УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ
ADVANCES IN GERONTOLOGY

«ЭСКУЛАП» • САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2011

Russian Academy of Sciences • Division of Biological Sciences •
Division for Physiology and Fundamental Medicine
Scientific Council on Physiological Sciences
Gerontological Society
North-Western Branch of RAMS

ADVANCES in GERONTOLOGY

Volume 24, № 4

Editorial Board:

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

International Advisory Board:

A.L. Azin (Yoshkar-Ola)
A.V. Arutjunyan (St. Petersburg)
A.L. Ariev (St. Petersburg)
V.V. Bezrukov (Kiev)
M. Davidovich (Beograd)
M.I. Davydov (Moscow)
C. Francheschi (Bologna)
N.K. Gorshunova (Kursk)
V.T. Ivanov (Moscow)
N.N. Kipshidze (Tbilisi)
T.B.L. Kirkwood (Newcastle)
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)
L.B. Lazebnik (Moscow)
A.I. Martynov (Moscow)
V.S. Myakotnykh (Ekaterinburgh)
M.A. Paltsev (Moscow)
M. Passeri (Parma)
R.J. Reiter (San Antonio)
G.S. Roth (Baltimore)
V.N. Shablin (Moscow)
V.P. Skulachev (Moscow)
G.A. Sofronov (St. Petersburg)
J. Troisi (Malta)
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 & Index Copernicus

St.PETERSBURG • 2011

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

УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ

Том 24, № 4

Редакционная коллегия:

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

Редакционный совет:

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

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

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2011

Успехи геронтологии. Санкт-Петербург: Эскулап, 2011. Т. 24. № 4. 186 с., ил.

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

Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук

Журнал зарегистрирован Министерством Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. ПИ № 77-12995 от 19 июня 2002 г.

Главный редактор В.Н. Анисимов

Редакционная обработка Т.К. Кудрявцева, Н.Ю. Крамер

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

197110 Санкт-Петербург, Левашовский пр., 12, издательство «Эскулап»
Лицензия ИД № 04402 от 29.03.2001 г.

Подписано в печать 30.09.2011 г. Формат бумаги 60×90 1/8. Печать офсетная. Печ. л. 23,25.

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

© Успехи геронтологии, 2011
© Геронтологическое общество, 2011

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Кузник Б. И., Линькова Н. С., Хавинсон В. Х. Белки теплового шока: возрастные изменения, развитие тромботических осложнений и пептидная регуляция генома (обзор литературы и собственных данных)	539	*Kuznik B. I., Linkova N. S., Khavinson V. Kh.* Heat shock proteins: aging changes, development thrombotic diseases and peptidergic regulation of genes
Новосельцев В. Н., Новосельцева Ж. А. Здоровье, гомеостаз и долголетие	553	*Novoseltsev V. N., Novoseltseva J. A.* Health, homeostasis and longevity
Мыльников С. В. К вопросу об оценке параметров кривых выживания и классификации геропротекторов	563	*Mylnikov S. V.* Towards the estimation of survival curves parameters and geroprotectors classification
Журавлёва Н. А. Клетка как целостная водозависимая система в онтогенезе (физико-химический механизм ее старения и смерти)	570	*Zhuravleva N. A.* Cell as an integral water-dependent system in onthogenesis (Physical-chemical mechanism of its aging and death)
Голубева Е. Ю. Концептуальное обоснование оценки качества жизни в пожилом возрасте в институциональной системе	587	*Golubeva E. Yu.* Conceptual basis of evaluation of life quality of elderly people in the institutional care system
Вайсман Н. Я., Меньщикова Е. Б., Зенков Н. К., Кандалинцева Н. В., Голубовский М.Д. Влияние индуцирующего антиоксидант-респонсивного элемента фенола на продолжительность жизни *D. melanogaster*	591	*Weisman N. Ya., Menshchikova E. B., Zenkov N. K., Kandalintseva N. V., Golubovsky M. D.* Effect of antioxidant responsive element inducing phenol on *D. melanogaster* life span
Линькова Н. С., Катанугина А. С., Хавинсон В. Х. Экспрессия маркеров AIF и CGRP в эпифизе и тимусе при старении	601	*Linkova N. S., Katanugina A. S., Khavinson V. Kh.* Expression of AIF and CGRP markers in pineal gland and thymus during aging
Ракитянская И. А., Рябова Т. С. Роль апоптоза интраренальных мононуклеаров в механизмах патогенеза *IgA*-нефропатии у больных разных возрастных групп	606	*Rakityanskaya I. A., Ryabova T. S.* Role of intrarenal mononuclear cells apoptosis in the mechanisms of pathogenesis *IgA*-nephropathy in patients with different age groups
Арьева Г. Т., Советкина Н. В., Овсянникова Н. А., Арьев А. Л. Коморбидные и мультиморбидные состояния в гериатрии (обзор)	612	*Arieva G. T., Sovetkina N. V., Ovsiannikova N. A., Ariev A. L.* Comorbid and multimorbid conditions in geriatrics (review)
Смирнова Т. Ю., Спивак Д. Л., Якупова Г. С., Захарчук А. Г., Спивак И. М. Распределение структурных полиморфизмов генов ангиотензинпревращающего фермента и рецептора серотонина 5-*HT*2*A* у долгожителей Северо-Запада России	620	*Smirnova T. Yu., Spivak D. L., Yakupova G. S., Zakharchuk A. G., Spivak I. M.* Distribution of structural polymorphisms of Angiotensin-converting enzyme AND serotonin receptor 5-*HT*2*A* genes among long-livers of North-Western Russia
Кудрина П. И., Арьев А. Л., Овсянникова Н. А. Клинико-этническая характеристика больных пожилого и старческого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией, проживающих в отдельных регионах Республики Саха (Якутия)	626	*Kudrina P. I., Ariev A. L., Ovsiannikova N. A.* The clinical and ethnic characteristics of elderly and senile patients with discirculatory encephalopathy, living in separate regions of the Sakha (Yakutia) Republic

Пучкова Е. И., Алишев Н. В., Драбкин Б. А., Шубик В. М.
Иммунитет и здоровье: ускоренное старение иммунной системы у ветеранов подразделений особого риска — 631 — *Puchkova E. I., Alishev N. V., Drabkin B. A., Shubik V. M.* Immunity and health: the accelerated aging of immune system in veterans of extra risk divisions

Ишонина О. Г., Микашинович З. И., Олемпиева Е. В., Коваленко Т. Д.
Сравнительная характеристика антиоксидантного статуса у женщин разных возрастных групп, больных сахарным диабетом 2-го типа — 645 — *Ishonina O. G., Mikashinovich Z. I., Olempieva E. V., Kovalenko T. D.* Comparative characteristics of antioxidant status in women with diabetes type 2 of different age groups

Богачёв А. А., Козлов К. Л., Олексюк И. Б.
Сравнение реваскуляризации и медикаментозной терапии при многососудистом поражении коронарных артерий у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией — 650 — *Bogachev A. A., Kozlov K. L., Oleksyuk I. B.* Coronary revascularization versus optimal medical therapy in elderly patients with stable multivessel disease

Рыжак Г. А., Желтышева Ж. А.
Вклад метаболического синдрома в генез нарушений ритма сердца у пожилых женщин — 658 — *Ryzhak G. A., Zheltysheva Zh. A.* Metabolic syndrome impact in arrhythmias genesis in elderly women

Желтышева Ж. А.
Ожирение у женщин пожилого возраста и его влияние на структурно-функциональное ремоделирование миокарда — 663 — *Zheltysheva Zh. A.* Obesity in elderly women and its impact on miocardial remodeling

Роман Л. Д., Васильев Л. А., Шестаев А. Ю., Хейфец В. Х., Костюк И. П., Шостка К. Г., Павленко А. Н., Крестьянинов С. С., Каган О. Ф.
Пути улучшения качества жизни пациентов пожилого и старческого возраста после операции Бриккера — 668 — *Roman L. D., Vasiliev L. A., Shestaev A. Yu., Kheifets V. Kh., Kostyuk I. P., Shostka K. G., Pavlenko A. N., Krestianinov S. S., Kagan O. F.* Ways to improve the quality of life of elderly and senile patients after the operation by Brikker

Якушин М. А., Дасаева Л. А., Матюхина Е. Б.
Алгоритм медикаментозного лечения артериальной гипертензии в пожилом и старческом возрасте — 674 — *Yakushin M. A., Dasaeva L. A., Matjukhina E. B.* Algorithm of drug therapy for the treatment of arterial hypertension in elderly and old age patients

Пинелис Ю. И., Цыбиков Н. Н., Малежик М. С., Малежик Л. П.
Содержание белков теплового шока при хроническом генерализованном пародонтите у лиц пожилого возраста — 681 — *Pinelis Y. I., Tsybikov N. N., Malezhik M. S., Malezhik L. P.* The role of heat shock proteins in immune reactions in old-aged patients with chronic generalized periodontitis

Иорданишвили А. К., Солдатов С. В., Москалёв А. В., Солдатова Л. Н., Рыжак Г. А.
Характеристика микробиоценоза пародонтальных карманов и иммунного гомеостаза пациентов пожилого и старческого возраста с хроническим генерализованным пародонтитом — 685 — *Iordanishvili A. K., Soldatov S. V., Moskalev A. V., Soldatova L. N., Ryzhak G. A.* Characteristics of paradontal recesses microbiocenosis and immune homeostasis in patients of elderly and senile age with chronic generalized periodontitis

Самсонов В. В., Иорданишвили А. К., Сериков А. А., Поленс А. А., Рыжак Г. А.
Выявление заболеваний височно-нижнечелюстного сустава у лиц пожилого и старческого возраста в амбулаторных лечебно-профилактических учреждениях — 692 — *Samsonov V. V., Iordanishvili A. K., Serikov A. A., Polens A. A., Ryzhak G. A.* Detection of temporomandibular joint diseases in elderly and senile age in ambulatory medicoprophylactic institutions

Максимов С. А., Скрипченко А. Е., Индукаева Е. В., Шаповалова Э. Б., Янкин М. Ю., Мулерова Т. А., Козырева Н. Н., Семенихин В. А., Огарков М. Ю., Артамонова Г. В.
Возрастные особенности эпидемиологии артериальной гипертензии у работников угледобывающих предприятий — 697

Maksimov S. A., Skripchenko A. E., Indukaeva E. V., Shapovalova E. B., Jankin M. Ju., Mulerova T. A., Kozyreva N. N., Semenikhin V. A., Ogarkov M. Ju., Artamonova G. V.
Age features of epidemiology of arterial hypertension in workers of the coal-mining enterprises

Борц М. С., Николаева Е. Г., Кожемякина Н. В., Борзова И. В.
Противовоспалительное и регенерирующее действие геропротектора на основе экстракта из биомассы женьшеня — 701

Borts M. S., Nikolaeva E. G., Kozhemyakina N. V., Borzova I. V.
Anti-inflammatory and regenerative effect of geroprotector based on the extract from biomass of *Panax ginseng*

Гридасов Г. Н., Захарова Н. О., Балуева Е. С.
Сравнительный анализ динамики миграционного прироста пожилого населения Самарской области — 707

Gridasov G. N., Zakharova N. O., Baluyeva E. S.
Comparative analysis of the migration increase dynamics of the elderly population living in the Samara region

Авторский указатель к тому 24 (№ 1–4) — 713

Authors index to Vol. 24 (№ 1–4)

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

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

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила.

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

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

3. В тексте статьи и списке литературы не должны упоминаться неопубликованные работы, учебники, авторефераты диссертаций и тезисы конференций местного значения. Библиография, как правило, должна содержать литературу преимущественно за последние 7 лет.

4. На первой странице должны быть: 1) инициалы и фамилии авторов; 2) название статьи; 3) название учреждения, которое представляет автор(ы); 4) город, где находится учреждение. В конце статьи — обязательно собственноручная подпись каждого автора и полностью имя, отчество, точный почтовый адрес, телефон, адрес электронной почты.

5. Изложение должно быть ясным, сжатым, без длинных исторических введений и повторений.

При представлении в печать научных экспериментальных работ авторы должны, руководствуясь «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», указывать вид, количество использованных животных, применявшиеся методы обезболивания и умерщвления животных. Работы, в которых вышеупомянутые данные не приводятся, а также работы, при выполнении которых болезненные процедуры проводились без анестезии, к публикации не принимаются.

6. Статья должна быть тщательным образом проверена автором: химические формулы, таблицы, дозировки, цитаты визируются автором на полях. В сноске указывают источник цитаты: наименование публикации, издание, год, том, выпуск, страница. Корректура авторам не высылается, а вся дальнейшая сверка проводится по авторскому оригиналу.

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

В подписях к микрофотографиям указывают увеличение, метод окраски (или импрегнации) препарата. Если рисунок дан в виде монтажа, фрагменты которого обозначены буквами, обязательно должна быть общая подпись к нему и пояснения к отдельным фрагментам. Место, где в тексте должен быть помещен рисунок, следует отметить квадратом в левом поле; в квадрате ставится номер рисунка.

8. Таблицы должны быть построены наглядно, озаглавлены и пронумерованы. Заголовки таблиц и их номера должны точно соответствовать ссылкам в тексте.

9. Сокращения слов, имен, названий (кроме общепринятых сокращений, мер, физических, химических и математических величин и терминов) не допускаются. Меры даются по системе СИ.

10. Фамилии отечественных авторов в тексте пишут обязательно с инициалами, фамилии иностранных авторов в тексте должны быть написаны только в иностранной транскрипции, в квадратных скобках пишутся не фамилии цитируемых авторов и год публикации, а соответствующие номера по списку литературы.

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

а) источники располагают в алфавитном порядке авторов (сначала работы отечественных авторов, затем — иностранных). Работы отечественных авторов, опубликованные на иностранных языках, помещают среди работ иностранных авторов, а работы иностранных авторов, опубликованные на русском языке, — среди работ отечественных авторов;

б) если цитируется несколько работ одного автора, их нужно располагать в хронологическом порядке;

в) в статьях, написанных более чем четырьмя авторами, указывают фамилии первых трех из них, а далее ставится «и др.». При четырех авторах указывают всех;

г) для периодических и продолжающихся изданий необходимо указать: автора(ов), полное название статьи, две косые линейки (//), источник в стандартном сокращении, место издания, год, том (при необходимости), номер (выпуск), страницы (обозначаются буквой С.) от и до; все элементы выходных данных отделяют друг от друга точкой;

д) в ссылке на монографию или сборники необходимо указать название публикации, номер издания (если он есть), место и год издания;

е) в монографиях иностранных авторов, изданных на русском языке, после названия книги через знак «:» (двоеточие) указывают, с какого языка сделан перевод;

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

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

и) общее количество страниц не указывают.

12. К статье должно быть приложено краткое резюме, отражающее основное содержание работы, размером не более половины страницы **на русском и английском языках**. Фамилии авторов, название статьи и учреждений даются также на двух языках. Резюме статьи с выносом ключевых слов должно быть помещено непосредственно перед текстом статьи после указания учреждения, которое представляют авторы.

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

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

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

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

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

СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ ТЕРМИНОВ

АД — артериальное давление
АДФ — аденозиндифосфорная кислота (аденозиндифосфат)
АКТГ — адренокортикотропный гормон
АЛТ — аланинаминотрансфераза
АМФ — аденозинмонофосфорная кислота (аденозинмонофосфат)
АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
АСТ — аспартатаминотрансфераза
АТФ — аденозинтрифосфорная кислота (аденозинтрифосфат)
АФК — активные формы кислорода
БАД — биологически активная добавка
ГАМК — гамма-аминомасляная кислота
ДАД — диастолическое артериальное давление
ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
ДОФА — диоксифенилаланин
ЕД — единица действия антибиотиков, гормонов, ферментов, витаминов
ЖЁЛ — жизненная ёмкость лёгких
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИВЛ — искусственная вентиляция лёгких
КТ — компьютерная томография
ЛДГ — лактатдегидрогеназа
ЛПВП — липопротеиды высокой плотности
ЛПНП — липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности
ЛТГ — лютеотропный гормон
МДА — малоновый диальдегид
МЕ — международная единица (вакцины, сыворотки)
МНО — международное нормализованное отношение
МРТ — магнитно-резонансная томография
ОРВИ — острая респираторно-вирусная инфекция
ОРЗ — острое респираторное заболевание
ОЦК — объём циркулирующей крови
ПОЛ — перекисное окисление липидов
ПТГ — паратиреоидный гормон (паратгормон)
ПТИ — протромбиновый индекс
ПЦР — полимеразная цепная реакция
РНК — рибонуклеиновая кислота
РФА — рентгенофлюоресцентный анализ
САД — систолическое артериальное давление
СОД — супероксиддисмутаза
СОЭ — скорость оседания эритроцитов
ССВГ — синдром системной воспалительной реакции
СТГ — соматотропный гормон
ТСХ — тонкослойная хроматография
ТТГ — тиреотропный гормон
ТЭЛА — тромбоэмболия лёгочной артерии
УЗДГ — ультразвуковое допплеросонографическое исследование сосудов головного мозга
УЗИ — ультразвуковое исследование
ФК — функциональный класс (по классификации NYHA)
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон
цАМФ — циклический аденозинмонофосфат
ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы
ЦНС — центральная нервная система
ЧСС — частота сердечных сокращений
ЭДТА — этилендиаминтетраацетат
ЭКГ — электрокардиограмма
ЭРГ — электроретинограмма
эхо-КГ — эхокардиографическое исследование
ЭЭГ — электроэнцефалография

мес — месяц
мин — минута

млн	—	миллион
млрд	—	миллиард
мм рт. ст.	—	миллиметр ртутного столба
нед	—	неделя
с	—	секунда
с.	—	страница
сут	—	сутки
тыс.	—	тысяча
уд/мин	—	ударов в минуту
ч	—	час

Ig	—	иммуноглобулины [5 классов: *IgA*, *IgD*, *IgE*, *IgG*, *IgM*]
IL	—	интерлейкин
M±m	—	доверительный интервал
NYHA	—	Нью-Йоркская ассоциация кардиологов
pH	—	водородный показатель
PCNA	—	ядерный антиген пролиферирующих клеток
TNF-α	—	фактор некроза опухоли α
TNM	—	Международная онкологическая классификация (при обозначении стадий цифры пишутся на уровне строки: *T*3*N*1*M*0)

Обычные аминокислоты, входящие в состав белков:

аланин	—	*Ala*
аргинин	—	*Arg*
аспаргин	—	*Asn*
аспарагиновая кислота	—	*Asp*
валин	—	*Val*
гистидин	—	*His*
глицин	—	*Gly*
глутамин	—	*Gln*
глутаминовая кислота	—	*Glu*
изолейцин	—	*Ile*
лейцин	—	*Leu*
лизин	—	*Lys*
метионин	—	*Met*
пролин	—	*Pro*
серин	—	*Ser*
тирозин	—	*Tyr*
треонин	—	*Thr*
триптофан	—	*Trp*
фенилаланин	—	*Phe*
цистеин	—	*Cys*

© Б. И. Кузник, Н. С. Линькова, В. Х. Хавинсон, 2011
УДК 616.153.96:616-001.16

Успехи геронтол. 2011. Т. 24. № 4. С. 539–552

Б. И. Кузник[1], Н. С. Линькова[2], В. Х. Хавинсон[2, 3]

БЕЛКИ ТЕПЛОВОГО ШОКА: ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ, РАЗВИТИЕ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ И ПЕПТИДНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ГЕНОМА (обзор литературы и собственных данных)

[1] Читинская государственная медицинская академия, 672000 Чита, ул. Горького, 39-а; e-mail: macadem@mail.chita.ru; [2] Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: ibg@gerontology.ru; [3] Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6; e-mail: ibgu@medport.ru

Обзор литературы и собственных данных посвящен оценке роли белков теплового шока в регуляции внутриклеточного и тканевого гомеостаза при стрессорных воздействиях и рассматривает снижение их экспрессии как один из важнейших факторов старения. Белки теплового шока, являясь регуляторами пролиферации, апоптоза, дифференциации клеток и внутриклеточного гомеостаза, играют существенную роль в поддержании активности иммунной, сердечно-сосудистой и других систем организма, а также играют существенную роль в развитии атеросклероза, инфаркта миокарда, ишемического инсульта и других заболеваний, сопровождающихся тромботическими осложнениями. Одной из возможностей восстановления и нормализации экспрессии белков теплового шока является применение коротких пептидов, что, вероятно, обусловливает их антистрессорную и геропротекторную активность.

Ключевые слова: белки теплового шока, гомеостаз, гемостаз, старение, пептиды

Общие представления о белках теплового шока. В последние годы особое внимание исследователей привлекают к себе так называемые белки теплового шока — HSP (Heat shock proteins), содержание которых, как было показано A. Tissieres и соавт. [78], резко возрастает при повышении температуры.

Но синтез HSP отмечается не только при воздействии высоких температур, но и под влиянием токсических продуктов, аноксии, гипоксии, ишемии, химотерапевтических агентов, канцерогенов и даже при дифференциации и развитии клеток и тканей. Интенсивный синтез HSP проявляется при инфекционных заболеваниях, воспалении, лихорадке, ультрафиолетовом облучении, воздействии электромагнитных полей, солей тяжелых металлов, алкалозе и ацидозе, действии липополисахарида, ишемии, гипоксии, атаке цитокинами, токсинами животного и растительного происхождения. Вот почему эти протеины носят второе название — *стресс-белки* [79]. Локализуются HSP как внутриклеточно, так и непосредственно на мембране клетки [13, 27].

Все HSP, по общепринятой классификации, в соответствии с их молекулярной массой, выраженной в килодальтонах, распределены на шесть семейств. При этом белки теплового шока, имеющие молекулярную массу до 40 кДа, объединены в так называемые малые HSP-белки (small HSP, sHSP). Остальные HSP-протеины представлены семействами HSP70, HSP80, HSP90, HSP100, HSP110 кДа и выше. Но особое внимание исследователей из-за более высокой насыщенности тканей организма в состоянии стресса привлекают HSP с молекулярной массой 70 кДа. Эти белки в настоящее время наиболее хорошо изучены и установлена их роль в деятельности органов и тканей. Оказалось, что HSP70 является ведущим белком, выполняющим функцию *молекулярных шаперонов* и участвующим в утилизации необратимо повреждённых белков, или *фолдинге* [40, 43, 44].

Что же такое шаперонные (chaperon — французское слово, подразумевается пожилая дама, сопровождающая молодую девушку на бал) функции?

Известно, что вновь синтезированным белкам присуща третичная и четвертичная структура. При воздействии высокой температуры, а также при стрессах, которым подвергается клетка, возникают аномальные белки, что обусловлено образованием агрегатов. Функции, которые HSP выполняют в регуляции правильного свёртывания (приобретения формы) вновь синтезированных белков и в де-

структуризации аномальных белковых агрегатов, называют *шаперонными*, а сами белки теплового шока — *шаперонами*. Следовательно, основное назначение HSP сводится к защите клетки от повреждающих факторов. Более того, HSP являются неспецифическими адаптогенами, которые защищают клетки от самых разных стрессорных ситуаций.

К шаперонам, кроме HSP70, относятся HSP22, HSP27, HSP60, HSP90. Способность к шаперонингу заложена в структуре белков-шаперонов, позволяющей им осуществлять цикличное АДФ/АТФ-зависимое связывание с другими белками [34, 43, 45, 67, 87].

Установлено, что экспрессия генов HSP70 регулируется фактором транскрипции HSF1 (от слов Heat shock transcription factor). При этом HSF1 и HSP70 вместе с механизмами их активации и синтеза представляют внутриклеточную стресс-сенсорную систему, воспринимающую, оценивающую и соответствующим образом отвечающую на внутри- и внеклеточные стрессорные сигналы.

В нестрессированных клетках HSP70 находится как в цитоплазме, так и в ядре в неактивной мономерной форме, у которой отсутствует ДНК-связывающая активность. Мономерная форма HSF1 стабилизируется лишь благодаря связи с HSP70.

В стрессорной ситуации, когда появляются денатурированные белки, они вытесняют HSF1 из связи с HSP70, и при этом высвобожденные HSF1 быстро переходят в активную гомотримерную форму (структуру, состоящую из трех молекул HSF1), мигрирующую в ядро и входящую в связь с регуляторным участком гена HSP70, после чего HSF1 активирует транскрипцию и синтез HSP70. Увеличение же внутриклеточного содержания HSP70 приводит к снижению в клетке повреждённых белков, которые прежде вытесняли HSF1 из комплекса с HSP70. При этом HSP70 вновь вступает во взаимосвязь с HSF1 и таким образом переводит последний в неактивную мономерную форму, благодаря чему синтез HSP70 прекращается [64].

HSP делят на две группы — конститутивные и индуцибельные. Конститутивные HSP содержатся в относительно высокой концентрации в состоянии покоя, и при стрессе их содержание возрастает незначительно. Индуцибельные HSP в обычных условиях практически не обнаруживаются, но при стрессе их синтез резко возрастает. Однако такое деление является весьма условным, ибо зависит от специализации и того состояния, в котором находится клетка.

Роль белков теплового шока в деятельности клетки и продолжительности жизни. Наиболее важную роль конститутивные HSP70 играют в восстановлении третичной и четвертичной структуры белка. Оказалось, что HSP70 связываются с вновь синтезированными цепями белков в тех областях, где чаще всего может произойти нежелательное гидрофобное слияние белковых цепей друг с другом. В дальнейшем, благодаря распаду АТФ и выделяющейся при этом энергии, HSP70 транспортирует белковую цепь либо к эндоплазматическому ретикулуму, либо к митохондриям, либо к пластинчатому комплексу (аппарату Гольджи). В этих структурах происходит передача белковой цепи через мембрану на какой-либо другой белок теплового шока. И далее только этот (другой) HSP перечисленных органелл клетки регулирует формирование окончательной субъединичной структуры белка [13, 15, 71].

К сожалению, не все белки после дезагрегации вновь приобретают нативную структуру, часть из них остаётся необратимо повреждённой. Но такие «отбросы», дабы не засорять клетку, обязательно должны быть утилизированы. Это осуществляется либо с помощью лизосомальных ферментов, либо в процессе убиквитинзависимого протеолиза. И в том, и в другом случае участвуют HSP70, выполняющие транспортную функцию: они или облегчают перенос денатурированного белка к лизосомам, или доставляют комплекс протеолитических ферментов непосредственно к денатурированному белку [13, 64].

После действия на клетки повреждающих агентов происходит не только активация синтеза HSP, но и их перемещение внутри клетки. В результате стресса, HSP накапливаются в наиболее уязвимых участках клетки: в первые 4–5 ч — в ядре, затем в перинуклеарной, присарколеммальной зонах и вдоль актиновых филаментов [79].

Смысл накопления HSP в ядре после повреждения клетки заключается в защите генетического материала, в ограничении деградации прерибосом, восстановлении структуры и функции ядрышек, экранировании нуклеозодоступных участков ДНК [14]. Таким образом, HSP играют значительную роль в повышении устойчивости клеточного аппарата биосинтеза белка к повреждающим воздействиям.

В присарколеммной зоне скопление HSP совпадает по времени с появлением в этом участ-

ке клетки большого количества функционально активных, способных к трансляции молекул мРНК и рибосом. Тем самым HSP обеспечивают стресс-индуцированную миграцию рибосом. Предполагается, что скопление HSP и рибосом в присарколеммальной области необходимо для быстрого восстановления мембранных белков, к которым, в частности, относятся белки мембранных каналов, рецепторные белки, ферменты, а также тканевой фактор (*TF*). Следовательно, назначение этого явления сводится к тому, чтобы как можно быстрее и эффективнее компенсировать повреждение мембранных белков [79]. А раз так, то HSP могут рассматриваться как маркеры деструкции клетки [76].

Известно, что физическая нагрузка сопровождается ускорением свёртываемости крови и усилением её фибринолитической активности. Одновременно при интенсивной физической работе у большинства испытуемых повышается содержание мРНК HSP70 в лейкоцитах и его концентрация в сыворотке крови. По всей видимости, белок HSP70 выбрасывается в плазму не только из лейкоцитов, но и из других клеток. При этом не наступает гибель клеток, так как содержание в сыворотке креатининфосфата, АЛТ и АСТ не изменяется. Следовательно, большая концентрация HSP70 в сыворотке является результатом адаптации к стрессу [19].

Следует, однако, заметить, что HSP необходимы не только для восстановления структуры и функции повреждённых клеток, они также требуются для нормальной жизнедеятельности клеток, ибо участвуют в поддержании их гомеостаза, процесса роста и дифференциации, и, кроме того, проявляют прямой антиапоптотический эффект [69]. Выраженная антиапоптотическая деятельность присуща конститутивным HSP70 и HSP90β, предохраняющим клетки от развития дегенеративных изменений при различных стрессорных воздействиях [47].

Установлено, что с возрастом у людей увеличивается содержание HSP32 в моноцитах и лимфоцитах. Но особенно резко концентрация этого белка в лейкоцитах возрастает при острых инфекционных заболеваниях, когда развивается гиперкоагуляция и нередко тормозится фибринолиз. При тепловом шоке содержание HSP32 в моноцитах значительно повышается, а в лимфоцитах снижается. У людей с инфекционными заболеваниями выявляются прямые корреляционные связи между содержанием С-реактивного белка и интерлейкина 6 (*IL*-6) в плазме и HSP32 в клетках крови [66].

