Одним из возможных путей профилактики вредного воздействия нарушений светового режима является применение препарата мелаксен, активной составляющей которого является мелатонин. Прием мелаксена в дозе 3 мг перед сном оказывает нормализующее влияние на биоритмы и сон, снижает риск развития гипертонической болезни, диабета, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, многих новообразований и предупреждает преждевременное старение организма.

Проф. Н. Д. Гончарова (Сочи—Адлер) затронула в выступлении аспекты взаимосвязи эпифиза и гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы (ГГАС), которые в настоящее время изучены недостаточно. Уникальность работы заключается в проведении всех исследований на самках макак резусов двух возрастных групп. Полученные данные свидетельствуют о том, что мелатонин играет важную роль в регуляции циркадианных ритмов ГГАС в базальных условиях, а введение животным синтетического пептида эпиталона устраняет возрастные нарушения в функционировании ГГАС.

Известно, что мелатонин является одним из наиболее сильных антиоксидантов, а изучению механизмов этого действия посвящено большое количество работ. В докладе проф. А. В. Арутюняна (Санкт-Петербург) показано, что мелатонин обладает полифункциональным антиоксидантным действием. Особенно наглядно проявляется защитное свойство этого гормона при окислительном стрессе, индуцируемом ишемией, влиянием ионизирующей радиации, а также при опухолевом росте, диабете, болезни Альцгеймера и другой возрастной патологии. Кроме того, мелатонин способен оказывать непрямое антиоксидантное действие, стимулируя активность ряда антиоксидантных ферментов путем экспрессии соответствующих генов. Вместе с тем, отмечается зависимость эффектов от дозы вводимого препарата, сроков и способа его введения. Результаты исследований, проведенных с различными видами животных, позволяют предположить, что на уровне целого организма отмечается зависимость эффектов мелатонина от состояния антиоксидантной системы, которое определяется такими факторами, как возраст животных, их пол, сезон, наличие патологии, предыдущие воздействия световых режимов и, соответственно, функциональное состояние эпифиза, а также взаимокомпенсаторными изменениями в самой системе организма. Таким образом, как было сформулировано в докладе докт. биол. наук В. А. Илюхи (Петрозаводск), при прогнозировании направленности и силы влияния мелатонина на антиоксидантную систему каждого органа в целом необходим учет большого количества факторов, каждый из которых может стать ведущим при определенных условиях.

Важнейшие генетические аспекты биологии мелатонина были рассмотрены в докладе канд. мед. наук С. В. Анисимова (Санкт-Петербург). В первую очередь обсуждались особенности влияния генетических факторов на биосинтез мелатонина, профили экспрессии рецепторов гормона и так называемых «часовых генов», генетические механизмы, лежащие в основе работы циркадного действия, а также способность мелатонина влиять на экспрессию генов в органах-мишенях.

Одно из заседаний первого дня конференции было полностью посвящено роли мелатонина в функции и патологии нервной системы. В докладе проф. Я. И. Левина (Москва) показано, что мелатонин является многофункциональным веществом и его доказанные биологические эффекты многообразны: снотворный, гипотермический, антиоксидантный, противоопухолевый, адаптогенный, синхронизационный, антистрессовый, антидепрессантный, иммуномодулирующий. Основные направления использования мелатонина в медицине связаны с его снотворным действием. Практически во всех исследованиях и на всех группах пациентов выявляется снижение времени засыпания и увеличение времени сна на фоне приема препарата мелаксен. В мировой практике мелатонин используют также в комплексной терапии эпилепсии (в первую очередь у детей), а также при болезни Паркинсона и болезни Альцгеймера.

Проф. Э. Б. Арушанян (Ставрополь) продемонстрировал в докладе широкий круг лечебных возмож-

ностей препарата мелаксен у пациентов как молодого, так и пожилого возраста для лечения стрессов, использования этого препарата при невротических нарушениях и для борьбы с органической умственной недостаточностью. В опытах на животных в водном лабиринте Морриса обнаружена способность препарата, при повторном введении, ускорять обучение со снижением числа ошибочных действий при выборе правильной траектории движения.