Одной из гипотез, объясняющих наступление смерти, является повреждение клетки свободными радикалами, которые накапливаются в течение жизни и приводят к структурным изменениям цитоплазмы. В старости несостоятельность шаперонной функции HSP приводит к гибели клеток и смерти организма. На самых разных живых объектах (дрозофилы, нематоды, дафнии и другие) показано, что шаперонная функция HSP с возрастом значительно снижается [38, 55, 58, 59, 63]. Если высказанная гипотеза верна, то усиление шаперонной функции HSP должно способствовать продлению жизни. В частности, в опытах на нематодах (*Caenorhabditis elegans*) показано, что мутация единственного гена, способствующего возникновению толерантности к действию температуры, продлевает жизнь животных. Кратковременное повышение температуры у дрозофил также приводит к накоплению HSP70 и также ведёт к увеличению срока их жизни [77, 80]. Наконец, ограничение питания у грызунов уменьшает накопление кислых радикалов (ослабляет процессы ПОЛ), что ведёт к усилению функции шаперонов и увеличению продолжительности жизни [61].

HSP принадлежит важная роль в деятельности иммунной системы. При действии патогенных возбудителей из микроорганизмов или зон аутологичного воспаления (повреждённая ткань) высвобождаемые HSP могут узнаваться поверхностными рецепторами иммунной системы — *TLR*-2, *TLR*-4, *CD*14, *CD*91, *CD*94, *LOX*-1 и др. При этом происходит передача информации о наличии в организме патологического процесса и вовлечение иммунной системы в защитную реакцию [15].

Роль белков теплового шока в развитии атеросклероза и тромбоэмболических осложнений. В норме HSP содержатся, преимущественно, внутри клетки, благодаря чему к ним не развивается иммунная толерантность. Именно это свойство является причиной участия HSP в патогенезе аутоиммунных и системных сосудистых заболеваний, в том числе развития атеросклероза. Практически любое массированное повреждение тканей или инфекция приводят к выбросу HSP во внеклеточное пространство и, как следствие, к образованию анти-HSP-антител. Одновременно поступившие в тканевую жидкость и экспрессированные на поверхности клеток HSP стимулируют макрофаги и дендритные клетки, в результате чего усиливается синтез провоспалительных цитокинов, а также ад-

гезивных и костимуляторных молекул на их мембране [83].

В настоящее время всё большее значение приобретает инфекционная гипотеза развития атеросклероза и сердечно-сосудистой патологии. При этом наиболее подтвержденной в развитии атеросклероза является роль *Chlamydia pneumoniae* [53, 56, 65].

Установлено, что *Chlamydia pneumoniae*, зачастую выявляемая в атеросклеротических бляшках [53, 55, 56], содержит HSP 60/65, к которым в организме человека и животных возникают антитела. В то же время, антитела, образуемые к бактериальному HSP65 (так же как и HSP60), перекрестно реагируют с HSP60 человека. Иммунизация нормохолестерических кроликов HSP сопровождается довольно быстрым развитием атеросклеротических повреждений в интиме аорты, которые носят воспалительный характер. Если же кроликам давать пищу, богатую холестерином, то возникают типичные атеросклеротические бляшки, напоминающие таковые у человека [64]. HSP60/65 способны стимулировать человеческие моноциты, освобождающие провоспалительные цитокины и тем самым усиливающие течение воспалительного процесса, а также экспрессию *TF* на эндотелиальных клетках. Всё это является одним из ведущих факторов не только развития атеросклероза, но и тромбоза.

Существует высокая степень гомологии между микробным и вирусным, с одной стороны, и человеческим HSP60 — с другой, благодаря чему образующиеся антитела к микробным белкам теплового шока способны реагировать с человеческими HSP, экспрессируемыми в результате воздействия стресса (включая классические факторы риска атеросклероза) эндотелиальными клетками [39, 81]. Образующиеся при этом иммунные комплексы проявляют комплементзависимую и антителозависимую цитотоксичность к эндотелиальным клеткам, повреждая их мембрану, что играет далеко не последнюю роль в формировании атеросклеротических бляшек [72].

Хламидийные и человеческие HSP60/65 обнаруживают даже в бляшках молодых людей и подростков. Кроме того, бактериальные и человеческие HSP выявлены в растворимой форме в крови людей с атеросклерозом. Из-за иммунной молекулярной мимикрии между бактериальными и человеческими HSP, последние могут стать аутоантигенами, вызывающими образование антител, которые, в конечном итоге, приводят к повреждению эндотелиальных клеток и развитию атеросклероза [85]. Эти перекрестно реагирующие антитела узнаются эпитопами соответствующих HSP, служащими аутоиммунными мишенями при возникновении самых ранних стадий атеросклероза [68].

Уже на начальных стадиях атерогенеза наблюдается очаговая экспрессия HSP60 в эндотелиоцитах, мононуклеарах, фиксированных на эндотелии и гладко-мышечных клетках интимы аорты. Кроме того, этот шаперон обнаружен в поверхностных отделах атеросклеротических бляшек [15]. Не исключено, что HSP связывается с рецепторами моноцитов и лимфоцитов на поверхности эндотелия [84]. С одной стороны, подобный механизм может обеспечить взаимодействие *T*-лимфоцитов и антител с антигенами, а с другой — запускать провоспалительный путь и миграцию в стенки артерий *T*-реактивных лимфоцитов, направленных против HSP [86].

J. A. Berliner и соавт. [1990] показали, что в макрофагах и гладкомышечных клетках артерий человека в соответствии со степенью выраженности атеросклеротических поражений увеличена экспрессия шаперона HSP70 [35]. При этом HSP70, экспрессируемый макрофагами, концентрируется в центральных отделах атером вокруг мест некроза и липидных отложений, а при экспрессии в гладкомышечных клетках сосудов — в покрышке неосложнённых бляшек.

За последнее время установлено, что в патогенезе атеросклероза принимает участие также низкомолекулярный HSP27. Его содержание в высокой концентрации обнаружено в артериях, поражённых атеросклерозом, в том числе и в самих атеросклеротических бляшках. Вместе с тем, под воздействием плазмина происходит протеолиз HSP27. Фрагменты этого белка, а также продукты его протеолиза и агрегаты, выявлены в атеросклеротических артериях разных животных. При инкубации миоцитов стенки аорты человека в присутствии плазмина происходит сверхсильная экспрессия и фосфорилирование HSP27 с дальнейшим выходом из цитоскелета в цитозоль, клеточное ядро и плазматическую мембрану [62].

Вместе с тем, повреждение эндотелия сопровождается высвобождением HSP20 из стенок сосудов в плазму, где они препятствуют агрегации тромбоцитов и развитию новых атеросклеротических бляшек. Однако таким действием обладают лишь нативные, а не агрегированные HSP. Одновременно в сосудистой стенке концентрация HSP20 значительно снижается. Оказалось, что в тромбоцитах человека имеются специфические

сайты, взаимодействующие с HSP20. Более того, HSP20 уменьшает способность тромбина активировать фосфолипазу С и, таким образом, препятствует высвобождению из мембраны кровяных пластинок фосфоинозитола [52]. В этом также заключается защитная роль белков теплового шока, направленная против развития тромботических осложнений.

HSP и их комплексы с пептидами эффективно захватываются антигенпредставляющими клетками (АПК) с помощью эндоцитоза через следующие рецепторы: *CD*91 (мультипотентный рецептор, связывающий 32 различных лиганда, в том числе α_2-макроглобулин, HSP60, HSP90, *Gp*96 и многие другие), *CD*40 (член рецепторов семейства *TNF*), *CD*36 — рецептор-мусорщик (scavenger-рецептор) на макрофагах и незрелых дендритных клетках, а также через *TLR*2 и *TLR*4 [20, 37]. К семейству рецепторов-мусорщиков относится также *LOX*-1, способствующий экзоцитозу HSP70 в дендритных клетках человека [37]. С помощью указанных рецепторов осуществляется не только иммунный ответ на HSP, но выведение и удаление продуктов их деградации.

Представленные данные свидетельствуют о том, что белки теплового шока являются связующим звеном между инфекцией и атеросклерозом.

Установлено, что при воздействии HSP на *TLR*2 и *TLR*4 макрофагов увеличивается концентрация внутриклеточного Ca^{2+}, активируется ядерный фактор *NF*k*B*, благодаря чему стимулируется продукция *NO*, *IL*-1b, *IL*-6, *IL*-12, *IL*-18, *TNF*-α, химокинов и адгезивных молекул, усиливающих воспалительные реакции, повреждение эндотелиальных клеток и развитие атеросклероза [21, 82]. Оказалось, что повышение уровня *IL*-1, *IL*-12, *IL*-18 и IFNγ у экспериментальных животных способствует прогрессивному развитию атеросклероза, тогда как блокада указанных цитокинов снижает выраженность проявлений атеросклеротических изменений на 15–69 % [51]. Более того, провоспалительные цитокины *IL*-1 и *TNF*-α увеличивают продукцию белка MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1), вызывающего миграцию моноцитов в интиму и тем самым являющимся мощным активатором развития атеросклероза [57]. Напомним, кстати, что все указанные без исключения цитокины способствуют экспрессии *TF* и фактора фон Виллебранда (*v*WF), а также ингибируют фибринолиз [7–9, 30, 46], способствуя, тем самым, возникновению тромботических осложнений.

Защитная роль HSP особенно ярко проявляется при тромбозах, инфаркте миокарда, инсультах и других тромбоэмболических заболеваниях. W. H. Dillman и R. Mestril (1995) показали, что у мышей с генетически детерминированной гиперпродукцией HSP70 после двадцатиминутной окклюзии коронарной артерии размер зоны некротизированного миокарда и уровень креатинфосфокиназы во время реперфузии были значительно меньше, чем у мышей с обычной экспрессией HSP70 [41]. Более того, у таких мышей отмечались более быстрые темпы восстановления функциональной активности сердца при реперфузии. Чем более устойчивы крысы к развитию острого инфаркта миокарда, тем сильнее у них накапливается HSP в мышце сердца [18]. К сказанному следует добавить, что при диссеминированном внутрисосудистом свёртывании крови (ДВС) и тромбозах содержание HSP70 в плазме увеличивается в 20 раз и более, что в значительной степени может быть связано с освобождением белка из разрушающихся клеток [7–9, 29].

Исследованиями, проведенными В. Т. Ивашкиным и О. М. Драпкиной [4], установлено, что лимфоциты больных с инфарктом миокарда реагируют на заболевание включением системы защитных белков. При этом всех больных в первый день развития инфаркта можно разделить на три группы: 1-я характеризуется ареактивностью системы синтеза индуцибельной формы $HSP70_i$ как при физиологически оптимальной температуре, так и после теплового шока; 2-я характеризуется ареактивностью системы синтеза $HSP70_i$, но выраженной индукцией синтеза HSP после теплового воздействия; 3-я отличается сохранением синтеза $HSP70_i$ в оптимальном температурном режиме и усилением синтеза этого белка после теплового шока. Следует отметить, что показатели синтеза белка $HSP70_i$ высоко коррелировали с обширностью поражения миокарда в первый и второй дни заболевания. При обширном повреждении отмечалось нарастание уровня $HSP70_i$ в лимфоцитах при физиологически оптимальной температуре и уменьшение способности белков теплового шока к индукции в результате нагревания. Более того, чем выше была разница в содержании $HSP70_i$ до и после подвергания лимфоцитов тепловому шоку, тем благоприятнее был прогноз исхода инфаркта миокарда.

О. М. Драпкина [2] обнаружила, что у больных с постинфарктным кардиосклерозом может наблюдаться как повышение, так и резкое сниже-

ние продукции $HSP72_i$ в лимфоцитах. Существует три типа реагирования продукции $HSP72_i$ в ответ на применяемую терапию: отсутствие изменений, увеличение содержания и снижение концентрации этого белка. Два последних типа реагирования расцениваются автором как истощение стресс-модулирующего и адаптационного эффектов $HSP72_i$. У таких пациентов отмечается тяжелое течение хронической сердечной недостаточности с резистентностью к проводимой терапии и неблагоприятным исходом.

Установлено, что HSP70 находятся непосредственно в кардиомиоцитах, где они функционируют в качестве кардиопротекторного агента, защищая клетки от последствий ишемии, в том числе возникающей при реинфузии. Но эти белки способны при ишемии миокарда покидать кардиомиоциты и оказывать непосредственное влияние на клетки иммунной системы, выполняя функции провоспалительных медиаторов. Под воздействием HSP70 активируются моноциты и макрофаги, в результате чего в крови возрастает концентрация *IL*-1, *IL*-6, IL-12 и *TNF*-α, действующих на гепатоциты, эндотелиальные клетки и моноциты и усиливающие опасность развития инфаркта миокарда.

Защитные реакции на стрессорные воздействия проявляются в большей степени в тех случаях, когда наступает значительная активация стресс-лимитирующих систем — HSP70 в лейкоцитах и *NO* в плазме [18].

В то же время, и сам HSP70 способен стимулировать агрегацию тромбоцитов и даже приводить к возникновению тромбозов. Установлено, что HSP70 усиливает образование и активность растворимой гуанилилциклазы, катализирующей образование цГМФ, накопление которого, как известно, приводит к агрегации и секреции гранул кровяных пластинок [33]. Следовательно, при увеличении концентрации HSP70 может возникать предрасположение не только к ДВС, но и к развитию тромбоэмболических осложнений. Такое состояние может быть особенно тромбоопасным в тех случаях, когда HSP70 не справляется со своей основной шаперонной функцией.

Следует обратить внимание, что у больных с наиболее тяжелым течением постинфарктного периода в лимфоцитах выявляются чрезвычайно низкие показатели HSP70, а иногда уровень этого белка определить вообще не удаётся. Клиническое течение у таких больных осложнялось развитием острой левожелудочковой недостаточности и симптомами ранней постинфарктной стенокардии. Одновременно у таких больных была чрезвычайно высока степень оксидативного стресса и выраженная дисфункция эндотелия. Применение у таких больных ингибиторов АПФ, содержащих сульфгидрильную группу, не спасает положения. Через 6 мес после перенесенного инфаркта миокарда уровень HSP70 в лимфоцитах оставался таким же низким, как и в первые сутки заболевания. Представленные данные свидетельствуют об истощении защитных систем организма, что и является неблагоприятным фактором прогноза, течения и исхода заболевания [3].

В одном из исследований у молодых кроликов в возрасте 2—3 нед вызывали ишемию миокарда продолжительностью 45 мин, а затем производили 45-минутную реперфузию [9]. Спустя 24 ч животным внутрибрюшинно вводили Норадреналин, значительно ускоряющий процесс свёртывания крови. При этом резко увеличивалось содержание HSP70, повышалась концентрация оксипролина, АТФ и активность СОД и понижался уровень МДА и эндотелина в миокарде. Одновременно ограничивались структурные изменения в реперфузируемой сердечной мышце.

Приведенные факты свидетельствуют о том, что увеличение концентрации HSP70 действительно способствует ограничению повреждения клеточных структур, что должно предотвращать освобождение прокоагулянтов из клеток и развитию тромбозов.

Введение эстрогенов при ишемических состояниях приводит к вазодилатации, падению агрегационной активности тромбоцитов и торможению процессов ПОЛ. Одновременно при этом отмечается активация белков теплового шока. В частности, в моделях глобальной ишемии у монгольской песчанки при внутрибрюшинном введении Эстрадиола наблюдается значительная активация HSP25/27 и HSP70 в артериях. Если же Эстрадиол применяли за 20 мин до развития ишемии, эти белки активировались в большей степени [26].

Одной из важнейших функций HSP70 и HSP90 является участие в регуляции синтеза *NO* [67], что способствует вазодилатации сосудов, антиагрегационному эффекту и повышению фибринолитической активности крови. Длительное применение статинов при ИБС и гипертонической болезни повышает уровень HSP70 и HSP90, что сопровождается усилением синтеза *NO* [75].

Но HSP принадлежит также существенная роль в развитии сердечно-сосудистой патологии, сопровождающейся в значительном числе случаев

возникновением тромбоэмболических состояний. В частности, установлено, что у больных со стабильной стенокардией, в период ангионозного приступа, сопровождающегося загрудинными болями, резко увеличивается концентрация аутоантител к HSP27. У людей пожилого возраста, а также при наличии гипертензии и сахарного диабета, содержание аутоантител к белкам теплового шока значительно возрастает [73].

Титр аутоантител к HSP27 резко повышается у больных с нестабильной стенокардией, увеличиваясь особенно сильно в первые 12 ч после инфаркта миокарда (в среднем в 5 раз выше, чем у здоровых людей), а затем по мере улучшения состояния начинает снижаться. Высказывается мнение, что повышение титра аутоантител к HSP27 может служить ранним маркером развития инфаркта миокарда [73].

Существует мнение, что с возрастом, и особенно при развитии атеросклероза, когда ИБС, инсульты и тромбоэмболические заболевания угрожают здоровью человека, шаперонная функция белков теплового шока, и в частности HSP70, значительно снижается [74].

Роль белков теплового шока в развитии ДВС-синдрома. Не вызывает сомнения, что экспрессия *TF*, являющегося мощным триггером внутрисосудистого свёртывания крови, происходит интенсивнее всего в месте возникновения патологического очага, где наблюдается разрушение тканей. К очагу повреждения устремляются также и лейкоциты, в том числе моноциты и нейтрофилы, несущие *TF*. Там же скапливаются и лимфоциты, образующие агрегаты с тромбоцитами. Установлено, что провоспалительные цитокины оказывают влияние на иммунокомпетентные клетки и макрофаги, преимущественно, местно [5]. При этом должно происходить образование микровезикул, несущих *TF*, а также секреция макрофагами прокоагулянтов, поступающих сначала в тканевую жидкость, затем в лимфу и, наконец, в кровь. Но и тканевая жидкость, и лимфа содержат все без исключения факторы свёртывания крови. Наши наблюдения [7, 9, 10], а также исследования Ю. М. Левина [11] свидетельствуют о том, что при ДВС-синдроме наблюдается свёртывание не только крови, но и интерстициальной жидкости и лимфы. Более того, нарушение циркуляции лимфы при развитии ДВС при многих состояниях должно предшествовать усиленному внутрисосудистому свёртыванию крови.

Превалирующее большинство заболеваний начинается с местного поражения клеток и тканей и нередко сопровождается повышением температуры, что приводит к появлению белков теплового шока (HSP), или стресс-белков.

Само собой разумеется, что при возникновении заболевания в клетках, повреждённых патологическим процессом, должна происходить агрегация белка. Если этот процесс становится необратимым, то клетка получает приказ к запрограммированной гибели — апоптозу. Если же вслед за агрегацией наступает восстановление обычной структуры цитоплазмы, то клетка постепенно вновь приобретает свои функции и возвращается к нормальной деятельности.

Как же происходит деструктурирование цитоплазмы? Вот тут-то включаются в реакцию индуцибельные HSP70, содержание которых при действии патогенных раздражителей резко возрастает.

К сожалению, не все белки после дезагрегации вновь приобретают нативную структуру, часть из них остаётся необратимо повреждённой. Но такие «отходы», дабы не засорять клетку, обязательно должны быть утилизированы или удалены, что и осуществляется, как мы уже отмечали, с помощью HSP70.

Под влиянием HSP70 наступает активация макрофагов, нейтрофилов и тучных клеток, благодаря чему усиливается синтез провоспалительных цитокинов, в том числе *IL*-1, *TNF*-α и других, способствующих усилению агрегации тромбоцитов, ускорению свёртывания крови и ингибиции фибринолиза, что отмечается при ДВС [9, 10, 36, 54, 75].

Оригинальные данные получены В. А. Назаровым и соавт. [16], показавшими, что в макрофагах, исходно не содержащих HSP70, липополисахарид (ЛПС) вызывал активацию стресс-ответа в провоспалительном фенотипе, но не приводил к развитию противовоспалительных реакций. В макрофагах, исходно содержащих HSP70, или в макрофагах с предварительно вызванным ЛПС провоспалительным фенотипом стресс-ответ не развивался, а в антивоспалительном фенотипе отмечался ярко выраженный стресс-ответ. Провоспалительный фенотип характеризовался высокой продукцией провоспалительных цитокинов, таких как *IL*-1, *IL*-6, *IL*-8, *IL*-12, *TNF*-α и других, ускоряющих процесс свёртывания крови. Антивоспалительный фенотип, напротив, сопровождался снижением синтеза провоспалительных цитокинов и увеличением концентрации *IL*-4

и *IL*-10, замедляющих свёртываемость крови. Следовательно, наличие в макрофагах HSP70 приводит к феномену репрограммирования стресс-ответа, заключающегося в трансформации фенотипа макрофагов. Кроме того, установлено, что при отсутствии в макрофагах HSP70 стимуляция ЛПС сопровождалась увеличением продукции *NO*, тогда как в макрофагах, содержащих HSP70, подобной реакции не наблюдалось [16].

Представленные факты, несомненно, указывают на то, что HSP70 играет защитную роль и тем самым способствует ограничению зоны повреждения и ликвидации ДВС-синдрома, всегда возникающего при введении ЛПС животным или человеку.

Наконец, косвенным подтверждением наших рассуждений являются результаты наблюдений Э. А. Алекперова и соавт. [1], установивших, что при стрессорных воздействиях (введение бактериального ЛПС, форбол-12-миристат-13-ацетата, влияние на тимоциты физиологическими медиаторами стресса — катехоламинами) в различных клетках вначале наблюдается снижение HSP70. Действие на лимфоидные клетки линии *EL*-4 сильного окислительного стресса (внесение H_2O_2) характеризуется сначала существенным снижением HSP70 с последующим его быстрым ростом, а затем медленным падением его цитоплазматического пула. Авторы высказывают мнение, что такая реакция носит универсальный характер. Обусловлена она тем, что вначале происходит выброс части цитоплазматического пула указанного белка в окружающую среду. Будучи долгоживущим протеином, HSP70 не может быть быстро элиминирован, что и подтверждает выдвигаемую гипотезу.

Вначале под воздействием стрессорных агентов происходит истощение цитоплазматического пула HSP70, что неминуемо должно сопровождаться агрегацией белка в клетке и, следовательно, структурированием цитоплазмы. Безусловно, уже на этой стадии часть клеток не справляется с действием стрессорного агента и получает сигнал к апоптозу. Но для большинства клеток на данной стадии процесс структурирования цитоплазмы является обратимым, так как содержание HSP70 в клетке значительно увеличивается, во много раз превышая его исходный уровень. Однако в дальнейшем эта реакция становится необратимой, так как внутриклеточный пул HSP70 истощается. И тогда, в зависимости от ситуации, усиливается постоянное внутрисосудистое свёртывание крови, или развивается типичный острый или хронический ДВС-синдром.

Исследованиями, проведенными в нашей лаборатории [8, 9], показано, что у больных с осложнённым аппендицитом, острым абсцессом лёгкого и обострением хронического остеомиелита в плазме и сыворотке значительно возрастает содержание аутоантител к HSP70. Так, если в норме в сыворотке содержание антител к HSP70 соответствует всего лишь 32,2±1,2 нг/мл, то при осложнённом аппендиците оно возрастает до 540,3±30,2 нг/мл в сыворотке и 860,3±50,3 нг/мл в плазме. При абсцессе лёгкого концентрация антител в сыворотке достигает 330,2±20,1 нг/мл, а плазме — 640,2±50,3 нг/мл. При обострении хронического остеомиелита эти цифры соответствуют 450,5±24,7нг/мл в сыворотке и 720,3±47,6 нг/мл в плазме. Следует обратить внимание на то, что уровень аутоантител в плазме оказался в 1,5—2 раза выше, чем в сыворотке. Безусловно, это явление отчасти может быть объяснено тем, что в процессе образования фибринового сгустка лейкоцитами и тромбоцитами могут дополнительно экспрессироваться белки теплового шока, которые способны связать находящиеся в сыворотке аутоантитела. Из сказанного вытекает, что определение антител к HSP следует всегда проводить в плазме, а не сыворотке.

Нет никакого сомнения, что при гнойной хирургической инфекции наступает коагулирование цитоплазматических белков, что является мощнейшим стимулом активации генома HSP, сопровождающегося резким увеличением продукции белков теплового шока ядерными клетками хозяина. В особо тяжёлых случаях протекания патологического процесса синтез собственных белков клетками практически прекращается, а уровень шаперонов резко возрастает и достигает 15—20 % всех белков цитоплазмы [60]. Но и этого зачастую оказывается недостаточно для того, чтобы «оживить» патологически поражённые клетки.

Однако только этими фактами объяснить столь значительные сдвиги в содержании аутоантител к HSP70 невозможно. При наличии гнойного воспаления теряется так называемая «оральная толерантность», и микробы-сапрофиты включают новое звено патогенеза деструктивного воспаления и хронизации процесса. Известно, что под влиянием факторов естественной резистентности (действие антител, сенсибилизированных лимфоцитов, активированных нейтрофилов, стимуляции системы комплемента, бактерицидной активности сыво-

ротки, лизоцима и других), а также под влиянием антибиотиков сапрофитная микрофлора входит в состояние стресса и гиперпродуцирует белки теплового шока. Последние экспрессируются как на поверхности самих микроорганизмов, так и клеток хозяина, включённых в патологический процесс. Обладая выраженной антигенностью, белки теплового шока микроорганизмов и клеток хозяина индуцируют образование антител, а также сенсибилизируют лимфоциты и, тем самым, замыкают порочный круг, усиливающий и пролонгирующий воспалительный процесс. Но одновременно HSP продуцируют и микроорганизмы, являющиеся источником гнойной хирургической инфекции. Следовательно, синтез белков теплового шока, в том числе HSP70, является комплексной реакцией, обусловленной ответом хозяина на внедрение патогенной микрофлоры, а также продукцией самих микроорганизмов.

Но чем выше содержание HSP, тем интенсивнее происходит образование к ним аутоантител. Отсюда становится ясно, что полученные нами данные могут свидетельствовать о том, что при гнойной хирургической инфекции в крови резко увеличивается концентрация HSP70.

К изложенному следует добавить, что экзогенный HSP70, выделяемый при разрушении бактерий, может интернализироваться клетками хозяина и, тем самым, формировать дополнительный пул белка, усиливающего их защитное действие. Сам по себе этот факт чрезвычайно важен, ибо при тяжело протекающих заболеваниях клетки теряют способность экспрессировать HSP70, что сильно увеличивает их уязвимость к действию множества стресс-факторов.

Защитную роль белков теплового шока при развитии внутрисосудистого свёртывания крови можно видеть также на следующем примере. Не подлежит сомнению, что сепсис всегда сопровождается развитием ДВС-синдрома, приводящего к возникновению полиорганной недостаточности [8, 9, 28, 54]. Вместе с тем, предварительное введение крысам HSP70 перед инъекцией ЛПС предотвращает у них на протяжении как минимум 5 ч потребление факторов свёртывания крови (за исключением фибриногена), а также способствует нормализации фибринолиза. При этом сохраняется неповреждённой структура подвергшихся действию ЛПС клеток. Представленные данные позволяют предполагать, что HSP70 в дальнейшем может быть использован как лечебный препарат для предотвращения развития грамотрицательных инфекций [17].

Ещё более убедительные факты получены M. Dieude и соавт. [42], вводившими антитела *IgG* против HSP60 мышам линии *BALB/c* с предварительно повреждённой общей сонной артерией. У таких мышей образование тромбов происходило гораздо быстрее, и они отличались большей стабильностью, чем в контрольной группе (вводили иммуноглобулин G (*IgG*), не связывающий HSP). Более того, окклюзия у анти-HSP60 *IgG*-обработанных мышей была завершенной, и при этом не возникала реперфузия. В контрольной группе завершенная окклюзия выявлена у 64 % мышей, и в 65 % случаев у них наблюдалась реперфузия. Неповреждённые контралатеральные артерии у HSP60 *IgG*-обработанных мышей также оказались изменёнными, эндотелиальные клетки подвергались альтерации, на них сильнее экспрессировался *P*-селектин, а в крови у таких мышей возрастала концентрация *v*WF. По мнению авторов, полученные данные связаны с тем, что эндотелиальные клетки, обработанные анти-HSP60 *IgG*-антителами, чрезмерно активируют *v*WF. Последний, являясь транспортёром фактора VIII, усиливает свёртывание крови, а также способствует внутрисосудистой агрегации тромбоцитов.

Но существует и иной механизм усиления тромбообразования. Резкое увеличение экспрессии *P*-селектина сопровождается адгезией на эндотелии лейкоцитов и тромбоцитов, что, в конечном итоге, опять-таки приводит к усилению внутрисосудистого свёртывания. При этом стимулированные лейкоциты могут также экспрессировать *TF*, что приводит не только к локальному тромбообразованию, но и ДВС-синдрому. В частности, у больных системной красной волчанкой имеется прямая зависимость между содержанием антител к HSP60 и тромбообразованием.

Необходимо отметить, что антитела к HSP60 и другим белкам теплового шока могут возникнуть в организме при различных инфекционных и воспалительных заболеваниях, ибо все возбудители независимо от их природы содержат разнообразные HSP. Безусловно, в подобной ситуации создаются благоприятные условия для усиления постоянного внутрисосудистого свёртывания крови и развития ДВС.

Установлено [6–9, 28–30, 54], что все без исключения структуры клеток обладают выраженной прокоагулянтной активностью, а многие из них несут на своей поверхности *TF*, то есть содержат

частичный или полный тромбопластин. Попадая в сосудистое русло, а также в экстравазальное пространство, эти структуры способны вызывать не только свёртывание крови, но и тканевой жидкости, а также лимфы.

С указанных позиций нам представляется механизм развития ДВС при воспалительных, инфекционных и других заболеваниях следующим образом. Внедрение микроорганизмов, приводящих к развитию патологического процесса, сопровождается не только повреждением клеток, но и структурированием цитоплазмы. При этом усиливается синтез и экспрессия белков теплового шока (в том числе HSP70), что должно сопровождаться восстановлением структуры цитоплазмы и сохранением нормальной деятельности клетки. Если HSP справляются с этой задачей, то патологический процесс приобретает абортивный или лёгкий характер, а заболевание вскоре заканчивается выздоровлением. При этом может усиливаться постоянное внутрисосудистое свёртывание, но никогда не развивается выраженная органная недостаточность. Если же HSP не справляются с отведённой им функцией, то повреждённые клетки получают сигнал к осуществлению запрограммированной смерти — апоптозу. Повреждение клетки, как и её гибель, приводит к образованию микровезикул, зачастую экспрессирующих *TF*, что значительно усиливает свёртывание тканевой жидкости, лимфы и крови. Одновременно при этом увеличивается концентрация провоспалительных цитокинов (L-1, *IL*-6, *IL*-12, *TNF*-α и других), что сопровождается экспрессией не только *TF*, но и фактора фон Виллебранда (vWF), а также ингибиторов фибринолиза (в том числе, *PAI*-1 и *TAFI*). Но содержание провоспалительных цитокинов увеличивается не только в крови, но и непосредственно в патологическом очаге, ибо, как известно, все цитокины проявляют, в основном, местное действие [5]. Недаром содержание цитокинов в жидкостях, связанных с местом возникновения патологического процесса (в ликворе при поражениях головного мозга, в слюне при заболеваниях полости рта, в слезах при заболеваниях глаз), во много раз превышает их концентрацию в крови [9]. Следовательно, провоспалительные цитокины, в первую очередь, должны оказывать влияние на свёртывающую и фибринолитическую активность тканевой жидкости и лимфы и лишь затем воздействовать на кровь. Наконец, и сами HSP, главным образом HSP70, стимулируют образование провоспалительных цитокинов; недаром их в литературе иногда называют шаперокинами [32]. Всё это приводит, в конечном итоге, к усилению постоянного внутрисосудистого свёртывания крови, появлению сладжей, торможению фибринолиза с выраженными нарушениями микроциркуляции вплоть до развития полиорганной недостаточности со всеми вытекающими отсюда последствиями [7–11].

Почему же это происходит? Дело в том, что способность HSP защищать повреждённые клетки не безгранична, ибо работа шаперонного механизма энергозависима. Так, спустя 40 мин после наступления окклюзии коронарных артерий дефицит макроэргов составляет более 90 %, что практически несовместимо с жизнью клетки. При электронной микроскопии в ишемизированном кардиомиоците обнаруживается конденсация промежуточных филаментов в перинуклеарные агрегаты, реорганизация цитоплазматической сети, скопление активных филаментов вокруг ядра, вакуолизация и исчезновение митохондрий, а также признаки агрегации хроматина ядра и деструкция мембраны [4].

Известно, что действие тромбина — обязательного участника внутрисосудистого свёртывания крови и тромбообразования — осуществляется через так называемые клеточные протеиназ-активируемые рецепторы, получившие наименование *PAR*. В то же время, обнаружено, что в *PAR*1-опосредованном изменении формы астроцитов и иных клеток нейроглии под действием тромбина принимает участие HSP90. Показано специфическое взаимодействие *PAR*1 с HSP90 в дрожжах. На основании этих данных рецептор тромбина *PAR*1 включен в список клиентных белков, взаимодействующих с цитозольной формой HSP90. Установлено, что ингибитор HSP90, гелданомицин, блокирует АТФ-азную активность HSP90 и предотвращает его взаимодействие с клиентными белками. Нет никакого сомнения, что представленные данные позволяют говорить о роли свёртывающего белка тромбина в опосредованном изменении структуры цитоплазмы.

Возможности восстановления экспрессии гена белка HSP70 под действием коротких пептидов. Приведённые данные свидетельствуют о том, что белки теплового шока играют важную роль в защите клетки от повреждений, вызванных различными стрессорными факторами (повышенная физическая нагрузка, инфаркт миокарда, инфекционные заболевания), участвуют в процессах клеточной дифференциации и активации иммунной системы. Показано, что при старении экспрессия

белка теплового шока HSP70 снижается. В связи с этим, логично предположить, что повышение экспрессии HSP70 может оказывать не только стресс-, но и геропротекторное действие.

В Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН на основе анализа аминокислотного состава экстрактов из различных тканей разработана технология синтеза коротких пептидов, обладающих рядом геропротекторных эффектов, увеличивающих продолжительность жизни животных, индуцирующих дифференциацию и пролиферацию клеток, а также способных регулировать экспрессию генов [12, 23, 24, 25, 70]. Результаты последних исследований биологической активности коротких пептидов показали, что они способны стимулировать экспрессию генов белков теплового шока, что во многом объясняет широту их стресс-протекторных и геропротекторных эффектов.

Исследование регуляции экспрессии гена белка теплового шока HSP70 под действием пептида *T-34* (*Glu—Asp—Gly*) было проведено в модели индуцированной язвы желудка у крыс. Пептид *T-34* животным вводили подкожно в дозе 0,5 мкг в 0,5 мл физиологического раствора ежедневно в течение пяти дней с момента возникновения язвы. Материал из края язвы забирали на 7-е сутки и исследовали экспрессию гена белка теплового шока HSP70 методом вестерн-блоттинга. Установлено, что экспрессия гена белка теплового шока HSP70 в образцах слизистой оболочки из края язвы желудка на 7-й день после ее индукции возрастала в 4,5 раза по сравнению с нормальной слизистой оболочкой, взятой у интактных животных. Пептид *T-34* оказывал репарационное действие на слизистую оболочку желудка и приводил к снижению экспрессии белка HSP70 до контрольного уровня.

Исследование пептидной регуляции экспрессии гена белка теплового шока HSPA1A при повышенной физической нагрузке, являющейся моделью стресса, было проведено на 20 гимнастках. Спортсменок разделили на две равные группы: 1-я — основная — получала пептид *T-36* (*Glu—Asp—Pro*) в виде биологически активной добавки (по 1 капсуле 2 раза в день в течение 20 дней) и 2-я — контрольная — получала поливитаминный комплекс. В контрольной группе при первичном измерении экспрессия гена HSPA1A составила 2,3±0,08 и не отличалась от данных повторного измерения (2,0±0,16). В 1-й группе до приема пептидных препаратов экспрессия гена HSPA1A составила 1,9±0,13. После приема комплекса коротких пептидов у спортсменок 1-й группы экспрессия гена HSPA1A равнялась 4,4±0,15, что примерно в 2 раза выше по сравнению с исходным значением в 1-й группе и контрольной ($p<0,05$). Полученные данные свидетельствуют о достоверном увеличении экспрессии гена белка теплового шока под воздействием пептида *T-36*, что указывает на его антистрессорный эффект, в основе механизма действия которого лежит пептидная регуляция экспрессии гена [22, 31, 48—50].

На основе полученных данных нами было выдвинуто предположение о возможности комплементарного взаимодействия трипептида *T-34* и промоторного участка гена белка теплового шока. На *рис. 1* представлена структура промотера гена белка HSP70 (*рис. 2, а*) и исследуемого трипептида *Glu-Asp-Gly* (*EDG*) в развёрнутой конформации (см. рис. 2, б). Видно, что эта молекула имеет одну концевую аминогруппу и три карбоксильных группы — две из них боковые. Продольный размер молекулы, имеющей две пептидные связи, составляет 14Å. Таким образом, для комплементарного взаимодействия этого трипептида с двойной спиралью ДНК требуется нуклеотидный блок, содержащий не менее пяти нуклеотидных пар.

Статистический анализ нуклеотидной последовательности показал, что промоторный участок гена белка HSP70 содержит пятичленный нуклеотидный блок ***CATGG***, повторяющийся 4 раза. На *рис. 3* представлена схема расположения функциональных групп нуклеиновых оснований на поверх-

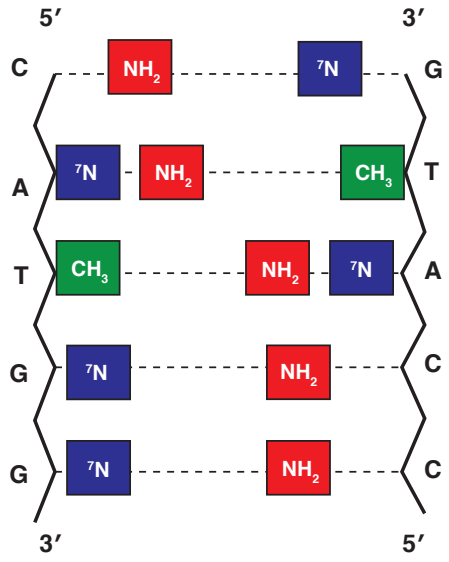


*Рис. 1. Расположение нуклеотидных пар блока **CATGG** и принадлежащих им функциональных групп, экспонированных на поверхность большой канавки двойной спирали ДНК: NH_2 — донор водородной связи; ^7N — акцептор водородной связи; CH_3 — акцептор гидрофобной связи*

1 c**CATGG**caac actgtcacaa ccggaacaag cacttcctac cacccccgc ctcaggaatc

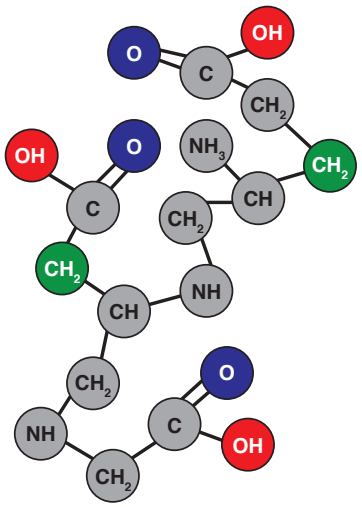
61 caatctgtcc agatccctct agagagttct ggacaagggc ggtaccctca a**CATGG**atta

121 ct**CATGG**gag gcggagaagc tctaacagac ccgaaactgc tggaagattc ttggccccaa

181ggctcctccc gctcgctgat tcgcc**CATGG**gagggtgggc ggggccggag gagcctcctt

241 aaaggggcag ggcggcgcgc aggacaccag attcctcctc ctaat 285

а



б

Рис. 2. Последовательность нуклеиновых оснований на промоторном участке гена пептида теплового шока (а) и структура биологически активного трипептида Glu–Asp–Gly (EDG) в развёрнутой конформации (б)

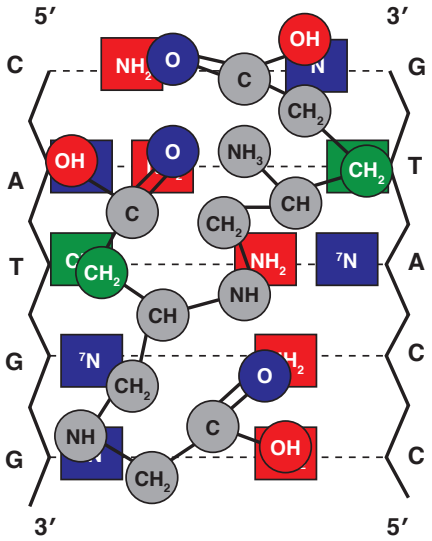


*Рис. 3. Комплементарное взаимодействие трипептида Glu–Asp–Gly (EDG) с сайтом связывания **CATGG** на промоторном участке гена белка теплового шока HSP70. Прочность этого комплекса определяется семью водородными и двумя гидрофобными связями*

ности большой канавки двойной спирали блока ***CATGG*** и возможная конформация нуклеопептидного комплекса, основанного на комплементарных водородных связях трипептида и ДНК в большой канавке двойной спирали. Таким образом, данные моделирования комплементарного взаимодействия исследуемого трипептида с промотерным участком гена белка HSP70 показали возможность их связывания, в результате которого, вероятно, и происходит изменение экспрессии указанного гена.

Приведенные в данном обзоре краткие сведения, бесспорно, свидетельствуют о том, что белки теплового шока, являясь регуляторами пролиферации, апоптоза, дифференциации клеток внутриклеточного и внеклеточного гомеостаза, играют существенную роль в подержании активности иммунной, сердечно-сосудистой, коагуляционной и других систем организма, а снижение их экспрессии коррелирует с процессами старения. При этом одной из возможностей восстановления и нормализации экспрессии белков теплового шока является применение коротких синтетических пептидов, что, вероятно, обусловливает их антистрессорную и геропротекторную активность.

Литература

1. *Алекперов Э. А., Шустова О. А., Сапожников А. М.* Изменение содержания БТШ70 в клетках лимфомы *EL*-4b в условиях окислительного стресса // Мед. иммунология. 2007. № 2–3. С. 113–114.

2. *Драпкина О. М.* Особенности синтеза белков теплового шока у больных постинфарктным кардиосклерозом // Клин. мед. 2004. № 9. С. 25–28.

3. *Задионченко В. С., Лексина К. С., Тимофеева Н. Ю. и др.* Влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента на окислительный стресс, функцию эндотелия у больных с инфарктом миокарда // Кардиология. 2009. № 7–8. С. 32–37.

4. *Ивашкин В. Т., Драпкина О. М.* Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока (Интернет, 2006).

5. *Кетлинский С. А., Симбирцев А. С.* Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008.

6. *Кузник Б. И.* Свёртываемость лимфы и тканевой жидкости // В кн.: Основы общеклинической лимфологии и эндоэкологии. М., 2003. С. 92–107.

7. *Кузник Б. И.* Защитная и патологическая роль тканевого фактора и сериновых протеиназ при развитии гиперкоагуляции и ДВС-синдрома // В кн.: Проблемы патологии системы гемостаза. Барнаул, 2007. С. 99–111.

8. *Кузник Б. И.* ТГС, ДВС или гипер-гипокоагуляционный синдром // Пробл. клин. мед. 2009. № 2. С. 74–91.

9. *Кузник Б. И.* Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. Чита: Экспресс-издательство, 2010.

10. *Кузник Б. И., Лиханов И. Д., Цепелев В. Л., Сизоненко В. А.* Теоретические и клинические аспекты биорегулирующей терапии в хирургии и травматологии. Новосибирск: Наука, 2008.

11. *Левин Ю. М.* Новый уровень лечения и оздоровления. М., 2008.

12. *Линькова Н. С., Полякова В. О., Трофимов А. В. и др.* Пептидергическая регуляция дифференцировки, пролиферации и апоптоза тимоцитов при старении вилочковой железы // Бюл. экспер. биол. 2011. Т. 151. № 2. С. 203.

13. *Маргулис Б. А., Гущина И. В.* Белки стресса // Цитология. 2000. № 4. С. 323–342.

14. Меерсон Ф. З., Малышев И. Ю. Феномен адаптационной стабилизации структур и защита сердца. М.: Наука, 1993.

15. Нагорнев В. А., Пигаревский П. В., Мальцева С. В. Шапероны и их роль в атерогенезе // Вестн. РАМН. 2008. № 1. С. 41–45.

16. Назаров В. А., Круглов С. П., Хоменко И. П. и др. Инверсия феномена репрограммирования стресс-ответа в липополисахаридстимулированных альвеолярных макрофагах // Бюл. экспер. биол. 2007. № 10. С. 387–390.

17. Остров В. Ф., Слащёва Г. А., Евгеньев М. Б., Мурашев А. Н. Протекторное действие рекомбинантного человеческого БТШ70 на систему гемостаза при моделировании сепсиса у крыс // В сб.: IV Всерос. конф. «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии». М., 2009. С. 368–369.

18. Пшеничникова М. Г., Зеленина О. М., Круглов С. В. и др. Синтез белков теплового шока (HSP) в лейкоцитах крови как показатель устойчивости к стрессорным повреждениям // Бюл. экспер. биол. 2006. № 12. С. 614–617.

19. Сахаров Д. А., Степанов А. В., Шкуриков М. Ю., Тон евицкий А. Г. Кратковременный высокоинтенсивный физиологический стресс вызывает увеличение экспрессии белка теплового шока в лейкоцитах человека // Бюл. экспер. биол. 2009. № 3. С. 335–336.

20. Северин С. Е., Посыпанова Г. А., Москалёва Е. Ю. Разработка новых подходов к лечению рака с помощью препаратов направленного действия и вакцин на основе белка теплового шока rHsp70 // Молекул. биол. 2008. № 4. С. 9–17.

21. Татенкулова С. Н., Мареев В. Ю., Зыков К. А., Беленков Ю. Н. Роль гуморальных воспалительных факторов в патогенезе ишемической болезни сердца // Кардиология. 2009. № 1. С. 4–8.

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

23. Хавинсон В. Х., Анисимов С. В., Малинин В. В., Анисимов В. Н. Пептидная регуляция генома и старение. М.: Изд-во РАМН, 2005.

24. Хавинсон В. Х., Линькова Н. С., Полякова В. О. и др. Возрастная динамика дифференцировки иммунных клеток тимуса человека // Бюл. экспер. биол. 2011. Т. 151. № 5. С. 569–572.

25. Хавинсон В. Х., Линькова Н. С., Трофимов А. В. и др. Морфофункциональные основы пептидной регуляции старения // Успехи соврем. биол. 2011. Т. 131. № 2. С. 115.

26. Хама-Мурад А. Х., Павлинова Л. И., Мокрушин А. А. Геморрагический инсульт: молекулярные механизмы патогенеза и перспективные терапевтические мишени // Успехи физиол. наук. 2008. № 3. С. 45–65.

27. Шилова В. Ю., Гарбуз Д. Г., Евгеньев М. Б., Зацепина О. Г. Низкомолекулярные белки теплового шока и адаптация к гипертермии у разных видов Drosophila // Молекул. биол. 2006. № 2. С. 271–276.

28. Шойхет Я. Н., Момот А. П. О роли и взаимосвязи гемостатических и воспалительных реакций в формировании очагов гнойной деструкции органов и тканей // Пробл. клин. мед. 2008. № 4. С. 102–117.

29. Adewoye A. H., Kings E. S., Farber H. W. et al. Sickle cell vasoocclusive crisis induces the release of circulating serum heat shock protein-70 // Amer. J. Hemat. 2005. № 3. P. 240–242.

30. Aken B. E., Reitsma P. H., Rosendaal F. R. Interleukin 8 and venous thrombosis: evidence for a role of inflammation in thrombosis // J. Haemat. 2002. Vol. 116. № 1. P. 173–177.

31. Anisimov V. N., Khavinson V. Kh. Peptide bioregulation of aging: results and prospects // Biogerontology. 2010. Vol. 11. P. 139.

32. Asea A., Kabingu E., Stevenson M. A., Calderwood S. K. HSP70 peptidembearing and peptide-negative preparations act as chaperokines // Cell Stress Chaperones. 2000. Vol. 5. № 5. P. 425–431.

33. Bae J. S., Rezaie A. R. Thrombin up-regulates the angiopoietin/Tie2 Axis: EPCR occupancy prevents the thrombin mobilization of angiopoietin2 and P-selectin from Weibel-Palade bodies // J. Thrombosis and Haemost. 2010. Vol. 8. № 5. P. 1107–1115.

34. Basha E., Jones C., Wysocki V., Vierling E. Mechanistic differences between two conserved classes of small heat shock proteins found in the plant cytosol // J. biol. Chem. 2010. Vol. 285. № 15. P. 11489–11497.

35. Berliner J. A., Territo M. C., Sevanian A. et al. Minimally modified low density lipoprotein stimulates monocyte endothelial interactions // J. clin. Invest. 1990. Vol. 85. № 4. P. 1260–1266.

36. Bernando A., Ball C., Nolasco L. et al. Effect of inflammatory cytokines on the release and cleavage of the endothelial cell-derived ultralarge von Willebrand factor multimers under flow // Blood. 2004. Vol. 104. P. 100–106.

*37. Binder R. J., Han D. K., Srivastava P. K. CD*91: a receptor for heat shock protein gp96 // Nat. Immunol. 2001. Vol. 1. № 2. P. 151–155.

38. Bond J. A., Gonzalez C. R. M., Bradley B. P. Age-dependent expression of proteins in the cladoceran Daphnia magna under normal and heat-stress conditions // Comp. Biochem. Physiol. 1993. Vol. 106. P. 913–917.

39. Burian K., Kis Z., Virok D. et al. Independent and joint effects of antibodies to human heat-shock protein 60 and Chlamydia pneumoniae infection in the development of coronary atherosclerosis // Circulation. 2001. Vol. 103. № 11. P. 1503–1508.

40. Chang Y. W., Sun Y. J., Wang C., Hsiao C. D. Crystal structures of the 70 heat shock proteins in domain disjoining conformation // J. biol. Chem. 2008. Vol. 283. P. 15502–15511.

41. Dillmann W. H., Mestril R. Heat shock proteins in myocardial stress // J. Kardiol. 1995. Vol. 84 (Suppl. 4). P. 87–90.

42. Dieude M., Gillis M. A., Theoret J. F. Autoantibodies to heat shock protein 60 promote thrombus formation in a murine model of arterial thrombosis // J. Thromb. Haemost. 2009. Vol. 7. № 4. P. 710–719.

43. Fung K. L., Hilgenberg L., Wang N. M., Chiroco W. J. Conformations of the nucleotide and polypeptide binding domains of a cytosolic hsp70 molecular shaperones are couple // J. biol. Chem. 1996. № 35. P. 21559–21565.

44. Hartl F. U. Molecular chaperones in cellular protein folding // Nature. 1996. Vol. 381. № 6583. P. 571–580.

45. Haslbeck M., Franzmann T., Weinfurtner D., Buchner J. Some like it hot: the structure and function of small heat-shock proteins // Nat. Structural Molec. Biol. 2005. Vol. 12. № 10. P. 842–846.

46. Hedman A., Larson P. T., Alam M. et al. CRP, IL-6 and endothelin-1 levels in patients undergoing coronary artery bypas grafting // Int. J. Cardiol. 2007. Vol. 120. P. 108–114.

47. Hooven T. A., Yamamoto Y., Jeffer W. R. Bing cavefish and heat shock protein chaperones: a novel role HSP90a in lens apoptosis // Int. J. Dev. Biol. 2004. Vol. 48. № 3. P. 731–738.

48. Khavinson V. Kh. Peptides and aging // Neuroendocr. Lett. Special Iss., 2002.

49. Khavinson V. Kh., Malinin V. V. Gerontological aspects of genome peptide regulation. Basel: Karger AG, 2005.

50. Khavinson V. Kh., Fedoreeva L. I., Vanyshin B. F. Short peptides modulate the effect of endonucleases of wheat seedling // Biochem. Biophys. Molec. Biol. 2011. Vol. 437. № 1. P. 124.

51. Kleemann R., Zadelaar S., Kooistra T. Cytokines and atherosclerosis: a comprehensive review of studies in mice // Cardiovasc. Res. 2008. Vol. 79. № 3. P. 360–376.

52. Kozawa O., Matsuno H., Niwa M. et al. HSP20, low-molecular-weight heat shock-related protein, acts extracellularly as a regulator of platelet functions: a novel defense mechanism // Live Sci. 2002. Vol. 72. № 2. P. 113–124.

53. Kuppusvamy V. C., Gupta S. Antibiotyc therapy for coronary heart disease // Drugs today (barc). 2005. Vol. 41. № 10. P. 677–685.

54. Kuznik B. I., Tsybikov N. N. Cytokines, immunoglobulins and hemostasis // Hematol. Rev. 1996. Vol. 7. Part 2. P. 43–70.

55. Lee Y. K., Manalo D., Liu A. Y. Heat shock response, heat shock transcript HEAT-tion factor and cell aging // Biol. Signals. 1996. № 5. P. 180–191.

56. Leinonen N., Saikkcu P. Evidence for infectious agents in cardiovascular disease and atherosclerosis // Lancet Infect. Dis. 2002. № 2. P. 11–17.

57. Libbi P., Suchova G., Lee R. T., Galis S. Z. Cytokines regulate vascular functions related to stability of the atherosclerotic Plaque // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1995. Vol. 25. Suppl. 2. P. 9–12.

58. Lithgow G. J., White T. M., Hinerfeld D. A., Johnson T. E. Thermotolerance of a long-lived mutant of Caenorhabditiselegans // J. Geront. 1994. Vol. 49B. P. 270–276.

59. Lithgow G. J. Invertebrate gerontology: the age mutations of Caenorhabditiselegans // Bio Essays. 1996. Vol. 18. P. 809–815.

60. Lindquist S., Craig E. A. The heat-shock proteins // Ann. Rev. Genet. 1988. Vol. 22. P. 631–677.

61. Lu Q., Wallrath L. L., Granok H., Elgin S. C. Expression of heat shock protein 70 is altered by age and diet at the level of transcription // Molec. Cell Biol. 1993. Vol. 13. P. 2909–2918.

62. Luis M. J., Valentin N., Havier H. et al. Biological significance of decreased HSP27 in human atherosclerosis // Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol. 2006. № 6. P. 1337–1343.

63. Marin R., Valet J. P., Tanguay R. M. Heat shock induces changes in the expression and binding of ubiquitin in senescent Drosophila melanogaster // Dev. Genet. 1993. Vol. 14. P. 78–86.

64. Metzler B., Abia R., Ahmad M. et al. Activation of heat shock transcription factor 1 in atherosclerosis // Amer. J. Pathol. 2003. Vol. 162. № 5. P. 1669–1676.

65. Moutsopoulos N. M., Madianos P. N. Low-grade inflammation in chronic infectious diseases: paradigm of periodontal infections // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2006. 1088. P. 251–264.

66. Njemini R., Lambert M., Demanet C. H., Mets T. Heat shock protein 32 in human peripheral blood mononuclear cells: effect of aging and inflammation // J. clin. Immunol. 2005. Vol. 25. № 5. P. 405–417.

67. Pearl L. H., Prodromou C. Structure and mechanism of the Hsp90 molecular chaperone machinery // Ann. Rev. Biochem. 2006. Vol. 75. P. 271–294.

68. Perschinka H., Mayr M., Millonig G. et al. Cross-reactive B-cell epitopes of microbial and human heat shock protein 60/65 in atherosclerosis // Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol. 2003. Vol. 23. № 6. P. 1060–1065.

69. Pockley A. G. Heat shock proteins as regulation of the immune response // Lancet. 2003. Vol. 362. P. 469–476.

70. Polyakova V. O., Linkova N. S., Pichugin S. A. Dynamics of apoptosis and proliferation of pineal gland cells of in aging // Bull. Exp. Biol. Med. 2010. Vol. 150. № 4. P. 468.

71. Ranford J. C., Henderson B. Chaperonins in disease: mechanisms, models, and treatments // Molec. Pathol. 2002. Vol. 55. № 4. P. 209–213.

72. Schett G., Xu Q., Amberger A. Auto antibodies against heat shock protein 60 mediate endothelial cytotoxicity // J. clin Invest. 1995. № 6. P. 2569–2577.

73. Shams S., Shafi S., Bodman-Smith K. et al. Anti-heat shock protein-27 (Hsp-27) antibody levels in patients with pain: association with established cardiovascular risk factors // Clin. chim. Acta. 2008. Vol. 395. № 1–2. P. 42–46.

74. Sharp F. R., Sagar S. M. Alterations in gene expression as an index of neuronal injury: heat shock and the immediate early // Neurotoxicology. 1994. Vol. 15. № 1. P. 51–59.

75. Szotowski B., Antoniak S., Poller W. et al. Procoagulant soluble tissue factor is released from endothelial cells in response to inflammatory cytokines // Cir. Res. 2005. Vol. 96. № 12. P. 1233–1239.

76. Sharp F. R., Sagar S. M. Alterations in gene expression as an index of neuronal injury // Neurotoxicology. 1994. № 1. P. 51–59.

77. Tatar M., Khazaeli A. A., Curtsinger J. W. Chaperoning extended life // Nature. 1997. Vol. 390. P. 30.

78. Tissieres A., Mitchell H. K., Tracy U. M. Protein synthesis in salivary glands of drosophila melanogaster // J. molec. Biol. 1974. Vol. 84. № 3. P. 389–398.

79. Welch W. G., Suhan J. P. Cellular and biochemical events in mammalian cells during and after recovery from physiological stress // J. cell. Biol. 1986. Vol. 103. P. 2035–2052.

80. Wheeler J. C., Bieschke E. T., Tower J. Muscle-specific expression of Drosophila hsp70 in response to aging and oxidative stress // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 1995. Vol. 92. P. 10408–10412.

81. Wick G., Knoflach M., Xu Q. Autoimmune and inflammatory mechanisms in atherosclerosis // Ann. Rev. Immunol. 2004. Vol. 22. P. 361–403.

82. Xing J., Xu Y., Tian J. T. et al. Suppression of shade- or heat-induced leaf senescence in creeping bentgrass through transformation with the ipt gene for cytokinin synthesis // J. Amer. Soc. Horticultural Sci. 2009. Vol. 134. № 6. P. 602–609.

83. Xu Y., Lupu F., Esmon C. T. Inflammation, innate immunity and blood coagulation // Hämostaseologie. 2010. Vol. 30. № 1. P. 5–9.

84. Xu Q. Role of heat shock proteins in atherosclerosis // Thrombos. Vasc. Biol. 2002. Vol. 22. P. 1547–1549.

85. Xu Q. Infections, heat shock proteins, and atherosclerosis // Curr. Opin. Cardiol. 2003. № 4. P. 245–252.

86. Xu Q., Wick G. The role of heat shock proteins in protection and pathophysiology of the arterial wall // Molec. Med. today. 1996. № 2. P. 372–379.

87. Zhao R., Houry W. A. Hsp90: a chaperone for protein folding and gene regulation // Biochem. Cell Biol. 2005. Vol. 83. № 6. P. 703–710.