В опытах докт. мед. наук С. С. Перцова (Москва) по изучению механизмов участия мелатонина в формировании стрессорного ответа у крыс с разными характеристиками поведения удалось показать, что наиболее выраженные изменения реакции нейронов (гипоталамуса) на мелатонин наблюдаются у поведенчески активных животных.

В докладах проф. М. В. Нестеровой (Екатеринбург) и О. В. Тихомировой (Санкт-Петербург) представлены неоспоримые данные о взаимосвязи нарушения выработки мелатонина, расстройствами сна и тяжестью течения хронической ишемии головного мозга (дисциркуляторной энцефалопатии). Сделан вывод, что ритмокорригирующие и синхронизирующие действия мелатонина позволяют рекомендовать прием препарата мелаксен для лечения больных с дисциркуляторной энцефалопатией, а также в качестве профилактического средства в комплексной терапии у людей пожилого возраста при сезонных (осенью, весной) ухудшениях самочувствия.

Изучение мелатонина в опытах на животных по оценке его действия на нейрогенную сократительную реакцию артерий показало, что этот препарат способен восстанавливать сниженный спонтанно или под воздействием ацидоза нейрогенный сократительный ответ артерий. Эти результаты были прокомментированы в докладе чл.-кор. РАН Д. П. Дворецкого (Санкт-Петербург), где отмечалось, что эта особенность мелатонина является весьма важной при регуляции суточных колебаний тепловыделения.

Второй день работы конференции открыл проф. С. И. Рапопорт (Москва), в докладе которого освещались перспективы и возможности применения мелатонина в клинике внутренних болезней. Были приведены данные о роли мелатонина в развитии язвенной болезни, ишемической болезни сердца, гипертонии, нарушениях сна. Докладчик продемонстрировал возможности применения препарата мелаксен при лечении больных с различной патологией и для профилактики острых состояний, развивающихся в ответ на магнитные бури.

В докладах Т. Н. Гриненко (Санкт-Петербург) и докт. мед. наук К. И. Прощаева (Белгород) были оценены перспективы использования мелатонина в качестве биологического маркера в диагностике метаболического синдрома у лиц пожилого и старческого возраста.

О важности циркадианного ритма эвакуаторной функции кишечника в оценке общего состояния здоровья рассказал докт. мед. наук К. А. Шемеровский (Санкт-Петербург). В частности, он отметил, что хронофизиологический подход к проблеме синхронизации циркадианного ритма окружающей среды дает возможность проводить массовый скрининг брадиэнтерии с целью наиболее раннего выявления функциональных нарушений циркадианной регулярности висцеральных функций. Именно такой скрининг позволит существенно улучшить стратегию профилактики колоректального рака, который на сегодняшний день является лидером среди онкологических заболеваний в мире.

Своим удачным опытом применения препарата мелаксен у пациентов с повышенным артериальным давлением и ишемической болезнью сердца поделились проф. Р. М. Заславская (Москва), у женщин с патологическим климаксом — Е. А. Гафарова (Казань). О роли мелатонина в патогенезе аспириновой астмы рассказала проф. Е. В. Евсюкова (Санкт-Петербург). Результаты использования мелатонина в качестве дополнительной терапии у больных хроническими ревматическими заболеваниями были представлены в докладе А. Е. Каратеева (Москва). Основной идеей этих докладов является тот факт, что использование мелатонина/мелаксена не только нормализует сон пациентов, но и улучшает течение основного заболевания. Подобный эффект достигается за счет многогранного влияния мелатонина на организм человека. Эта идея получила развитие в докладе проф. И. И. Евсюковой (Санкт-Петербург), в котором обсуждалась роль мелатонина в поддержании гомеостаза, оптимального как для каждого срока развития плода, так и для постнатальной адаптации.

Конференцию завершил «круглый стол», во время которого выступили ведущие ученые, а также клиницисты, специалисты по изучению и использованию мелатонина. В целом, свое мнение о перспективах применения мелатонина в клинике высказали ведущие ученые и работники практического здравоохранения.

Докт. биол. наук И. Г. Попович
(Санкт-Петербург)