Adv. geront. 2011. Vol. 24. № 4. P. 539–552

B. I. Kuznik[1], N. S. Linkova[2], V. Kh. Khavinson[2, 3]

HEAT SHOCK PROTEINS: AGING CHANGES, DEVELOPMENT THROMBOTIC DISEASES AND PEPTIDERGIC REGULATION OF GENES

[1] Chita State Medical Academy, 39-a ul. Gor'kogo, Chita, Russia; e-mail: macadem@mail.chita.ru; e-mail: ibg@gerontology.ru; [2] Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, NWB of RAMS, 3 Dinamo pr., St. Petersburg 197110; [3] I. P. Pavlov Institute of Physiology of RAS, 6 Nab. Makarova, St. Petersburg 199034; e-mail: ibgu@medport.ru

The review and the data of our own investigation demonstrated the role of heat shock proteins in regulation of intracellular and tissue homeostasis at stress influence. The review told that decrease of expression of heat shock proteins can be one of the main causes of aging. Heat shock proteins, which are regulators of proliferation, apoptosis, differentiation of cells and intracellular homeostasis, play important role in activity of immune, cardiovascular and other systems and take part in development of atherosclerosis, heart attack, ischemic stroke and other thrombotic diseases. One of the ways to repair the expression of heat shock proteins is using short peptides.

Key words: *heat shock proteins, homeostasis, hemostasis, aging, peptides*

© В. Н. Новосельцев, Ж. А. Новосельцева, 2011
УДК 612.68

Успехи геронтол. 2011. Т. 24. № 4. С. 553–562

В. Н. Новосельцев, Ж. А. Новосельцева

ЗДОРОВЬЕ, ГОМЕОСТАЗ И ДОЛГОЛЕТИЕ

Институт проблем управления, 117997 Москва, ул. Профсоюзная, 65; e-mail: novoselc@yandex.ru

Рассмотрены понятия здоровья и гомеостаза и проанализированы их связи с долголетием. Гомеостаз является одним из кардинальных свойств организма, которое возникает в эволюции на базе механизмов поддержания стационарности. Здоровье представляет собой способность поддерживать гомеостаз и возвращаться к нему после действия внешних возмущений. Сохранение здоровья определяет долголетие человека. Рассмотрены факторы, влияющие на здоровье, старение и долголетие. Приведены оценки потенциального резерва долголетия и намечены пути его достижения.

Ключевые слова: ***гомеостаз, здоровье, старение, долголетие, моделирование***

Под биологической системой обычно понимают некоторую совокупность взаимодействующих элементов, образующую целостный объект, где целостность означает способность сохранять структуру и функцию[1], достигая предопределенных целей в меняющихся условиях среды. Сложную биологическую систему представляет собой организм.

Целостность организма, его способность поддерживать жизнь, выполняя все биологические функции, обеспечивается обменом веществ. Метаболические функции включают получение из окружающей среды веществ, их переработку в энергию и необходимые для жизнедеятельности метаболиты, расходование энергии и метаболитов в витальных процессах и, наконец, выведение отходов. Необходимым условием поддержания этих функций является стационарное состояние организма (то есть равенство входных и выходных потоков веществ). Многие организмы в процессе эволюции дополнительно приобрели способность поддерживать постоянство внутренней среды — «условие свободной жизни организмов» [4] — гомеостаз.

Понятие гомеостаза первоначально имело чисто теоретическое значение. Однако на рубеже XX–XXI вв. ситуация изменилась. В связи с общей тенденцией к увеличению продолжительности жизни (ПЖ) внимание исследователей переключилось с анализа здоровья как отсутствия болезни на углубленное изучение здоровья организма до начала заболевания, его сохранение в старости и влияние здоровья на долголетие. В центре внимания оказался гомеостаз. Оказалось, что у высших животных, включая человека, здоровье напрямую связано с возможностью организма поддерживать гомеостаз, а долголетие — с сохранением гомеостаза в старости.

В этой связи появилась необходимость получить ответ на целый ряд вопросов. Прежде всего, можно ли говорить о здоровье простейших организмов, вовсе не обладающих гомеостазом? Далее, способность поддерживать гомеостаз у высших животных теряется с возрастом. А как с возрастом связано здоровье? Наконец, как здоровье и гомеостаз связаны с долголетием?

В этой статье сделана попытка обсудить такие вопросы.

Здоровье и гомеостаз

Гомеостазом было названо свойство поддерживать относительное постоянство переменных внутренней среды в организме [25]. Первой моделью гомеостаза была модель Н. Винера — модель системы регуляции с уставкой[2]. Позже была предложена модель [10, 15], в которой гомеостаз достигается в результате работы сложной системы управления. Он возникает при наложении механизмов регуляции уровней веществ на механизмы регуляции темпов потоков, обеспечивающие стационарность системы.

Поскольку мощность организменных механизмов ограничена, стационарность и гомеостаз могут

[1] Вообще говоря, выделение в живых системах «структуры» и «функции» довольно условно: «То, что называют структурой, является медленным процессом большой продолжительности; то, что называют функцией, является быстрыми процессами короткой продолжительности» [21].

[2] Уставкой в теории управления называют заданное значение, к которому должна сходиться регулируемая величина.

поддерживаться в организме только в определенных условиях внешней среды. Стационарность поддерживается в некоторой области ω, а гомеостаз высших организмов — в области Ω, более узкой по сравнению с ω. В силу ограниченной мощности гомеостатических механизмов в таком организме возникает характерная «гомеостатическая кривая», которая определяет зависимость переменных внутренней среды x_i, (i=1, 2, ... n) от внешних условий v_j (j=1, 2, ... l). Центральную часть кривой занимает плато, а по краям располагаются участки с более крутой зависимостью $x_i(v_j)$. Примеры таких кривых приведены на *рис. 1*.

У высших организмов гомеостаз распространяется на многочисленные параметры внутриклеточной и межклеточной среды, а у гомойотермных животных также на температуру ядра тела [47]. У пойкилотермных организмов зависимость температуры ядра тела T_1 от температуры окружающей среды T_0 имеет вид прямой линии, тогда как у гомойотермных имеет место выраженная гомеостатическая кривая (см. рис. 1, *а*). Эта кривая может меняться в зависимости от образа жизни (см. рис. 1, *б*) и его изменений в жизни животного организма (см. рис. 1, *в*).

Поскольку гомеостаз высших организмов имеет определенную энергетическую цену [20, 45], он возникает только в том случае, если организм, неся дополнительные расходы, получает определенные преимущества. Эти преимущества позволяют ему выжить и дать потомство в конкретных условиях обитания.

В течение длительного времени, несмотря на определение ВОЗ «здоровье есть полное физическое, психическое и социальное благополучие индивида, а не только отсутствие болезней и физических недостатков», здоровье человека трактовалось именно как отсутствие болезней [26, 28]. При таком понимании человеческая популяция делилась на здоровых и больных. Заболевая, человек переходил в категорию больных, а при выздоровлении возвращался в здоровое состояние. Здравоохранение занималось охраной здоровья населения именно в таком понимании — охрана здоровья означала борьбу с болезнями. Даже профилактическая медицина была связана, в первую очередь, с предотвращением заболеваний.

Но на рубеже тысячелетий в понимании здоровья произошел перелом. Прежде всего это коснулось здоровья человека. От «здоровья больных», в котором основное внимание уделялось вылечиванию от заболеваний, внимание переключилось на «здоровье здоровых», в котором главный интерес был связан с сохранением здорового долголетия. Анализ здоровья у здоровых индивидов составляет содержание недавно возникшей валеологии — науки, развитой учеником Н. В. Лазарева И. И. Брехманом [5].

Стало ясно, что здоровье здоровых напрямую связано с поддержанием гомеостаза. Понятия гомеостаза и гомеостатического ресурса, ранее имевшие исключительно теоретическое значение, начали получать все более выраженное социальное звучание [26, 28]. Гомеостаз стал пониматься как организменный процесс поддержания требуемой стабильности в функционировании систем организма, при котором жизнь и здоровье могут сохраняться [26]. Это определение также относится прежде всего к человеку.

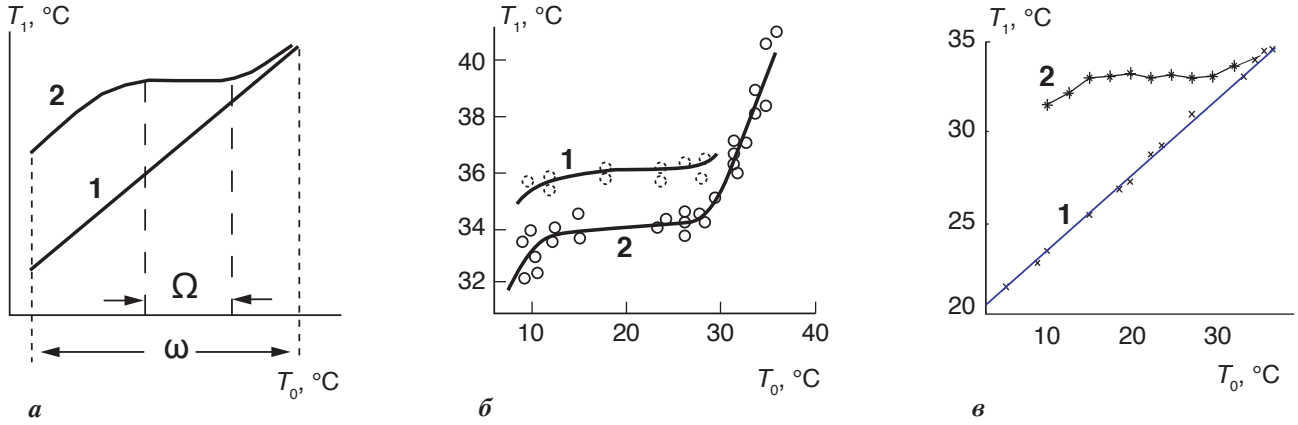


Рис. 1. Гомеостатическая кривая: а — температура тела в зависимости от температуры окружающей среды у пойкилотермного (1) и гомойотермного животного (2); в средней части располагается плато Ω, а по краям более крутые «склоны» (область ω); б — температура тела у американского опоссума (1 — ночью, 2 — днем) [20]; в — температура тела у самки питона (1 — обычная, 2 — при производстве потомства [47])

Внимание к проблеме гомеостаза особенно усилилось в начале XXI в. в связи с распространением в развитых странах ожирения. Началось исследование механизмов, поддерживающих энергетический гомеостаз [35], и были разработаны специальные модели для анализа пищевых добавок [32]. В этих моделях гомеостаз определяли как статус индивида, чьи физиологические параметры функционируют в пределах, рассматриваемых как нормальные.

Определение величины ресурсов гомеостаза у здорового человека, позволяющих поддерживать его параметры на постоянном уровне, представляет собой сложную задачу. В частности, сам человек не может адекватно и объективно судить об их величине. Механизмы гомеостаза функционируют в организме от рождения и до смерти, но информация об их состоянии и изменении ресурсов с возрастом на уровень сознания не выводится [7]. Поэтому большое внимание стали уделять как самой концепции гомеостаза, так и анализу гомеостатической способности организма, то есть способности его внутренних механизмов поддерживать гомеостаз. Эти задачи решаются и методами теории управления [10].

Таким образом, сегодня считается, что здоровье человека — это состояние организма, при котором ресурсов достаточно для того, чтобы поддерживать гомеостаз, а после его нарушений к гомеостазу возвращаться. Под ресурсами организма понимают его энергетические характеристики, в частности — максимально развиваемую мощность.

Термин «здоровье» в равной степени относится как к организму человека, так и к животному организму, обладающему свойством гомеостаза. У всех организмов, обладающих гомеостазом, на протяжении жизни здоровье неминуемо теряется, сменяясь стадией старения. В. М. Дильман [8] полагал, что после завершения развития организма начинается старение, которое проходит две стадии. На первой стадии ресурсов организма хватает на выполнение всех функций в полном объеме, а на второй начинает сказываться их нехватка. Первую стадию Дильман назвал нормальным, а вторую — патологическим старением.

В настоящей статье рассматривается только такой человеческий организм, который на протяжении жизни не подвергается воздействию негативных внешних факторов и не страдает от ассоциированных с возрастом болезней [1, 23, 31]. Вопрос о том, можно ли отделить здоровое старение (старение без болезней) от старения, непосредственно связанного с заболеваниями (рак, сердечно-сосудистые заболевания, диабет), активно обсуждается в современной литературе [1, 24].

Такой организм завершает свой жизненный цикл смертью от старости. Вопрос о смерти как о неизбежном свойстве человеческого организма впервые был поставлен Дж. Фризом в 1980 г. [30]. Критикуя концепцию смерти, принятую в медицине, он утверждал: «...медицинская модель болезни <...> предполагает, что смерть всегда является результатом развития болезни: если бы не было болезни, не было бы и смерти» [30, с. 131]. Но поскольку способность организма поддерживать гомеостаз с возрастом уменьшается, рано или поздно его ресурсов мощности не хватит для того, чтобы парировать самые незначительные изменения внешних или внутренних условий. Любое нарушение приведет организм к смерти. Поэтому неизбежным результатом является естественная смерть от старости, наступающая даже при отсутствии болезни.

Жизненный цикл любого животного организма начинается периодом взросления. Постепенно он переходит во взрослое состояние, затем функционально стареет и умирает [2, 3, 8]. Если организм обладает гомеостатическими свойствами, стадия взрослого состояния одновременно является и стадией здоровья. Рассмотрим, как меняется гомеостаз и как развивается здоровье организма в жизненном цикле (*рис. 2*).

На стадии созревания организма спрос на мощность со стороны его развивающихся систем возрастает. Наступает зрелость, когда спрос стабилизируется, а все системы организма функционируют на полную мощность (см. рис. 2, *а*). В этот период мощность, развиваемая энергетической системой организма, также возрастает (см. рис. 2, *б*). Этой мощности хватает для поддержания гомеостаза и выполнения всех функций организма в полном объеме, а также для восстановления гомеостаза после действия внешних возмущений. Этот период характеризуется как период здоровья.

С началом этого периода начинается и старение (нормальное старение — по Дильману [8]). Однако поскольку предложение мощности остается выше спроса, на выполнении функций организма старение не сказывается. Гомеостаз продолжает поддерживаться вплоть до исчерпания энергетических ресурсов. Только когда эти ресурсы иссякают, развиваемой организмом мощности перестает хватать для полного обеспечения процессов жизнедея-

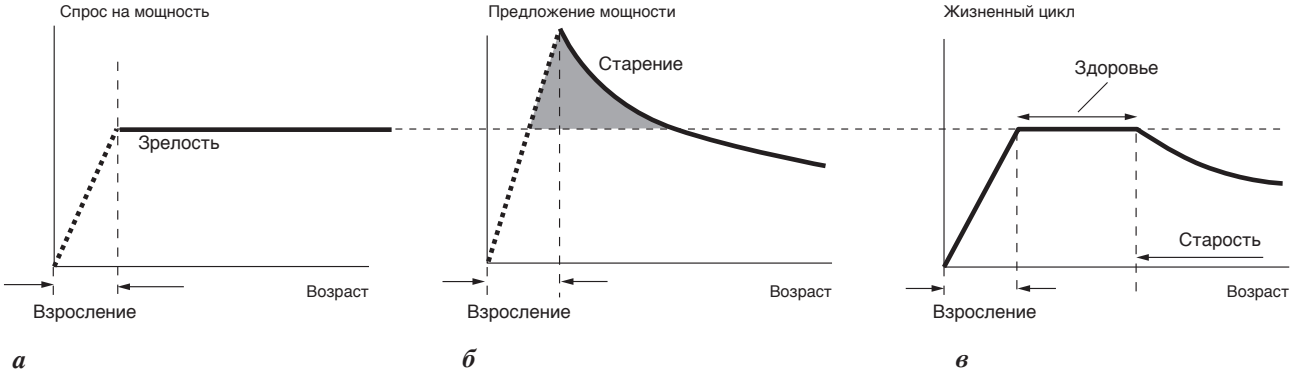


Рис. 2. Жизненный цикл организма и трехстадийная схема его организации: а — потребности организма; на стадии взросления спрос на мощность возрастает (пунктир), а по достижении зрелости расход энергии стабилизируется; б — ресурсы организма; по мере взросления мощность систем организма увеличивается, превосходя уровень потребностей; начавшееся старение вызывает ее снижение, избыток мощности затемнен; в — формирование трехстадийной зависимости жизненного цикла; выделена стадия здоровья, когда мощности организма хватает на поддержание гомеостаза [12]

тельности. Здоровье теряется и наступает стадия патологического старения (см. рис. 2, *в*).

Примером трехстадийной схемы организации жизненного цикла с выраженной стадией здоровья может служить паттерн индивидуальной репродукции у самок плодовых мушек [18, 39]. Хотя организм плодовой мушки пойкилотермен, он обладает свойством гомеостаза в отношении химического состава своих жидкостей и тканей. Это свойство проявляется в постоянстве темпа производства яиц на определенной стадии жизненного цикла (*рис. 3*).

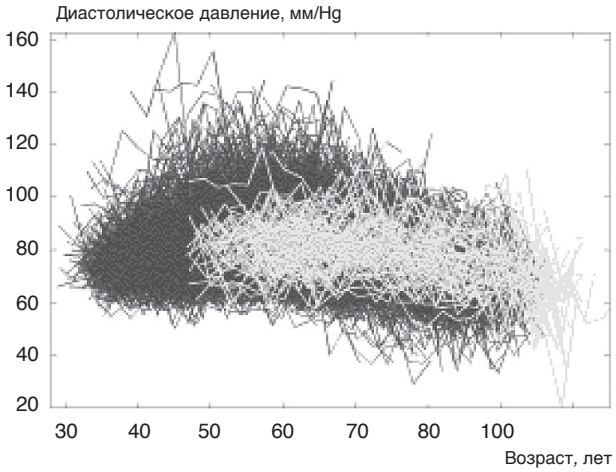
Рис. 3. Взросление, здоровье и старость у дрозофилы [19, с изменениями]; количество яиц, отложенных за сутки, сильно флюктуирует (тонкая линия), а трехстадийная аппроксимация этого процесса показана жирной линией; взросление включает возраст до начала откладки, когда яйца созревают в овариолах; стадия здоровья, на которой поддерживается гомеостаз внутренней среды, характеризуется генетически предопределенным постоянным темпом откладки яиц; для старения характерно экспоненциальное снижение этого темпа; на 35-е сутки наступает смерть от старости

Старение у мушек начинается, когда наиболее энергоемкие репродуктивные процессы начинают ограничиваться нехваткой мощности. Круг ограничиваемых процессов затем расширяется за счет двигательных функций (развивается супинное поведение [43], когда мушка перестает летать и лежит на спинке). Наконец, наступает момент, когда мощности не хватает не только для поддержания гомеостаза, но и для выполнения основных метаболических функций, и наступает смерть. Таким образом, индикатором здоровья у дрозофилы является репродукция.

Гомеостаз и долголетие

Долголетие организма означает, что старение протекает медленно, с относительным сохранением здоровья. Термин «здоровое старение», используемый для описания такой ситуации, обозначает длительную способность организма поддерживать гомеостаз. В стадию старости такой организм вступает относительно здоровым, с большим запасом гомеостатических ресурсов. Таким образом, предполагается, что со здоровым старением коррелирует увеличение ПЖ. «Кажется, что смерть откладывается потому, что люди достигают старших возрастов с лучшим здоровьем», — пишет Дж. Вопель [51].

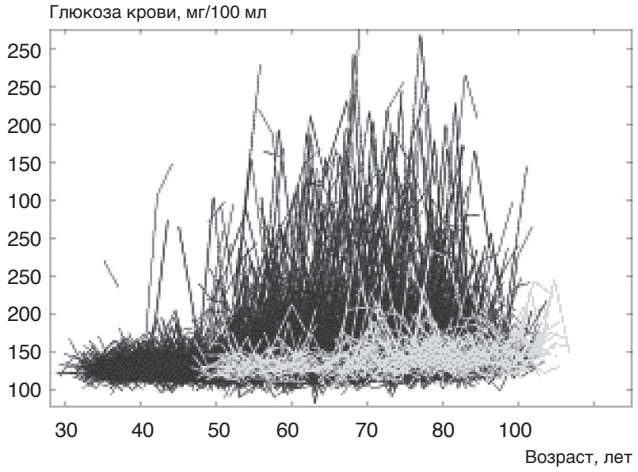
Рис. 4 подтверждает это предположение. Если в популяции женщин, обследованных в ходе Фрамингемского исследования сердца [55], выделить 100 пациентов, которые прожили максимальное число лет, то разные показатели выглядят, как показано на рис. 4. Черным дан набор индивиду-



а

б

Рис. 4. Индивидуальные траектории разных показателей у женщин-участниц Фармингемского исследования сердца: а — диастолическое давление; б — холестерин сыворотки крови, в — глюкоза крови; чем лучше гомеостатические свойства организмов, тем меньше они реагируют на внешние изменения и тем меньше вертикальный размах паттерна; в молодом возрасте этот размах возрастает из-за постепенного ухудшения гомеостаза, затем паттерн начинает «сжиматься» из-за вымирания индивидуумов с плохим гомеостазом; черным цветом показаны траектории всей популяции, светлым выделены 100 траекторий с максимальной ПЖ; видно, что у этих пациентов гомеостатические способности лучше, чем у популяции в целом [54, с изменениями]



в

альных возрастных траекторий для всей популяции, светлым выделены траектории для 100 лиц с максимальной ПЖ [54].

Диапазон, в котором флюктуирует тот или иной показатель, у долгожителей значительно меньше, чем у остальной популяции, поскольку действие многочисленных стрессов лучше демпфируется их гомеостатическими механизмами. Долгожители обладают лучшей способностью поддерживать гомеостаз на протяжении жизни. Всего в работах [54, 55] рассмотрено семь таких показателей, и по всем показателям индивиды, сохраняющие способность поддерживать гомеостаз до глубокой старости, оказываются долгожителями. Таким образом, к увеличению ПЖ приводят поддержание гомеостаза и сохранение здоровья.

Но может ли ПЖ человека возрастать беспредельно? Существование предела ПЖ следует из того, что старение связано с неизбежным экспоненциальным (как следует из теории гомеостатического старения) или линейным (как полагает сегодня большинство исследователей) снижением гомеостатической способности с возрастом. Поэтому рано или поздно регуляторные механизмы окажутся неэффективными, так что организм окажется в такой области параметров, где сохранение жизни делается невозможным.

Исторически первым обобщенным физиологическим понятием, напрямую относящимся к анализу ПЖ, была витальность [38, 46, 50]. В настоящее время именно с витальностью — «наиболее интегрированной физиологической функцией» [46] — связаны многие попытки определения пределов ПЖ. Смерть организма определяется ее возрастным уменьшением.

В 2001 г. мы показали, что витальность и гомеостатическая способность организма — понятия близкие [18, 40]. Дело в том, что витальность — понятие абстрактное, и для ее количественной оценки предлагалось множество физиологических индексов, таких, например, как показатели брачного поведения или отрицательного геотаксиса

[46]. В таком качестве мы предложили рассматривать способность организма поддерживать гомеостаз — показатель гомеостатической способности [13, 19].

Резервы долголетия

В последнее время ПЖ в развитых странах мира постоянно растет со скоростью 3 мес в год [37, 41]. Лидерство переходит от одной страны к другой, причем тенденции к уменьшению такого роста не наблюдается [37]. Все попытки поставить пределы роста ПЖ человека до сих пор проваливались. Это привело к тому, что возникло даже сомнение в существовании пределов ПЖ человека: «The notion of a fixed life-span evolved into a belief in a looming limit to life expectancy»[1].

J. W. Vaupel утверждает, что если прогресс в уменьшении смертности продолжится, то большинство детей, родившихся после 2000 г., увидят свой 100-й день рождения в XXI в. [51]. Противоположной точки зрения придерживается группа ученых во главе с S. J. Olshansky [42]. Этот автор утверждает, что рост средней ПЖ у человека фактически прекратился, так что в высшей степени невероятно, что ожидаемое при рождении время жизни превысит 85 лет.

Несмотря на внешнюю противоположность, обе точки зрения достаточно близки. Действительно, существует предел ПЖ (как у S. J. Olshansky), к которому человечество стремительно приближается, все еще не снижая темпов роста (J. W. Vaupel). Однако этот предел значительно превышает названный S. J. Olshansky возраст в 85 лет. Правда и то, что скорость возрастания ПЖ со временем неминуемо начнет снижаться. В ближайшие десятилетия темп роста ПЖ будет замедляться, а сама ПЖ будет возрастать, стремясь к некоторому пределу — видовой ПЖ человека. Тем самым становится очевидным существование резерва долголетия — той максимальной ПЖ, которая может быть реализована человечеством при сохранении среды обитания и правильном образе жизни.

В литературе имеется довольно много данных по определению предельной ПЖ человека, в том числе полученных с использованием математических методов [29, 44]. Так, в статье [29] величина максимальной ПЖ равна 121 году, а в работе [44] приводится значение 104 года. Несколько цифр получено в наших работах [12, 18]. У мужчин при активном образе жизни ПЖ увеличивается (по сравнению с сидячим) со 111±5 до 133±11 лет. У женщин наблюдается обратный эффект: ПЖ падает со 123±8 до 102±10 лет. Учитывая соотношение между количеством женщин и мужчин, можно положить величину предельной ПЖ у человека равной 123 года.

В работе [53] рассмотрено 70 падающих с возрастом биологических функций (ацетилхолиновая вазодилатация, барорефлекторная регуляция сердечного ритма, максимальная дыхательная емкость и др.). Темп их снижения различен, так что аппроксимирующие прямые линии пересекают нулевую ось в разные моменты времени $T(0)$. Выборочное среднее величины $T(0)$ равно 123, а дисперсия составляет 26,15 (года). Поскольку во всех теоретических построениях (в частности, основанных на анализе витальности [29, 44]), оценка величины ПЖ определяется точкой пересечения с нулевым пороговым уровнем, величина 123 года может служить такой оценкой. Любопытно, что эта цифра совпадает с нашим прогнозом предельной ПЖ у человека.

Величина ПЖ сама по себе недостаточно полно определяет популяционные характеристики долголетия. Больше информации содержится в кривых дожития, где ПЖ является лишь одним из пары показателей, где другой показатель описывает «разброс» этой величины по популяции. Чаще всего в качестве такой пары используют показатели кривой Гомпертца, а в других случаях применяется пара «ПЖ—энтропия ПЖ» [27], которая в нашем случае оказывается более удобной. Действительно, если взять изменение ПЖ в исторической перспективе, например данные по Швеции, то окажется, что величина ПЖ с годами непрерывно возрастает, а величина энтропии E с течением времени стремится к некоторому пределу ($E_{\lim}$).

Теперь можно построить кривую дожития для человека, взяв в качестве первого параметра (ПЖ) величину 123 года и положив предельную энтропию равной $E_{\lim}$. Такая кривая приведена справа на *рис. 5*, где представлены данные о ПЖ в развитых странах Запада и России. Заштрихованная область на этом рисунке показывает резерв долголетия для человека. Напомним, что такой резерв может быть реализован только при условии, что человек живет в идеальных условиях окружающей среды, ведет правильный образ жизни и нормально стареет, ничем не болея. Этот резерв может быть

[1] Буквальный перевод: «Представление о фиксированном интервале жизни превратилось в веру в мнимые пределы продолжительности жизни».

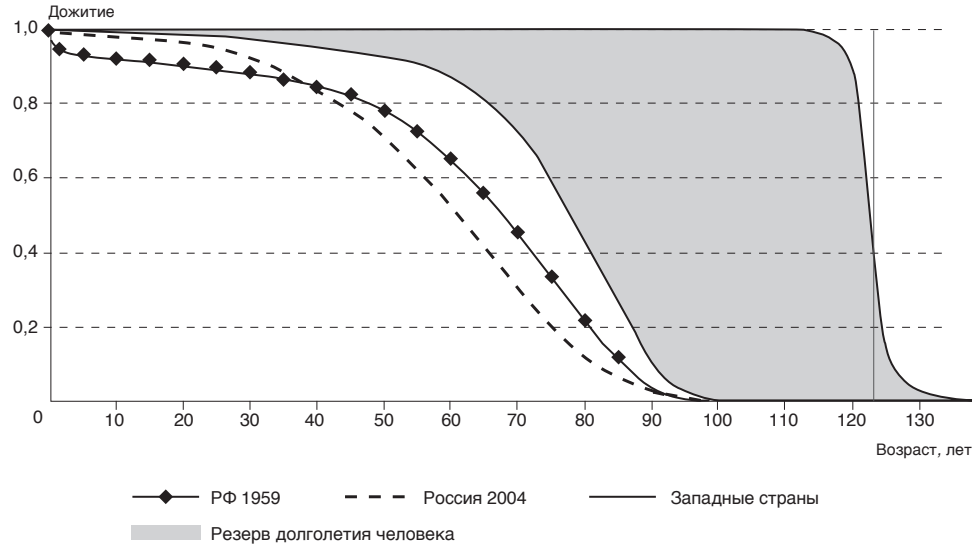


Рис. 5. Резерв долголетия человека; сравнение кривых дожития населения России и западных стран с предельной кривой дожития; затемненная область — нереализованный пока резерв долголетия

использован за счет правильного выбора внешних факторов, влияющих на ПЖ человека.

Темп снижения гомеостатической способности с возрастом определяется множеством факторов — генетических, средовых и факторов образа жизни ([11], *рис. 6*). Департамент здоровья и социальных служб США выделяет среди факторов, влияющих на увеличение ПЖ, десять ведущих (в наших терминах это факторы, влияющие на сохранение гомеостатической способности). С одной стороны, это физическая активность, отсутствие избыточной массы тела, отказ от табака и наркотиков, ответственное сексуальное поведение, а с другой — психическое здоровье, свобода от насилия и ущемления гражданских прав, хорошее качество окружающей среды, иммунизация и равные возможности в отношении медицинской помощи [28].

Для России американский перечень факторов должен быть существенно изменен. На первом месте в России стоит алкоголизация населения, тогда как в американском перечне алкоголь в число ведущих факторов не входит. Расчеты показывают, что потребление 120 мл этанола в сутки[1] приводит к сокращению ПЖ на 9,142 года [9]. Существует мнение, что продолжительность жизни лиц, склонных к пьянству, на 15—20 лет короче среднестатистической. В то же время, наибольшая ПЖ наблюдается у людей, потребляющих в среднем 1—2 алкогольных напитка в день (примерно 10—20 мл спирта на взрослого мужчину) [22]. В России на душу населения употребляют в 2 раза больше табака и алкоголя, чем в Европе [6]. Новейшие данные показывают, что интенсивное курение приводит к сокращению ПЖ на 12 лет [49][2]. В результате, Россия сегодня уступает развитым странам, например Японии, в которой величина ПЖ составляет 18 (мужчины) и 13 (женщины) лет [37].

Основные физиологические механизмы, характеризующие процесс старения и определяющие ПЖ, рассматриваются в гомеостатической модели старения [13, 19]. В этой модели от образа жизни зависит изменение темпов расхода кислорода и накопления оксидативных повреждений. Последний темп, кроме того, определяется эффективностью работы энергетической системы и репарационных систем организма. Образующиеся в ходе нормального метаболизма АФК повреждают внутриклеточные элементы (ДНК, белки, мембранные липиды, митохондрии [52]), а репарационная система отвечает за их восстановление. При здоровом старении способность организма поддерживать гомеостаз снижается в минимальной степени, что приводит к увеличению ПЖ. Это означает, что для достижения долголетия влияние внешних факторов на темп старения должно быть по возможности уменьшено, а исходная величина гомеостатической способности увеличена. Последнее предположение, похоже, подтверждается тем, что атлеты мирового класса в среднем живут дольше обычных людей [34]. Кроме того, в большинстве

[1] В 500 мл водки содержится 200 мл этанола.

[2] За предоставленные данные автор выражает благодарность А. Д. Дееву.

Рис. 6. Факторы, влияющие на темп старения у человека [11]

спортивных дисциплин у таких атлетов заболеваемость в пожилом возрасте оказывается более низкой [36].

При обсуждении способов реализации резерва долголетия следует иметь в виду, что в организме человека, как и в биосистемах вообще, большую роль играет синергия — взаимное усиление эффекта действия нескольких факторов на ПЖ, когда результат суммы действующих факторов оказывается больше (а часто и намного больше), чем сумма результатов действия этих факторов порознь.

Синергия действия разнородных факторов на организм наблюдалась в ряде работ. Так, в работах [14, 33] изучали воздействие трех типов облучения — ^{147}Pm, ^{60}Co и совместного $^{147}Pm+^{60}Co$ на организм крысы. Животных в эксперименте подвергали экспозиции ^{60}Co (γ-облучение) и/или вдыханию аэрозоля ^{147}Pm (β-облучение) в пределах летальных доз. Действие одного лишь γ-облучения приводило к незначительному снижению ПЖ у крыс (примерно до 425 сут). При β-облучении ПЖ снижалась до 200 сут. Комбинированное облучение $^{147}Pm+^{60}Co$ привело к выраженному синергическому эффекту, когда величина ПЖ уменьшилась до 50 сут.

Синергия действия двух алиментарных факторов (содержания белка и сахара в пище) было обнаружена в экспериментах с ограничением питания у плодовых мушек [16, 17, 48]. Как в реальном эксперименте на дрозофиле [48], так и в эксперименте *in silico* [16] синергия проявлялась в том, что минимальная ПЖ получалась при максимальных концентрациях в пище как белка, так и сахара. ПЖ снижалась от оптимальной величины 54 сут до 38 сут.

Таким образом, можно ожидать, что одновременное улучшение условий жизни по всем существенным факторам даст синергический эффект, существенно превышающий сумму таких эффектов при действии этих факторов порознь. Это позволяет надеяться на заметное увеличение ПЖ уже в ближайшие годы, что делает кривую предельного дожития на рис. 5 не столь недостижимой.

Заключение

Введенное У. Кенноном понятие гомеостаза изначально имело чисто теоретическое значение. Однако прогресс в организации жизни, гигиены, профилактики и медицины привел к тому, что концепцию гомеостаза стали активно использовать для анализа здоровья и долголетия. В последние

годы начался анализ механизмов управления гомеостазом в связи с состоянием здоровья у человека. Произошел переход от анализа лечения заболеваемости — восстановления здоровья больного организма — к исследованию состояния здоровья не больного, а здорового организма. Если раньше под здоровьем понимали отсутствие болезней, то теперь здоровье организма связывают с состоянием его гомеостаза: «здоровье есть способность поддерживать гомеостаз и возвращаться к нему после действия внешних возмущений».

Концепция гомеостаза дает возможность по-новому взглянуть на здоровье организма и сформулировать трехстадийную модель его жизненного цикла. Сохранение гомеостатической способности организма до глубокой старости позволяет организму достичь долголетия. Анализ связей, существующих между гомеостазом, здоровьем и долголетием, позволяет выявить потенциальный резерв, существующий в организме человека, и наметить пути его реализации, связанные с улучшением условий окружающей среды и осознанным выбором оптимального образа жизни.

Особую роль при анализе предельно достижимой ПЖ у человека играет синергия — взаимное усиление эффекта действия отдельных факторов. В России среди таких факторов следует выделить алкоголизм и курение. Можно допустить, что при ожидаемом в ближайшие годы увеличении ПЖ в России не последнюю роль сыграет синергия одновременного отказа от курения и неумеренного употребления алкоголя.

Литература

1. *Анисимов В. Н.* Молекулярные и физиологические механизмы старения. Т. 1–2. СПб.: Наука, 2008.

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

3. *Анисимов В. Н., Михальский А. И., Новосельцев В. Н. и др.* Основные принципы построения многостадийной многоуровневой математической модели старения // Успехи геронтол. 2010. Т. 23. № 2. С. 163–167.

4. *Бернар К.* Жизненные явления, общие животным и растениям. СПб.: Изд. И. Билибина, 1878.

5. *Брехман И. И.* Валеология — наука о здоровье. М.: Физкультура и спорт, 1990.

6. *Герасименко Н.Ф.* Здоровый образ жизни — главный фактор снижения сверхсмертности и увеличения продолжительности жизни в России. 2010. http://federalbook.ru/news/analitics/26.02.10–2/html. Обращение 21.10.2010.

7. *Дартау Л. А.* Феномен здоровья: концепция и прикладные аспекты // Пробл. управления. 2005. № 5. С. 92–98.

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

9. *Маннапов Р.* На сколько лет сокращает свою жизнь человек, употребляющий алкоголь. http://www. polezen.ru/landd/alcohol.php. Обращение 21.10.2010.

10. *Новосельцев В. Н.* Гомеостаз и здоровье: анализ с позиций теории управления // Автоматика и телемеханика. 2011. № 12 (в печати).

11. *Новосельцев В. Н.* Увеличение продолжительности жизни и условия среды: математическое моделирование. М.: Фонд «Наука за продление жизни», 2010.

12. *Новосельцев В. Н.* Математические модели в биологии и феномен старения // В кн.: Геронтология in Silico: становление новой дисциплины. М.: Бином. Лаб. знаний, 2007. Гл. 3. С. 80–113.

13. *Новосельцев В. Н.* Математическое моделирование в биологии: системы, способные жить и умирать // Автоматика и телемеханика. 2006. № 6. С. 3–26.

14. *Новосельцев В. Н.* Анализ популяционных рисков на основе моделей физиологии организма // В кн.: Сб. трудов Ин-та проблем управления. 1996. Вып. 3. С. 63–77.

15. *Новосельцев В. Н.* Теория управления и биосистемы. Анализ сохранительных свойств. М.: Наука, 1978.

16. *Новосельцев В. Н., Новосельцева Ж. А.* Ограничение питания и продолжительность жизни: управление и моделирование // Пробл. управления. 2011. № 2. С. 60–68.

17. *Новосельцев В. Н., Новосельцева Ж. А.* Ограничение питания увеличивает продолжительность жизни у стерильных и нестерильных самок D. melanogaster: системный анализ // Успехи геронтол. 2010. Т. 23. № 2. С. 186–195.

18. *Новосельцев В. Н., Новосельцева Ж. А., Яшин А. И.* Анализ истории жизни у плодовых мушек // В кн.: Геронтология in Silico: становление новой дисциплины. М.: Бином. Лаб. знаний, 2007. Гл. 9. С. 255–317.

19. *Новосельцев В. Н., Новосельцева Ж. А., Яшин А. И.* Старение насекомых. II. Гомеостатическая модель // Успехи геронтол. 2000. № 4. С. 132–140.

20. *Проссер Л., Браун Ф.* Сравнительная физиология животных. М.: Мир, 1967.

21. *Сетров М. И.* Организация биосистем. Л.: Наука, 1971.

22. *Токсикология этанола*. http:// ru.wikipedia/org/wiki. Обращение 21.10.2010.

23. *Adelman R. C.* Definition of biological aging // In: Second Conf. on the epidemiology of aging / Eds S. G. Haynes, M. Feinleib. Washington DC: NIH, 1999. P. 7–8.

24. *Blumentahl H. T.* The aging disease dichotomy: true or false // J. Geront. Biol. Sci. 2003. Vol. 58a. P. 138–145.

25. *Cannon W.* The ωisdom of the body. London: Kegan Paul, Trench, Trubner and Co., 1932.

26. *Chiras D.* Human Biology: Health, Homeostasis, and the Environment. N.Y.: Jones and Bartlett Publishers, 2002.

27. *Demetrius L.* Caloric restriction, metabolic rate and entropy // J. Geront. Biol. Ser. 2004. Vol. 59A. P. 902–915.

28. *Donatelle R. J.* Health: The Basics. Boston: Allyn and Bacon, 2001.

29. *Finch C. E., Pie M. C.* Maximum life span predictions from the Gompertz mortality model // J. Geront. 1996. Vol. 51A. P. B183–B194.

30. *Fries J. F.* Aging, natural death and the compression of morbidity // New Engl. J. Med. 1980. Vol. 303. P. 130–135.

31. *Gerhard G. S., Cristofalo V. J.* The limits of biogerontology // In: The biology of aging / Eds R.L. Sprott et al. N.Y.: Springer, 1993. P. 107–118.

32. *Homeostasis*, a model to distinguish between foods (including food supplements) and medicinal products // In: Partial agreement in the social and public health field. Geneve: Council of Europe, 2008.

33. *Inhaled* 147Pm and/or total-body gamma radiation: early mortality and morbidity in rats / Eds R. T. Filipy et al. // Rep. NUREG/CR-5353, PNL-6891/ Pacific Northwest Lab., US Regulatory Commission, 1989.

34. *Kettunen J. F., Kujala U. M., Kaprio J., Sarna S.* Health of master track and field athletes: a 16-year follow-up study // Clin. J. Sport. Med. 2006. Vol. 16. P. 142–148.

35. Korner J., Woods S. C., Woodworth K. A. Regulation of energy homeostasis and health consequences in obesity // Amer. J. Med. 2009. Vol. 122(4) (Suppl. 1). P. 12–18.

36. Kujala U. M., Marti P., Kaprio J. et al. Occurrence of chronic disease in former top-level athletes: Predominance of benefits, risks or selection effects? // Sports Med. 2003. Vol. 33. Iss. 8. P. 553–561.

37. Leon D. A. Trends in European life expectancy: a salutary view // Int. J. Epidem. 2011. Vol. 40. P. 271–277.

38. Maynard Smith J. A theory of aging // Nature. 1959. Vol. 184. P. 956–957.

39. Novoseltsev V. N., Novoseltseva J. A., Yashin A. I. What does a fly individual fecundity pattern look like? The dynamics of resource allocation in reproduction and ageing // Mech. Aging Dev. 2003. Vol. 124. P. 605–617.

40. Novoseltsev V. N., Novoseltseva J. A., Yashin A. I. A homeostatic model of oxidative damage explains paradoxes observed in earlier aging experiments: a fusion and extension of older theories of aging // Biogerontol. 2001. Vol. 2. P. 127–138.

41. Oeppen J., Vaupel J. W. Broken limits to life expectancy // Science. 2002. Vol. 296. P. 1029–1031.

42. Olshansky S. J., Carnes B. A., Desesquelles A. Prospects for human longevity // Science. 2001. Vol. 291. P. 1491–1492.

43. Papadopoulos N. T., Carey J. R., Katsoyannos B. I. et al. Supine behaviour predicts the time to death in male Mediterranean fruitflies (Ceratitis capitata) // Proc. roy. Soc. Biol. Sci. Lond. 2002. Vol. 269(1501) P. 1633–1637.

44. Reading V. M., Weake R. A. A new analysis of United Nations mortality characteristics // Mech. Aging Dev. 1991. Vol. 57. P. 25–48.

45. Romanyukha A. A. Homeostasis maintenance, tissue turnover and aging // In: Seventh Int. Conf. Bioinformat. Genome Regul. Structure/Systems Biol. Novosibirsk, 2010. P. 246.

46. Rose M. R. Evolutionary biology of aging. Oxford: Oxford Univ. Press, 1991.

47. Schmidt-Nielsen K. Animal physiology. Cambridge: Cambridge Univ. Press, 1997.

48. Scorupa D. A., Dervisefendic A., Zweiner J., Pletcher S. D. Dietary composition specifies consumption, obesity, and lifespan in Drosophila melanogaster // Aging Cell. 2008. Vol. 7. P. 478–490.

49. Shkolnikova M., Shalnova S., Shkolnikov V. et al. Biological mechanisms of disease and death in Moscow: rationale and design of the survey on Stress Aging and Health in Russia (SAHR) // BMC Publ. Hlth. 2009. Vol. 9. P. 293.

50. Strehler B. L., Mildwan A. S. General theory of mortality and aging // Science. 1960. Vol. 132. P. 14–21.

51. Vaupel J. W. Biodemography of human aging // Nature. 2010. Vol. 464(7288). P. 536–542.

52. Victor V. M. Oxidative Stress and Cellular Homeostasis // Curr. Pharmaceut. Design. 2009. Vol. 15. P. 2986–2987.

53. Weale R. A. Human biological decline and mortality rates // Mech. Aging Dev. 1997. Vol. 97. P. 55–72.

54. Yashin A. I. From Gompertz to Kalman: Studying aging, mortality, and longevity from longitudinal data // In: Presentation Max Planck Inst. Demogr. Studies. July 26, 2007.

55. Yashin A. I., Arbeev K. G., Akushevich I. et al. Dynamic determinants of longevity and exceptional health // Curr. Geront. Geriat. Res. Vol. 2010. Article ID 381637.

Adv. geront. 2011. Vol. 24. № 4. P. 553–562

V. N. Novoseltsev, J. A. Novoseltseva

HEALTH, HOMEOSTASIS AND LONGEVITY

Institute of Control Sciences, 65 ul. Profsoyuznaya, Moscow 117997, Russia; e-mail: novoselc@yandex.ru

Concepts of health and homeostasis are discussed and their connection to longevity is analyzed. Homeostasis is one of cardinal properties of the organism, which arises in evolution basing on mechanisms maintaining stationarity. Health represents the organisms' ability to sustain homeostasis and return to it after action of external disturbances. Maintaining the health of a human determines longevity. The factors affecting the health, aging and longevity are discussed. Potential reserves of longevity are estimated and possible ways to achieve them are provided.

***Key words**: homeostasis, health, aging, longevity, modeling*

© С. В. Мыльников, 2011
УДК 577.73

Успехи геронтол. 2011. Т. 24. № 4. С. 563–569

С. В. Мыльников

К ВОПРОСУ ОБ ОЦЕНКЕ ПАРАМЕТРОВ КРИВЫХ ВЫЖИВАНИЯ И КЛАССИФИКАЦИИ ГЕРОПРОТЕКТОРОВ

Санкт-Петербургский государственный университет, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9;
e-mail: sus_scrofa@inbox.ru

Предложено при характеристике кривых выживания рассчитывать три параметра: медианную продолжительность жизни, наклон кривой выживания и ожидаемую максимальную продолжительность жизни. Используя эти параметры, можно классифицировать геропротекторы как слабые, умеренные и сильные.

Ключевые слова: кривая выживания, геропротектор

При анализе смертности когорт экспериментальных животных в большинстве исследований оценивают среднюю продолжительность жизни с последующим сравнением этих оценок с помощью *t*-критерия Стьюдента. Хотя давно было показано, что распределение индивидуальной продолжительности жизни не является гауссовым [1], этот способ получил широкое распространение в литературе.

С другой стороны, основной закон смертности, предложенный Бенджамином Гомпертцом [3], постулировал экспоненциальную зависимость интенсивности смертности от возраста. Первоначально он был выведен на основе анализа таблиц смертности людей, однако оказался применимым и для экспериментальных животных. Позднее уравнение Гомпертца было дополнено параметром Мэйкхема [5], характеризующим фоновую смертность, не зависящую от возраста. При этом считали очевидным, что в лабораторных условиях этим параметром можно пренебречь. Однако достаточно часто в литературе встречаются утверждения о том, что закон Гомпертца удовлетворительно выполняется лишь на части кривой смертности. Объективных критериев выбора такого возрастного интервала до сих пор не предложено. Более того, в прямых экспериментах было показано, что в больших по численности когортах дрозофил и нематод экспоненциальный рост прекращается в возрасте, который, по-видимому, является видоспецифичным [7]. Библиография споров о том, каким законом (например, Гомпертца или Вейбула) лучше описывать таблицы смертности, насчитывает десятки наименований [1, 4, 6, 8]. В то же время, в пакетах прикладных статистических программ присутствуют разделы анализа кривых выживания, основанные на статистике Каплана—Майера, где сравнение ведут с помощью log-rank теста. Этот метод был разработан для ситуаций, когда у исследователя нет времени ожидать гибели последнего из долгоживущих организмов. Более того, он чрезвычайно трудоемок для когорт, превышающих 100 особей. Анализ множества кривых выживания, полученных нами, позволил предложить иной метод расчета параметров вымирания и новую классификацию геропротекторов.

Материалы и методы

Материалом для данного исследования послужили линии *Drosophila melanogaster* разного происхождения, а именно: линии дикого типа *Canton S* и *Лерик*, линии, отселектированные по репродуктивной функции (*ВЭС*, HA^-, HA^+, BA^-), линии с измененным метаболизмом вторичных посредников (66, 155, 398), изогенные комбинированные линии, полученные на их основе, гибридные линии. Динамику смертности характеризовали, применяя нелинейный регрессионный анализ. Параметры регрессии сравнивали с помощью *F*-критерия Фишера.

Синтетические пептиды, которые испытывали в качестве геропротекторов, добавляли в питательную среду в количестве 0,04 мкг на 1 г массы тела, воздействуя на личинок 2-го и 3-го возраста. Таким образом, время воздействия не превышало двух суток. В контрольных группах в среду добавляли физиологический раствор.

Результаты и обсуждение

Были построены графики регрессии для зависимости интенсивности смертности от возрас-

Таблица 1

Результаты сравнительного анализа эффективности моделей Гомпертца и Мэйкхема при описании смертности разных линий дрозофилы

Линия	Коэффициенты детерминации, среднее значение (минимум и максимум)		Число случаев предпочтений модели, $p<0{,}01$	
	модель Гомпертца	модель Мэйкхема	Гомпертца	Мэйкхема
Canton S , 66, 155, 398 и их гибриды	0,90 0,72–0,97	0,92 0,75–0,99	17	3
Лерик, *ВЭС* и их гибриды	0,89 0,69–0,99	0,90 0,71–0,99	6	2
Изогенные комбинированные линии на основе линий *Canton S* и 66	0,87 0,57–0,99	0,88 0,57–0,99	12	4

та для линий *Canton S* , 66, 155, 398 и их гибридов. Интенсивность смертности в этих вариантах может быть удовлетворительно описана законом Гомпертца. Это можно подтвердить данными *табл. 1*, в которой приведены коэффициенты детерминации регрессионной модели для разных вариантов опыта. Поскольку все они превышают 70 %, соответствие теоретической модели экспериментальным данным можно считать удовлетворительным. Однако сравнение регрессионных моделей с помощью F-критерия Фишера показывает, что в нескольких случаях модель Мэйкхема является предпочтительной.

Эти заключения справедливы и для комплекса скрещиваний ВЭС×Лерик, изогенных комбинированных линий, созданных на основе линий *Canton S* и 66 (см. табл. 1).

Таким образом, из 44 проанализированных кривых смертности, в 21 % случаев модель Гомпертца—Мэйкхема лучше описывает наблюдаемую зависимость интенсивности смертности от возраста. Границы 95 % доверительного интервала этой частоты составят 10—35 %. Можно утверждать, что не менее чем в 10 % экспериментов кривая смертности лабораторных насекомых будет описана уравнением Гомпертца—Мэйкхема лучше, чем уравнением Гомпертца.

На *рис. 1* для примера представлены графики смертности для самок одной из восьми изогенных комбинированных линий, полученных на основе линий *ВЭС* и *Лерик*. Как видно из рисунка, зависимость интенсивности смертности от возраста довольно быстро прекращает свой экспоненциальный рост. Регрессионный анализ с учетом всех экспериментальных точек (полные данные) дает низкие коэффициенты детерминации (*табл. 2*). Исключение точек для старшего возраста дает хорошую аппроксимацию уравнением Гомпертца и увеличение коэффициентов детерминации, однако такое усечение данных неизбежно будет субъективным.

Таким образом, модель Гомпертца не всегда адекватно описывает кривые смертности. Это особенно заметно для комплекса изогенных линий, полученных на основе линий *ВЭС* и *Лерик*, где даже в когортах старшего возраста небольшого объема

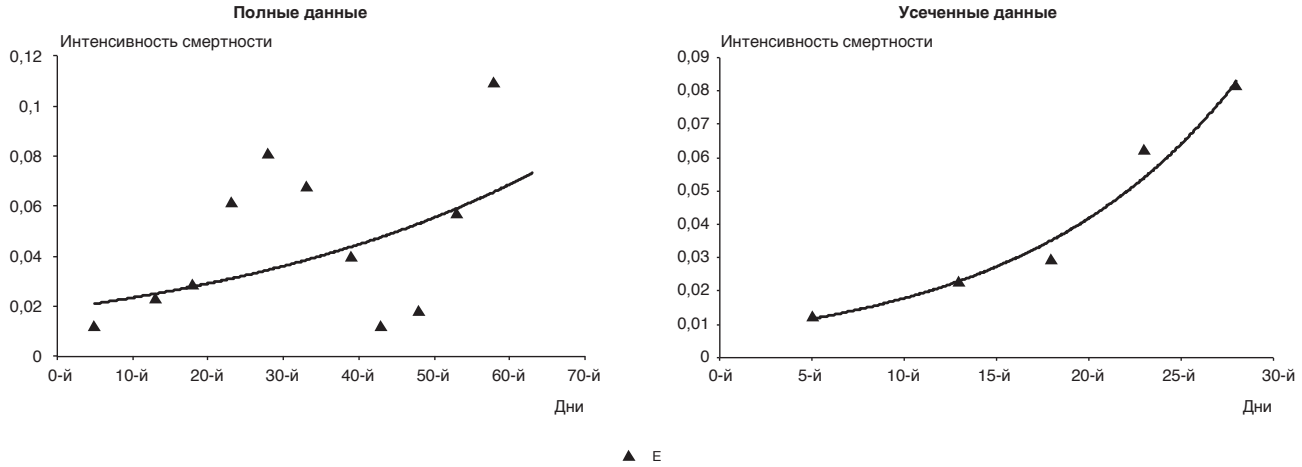


Рис. 1. Гомпертцовские графики смертности для самок изогенных комбинированных линий на основе линий Лерик и ВЭС

Таблица 2

Результаты моделирования смертности моделями Гомпертца и Гомпертца–Мэйкхема для изогенных комбинированных линий на основе линий Лерик и ВЭС

Пол	Коэффициенты детерминации		Среднее значение (минимум и максимум)	
	полные данные		усеченные данные	
	модель Гомпертца	модель Мэйкхема	модель Гомпертца	модель Мэйкхема
Самки	0,40 0,08–0,70	0,43 0,08–0,71	0,84 0,40–0,99	0,86 0,53–0,99
Самцы	0,43 0,08–0,95	0,43 0,08–0,95	0,91 0,71–0,99	0,93 0,71–0,99

мы наблюдали отклонения от постулируемого экспоненциального роста интенсивности смертности. Поиски иной модели привели к результатам, изложенным далее.

В биологии давно аналитически описано уравнение кривой, начинающейся от 100 % и плавно снижающейся до нуля (то есть именно так, как выглядит кривая дожития). Эта известная зависимость доза—эффект, преобразованное для наших целей уравнение которой выглядит следующим образом:

$$Y = \frac{100}{1 + 10^{[(MT_{50} - X) \times HS]}},$$

где MT_{50} — время вымирания половины когорты, а HS (hill slope) — угол наклона кривой выживания (НКВ). Нетрудно заметить, что параметр MT_{50} является близким аналогом средней продолжительности жизни. При этом его вычисляют методом наименьших квадратов — соответственно, он является стандартным коэффициентом регрессии, и такие коэффициенты можно сравнивать с помощью F-критерия Фишера.

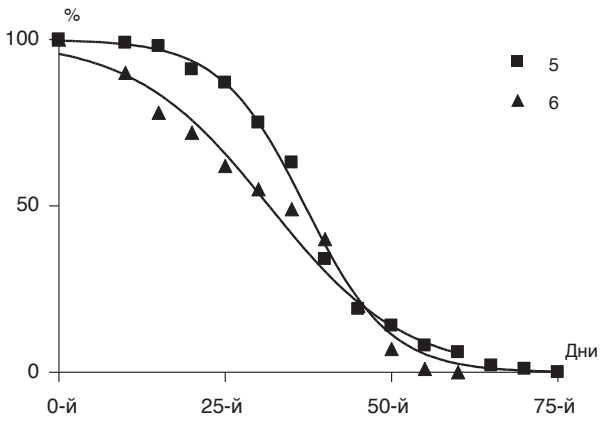
Параметр HS статистически оценивает наклон кривой, а значит, косвенно оценивает максимальную продолжительность жизни. Если рассматриваемая функция будет удовлетворительно описывать кривые выживания экспериментальных животных, то мы получаем корректные способы сравнения медианной (МеПЖ) продолжительности жизни. Это особенно важно, поскольку сравнение средней и максимальной продолжительности жизни контрольных и опытных вариантов необходимо при характеристике свойств потенциальных геропротекторов.

Поскольку данная кривая при увеличении возраста когорты асимптотически стремится к нулю, мы также предлагаем оценивать точку на оси X, которой соответствует значение функции (доля живых особей), равное 1%. Этот возраст мы будем называть «ожидаемой максимальной продолжительностью жизни» (ОМПЖ). Точечную и интервальные оценки этого возраста можно получить, преобразовав уравнение относительно X.

$$X = A - \frac{1}{B} \lg\left(\frac{100}{Y} - 1\right).$$

Поскольку ошибки коэффициентов регрессии известны, расчет ошибки X не представляет трудности. Он реализован в большинстве прикладных пакетов статистических программ. Заметим также, что для точки Y=1% логарифм в правой части приблизительно равен 2, а для точки 0,1% — 3.

Визуальные результаты аппроксимации некоторых наших экспериментальных данных моделью доза—эффект представлены на *рис. 2*.



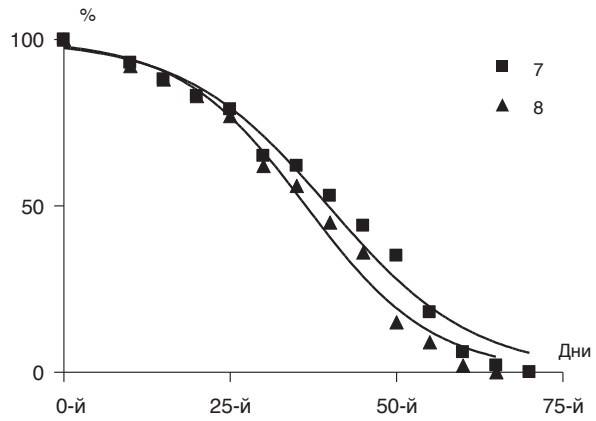


Рис. 2. Результаты аппроксимации смертности самцов изогенных комбинированных линий на основе линий Canton S и 66 моделью доза—эффект

Таблица 3

Результаты сравнительного анализа эффективности моделей Гомпертца, Мэйкхема и модели доза–эффект при описании смертности разных линий дрозофилы

Линия	Коэффициенты детерминации, среднее значение (минимум и максимум)			*N*
	модель Гомпертца	модель Мэйкхема	модель доза–эффект	
Canton S, 66, 155, 398 и их гибриды; *Лерик*, *ВЭС* и их гибриды	0,90 0,69–0,99	0,90 0,71–0,99	0,99 0,96–0,99	28
Изогенные комбинированные линии на основе линий *Canton S* и 66	0,87 0,57–0,99	0,88 0,57–0,99	0,98 0,97–0,99	16

Таблица 4

Результаты моделирования смертности моделями Гомпертца, Гомпертца–Мэйкхема и моделью доза–эффект для изогенных комбинированных линий на основе линий *Лерик* и *ВЭС*

Пол	Коэффициенты детерминации		Среднее значение (минимум и максимум)			*N*
	Полные данные		Усеченные данные		Полные данные	
	модель Гомпертца	модель Мэйкхема	модель Гомпертца	модель Мэйкхема	модель доза–эффект	
Самки	0,40 0,08–0,70	0,43 0,08–0,71	0,84 0,40–0,99	0,86 0,53–0,99	0,97 0,96–0,98	8
Самцы	0,43 0,08–0,95	0,43 0,08–0,95	0,91 0,71–0,99	0,93 0,71–0,99	0,99 0,98–0,99	8

Вышеприведенные формулы легко получить, преобразовав стандартное уравнение логистической регрессии. Поэтому эту модель можно также называть логистическая модель смертности.

В *табл. 3* и *4* представлены результаты оценок коэффициентов детерминации для разных моделей для исходных линий, гибридов между ними и изогенных комбинированных линий. Как следует из представленных данных, коэффициенты детерминации для модели доза—эффект близки к единице; это говорит о том, что модель адекватно описывает процесс вымирания когорт.

Сравнение накопленных частот по критерию Колмогорова—Смирнова (*рис. 3*) показало, что коэффициент детерминации модели доза—эффект статистически значимо превышает таковой для модели Гомпертца. Таким образом, модель доза—эффект выглядит предпочтительной при анализе кривых смертности.

В изученных нами кривых выживания *Drosopila melanogaster* МеПЖ колебалась в пределах 22—71 сут, а ОМПЖ — в пределах 73—133 сут.

Проведенный регрессионный анализ показал отсутствие значимой связи ($p>0,05$) между параметрами МеПЖ и НКВ в модели доза—эффект.

Анализ корреляционных связей между параметрами, характеризующими вымирание когорт дрозофилы (*табл. 5*), помимо корреляции G–R_0, которая следует из корреляции Стреллера—Милдвана, выявил слабую корреляцию МеПЖ—R_0. Таким образом, можно полагать, что две разные модели смертности характеризуют процесс вымирания когорт с разных сторон, и эти модели связаны через параметр «стартовая интенсивность смертности».

Таким образом, анализ кривой выживания с помощью модели доза—эффект позволяет характеризовать процесс вымирания когорт двумя независимыми параметрами, что, в свою очередь, увеличивает мощность анализа.

Предлагаемый метод анализа был применен нами для оценки влияния синтетических пептидных препаратов на выживаемость *Drosophila melanogaster*. При исследовании влияния препаратов на параметры кривой выживания в модели доза—эффект были получены следующие результаты.

Таблица 5

Коэффициенты корреляции параметров смертности в разных моделях

Показатель	МеПЖ	НКВ	R_0	G
МеПЖ	1	0,0577	**–0,389**	0,193
НКВ	–	1	–0,251	0,163
R_0	–	–	1	**–0,657**
G	–	–	–	1

Примечание. Жирным шрифтом выделены значимые ($p<0,01$) коэффициенты корреляции

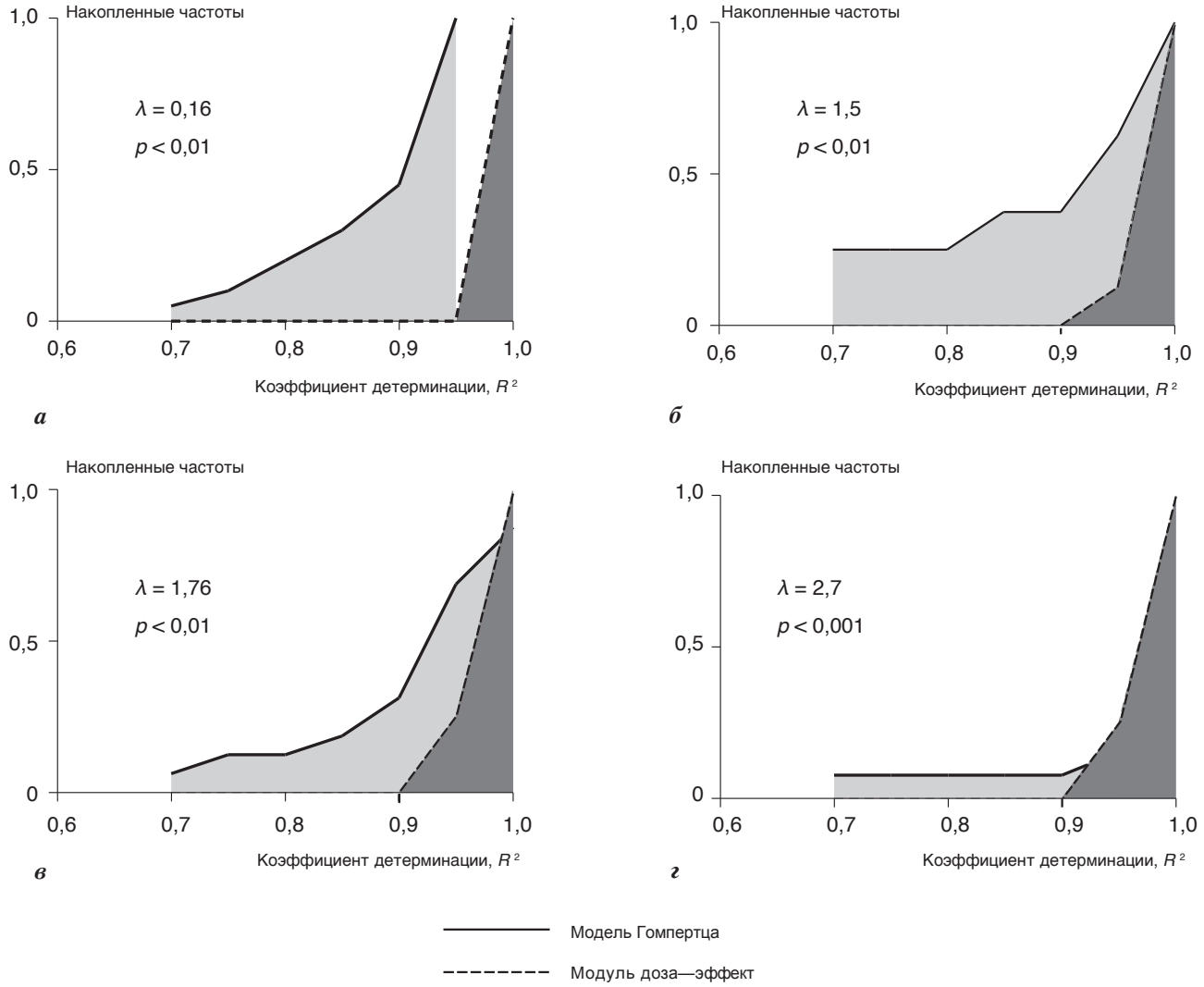


Рис. 3. Графики накопленных частот коэффициентов детерминации для моделей Гомпертца и доза—эффект: а — комплекс линий Canton S, 66, 155, 398 и их гибридов; б — линии ВЭС, Лерик и их гибриды; в — изогенные линии 1–8; г — изогенные линии A–H

У самок линии *BA*⁻ все изученные синтетические пептиды увеличивают МеПЖ от 40 до 55 % (*табл. 6*). Снижение НКВ на 20 % наблюдали только при включении в диету Простамакса и Эпиталамина. Включение в диету этих препаратов привело к увеличению ОМПЖ на 17 %. У самцов линии *BA*⁻ зафиксировано увеличение МеПЖ от 37 до 48 % под воздействием Вилона, Ливагена, Простамакса и Эпиталона.

НКВ самцов этой линии уменьшается под воздействием Кортагена и Простамакса и увеличивается при действии Ливагена. ОМПЖ увеличивается при воздействии Кортагена и Простамакса.

В линии HA⁻ зафиксировано увеличение МеПЖ самок при действии Вилона, Ливагена, Простамакса, Эпиталона и Эпиталамина (*табл. 7*). Три препарата — Вилон, Простамакс и Эпиталамин — увеличивают НКВ. Кортаген приводит к снижению ОМПЖ.

У самцов этой линии увеличение МеПЖ наблюдали при воздействии Кортагена, Простамакса и Эпиталамина. Увеличение НКВ зафиксировано при воздействии Кортагена, Ливагена, Простамакса и Эпиталамина. Вилон приводит к снижению ОМПЖ.

У самок линии *HA*⁺ в пяти опытных вариантах из шести воздействие пептидными препаратами привело к снижению МеПЖ (*табл. 8*), в четырех случаях из шести увеличился НКВ. В четырех случаях зафиксировано снижение ОМПЖ.

У самцов этой линии МеПЖ увеличивается под воздействием Вилона и Кортагена. Снижение НКВ зафиксировано только при воздействии Вилона, увеличение ОМПЖ произошло при действии Вилона и Ливагена.

Таблица 6

Параметры кривых выживания линии ВА⁻ в разных вариантах опыта

Вариант воздействия	Самки				Самцы			
	МеПЖ, сут	НКВ, (сут$^{-1}$)•10^2	ОМПЖ, сут	X/Y пар	МеПЖ, сут	НКВ, (сут$^{-1}$)•10^2	ОМПЖ, сут	*X/Y* пар
Контрольная группа	26,3±0,63	–0,044±0,0026	94,7±2,43	26	20,8±0,75	–0,041±0,0029	90,9±2,60	21
Вилон	39,0±0,78$^{1*)}$	–0,037±0,0021	99,7±2,77	24	30,9±0,64$^{1*)}$	–0,039±0,0020	92,5±2,74	24
Кортаген	38,6±0,69$^{1*)}$	–0,037±0,0019	104,9±3,23	22	20,4±1,13	–0,027±0,0020$^{1*)}$	112,9±5,43$^{1*)}$	23
Ливаген	36,8±0,62$^{1*)}$	–0,040±0,0020	96,6±2,66	25	23,6±0,35$^{1*)}$	–0,063±0,0030$^{1*)}$	79,80±2,85	21
Простамакс	40,8±0,72$^{1*)}$	–0,035±0,0017$^{2*)}$	111,3±3,09$^{1*)}$	24	28,4±0,62$^{1*)}$	–0,033±0,0015$^{2*)}$	105,1±2,68$^{2*)}$	26
Эпиталон	38,5±0,48$^{1*)}$	–0,039±0,0015	100,8±2,30	24	30,8±0,70$^{1*)}$	–0,040±0,0023	96,8±2,92	24
Эпиталамин	39,1±0,51$^{1*)}$	–0,035±0,0013$^{2*)}$	110,0±2,84$^{1*)}$	26	22,9±0,59	–0,041±0,0022	90,7±2,89	21

Таблица 7

Параметры кривых выживания линии НА⁻ в разных вариантах опыта

Вариант воздействия	Самки				Самцы			
	МеПЖ, сут	НКВ, (сут$^{-1}$)•10^2	ОМПЖ, сут	*X/Y* пар	МеПЖ, сут	НКВ, (сут$^{-1}$)•10^2	ОМПЖ, сут	*X/Y* пар
Контрольная группа	19,3±0,46	–0,054±0,0029	68,8±2,19	21	20,5±1,68	–0,044±0,0089	63,1±11,9	13
Вилон	21,1±0,45$^{2*)}$	–0,065±0,0040	56,5±1,57	19	23,3±1,26	–0,071±0,0135	44,6±4,30$^{1*)}$	15
Кортаген	19,7±0,44	–0,070±0,0045$^{2*)}$	51,7±2,81$^{2*)}$	15	28,0±0,45$^{1*)}$	–0,187±0,0303$^{1*)}$	51,7±2,83	19
Ливаген	24,9±0,71$^{1*)}$	–0,066±0,0063	59,1±1,96	21	25,0±0,63	–0,110±0,0157$^{1*)}$	50,4±2,88	15
Простамакс	26,8±0,66$^{1*)}$	–0,086±0,0097$^{1*)}$	65,0±2,65	21	27,2±0,61$^{2*)}$	–0,166±0,0336$^{1*)}$	56,1±5,68	15
Эпиталон	23,2±0,72$^{1*)}$	–0,069±0,0071	56,9±2,31	19	25,9±1,05	–0,097±0,0207	52,5±5,39	15
Эпиталамин	27,2±0,45$^{1*)}$	–0,070±0,0045$^{1*)}$	67,7±2,08	21	27,2±0,49$^{1*)}$	–0,194±0,0365$^{1*)}$	50,8±4,57	15

Таблица 8

Параметры кривых выживания линии НА+ в разных вариантах опыта

Вариант воздействия	Самки				Самцы			
	МеПЖ, сут	НКВ, (сут$^{-1}$)•10^2	ОМПЖ, сут	*X/Y* пар	МеПЖ, сут	НКВ, (сут$^{-1}$)•10^2	ОМПЖ, сут	*X/Y* пар
Контрольная группа	28,2±0,68	–0,044±0,0027	103,0±3,94	24	17,7±1,12	–0,042±0,0048	108,1±5,31	27
Вилон	28,6±0,71	–0,038±0,0022	102,1±3,99	24	25,0±1,32$^{1*)}$	–0,025±0,0021$^{2*)}$	145,8±7,50$^{1*)}$	26
Кортаген	26,0±0,40$^{2*)}$	–0,073±0,0042$^{1*)}$	80,7±2,10$^{1*)}$	22	24,2±1,33$^{1*)}$	–0,032±0,0031	115,1±6,17	26
Ливаген	25,8±0,50$^{2*)}$	–0,064±0,0040$^{1*)}$	88,1±4,60	21	21,7±1,62	–0,028±0,0032	131,3±8,48$^{2*)}$	25
Простамакс	21,1±0,32$^{1*)}$	–0,081±0,0042$^{1*)}$	65,0±2,73$^{1*)}$	18	19,3±0,96	–0,042±0,0039	100,8±4,00	26
Эпиталон	21,6±0,59$^{1*)}$	–0,058±0,0041	78,4±2,29$^{2*)}$	21	17,2±0,92	–0,048±0,0049	93,1±5,42	24
Эпиталамин	16,9±0,36$^{1*)}$	–0,076±0,0045$^{1*)}$	76,9±2,94$^{1*)}$	22	17,1±0,63	–0,049±0,0035	81,9±1,93$^{1*)}$	21

Примечание. В табл. 6–8: $^{1*)}$ $p<0{,}001$; $^{2*)}$ $p<0{,}01$

В *табл. 9* мы попытались отнести изученные препараты к одному из трех типов геропротекторов по классификации N. M. Emanuel [2]. Согласно этой классификации, шифр геропротектора первого типа должен выглядеть как +/0/+ (увеличение средней и максимальной продолжительности жизни при неизменном НКВ). Такой шифр встречается один раз при воздействии Кортагена на самцов линии HA^+. Шифр геропротектора второго типа должен выглядеть как $+/^-/+$ (увеличение средней и максимальной продолжительности жизни и уменьшение НКВ). Такой шифр встречается четыре раза. Геропротектором второго типа проявляет себя Простамакс при воздействии на самок и самцов линии BA^-; Эпиталамин — при воздействии на самок линии BA^-; Вилон — при воздействии на самцов линии HA^+. Шифр геропротектора третьего типа должен выглядеть как +/+/0 (увеличение средней продолжительности жизни при неизменной максимальной продолжительности жизни и увеличении НКВ). Геропротектором третьего типа проявляют себя: Ливаген — при воздействии на самцов линии BA^-, Кортаген — при воздействии на самцов линии HA^-, Простамакс — при воздействии на самок и самцов линии HA^-, Эпиталамин — при воздействии на самок и самцов линии HA^-.

Таблица 9

Геропротекторное действие изученных препаратов по МеПЖ/НКВ/ОМПЖ

Препарат	Линии					
	BA^-		HA^-		HA^+	
	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы
Вилон	+/0/0	+/0/0	+/0/0	0/0/–	0/0/0	+/–/+
Кортаген	+/0/0	+/0/0	0/+/–	+/+/0	–/+/–	+/0/+
Ливаген	+/0/0	+/+/0	+/0/0	0/+/0	–/+/0	0/0/+
Простамакс	+/–/+	+/–/+	+/+/0	+/+/0	–/+/–	0/0/0
Эпиталон	+/0/0	+/0/0	+/0/0	0/0/0	–/0/–	0/0/0
Эпиталамин	+/–/+	0/0/0	+/+/0	+/+/0	–/+/–	0/0/–

Примечание. (+) достоверное увеличение по сравнению с контрольными группами; (⁻) достоверное снижение по сравнению с контрольными группами; (0) отсутствие эффекта

Заключение

Вне рамок данной классификации остается целый ряд ситуаций, например +/0/0 — увеличение только медианной продолжительности жизни. Таких случаев в таблице насчитывается десять. Мы предлагаем называть такие геропротекторы слабыми. Геропротекторы, увеличивающие медианную продолжительность жизни, снижающие наклон кривой выживания, но не увеличивающие ожидаемую максимальную продолжительность жизни, предлагаем называть умеренными. Геропротекторы, увеличивающие медианную продолжительность жизни, снижающие наклон кривой выживания и увеличивающие ожидаемую максимальную продолжительность жизни, предлагаем называть сильными.

Литература

1. *Гаврилов Л. А., Гаврилова Н. С.* Биология продолжительности жизни. М.: Наука, 1991.
2. *Emanuel N. M., Obukhova L. K.* Types of experimental delay in aging pattern // Exp. geront. 1978. Vol. 13. № 1–2. P. 25–29.
3. *Gompertz B.* On the nature of the function expressive of the law of human mortality and on a new model of determining life contingencies // Philos. Trans. R. Soc. Lond. A. 1825. Vol. 115. P. 513–585.
4. *Juckett D. A., Rosenberg B.* Comparison of the Gompertz and Weibul functions as descriptors for human mortality distributions and their intersections // Mech. Aging Dev. 1993. Vol. 69. № 1–2. P. 1–31.
5. *Makeham W. M.* On the law of mortality and the construction of annuity tables // J. Inst. Actuaries. 1860. Vol. 8. P. 301–310.
6. *Riggs J. E.* The gompertz function: distinguishing mathematical from biological limitations // Mech. Aging. Dev. 1993.Vol. 69. № 1–2. P. 33–36.
7. *Vaupel J. W., Johnson T. E., Lithgow G. J.* Rates of mortality in populations of Caenorhabditis elegans // Science. 1994. Vol. 263. № 5147. P. 668–671.
8. *Wilson D. L.* A comparison of methods for estimating mortality parameters from survival data // Mech. Aging Dev. 1993. Vol. 66. № 3. P. 269–281.

Adv. geront. 2011. Vol. 24. № 4. P. 563–569

S. V. Mylnikov

TOWARDS THE ESTIMATION OF SURVIVAL CURVES PARAMETERS AND GEROPROTECTORS CLASSIFICATION

Saint-Petersburg State University, 7/9 Universitetskaya nab., St.-Petersburg 199034; e-mail: sus_scrofa@inbox.ru

The following parameters are proposed to estimate in survival curves analysis: Median Life Span, Hill slope, Expected Maximal Life Span. Those estimates enable to classify geroprotectors as weak, moderate and strong.

Key words: *survival curves, geroprotector*

© Н. А. Журавлёва, 2011
УДК 576.3:612.65

Успехи геронтол. 2011. Т. 24. № 4. С. 570–586

Н. А. Журавлёва

КЛЕТКА КАК ЦЕЛОСТНАЯ ВОДОЗАВИСИМАЯ СИСТЕМА В ОНТОГЕНЕЗЕ (физико-химический механизм ее старения и смерти)

Сибирский институт физиологии и биохимии растений СО РАН, 664033 Иркутск, Иркутск-33, ул. Лермонтова, 132, а/я 317;
e-mail: adm@sifibr.irk.ru

Предложена модель растительной клетки как целостной физической и физико-химической водозависимой системы в максимальной степени структурной сложности и во всей полноте функций. В рамках этой модели может быть проанализирована любая более просто устроенная клетка в любой степени ее редукции, в том числе и животная. В модели обосновывается приоритет в установлении внутреннего и функционального (тургорного) давлений клетки высокомолекулярного компонента ее цитоплазматического раствора по цепочке: геном→белок (качество и количество)→функциональное (тургорное) давление→внутреннее давление клетки→ обводненность клетки. Внутреннее и функциональное давления, постепенно снижаясь, приводят клетку к летальному исходу.

Ключевые слова: целостность клетки, моделирование, водообмен, баланс сил и давлений, старение и смерть клетки

Никто не отыщет природу вещи в самой вещи,
изыскание должно быть расширено до общего.

Ф. Бэкон

Механизм изменений клетки в онтогенезе является одной из самых животрепещущих проблем биологии, решение которой теснейшим образом связано с естественным желанием человека продлить свою жизнь как биологического вида при сохранении ее качества. Существует множество гипотез (теоретических моделей) этого явления, но наиболее перспективные из них — это модели, связанные с изменением в онтогенезе генетического аппарата клетки и ее белкового статуса. Однако оставаясь частными, эти модели не позволяют составить общей картины этого явления, и их существование [2, с. 49] *«не привело к прорыву в теоретическом осмыслении проблемы происхождения и механизмов старения»*. Именно чувство неудовлетворенности, вызванное отсутствием такой концепции, заставляет биологов искать подходы [22, с. 1724], *«которые сделают наши исследования более осмысленными и продуктивными»* и которые *«могут стать неотъемлемой частью биологии раньше, чем многие экспериментаторы полагают»*. Они призывают вспомнить, что такой подход как обобщение ранее подспудно развивающихся идей был связан с использованием принципов Общей теории систем для объяснения сложной организации живых организмов [34, с. 710], но главное — с появлением концепции о них как *о* **физических системах**. Однако реализация такого подхода связана не только с расширением фактической базы данных, характеризующей разные уровни клеточной интеграции как животного, так и растительного организмов: **клетка**→*ткань*→*орган*→*особь*, но и с решением *методологических задач*, связанных с поиском **принципов появления этих уровней в процессе онтогенетического развития организмов обоих царств**, что и приводит их к летальному исходу.

Первым звеном и элементарной структурно-функциональной единицей такой интеграционной цепочки является клетка, изучение которой в силу ее информационной непрозрачности возможно только посредством **метода физического моделирования** и затем создания на основе ее физических моделей уже развернутых физико-химических моделей клетки. Заметим, однако, что существует весьма распространенное мнение, что создание физической модели целостной клетки для понимания причин ее функционирования не является обязательным и что информационные технологии и математика [25, с. 174] *«помогут биологу»* в решении этих проблем. Однако опыт создания электронных моделей живой клетки показывает [10, с. 34], что они не дают ее адекватного описания либо из-за *«недостаточности данных, используемых для построения моделей даже в хорошо изученных*

системах», либо эти данные [10, с. 35] «*не вполне согласуются с множественными биологическими наблюдениями*», поскольку «*численные значения соответствующих параметров тоже редко бывают известны*». Можно предположить, что нехватка экспериментальных данных, необходимых для создания таких моделей, из-за сложности их получения еще долго будет поддерживать эту ситуацию. Выход из нее возможен, если прислушаться к мнению, например, физика А. Абрагама (теоретика и экспериментатора, первого лауреата премии М. Планка) [1, с. 366]: «*безусловно, на конечном этапе теория выражается математически, но иногда (не всегда, конечно)* ***это вспомогательный процесс, после того как идея была сформулирована обыкновенным языком***», что в нашем случае и означает предварительное создание более или менее реальной физической модели клетки как целостной системы.

Полностью согласны с мнением Е. Д. Свердлова [34, с. 716], что «*если мы поймем принципы функционирования клетки* ***как целостной системы, частью которой является геном****, то перед нами откроется путь к пониманию функционирования живых систем во всем их разнообразии*», в том числе и интересующий нас механизм старения клетки. Предварительно перечислим те положения, которые не были учтены при создании известных ее моделей.

1. Все молекулярно-генетические модели старения были разработаны при изучении клеток только животного происхождения и проверены на животных организмах разной таксономической принадлежности. Тогда как растительная клетка является более полной и в структурном, и в функциональном отношении, а значит и более информативной, чем животная [4], что становится особенно важным, если такую «полноформатную» клетку анализировать **как целостную систему**.

2. Любая клетка (животная и растительная) — это **ресурсозависимая система, неразрывно связанная со средой своего обитания потоками жизнеобеспечения**. Среди них основным веществом *по массе* и самым полифункциональным является *вода*. Любой организм в первую очередь реагирует на ее недопоступление (появление жажды — у животного и потеря тургора — у растительного). Однако роль воды очень слабо, практически никак не оценивается при создании таких моделей.

3. Наконец, главное. Все известные модели старения — это результат экспериментально-аналитического решения проблемы — «редукционизма», в основе которого [46, с. 8] лежит «*принцип, основанный на убеждении, что путь к познанию сложного лежит через расчленение этого сложного на все более и более простые составные части и изучение их природы и свойств ... для получения знания о свойствах исходного целого*». Но какое бы количество таких частных моделей ни было создано, составленный из них «конгломерат» никогда не достигнет цели и не даст полной картины этого явления. Все чаще возникает естественный вопрос: «*Биологический редукционизм уходит? Что дальше?*» [34, с. 708], «*вызванный пониманием того, что существующие методы исследования сложных систем* (к каковым относится и клетка) *абсолютно неадекватны*». Эти же вопросы в разных формулировках встают при изучении растительной клетки и организма, констатируя, что [26, с. 61] «*мы только приближаемся к пониманию всей сложности этого уровня организации*».

Альтернативой редукционизму является интегратизм («органицизм»), в рамках которого клетка рассматривается как целостная саморазвивающаяся система, неразрывно связанная со средой своего обитания ресурсными потоками, причина необратимых онтогенетических изменений и смерти которой лежит в ней самой. Однако такие задачи решаются уже в рамках методологии целостности, системного подхода, а также теории саморазвивающихся систем применительно к биологии. Наиболее широко эти вопросы обсуждались философски настроенными биологами в 60—70-х гг. прошлого века, вероятно, под свежим впечатлением «Кибернетики» [9], Общей теории систем [5], «Синергетики» [44], рассуждений К. Х. Уоддингтона [39] о путях развития теоретической и молекулярной биологии и многих других. Но эта волна быстро ушла в песок, обойдя стороной основную массу биологов, так и не став их **рабочим методом**, оставшись, однако, во многих исследованиях в виде призывов и красивых деклараций.

Успех экспериментально-аналитического направления в биологии очевиден [46, с. 9] и «*в настоящее время не нуждается в какой-либо защите или доказательствах*». Он зависит только от наличия экспериментальной базы и исследовательских сил. Тогда как успех интегративного направления зависит еще и оттого, будут ли результаты, полученные на экспериментальном пути исследования клетки, рассмотрены в свете законов и концепций **естественных** и **междисциплинарных наук** *и* **проинтегрированы на соответствующей мето-**

дологической основе. Л. фон Берталанфи [цит. по 46, с. 9] в полушутливой форме, но очень точно определил сущность этого подхода: «*зная все о том, что такое один, и зная, что один и один составляет два, мы еще не знаем всего о том, что такое два, ибо тут добавляется еще какое-то „И", и* ***надо знать, что этот элемент „И" вносит с собою***». Таким «*И*» при целостном подходе к исследованию клетки и связанных с ней биологических явлений является его методологическая основа, сотканная из разных физических законов и соответствующих философских концепций. Задача этого направления и состоит в том, чтобы понять **пока еще не раскрытый** принцип существования **целостной системы «СРЕДА↔КЛЕТКА»**; в расшифровке: «***СРЕДА*** (*комплекс ресурсов*) ↔ ***КЛЕТКА*** (**геном→продукционный процесс→морфогенез**)», а также понять принцип саморазвития этого комплекса и в *онтогенезе клетки*, и в *филогенезе* растительной и животной биомассы на разных уровнях интеграции клеток (*клетка→ткань→орган→особь*) и во всем ее таксономическом разнообразии (*семейство→род→**ВИД***). Только решение этой многоплановой проблемы **в норме** позволит подойти к решению прикладных задач, связанных с появлением разных **патологий** клетки, которые могут возникнуть на любом этапе ее онтогенеза, на любом уровне ее интеграции и у любого организма. Но глубокая и все более усиливающаяся дезинтеграция естественных и биологических наук, каждая из которых развивается как самодостаточная дисциплина, служит серьезным препятствием при использовании интегративного подхода для изучения ключевых биологических явлений, в том числе и проблемы онтогенеза и смерти клетки как целостной системы.

Создание физической и физико-химической моделей клетки как способ ее познания. Различие в строении растительной и животной клеток и их оценка как осмотических систем

В основу построения физической и физико-химической моделей клетки положено представление о ней как о системе водных *растворов* разного качества, объема и назначения, которые окружены *мембранами*. Эти мембраны придают растворам структурную определенность, обеспечивая их связь непрерывными потоками фазы растворителя — воды, а также связь с водой *средового раствора*, в который погружена вся эта система. Задача создания таких моделей состоит в том, чтобы объяснить **механизм ВОЗНИКНОВЕНИЯ потока воды** *среда↔клетка* и **внутренних ее потоков** между компартментами клетки, а также **механизм ЗАПРЕТА на появление тех же потоков** [17], что и приводит к тем следствиям, которые мы наблюдаем. Клетка в рамках таких моделей рассматривается в свете основных законов механики, законов давления в жидкостях и газах, теории физического моделирования, а также в свете осмотической теории, на что, однако, в *связи с разными возможностями применения этой теории для изучения водообмена растительной и животной клеток путем создания их осмотических моделей*, стоит обратить особое внимание, поскольку эти возможности связаны с различиями в строении этих клеток, которые в свое время не были приняты во внимание.

Это наличие у растительной клетки ***клеточной стенки*** и отсутствие таковой у животной и разное устройство их ***вакуолярных систем***. Если в животной клетке эта система представлена множеством мелких пузырьков, заполненных раствором, — *везикул* (мелких вакуолей) [45], то в растительной клетке **по мере ее старения** происходит постепенное слияние этих пузырьков в единую ***центральную вакуоль***, которая к концу онтогенеза клетки может занимать до 90 % ее внутреннего пространства (см. рис. 1, в). Благодаря именно этому обстоятельству, **вакуолизированную растительную клетку** (только зрелую или старую) стали рассматривать как **осмотическую ячейку** — рабочий элемент физического прибора (осмометра), предназначенного для измерения осмотического давления раствора *in vitro*. По сути, это был первый случай применения в биологии метода физического моделирования, в рамках которого растительная клетка стала рассматриваться как физическая, в частности осмотическая, система, и все особенности поведения осмотического (диффузионного) потока воды *среда↔клетка* и механизм появления ее напряженного состояния (тургора) стали рассматриваться только с точки зрения этой теории.

Но исторически сложилось так, что основные выводы о водообмене растительной клетки как осмотической системы ***без какого-либо обоснования*** были перенесены на животную клетку, структура которой как раз ***из-за отсутствия в ней центральной вакуоли как аналога осмотической ячейки осмометра не позволяла этого сделать в принципе***. Однако этот ключевой момент в соответствующих разделах и «Сравнительной физиологии живот-

ных» [38], и «Физиологии человека» [40] является «фигурой умолчания», что не позволяет подойти к изучению водообмена животной клетки с этих же позиций. В результате, два тесно связанных между собой явления — генетическая регуляция метаболических процессов старения организма, изученная, в основном, на животных клетках, и водообмен клетки, более полно изученный на ее растительном варианте, — оказались между собой теоретически не состыкованными. Объединить эти два явления для получения единой картины старения клетки как таковой можно путем поэтапного построения сначала физической, а затем физико-химической модели ***водозависимой растительной клетки***. Тогда более просто устроенная и функционально ограниченная, но тоже ***водозависимая животная клетка***, в которой нет блока новообразования органического вещества (хлоропластов), отсутствует клеточная стенка и центральная вакуоль, может быть рассмотрена в рамках моделей растительной клетки как ее редуцированный вариант. При таком подходе реализуется более эффективный, дедуктивный путь познания клетки — «от общего к частному», или, другими словами, «от более сложного к более простому».

Возникновение рабочего (функционального, тургорного) давления клетки — физическая проблема, требующая специального анализа

> Жизнь клетки — в ее нерасчленимом веществе. Чем дальше вы расчленяете эти живые комплексы, тем дальше вы уходите от биологии, и, в конце концов, нам остаются только величественные, вечные и всеобъемлющие физические законы неживой природы.
>
> *Селье Г. На уровне целого организма*
> [35, с. 10]

Первый внешний признак водной недостаточности состоит в потере тургора клетки и, соответственно, тканей. Этот феномен малозаметен у животного организма, но очень ярко проявляется у растительного. Это всем известная потеря напряженности тканей **листа как основного ассимиляционно-транспирационного органа наземных растений**, что и сделало тургор предметом особого внимания именно физиологов растений (отечественных и зарубежных). Поэтому в дальнейшем нашем анализе будем опираться на фитофизиологическую литературу. Гидравлическая природа тургора — давления напряжения клетки ($P_{тург.}$) — не вызывает сомнения. Считается, что о причинах его появления известно если не все, то вполне достаточно, чтобы при обсуждении связанных с ним физиологических явлений отдельно не касаться этого вопроса. Это обстоятельство породило множество предположительных и даже противоречивых суждений о его природе и таких же предположительных представлений о механизме связанных с ним физиологических процессов [13, 21, 23, 24, 28, 29, 31, 37]. Размах мнений о существе тургорного давления практически не позволяет составить четкого представления о нем как о предмете анализа: какие элементы клетки участвуют в его создании, за счет каких сил оно возникает и на что направлен их вектор.

На этом этапе анализа проигнорируем структурную неоднородность содержимого клетки и будем рассматривать его как единое целое и именовать **«клеточным раствором»**, или «**клеткой»**, а поверхность, окружающую такой раствор, которая в растительной клетке состоит из двух элементов — *клеточной стенки* и *плазмалеммы*, просто «*стенкой*». Неопределенность термина «*тургорное давление*» заставляет более четко определить предмет нашего анализа, опираясь на базовые представления механики [12, 27]: это третий закон Ньютона *о* ***равенстве сил***, которые развивают действующие навстречу друг другу тела 1 и 2 ($F_1=-F_2$); представление о ***давлении*** как о **силе**, действующей перпендикулярно **на единицу площади поверхности** ($P=F/S$); представление *о* ***напряжении*** как об ответной нормированной силе, которая, согласно закону Гука, возникает в этой поверхности ($F/S_{сеч.стенки}$) и ведет к ее линейной *деформации* ($\Delta l/l$) в двух направлениях, а значит, и к деформации ее площади ($\Delta S/S_{ст.}$); наконец, ***о модуле упругости тела — E (модуле Юнга)***, который связывает напряжение этой поверхности и ее деформацию как $E=(F/S)/(\Delta S/S_{ст.})$.

В *клетке* (*клеточном растворе*) в каждый момент ее онтогенеза существует сила ($F_{кл.}$), пропорциональная ее массе ($m_{кл.}$), которая, воздействуя на окружающую ее *стенку* определенной площади ($S_{ст.}$), оказывает на ее внутреннюю поверхность *давление*, равное $P_{кл.\to ст.}=F_{кл.}/S_{ст.}$. Но и *стенка* в ответ на воздействие этой силы благодаря своей упругости развивает равную ей встречную силу ($F_{ст.\to кл.}$), которая нормируется посредством изменения площади стенки $(S\pm\Delta S)_{ст.}$, что и ведет к ее **деформации** ($\Delta S/S_{ст.}$). Деформируясь, *стенка* оказывает на клеточный раствор *противодавление*, величина которого определяется **модулем ее упругости** ($E=$*напряжение*/*деформация*).

Генетически детерминированный молекулярный состав клеточной стенки, основой которой являются цепочки различных полисахаридов, определяет основные физические свойства стенки — *эластичность*, *упругость* и *прочность на разрыв*, а значит, ***предел увеличения ее площади*** $(S+\Delta S)_{ст.}$. Эти физические свойства стенки и определяют ***максимальный объем клетки*** $(V+\Delta V)_{кл.}$, которого она может достичь в тот или иной момент онтогенеза, оставаясь при этом целостной системой.

Баланс встречных давлений, возникающих на границе *клеточный раствор—стенка*, который для краткости запишем как $P_{кл.} \leftrightarrow P_{ст.}$, а в разностном выражении как $\pm(P_{кл.}-P_{ст.})$, и составит величину **функционального (тургорного) давления клетки** $\pm P_{функц.(тург.)}$, которое держит клетку в той или иной степени напряженности, являясь, по сути, ее *рабочим давлением*. В разные сроки онтогенеза клетки (или при разном уровне ее водообеспечения) разность этих давлений может быть **положительной** (если $P_{кл.}>P_{ст.}$), **нулевой** (если $P_{кл.}=P_{ст.}$) или **отрицательной** (если $P_{кл.}<P_{ст.}$). Нарушение баланса этих давлений в ту или иную сторону ведет к изменениям площади стенки $(S\pm\Delta S)_{ст.}$ и соответственному изменению объема клетки $(V\pm\Delta V)_{кл.}$, а значит, и к изменению **внутреннего давления** клетки $(P_{вн.})$, которое, являясь термодинамическим эквивалентом механического давления клеточного раствора на стенку $(P_{кл.}=F_{кл.}/S_{ст.})$, и определяет направление потока воды системе: ***среда—(стенка+плазмалемма)—клетка***.

Мощность этого потока также зависит от **баланса скоростей двух встречных потоков воды**: $U_{клетка\to среда} \Leftrightarrow U_{среда\to клетка}$, который определяет массу воды, поступающую или выходящую из клетки $(\pm\Delta m_{воды})_{кл.}$, а значит, соответственное увеличение или снижение в ней *силы* раствора $(\pm F_{кл.})$, его давления на *стенку*, ответного давления *стенки* и, в конечном итоге, — изменение **функционального (тургорного) давления клетки**, определяющего существование клетки как водопоглощающей или водовыделяющей целостной системы.

Так, при достижении клеткой максимального положительного баланса этих давлений, когда $P_{кл.}-P_{ст.}>>0$, то есть при $P_{вн.}=max$, $U_{клетка\to среда}$ станет выше, чем $U_{среда\to клетка}$, что вызовет ***отток из клетки какой-то массы воды*** $(-\Delta m_{вода})$ и соответственное **уменьшение ее объема** $(V-\Delta V)_{кл.}$. При максимальном отрицательном балансе давлений, когда $P_{кл.}-P_{ст.}<<0$, то есть при $P_{вн.}=min$, скорость поступления воды в клетку станет превышать скорость ее оттока, что вызовет ***поступление в клетку воды***: $(+\Delta m_{вода})$, а значит, и соответствующее увеличение ее объема $(V+\Delta V)_{кл.}$. **Нулевой тургорный баланс** $P_{кл.}-P_{ст.}=0$ приведет к установлению в клетке $P_{вн.}=opt$, что, в свою очередь, приведет к **выравниванию скоростей водных потоков**: $U_{клетка\to среда}=U_{среда\to клетка}$, а значит, ***равенству масс*** поступающей в клетку воды $(+\Delta m_{вода})$ и воды, истекающей из нее $(-\Delta m_{вода})$, что внешне будет выглядеть как «**замирание» водного потока среда↔клетка**, которое и обеспечивает **стабилизацию ее объема**. Таким образом, когда $P_{функц.(тург.)}=(P_{кл.}-P_{ст.})=0$, причем при любых, даже очень высоких значениях $P_{кл.}$ и $P_{ст.}$, что обеспечивается равными и максимально высокими скоростями встречных водных потоков *среда↔клетка*, будет *соответствовать* состоянию **«напряженного» покоя клетки** и оптимальному $P_{вн.}$ клетки. Покой **«ненапряженный»**, когда уже сами составляющие такого баланса давлений клетки вследствие исчезновения самих водных потоков становятся равными нулю $P_{кл.}=P_{ст.}=0$, то есть когда $U_{клетка\to среда}=U_{среда\to клетка}=0$ и $P_{вн.}=0$, **означает смерть клетки**. Такова принципиальная схема клетки как механико-динамической водозависимой системы, целостность которой и способность к функционированию поддерживается балансом встречных потоков воды «*среда↔клетка*», соответственным балансом ее функционального (тургорного) рабочего давления $P_{функц.(тург.)}=\pm(P_{кл.}-P_{ст.})$, которое возникает на границе *клеточный раствор—стенка*, и адекватной оптимизацией ее внутреннего давления $P_{вн.}$.

Физическое моделирование — единственная возможность решения водной проблемы клетки как целостной физико-химической системы

С точки зрения теории познания, растительная клетка — это система компартментированных растворов — *черный ящик*, где любой процесс — химический (*фотосинтез*, *синтез↔гидролиз*), физико-химический (*гидратация↔дегидратация*) или диффузионный, физический (*прямой и обратный осмос*) — усиливает или ослабляет проходящий через клетку водный поток, создавая при этом ту или иную степень ее напряженности и $P_{вн.}$ ее растворов. Ясно, что поиск причин такого **многофакторно детерминируемого явления**, как появление функциональных давлений клетки, когда сами «факторы» и вклад каждого из них в их установление не явны, возможен только с помощью метода физическо-

го моделирования [3]. Этот метод заключается в сравнении биологического объекта с физическим, законы поведения потоков воды и ее использования в котором полностью или частично уже известны. В основе этого метода [41, с. 426] «*лежит* ***теорема подобия*** *и анализ размерностей. Необходимым условием моделирования является* ***геометрическое подобие*** *(подобие формы)* ***и физическое подобие модели и натуры***». При этом степень их *подобия* задается ***принятием соответствующих допущений***, которые, однако, являются **не более чем договоренностями**. Но именно эти допущения жестко формулируют мысль, определяя весь ход построенного на них логического анализа. **Их обоснование и является доказательством теоретической модели исследуемого явления** [11].

Наиболее полное описание допущений современной осмотической модели растительной клетки привел Р. Слейчер [36, с. 151]: «*... для облегчения задачи был введен ряд* ***упрощающих допущений****. Наиболее важные из них основываются на представлении о «типичной» растительной клетке как об идеальном осмометре, состоящем из* ***эластичной клеточной стенки (толщиной которой можно пренебречь), единственной «мембраны»****, обладающей избирательной проницаемостью (под «мембраной» подразумевается цитоплазма с плазмалеммой и тонопластом, причем* ***толщиной ее тоже пренебрегают****), и, наконец,* ***вакуоли****, содержащей водный раствор, поведение которого соответствует уравнениям идеального газа ...* ***Такое упрощение не является чрезмерным***».

В рамках такой модели существуют частично сходные описания появления тургорного давления клетки, которое обычно называют осмотическим и гидростатическим. Одно из этих описаний чаще всего используют как хрестоматийное [23, с. 273]: «*Благодаря* ***осмотическому*** *потоку воды* ***в вакуоль*** *там возникает* ***гидростатическое давление****, называемое* ***тургорным давлением Р****. Это давление прижимает* ***цитоплазму к клеточной стенке*** *и эластически* ***растягивает*** *ее*». Однако принятая более 150 лет назад аналогия «*растительная клетка—осмометр*», которая лежит в основе этих представлений, никогда не подвергалась анализу на правомерность, ни просто сомнению и никогда не имела альтернатив. Но вопрос состоит в том, *допустима ли такая степень упрощения реального образа растительной клетки*, чтобы созданное на его основе представление о механизме появления ее тургорного давления, которое идентифицируется как гидростатическое, считать верным. А значит, считать верными и решения всех тех многообразных задач, которые связаны с вопросами водообмена клетки?

Единственное допущение осмотической модели растительной клетки, которое может быть принято без дополнительных условий, — это положение об аналогии вакуолярного раствора и раствора, заключенного в ячейке осмометра, поскольку первый по размеру растворообразующих частиц можно считать истинным. Допущение же о сходстве мембраны осмотической ячейки и того комплекса клеточных структур, которые **по условию о геометрическом подобии** ***модели*** **и** ***натуры*** **должны исполнять в клетке ту же функцию**, спорно и порождает ряд следующих неразрешимых логических задач.

1. В реальной клетке *вакуолярный раствор* от *средового* отделяют *клеточная стенка*, *плазмалемма*, *цитоплазма* и *тонопласт*. По условию метода физического моделирования, их необходимо рассматривать как единое целое и считать аналогом всей ограничивающей поверхности ячейки осмометра, или хотя бы только ее донно-расположенной мембраны (*рис. 1, а, б, в*). Но, несмотря на очевидность этого положения, вопрос о том, какой из перечисленных элементов или какую их комбинацию считать входящей в состав такой консолидированной «мембраны», с момента существования этой модели так и не обрел однозначного решения. Согласно описаниям разных авторов, в ее состав «входят» либо «***цитоплазма с плазмалеммой и тонопластом***» [15, 24, 33], либо только «***плазмалемма и тонопласт***» [8, 23, 29]. Но даже если все эти элементы клетки были бы обозначены, то и тогда, согласно принятым допущениям, они должны рассматриваться как тела, «***толщиной которых пренебрегают***», то есть как **лишенные размеров** физические тела, которые по причине своей бесплотности лишены своего коренного свойства — *упругости*.

2. Из допущения о «***пренебрежении толщиной***» «мембраны» вытекает чрезвычайно важное следствие: ***цитоплазма***, которая в реальной клетке является основным жизнеобеспечивающим компартментом, даже если она и будет включена в ее состав (если нет, то и говорить не о чем), тоже **должна рассматриваться как тело**, лишенное каких-либо физических, физико-химических и химических свойств. Как, впрочем, и обе тоже как бы «несуществующие» мембраны — *плазмалемма* и *тонопласт*. А о *клеточной стенке* и сказать

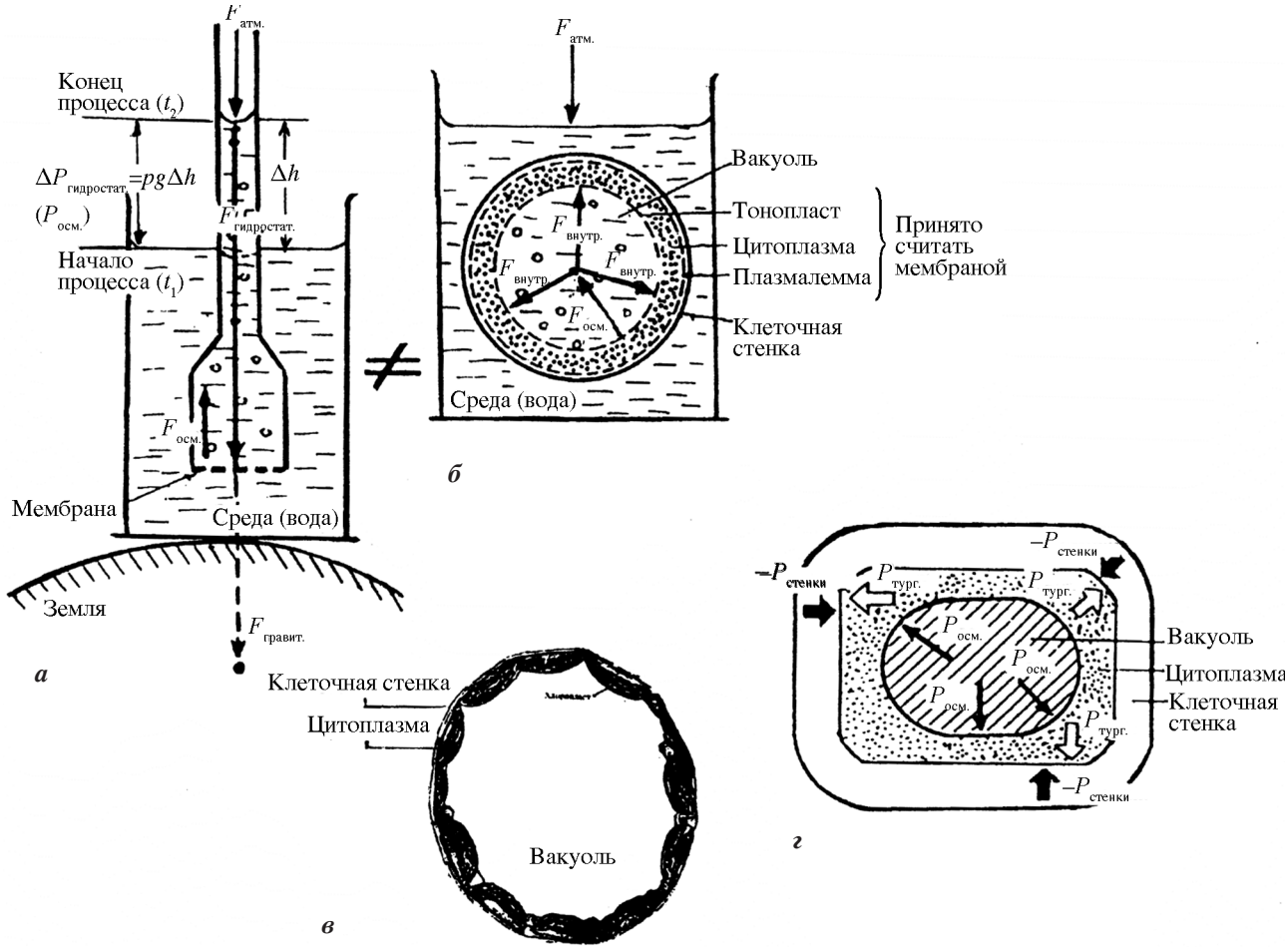


Рис. 1. Осмометр как физическая модель вакуолизированной растительной клетки (степень подобия); схемы осмометра (а) и клетки (б); в — микрофотография листовой клетки [по 15, с. 27]; г — схема тургорного давления [по 29, с. 191]

нечего — ведь ее вхождение в состав «мембраны» хотя бы на правах усилителя прочности *плазмалеммы* в модели *клетка—осмометр* даже не предполагается [см. 36]. Допущение о «*пренебрежении толщиной*» этих основных структурных элементов клетки делает абсурдными любые рассуждения об их участии в создании тургорного давления клетки **как не имеющие опоры в исходном постулате**.

3. В осмотической теории нет допущения о достаточности ресурса воды-растворителя во внешнем сосуде осмометра (в среде), что является необходимым условием, чтобы осмотический процесс поступления в «ячейку» воды смог дойти до конца и заключенный в ней раствор смог полностью реализовать свой осмотический потенциал ($\Psi_{осм.}$). Отсутствие такого допущения сильно ограничивает использование этой теории для анализа причин поведения водного потока *среда↔клетка* в реальных условиях ее водообеспечения, связанных с содержанием «свободной» воды в *среде*, роль которой исполняет внеклеточный раствор.

4. Наконец, при создании осмотической модели клетки был нарушен один из основных принципов физического моделирования, *который более остальных* ограничивает ее возможности в решении вопросов водообмена. Эта модель была создана **в полное нарушение теоремы подобия** как основного условия применения метода физического моделирования о «*геометрическом подобии (подобии формы) модели и натуры*», поскольку центральная вакуоль — ***замкнутое вместилище*** одного из клеточных растворов растительной клетки — была сопоставлена с **осмотической ячейкой *открытого типа*** (см. рис. 1, а, б, в). Но это означает, что силы, побуждающие воду передвигаться из *среды* в раствор ячейки и клеточный раствор, — **«позитивные»** ($F_{позит.}$) сходны только в двух своих составляющих: $F_{позит.(яч.)} = F_{осм.} + F_{гидрат.}$ и $F_{позит.\ (кл.)} = F_{осм.} + F_{гидрат.} + F_{хим.}$. Но силы, останавливающие продвижение воды в этих систе-

мах, — **«негативные»** ($F_{нег.}$), — **принципиально различаются**.

В ячейке осмометра — это постоянная **сила гравитации Земли** ($F_{гравит.}$), которая в разных ее точках и на разных высотах относительно поверхности Океана скорректирована давлением атмосферы. Это и дает основание **дополнительное гидростатическое давление** ($\Delta P_{гидростат.}$), возникающее в ячейке осмометра в результате поступления в ее раствор **дополнительной** массы воды ($+\Delta m_{воды}$), которая, увеличивая объем этого раствора $V_{нач.}+\Delta V$, снижает его плотность $\varrho_{нач.}>\varrho_{конеч.}$ и поднимает до высоты $h_{нач.}+\Delta h$, считать **осмотическим давлением**: $\Delta P_{гидростат.} = P_{осм.}=\varrho_{конеч.}\, g\Delta h$ [37].

Но **в замкнутом пространстве клетки** по мере продвижения в нее **дополнительной массы воды** ($+\Delta m_{воды}$) такой негативной силой становится постепенно нарастающее **внутреннее давление ее раствора** ($P_{вн.}$), которое, как термодинамический эквивалент механической силы ($P_{вн.}\sim F_{кл.}/S_{ст.}$), действует на единицу окружающей его стенки как медленно развивающийся **гидравлический удар**. Сила этого «удара» нормируется путем развития площади *клеточной стенки*, отделяющей клеточный раствор от внеклеточного. Это обстоятельство в принципе не позволяет одну водозависимую систему (ячейка осмометра) считать полноценным аналогом другой, и тоже — водозависимой (клетка). Но в рамках принятой осмотической модели растительной клетки, недостатком которой как раз и является **полное отсутствие их геометрического подобия**, $P_{вн.}$, возникающее в клеточном растворе **вопреки его существу**, тоже определяют как гидростатическое, что не позволяет полноценно анализировать клетку как физическую систему — ни как механическую, ни как термодинамическую.

Однако этот вопрос в фитофизиологической литературе не обсуждается, и представление о возникающем в клетке давлении без какого-либо анализа этой стороны вопроса сведено к представлению о нем как о гидростатическом. Но этот вопрос не привлекает физиков-теоретиков или биофизиков, которые могли бы решить его в принципе, вероятно, потому, что у них нет ощущения его актуальности. Все они сосредоточились, в основном, на вопросах изучения физико-химических свойств воды и ее взаимоотношений с биологическими молекулами, главным образом с молекулами ДНК и белка. Можно перечислить ряд монографий, в том числе и зарубежных, вышедших за последние 40 лет под названием «Биофизика» [7, 16, 32], где раздел о клетке как о водозависимой системе и развивающемся в ней давлении как физическом явлении просто отсутствует. Но в том или ином виде рассматривается вопрос о сосудистом давлении, который, естественно, актуален для понимания функционирования теплокровных животных, а значит и человека. По сути, проблема появления двух важнейших физических параметров клетки — ее внутреннего давления и рабочего, функционального (тургорного) давления, которые определяют возможность осуществления в клетке химических реакций (в том числе и «водозаборных») и регулируют потоки воды *среда↔клетка*, — оказалась вне их внимания. Анализ этой проблемы целиком отдан на откуп фитофизиологам-водникам, которые традиционно на своем объекте как могут так ее и решают.

Потоки воды в растительной вакуолизированной клетке

Возникновение диффузионного (осмотического) потока *вода* ***(среда)***→(...)→*«консолидированная мембрана»*→***вакуоль*** является основным положением осмотической модели растительной клетки. Поэтому на имеющихся схемах в полном соответствии с этой концепцией изображается поток воды ***среда→(...)→вакуоль***, **который не претерпевает в цитоплазме никаких изменений** [14, 30] (*рис. 2, а, б*). Но в реальной клетке вода тот же путь проходит в два этапа: *внеклеточная вода→плазмалемма→*цитоплазма и цитоплазма→*тонопласт*→вакуоль. Поэтому схема того же водного потока, где легализованы все структурные барьеры, через которые она должна пройти, чтобы попасть в вакуоль, выглядит гораздо сложнее (см. рис. 2, *в*). Согласно ей, какая-то часть водного потока, пройдя через *стенку* и *плазмалемму*, гидратировав их, исчезает *в цитоплазме*, и **лишь его остаток**, пройдя через *тонопласт*, поступит **в вакуоль**. Распределение воды между растворами *цитоплазмы* и *вакуоли*, согласно результату вышепроведенного анализа, зависит только **от соотношения их позитивных сил** ($F_{позит.(цит.)}\leftrightarrow F_{позит.(вак.)}$), то есть **баланса сил аттракции ими воды**: $F_{атт.(цит.)}\leftrightarrow F_{атт.(вак.)}$. В *вакуолярном растворе*, который приближается к истинному по величине своих растворообразующих частиц, $F_{атт.(вак.)}$ имеет только две составляющих: $F_{осм.(вак.)}$ и $F_{гидрат.(вак.)}$, а в окружающем его цитоплазматическом растворе, более сложном, истинно-

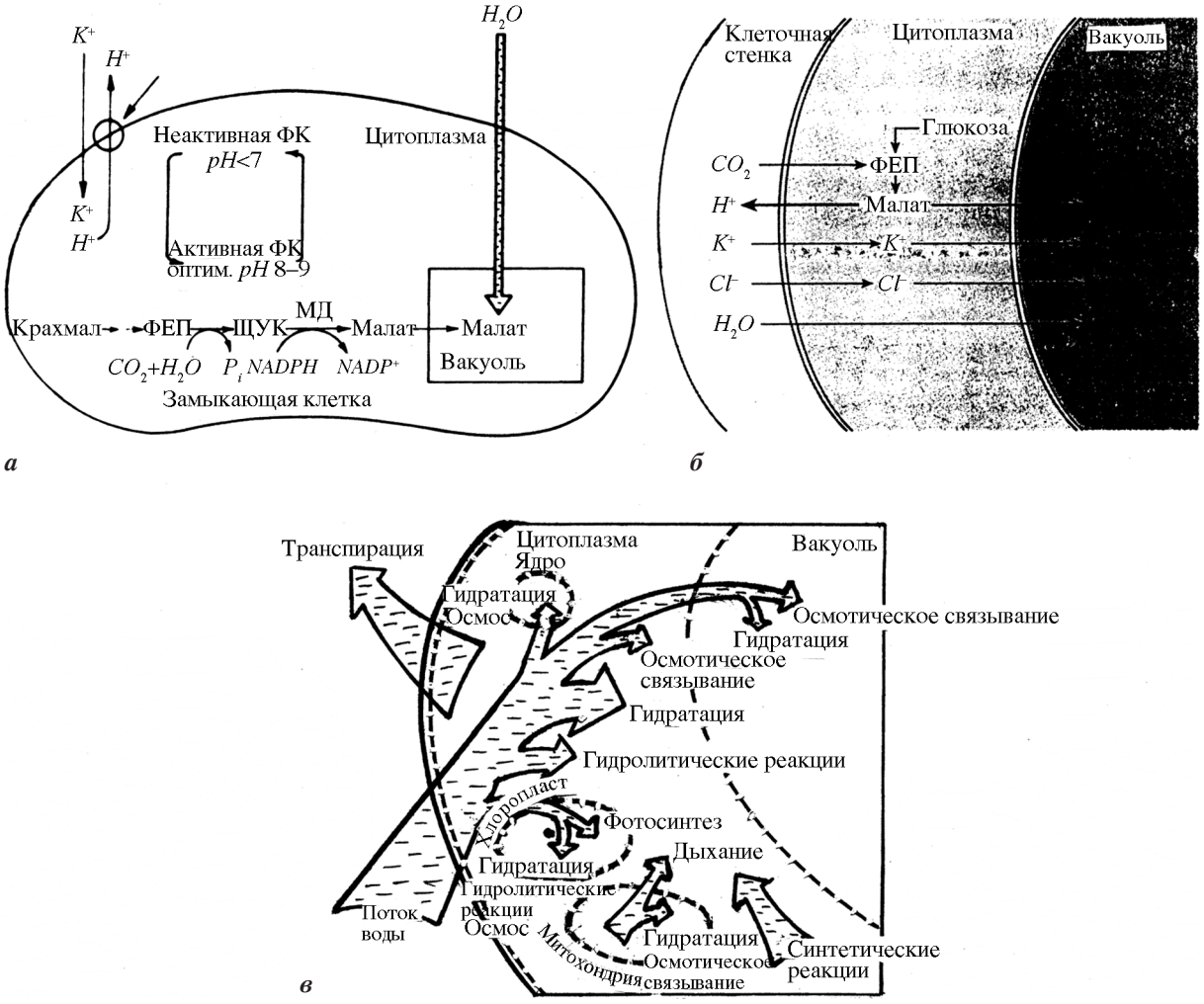


Рис. 2. Поток воды в растительной клетке: а [по 14, с. 254], б [по 30, с. 25] — недифференцированный; в — дифференцированный

коллоидном, — *три:* $F_{осм.(цит.)}$, $F_{гидрат.(цит.)}$ и $F_{хим.(цит.)}$.

Сила химического взаимодействия ($F_{хим.}$) возникает только в истинно-коллоидном растворе — *цитоплазме*. Постоянно протекающие в ней процессы синтеза и распада высокомолекулярных соединений (ВМС) на разной стадии своей завершенности сопровождаются не только поглощением определенного количества молекул воды, но и их выделением. В результате, в *цитоплазме* появляется множество возвратно-поступательных «подпотоков» воды, которые тоже участвуют в изменении ее объема, а значит, и в изменении ее внутреннего давления ($P_{вн.(цит.)}$), адекватному давлению цитоплазматического раствора на внутреннюю сторону *плазмалеммы*. В истинном растворе вакуоли эти процессы выражены несоизмеримо слабее, и потому наличием в ней $F_{хим.}$ можно пренебречь.

Осмотическая составляющая позитивной силы в обоих растворах ($F_{осм.(цит.)}$ и $F_{осм.(вак.)}$) возникает только за счет наличия в клетке мембран. Но величина этой силы (при прочих равных условиях) зависит от степени **дисперсности этих растворов** — большая в мелкодисперсном, *вакуолярном* растворе и меньшая — в *цитоплазматическом* крупнодисперсном [42]. Появление $F_{осм.}$ определяет поступление диффузионного потока воды в каждый такой раствор, который в какой-то мере определяет дополнительное увеличение их объемов — меньшее в цитоплазме и большее в вакуоли — и установление в каждом из них соответственного осмотического давления: $P_{осм.(цит.)}$ и $P_{осм.(вак.)}$.

Гидратационная составляющая позитивной силы (силы аттракции) в том и другом растворах ($F_{гидрат.(цит.)}$ и $F_{гидрат.(вак.)}$) определяется только свойствами их **растворообразующих веществ как**

аттрактантов воды — их количественным содержанием и химическим составом. При оценке мелкодисперсного *вакуолярного раствора* появлением этой силы можно пренебречь. Но в ***цитоплазме***, без легализации которой любая теоретическая модель клетки не имеет смысла, роль этой составляющей силы раствора становится весьма заметной. Это связано с высоким содержанием в этом растворе ВМС, в том числе и разнообразных **белков, которые являются результатом работы генома** или **продуктов их гидролиза**. Эти крупные и геометрически сложные молекулы, содержание которых в цитоплазматическом растворе, особенно на первых стадиях онтогенеза клетки, достигает 70 % и более ее сухой массы, за счет способности к образованию на своих поверхностях многочисленных *H*-связей с молекулами воды обладают очень высоким сродством к воде.

Таким образом, поступление воды в зрелую вакуолизированную клетку определяется суммарным действием сил ее основных структурообразующих растворов — *цитоплазматического* и *вакуолярного*. Каждая из этих сил инициирует появление своего парциального водного потока *среда→клетка*. Две из них, развивающиеся в цитоплазме, — $F_{хим.}$ и $F_{гидрат.}$, являются основными силами клетки, которые и обеспечивают ее жизнеобеспечивающие потоки — химический и гидратационный. Химический поток — поступательно-возвратный. Он исчезает в водопотребляющих химических реакциях цитоплазмы по производству ВМС разного жизненного назначения. При этом какая-то часть воды возвращается в цитоплазму в результате дыхания, вторичного синтеза ВМС и протеолиза. Гидратационный поток аттрагируется, в основном, посредством сил слабого химического взаимодействия молекул воды и образовавшихся молекул ВМС, обеспечивая нужную конформацию последним.

Осмотическая составляющая общего потока воды *среда→клетка* (ионная и низкомолекулярная), которая неизбежно возникает только за счет мембранной организации растворов клетки, в рамках такой модели выступает при установления внутреннего давления в цитоплазматическом компартменте клетки только как **корректирующая**. **Но именно она становится определяющей при дальнейшем продвижении воды из цитоплазмы *в вакуоль***, поскольку формирование этого внутреннего и по своей природе диффузионного потока воды происходит только за счет осмотической силы мелкодисперсного вакуолярного раствора ($F_{осм.(вак.)}$). Этот процесс тоже приводит к увеличению его массы/объема ($m/V_{вак.}$), а значит, к увеличению массы/объема содержимого клетки в целом ($m/V_{кл.}$).

Альтернативные схемы тургорного давления клетки

Разные схемы компартментации в клетке воды приводят к альтернативным схемам формирования ее тургорного давления (*рис. 3, а, б*). В модельной «клетке», где толщиной *цитоплазмы*, *плазмалеммы* и окружающей ее *стенки* пренебрегают и даже принимается допущение, «*что объем клетки равен объему вакуоли*» [36, с. 192], считается, что тургорное давление и возникает *в вакуоли* [23,

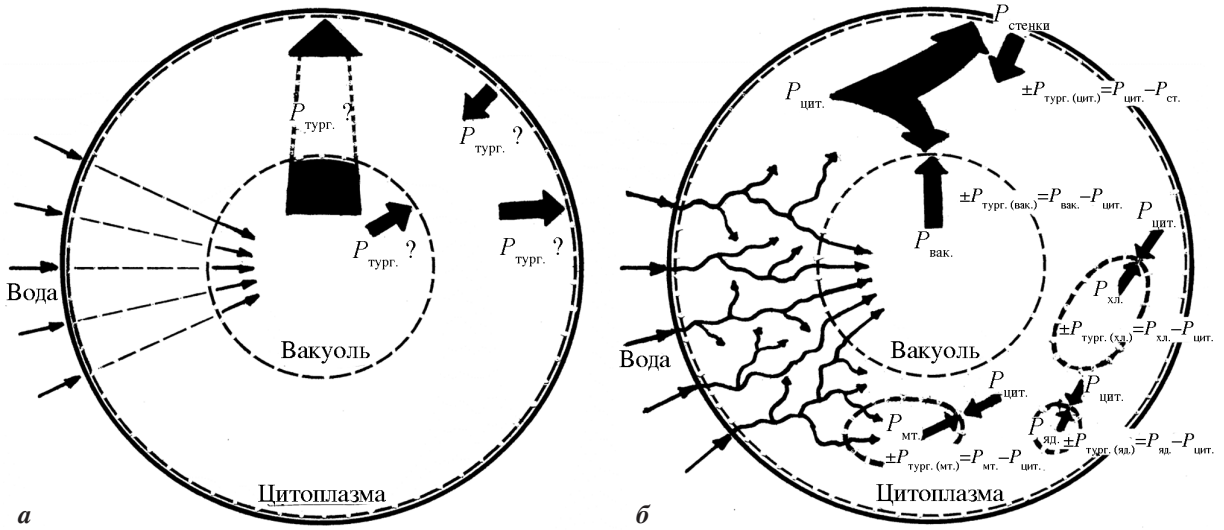


Рис. 3. Формирование тургорного давления в растительной клетке: а — соответствует недифференцированному потоку воды (на рис. 2, а, б); б — дифференцированному (на рис. 2, в)

с. 273], пассивно прижимая как бы отсутствующую *цитоплазму* к как бы отсутствующей *клеточной стенке*. Есть и другие варианты, когда тургорное давление определяется как давление стенки на содержимое клетки или как давление цитоплазмы на стенку, что, однако, в рамках принятой осмотической модели клетки неприемлемо (см. рис. 3, а).

В реальной клетке химически, гидратационно и осмотически активный *слой цитоплазмы* окружает осмотически активную *вакуоль*, отделенную от него *тонопластом*, и вся эта система растворов окружена *плазмалеммой* и упругой *клеточной стенкой*, комплекс которых мы условились именовать «стенкой», и погружена в *средовый раствор*. В этих условиях и на *тонопласте*, и на *стенке* в каждый момент времени устанавливается свой **тургорный баланс** давлений: $P_{цит.} \leftrightarrow P_{вак.}$ и $P_{цит.} \leftrightarrow P_{ст.}$, или в разностном выражении: $\pm P_{тург.(тон.)} = P_{цит.} - P_{вак.}$ и $\pm P_{тург.(ст.)} = P_{цит.} - P_{ст.}$ (см. рис. 3, б). Установление этих балансов происходит в два этапа.

1. Сначала полная масса внеклеточной воды попадет в *цитоплазму*, которая в реальной клетке зажата с двух сторон упругими телами: раствором *центральной вакуоли* — изнутри и *клеточной стенкой* — снаружи. В результате, ***в цитоплазме возникает расклинивающее давление*** (*стенка*$\leftarrow P_{цит.} \rightarrow$*вакуоль*) [42], полную величину которого примем за единицу. Тогда один вектор этого давления, направленный на *вакуоль*, будет равен $^1/_n P_{цит.\rightarrow вак.}$, а другой — направленный на *стенку*, соответственно $(1-{}^1/_n)P_{цит.\rightarrow ст.}$. Ответное давление вакуолярного раствора путем перераспределения воды между *цитоплазмой* и *вакуолью* будет стремиться уравновесить первый вектор ($^1/_n P_{цит.\rightarrow вак.}$). При этом каждая дополнительная порция воды, поступающая в запертую вакуоль, инициированная ее нереализованным осмотическим потенциалом ($-\Delta\Psi_{вак.}$), приведет, при прочих равных условиях, к постепенному увеличению внутреннего давления *вакуолярного раствора* ($+\Delta P_{вн.(вак.)}$), которое, согласно принципу отрицательной обратной связи, снижает возможность дальнейшего поступления в него воды, постепенно сводя ее к нулю. Именно в этот момент на *тонопласте* установится нулевой баланс встречных давлений: $^1/_n P_{цит.} \leftrightarrow P_{вак.}$, или в разностном выражении: $^1/_n P_{цит.} - P_{вак.} = 0$. Это означает, что когда $^1/_n$-я часть давления *цитоплазмы*, направленная в сторону вакуоли, будет «погашена» встречным давлением последней, **поток воды *цитоплазма→вакуоль* перестанет существовать, и увеличение объема вакуоли приостановится**.

2. Второй вектор расклинивающего давления цитоплазмы, направленный на *стенку*, — **остаточный**: $(1-{}^1/_n)P_{цит.\rightarrow стенка}$ становится **рабочим**. Но его стремится уравновесить сила упругой деформации *клеточной стенки* ($F_{ст.}$), которая нормируется величиной ее площади ($S_{ст.}$). В результате, возникает ответное давление *стенки* на *цитоплазму*. При заблокированной вакуоли их баланс равен: $(1-{}^1/_n)\ P_{цит.} \leftrightarrow P_{ст.}$, или в разностном выражении: $\pm[(1-{}^1/_n)P_{цит.} - P_{ст.}]$. Этот баланс давлений и определит величину **функционального (тургорного) давления *цитоплазмы*** ($\pm P_{функц.(тург.(цит.))}$), которое и определяет степень напряженного состояния клетки в целом. Это **рабочий баланс давлений**. Он и определяет возможность либо **выхода** во *внешний раствор* воды, **оставшейся в *цитоплазме*** после поглощения ее *вакуолярным раствором* (при $+P_{функц.(цит.)}$), либо возможность **поступления** новой порции воды из *внешнего раствора* (при $-P_{функц.(цит.)}$); либо (при $P_{функц.(цит.)}=0$) **замирание** потока воды *среда*$\leftrightarrow$*цитоплазма*, либо (при $+P_{функц.(цит.)}$) ее **отток**, а значит, увеличение, стабилизацию или уменьшение объема клетки в целом ($V \pm \Delta V_{кл.}$).

Таким образом, состояние **рабочего** — функционального (тургорного) баланса давлений клетки между ее *цитоплазмой* и *стенкой*, скорректированного наличием в ней раствора *центральной вакуоли*, определяет возможность увеличения/уменьшения или сохранения объема клетки как целостной системы в любой момент ее онтогенеза. Результат этих соображений можно выразить формулами:

$$\pm P_{функц.(тург.)} = P_{цит.} - (P_{вак.} + P_{ст.}),$$

$$\text{или } \pm P_{функц.(тург.)} = (P_{цит.} - P_{вак.}) - P_{ст.}.$$

Если: $P_{ст.} < (P_{цит.} - P_{вак.})$, то $P_{функц.(тург.)} > 0$; $V_{кл.}$ будет увеличиваться;

$P_{ст.} = (P_{цит.} - P_{вак.})$, то $P_{функц.(тург.)} = 0$; $V_{кл.}$ останется без изменения;

$P_{ст.} > (P_{цит.} - P_{вак.})$, то $P_{функц.(тург.)} < 0$; $V_{кл.}$ будет уменьшаться.

По тому же принципу функциональный баланс давлений устанавливается и на *тонопласте*: $\pm P_{тон.} = {}^1/_n P_{цит.} - P_{вак.}$, состояние которого и определяет возможность существования в *цитоплазме* растительной клетки **химически малоактивной центральной вакуоли** как одной из характерных ее особенностей, а значит, и соотношение объемов основных структурообразующих компартментов

растительной клетки — *цитоплазматического* и *вакуолярного*. Но из этих рассуждений вытекает, что в *цитоплазме* существует еще один фактор, который, наряду с *вакуолью*, тоже корректирует — **понижает величину рабочего вектора давления клетки**: $(1-{}^{1}/_{n})\rho_{цит.\to ст.}$, поскольку какая-то часть силы *цитозоля* идет не только на сдерживание увеличения объема *вакуоли*, но и на **сдерживание множества расположенных в нем замкнутых, сферических объемов, заполненных растворами разного качества и разного жизненного назначения**: *ядра*, *митохондрий* и *хлоропластов*. В них тоже развиваются противоборствующие силы ($\sum F_{(яд.,хл.,мт.)\to цитозоль}$), за счет которых на мембранах этих органелл тоже устанавливаются свои функциональные (тургорные) балансы давлений: $\pm\rho_{функц.(тург.,яд.,хл.,мт.)}=\rho_{цитозоль}-\sum\rho_{(яд.,хл.,мт.)}$ (см. рис. 3, б), а в их растворах — адекватный уровень внутреннего давления. Эти частные давления ($\rho_{вн.(яд.,хл.,мт.)}$), вступая в балансовые отношения с аналогичным давлением *цитозоля* ($\rho_{вн.(цитозоль)}$), который для этих растворов является *средой*, определяют не только **ориентацию внутренних водных потоков**: *цитозоль↔ядро (хл., мт.)* и **объемы** этих основных жизнеобеспечивающих компартментов клетки, но, согласно законам химической термодинамики, и **условия** (возможность/невозможность) при наличии соответствующих ресурсов **протекания в них химических реакций**. Таким образом, рабочее — функциональное (тургорное) давление растительной клетки, если учитывать наличие в цитозоле основных жизнеобеспечивающих компартментов клетки, а также существование в ней инертной вакуоли, будет выглядеть как:

$$\pm\rho_{функц.(тург.)}=[\rho_{цитозоль}-(\rho_{вак.}+\rho_{яд.}+\sum\rho_{хл.}+\sum\rho_{мт.})]-\rho_{мемб.+ст.}.$$

Легализация всех компартментов клетки и всех ее поверхностей-мембран позволяет в зависимости от задачи выделять любую их комбинацию, а при отсутствии в реальной клетке какого-то элемента, как, например, в животной клетке, использовать ее **редуцированные варианты**, что объективно только упрощает анализ **причин возникновения** водных потоков как между *средой* и *клеткой в целом*, так и в самой клетке — между отдельными ее компартментами. Он также позволяет проводить анализ **причин их остановки**. С этой точки зрения она универсальна. Например, **невакуолизированная клетка** (молодая, меристематическая или экспериментально эвакуолизированная) будет рассматриваться в ней как система *среда—[(стенка+плазмалемма)—цитоплазма]*, у которой еще не сформировалась (или изъята) центральная «осмотическая ячейка» — вакуоль. В этом случае давление на цитоплазму вакуоли по причине ее отсутствия будет равно нулю ($\rho_{вак.\to цит.}=0$). Уравнение баланса давлений для таких клеток, соответственно, примет более простой вид: $\pm\rho_{функц.(тург.)}=\rho_{цит.}-\rho_{ст.}$. Еще более простая модельная система *среда—[(тонопласт—вакуоль)]* может быть использована при анализе свойств *вакуолярного раствора* или свойств *тонопласта* (метод изолированных вакуолей).

С помощью такой модели можно анализировать процесс появления внутриклеточного и функционального давлений и в животной клетке, у которой отсутствует *клеточная стенка*, а *вакуолярный раствор* рассредоточен по множеству *везикул*, которые можно рассматривать как множество расположенных в *цитозоле* малообъемых истинных растворов, окруженных *тонопластом*. Каждый такой «микрораствор», имея определенную (оптимальную) степень **не**реализованности своего водного аттракционного потенциала, в какой-то мере участвует в изъятии из цитоплазмы воды, а значит, и в установлении на границе *цитоплазма—плазмалемма* соответствующего функционального (тургорного) баланса давлений. Однако наличием таких везикул в силу малости объема каждой из них можно пренебречь. Тогда схема основного водного потока в животной клетке будет выглядеть как *среда↔[**плазмалемма**—цитоплазма]*. Соответственным будет и уравнение ее функционального баланса давлений: $\pm\rho_{функц.(тург.)(жив.)}=(\rho_{цит.}-\sum\rho_{вез.})-\rho_{плазмалемма}$, или $\pm\rho_{функц.(тург.(жив.)}=\rho_{цит.}-\rho_{плазмалемма}$. *Плазмалемма*, как единственный барьер для поступления в такую клетку воды по сравнению с *клеточной стенкой* растительной клетки, обладает меньшей прочностью на разрыв и потому способна выдерживать гораздо меньшее давление со стороны цитоплазматического раствора. Ясно, что и возможности для увеличения объема у животной клетки соответственно **будут меньшими**, **что и подтверждается имеющимися сведениями о предельном размере клеток**: меньшим у животного организма (0,01–0,1 мм) [45] и на порядки большим у растительного: 0,15–0,66 мм у наземных растений и 0,5–2–30 мм и более — у водорослей (до 15 см у харовых водорослей рода *Nitella*) [4]. По сути, такое соотношение размеров растительных и жи-

вотных клеток служит прямым подтверждением правильности предлагаемой модели.

Растительная клетка в онтогенезе. Старение и смерть

Предложенная модель описывает статичную растительную клетку **в момент ее зрелости**, когда в ней уже сформировалась центральная вакуоль. Но та же модель позволяет подойти к объяснению причин постепенного ослабления в онтогенезе и остановки водного потока *среда→клетка*, полагая, что они заключены в генетически детерминированном изменении с возрастом клетки свойств ее *клеточного раствора* и физических свойств оформляющего его комплекса — «*стенка+плазмалемма*».

Изменение в онтогенезе качества клеточных растворов. Ключевым положением предлагаемой модели является появление напряженного состояния растительной клетки за счет возникновения в ***цитоплазме*** расклинивающего давления (*стенка*←$P_{цит.}$→*вакуоль*), один вектор которого стремится сдержать развитие объема запертой внутри ее *вакуоли*, а второй — **рабочий** — держит в напряжении упругую клеточную стенку, побуждая ее увеличивать свою площадь. Эта способность стенки позволяет содержимому клетки увеличивать свой объем за счет увеличения объема *цитоплазмы*, в том числе и за счет развивающихся в ней ядра и органелл, а также за счет постепенно увеличивающейся в ней **центральной вакуоли**.

В растительной клетке наибольший вклад в снижение рабочего вектора давления цитоплазмы на стенку вносит *центральная вакуоль*, объем которой к завершению жизненного цикла клетки занимает большую часть пространства. Согласно предложенной выше схеме, онтогенетическое увеличение ее объема происходит в результате поступления в нее **из цитоплазмы** определенной массы воды, что является следствием постоянной **не**реализованности осмотического потенциала *вакуолярного раствора* ($-\Delta\Psi_{осм.(вак.)}$), что и держит этот раствор в состоянии постоянной готовности извлекать из цитоплазмы воду. Но в онтогенезе клетки из-за снижения синтеза ВМС, в частности белка, происходит снижение водоудерживающей силы самой цитоплазмы. Об этом говорит результат многолетнего синхронного изучения онтогенетической динамики (с мая по сентябрь) азотно-водного обмена листовой массы разных видов травянистых растений, произрастающих в ценозах и при оптимальном, и минимальном уровне водообеспечения [19, 20]. Было показано, что в каждом таком ценозе содержание воды и содержание белкового азота в листовой массе у любого вида растений к концу онтогенеза монотонно снижается; **одновременно снижаются и ее водоудерживающие свойства** (содержание воды в граммах на 100 г их сухой массы). Синхронное снижение этих параметров к концу жизненного цикла листа происходит **независимо от водообеспечения ценоза** и, как утверждает одно из хрестоматийных положений физиологии растений, **на фоне обязательного увеличения в онтогенезе растительной клетки *центральной вакуоли***. Эта вакуоль, постепенно поглощая в процессе своего развития основную массу воды из цитоплазмы **за счет постоянной нереализованности своего осмотического потенциала**, к концу онтогенеза клетки начинает занимать большую часть ее внутреннего пространства. Логично предположить, что такое положение возможно только за счет одновременного снижения в *цитоплазматическом растворе* тех же клеток силы аттракции воды, основной составляющей которой является **гидратация ее высокомолекулярного, главным образом белкового, компонента**, масса которого, как показывают многолетние наблюдения, в онтогенезе листа монотонно снижается. Эта ситуация неизбежно приводит к ослаблению водного потока *среда→цитоплазма* и **недо**поступлению в нее воды, предположим, на величину m, что ведет к адекватному снижению в *цитоплазматическом растворе* внутреннего давления ($-\Delta P_{вн.(цит.)}$), а значит, к уменьшению в равных долях разнонаправленных векторов ее расклинивающего давления (*стенка*←$P_{цит.}$→*вакуоль*), в том числе и вектора, направленного на *тонопласт*, который стремится нейтрализовать упругие силы стремящегося к увеличению внутри него *вакуолярного раствора*.

В рамках предлагаемой модели этот процесс можно представить в виде нескольких этапов. Сначала за счет снижения **в цитоплазме** синтеза белков и соответствующего ослабления ее $F_{гидрат.(цит.)}$ ***будет снят запрет*** на увеличение объема *вакуолярного раствора*, что приведет к автоматическому поступлению в него из *цитоплазмы* дополнительной массы воды $(m+\Delta m)_{воды(вак.)}$, а значит, и к увеличению *силы* этого раствора: $(F+\Delta F)_{вак.}$. Но под влиянием прироста этой силы произойдет увеличение площади окружающего его *тонопласта*: $(S+\Delta S)_{тон.}$, что, при прочих равных условиях, неизбежно приведет к падению давления на его внутреннюю сторону.

В результате, давление на *тонопласт* со стороны *вакуолярного раствора* станет относительно ниже, чем таковое со стороны *цитоплазматического*. Соответственно, уменьшится модуль объемной упругости *вакуолярного раствора*, связывающий напряжение этого раствора с его объемной деформацией [27], а сам процесс изменения этих параметров раствора **будет сопровождаться совершением им работы по растягиванию *тонопласта***. В результате, объем вакуоли увеличится, что повлечет за собой снижение $P_{вн.}$ *вакуолярного раствора*. Его давление на *тонопласт* соответственно снизится, поток воды *цитоплазма→вакуоль* возобновится и будет существовать до тех пор, пока встречные давления растворов по обе его стороны тонопласта: *цитоплазма→**тонопласт**←вакуоль* не станут равными, то есть пока разность давлений $(1/_n - m)P_{цит.} - (P - \Delta P)_{вак.}$ снова не станет равной 0. В этот момент ***на тонопласте*** **установится новый функциональный (тургорный) баланс давлений, но уже на другом,** ***более низком уровне***.

Так будет происходить на каждом, следующем один за другим малом временном отрезке онтогенеза клетки, пока вакуоль не достигнет своего максимального объема. Действительно, в зрелых, тем более старых растительных клетках *крупную вакуоль* окружает *тонкий слой цитоплазмы* (см. рис. 1, в). Но именно он, живой, посредством непрекращающихся в нем процессов фото- и биосинтеза ВМС, в частности белков как результата работы ее генома, а не огромная мертвая вакуоль оптимизирует величину того, **рабочего, функционального (тургорного) давления цитоплазмы** *и* **клетки в целом** $\pm P_{функц.(кл.)}$, от которого зависит ее существование как целостной физической, химической и физико-химической системы. Косвенным подтверждением этой модели могут также служить данные о роли гидрофильных пептидов цитозоля в продлении жизнеспособного состояния животной клетки в отсутствие ее вакуолярного компартмента [43].

Изменение в онтогенезе клеточной стенки. Таким образом, в ходе онтогенеза клетки давление цитоплазмы на обе оформляющие ее поверхности (*стенка←*$P_{цит.}$*→вакуоль*) ослабевает. Одним своим постепенно угасающим вектором она стремится нейтрализовать все возрастающую силу растущей внутри ее вакуоли, другим, остаточным и тоже угасающим, поддерживать функциональное давление клетки в целом: $\pm P_{тург.} = (P_{цит.} - P_{вак.}) - P_{ст.}$. Однако к концу онтогенеза, за счет непрекращающихся процессов биосинтеза и отторжения на ее строительство определенной массы вещества, и на «*стенке*» ситуация изменяется. Она лигнифицируется, становится менее эластичной, более прочной, менее упругой. В результате, клеточная стенка все слабее реагирует на оказываемое на нее давление. Постепенно рабочий вектор давления цитоплазмы перестает ее растягивать дальше, в результате чего клетка достигает своего максимального объема. А это означает, что клетка, утратив за счет снижения свойства своей упругости способность даже незначительно увеличивать площадь своей стенки ($+\Delta S_{ст.)}$, утрачивает способность и к автоколебаниям своего объема ($\pm\Delta V_{кл.}$), а значит, при прочих равных условиях, и способность к автоколебаниям внутреннего давления своего клеточного раствора ($\pm P_{вн.}$), а с ней и единственную возможность управлять на уровне таких микроколебаний **направлением потока воды** ***среда↔клетка***. Это, однако, и является основным условием периодического поступления в нее питательного раствора и освобождения от продуктов своей жизнедеятельности. Эти функционально необходимые изменения в направлении водного потока *среда↔клетка* происходят на фоне одновершинной онтогенетической кривой изменения этих же параметров клетки — с периодом *молодость→зрелость→старость*, постепенно затухая к концу ее онтогенеза. Положительный баланс этих давлений, когда сила клеточного раствора велика, а сдерживающие силы стенки относительно слабы, складывается в первой трети ее онтогенеза (*молодость*). В этот период масса/объем клетки увеличиваются, в том числе и за счет постепенного увеличения в ней массы/объема ее жизнеобеспечивающих органелл и вакуоли. Нулевой баланс складывается во вторую треть жизни клетки (*зрелость*), отражая фазу ее стационарного состояния и выход на плато. Отрицательный баланс характеризует фазу постепенного уменьшения массы содержимого клетки (*старость*). Уменьшение массы листа в его онтогенезе в силу существования в нем жесткого сформировавшегося каркаса — клеточных стенок и системы жилок — происходит без видимого уменьшения объема/площади листа. Можно предположить, что аналогичная схема реализуется и при старении животной клетки. Но поскольку ее плазмалемма не защищена клеточной стенкой, то уменьшение ее массы/объема более заметно. Косвенным подтверждением для такого вывода может служить уменьшение в динамике *зрелость → глубокая старость* массы и размера одного и того же человека, равно как и всем из-

вестная прижизненная динамика его постепенно «ссыхающегося» образа.

Выводы

Поиск механизма, благодаря которому клетка осуществляет свой жизненный цикл — увеличивается в объеме, трансформируется, иссыхает и, в конце концов, умирает, — является одной из ключевых проблем физиологии, решение которой в силу сложности строения, функциональной организации клетки и ее полной информационной непрозрачности как исследовательского объекта возможно только методом физического моделирования. В любой «Физиологии растений» раздел о водном режиме начинается с описания физической модели растительной клетки, в которой она сравнивается с осмометром, но ни в одной из них нет обоснования правомочности использования этой аналогии. Это положение составляет существенную часть аксиоматического аппарата физиологии как теоретической науки, который на полтора столетия концептуально объединил физиологов-водников. Но сравнительный анализ структуры растительной клетки и осмометра показал, что принятие этой аналогии произошло в полное нарушение *теоремы подобия* как основы метода физического моделирования для изучения сложных биологических систем. Не говоря уже о животной клетке, которая, не имея основного идентифицирующего признака ее как осмотической системы — наличия центральной вакуоли и клеточной стенки, имеет геометрическое сходство с осмометром еще меньшее, чем растительная клетка и потому имеет еще меньше возможностей быть рассмотренной как осмотическая система. Искаженный аксиоматический образ растительной клетки, который лежит в основе современной теории ее водообмена, стал источником глубоких внутренних противоречий этой теории. И потому многочисленные вопросы, связанные с выявлением причин увеличения в онтогенезе объема клетки, сопровождающегося трансформацией ее внутреннего пространства, а также причин превращения растительной клетки из невакуолизированной (молодой) в вакуолизированную (старую), в рамках этой теории не имеют удовлетворительного ответа.

Но еще большее количество вопросов в силу неполноты и грубости допущений осмотической модели растительной клетки просто не могут быть обозначены, поскольку эта модель не учитывает ни реальных условий замкнутости, в которых существует вакуоль, окруженная гидроактивным и химически активным слоем цитоплазмы, который, как и вакуоль, тоже замкнут плазмалеммой и клеточной стенкой, ни роли цитоплазмы в регуляции проходящего сквозь нее водного потока. Именно поэтому осмотическая теория, созданная на основе изучения поведения потока воды в осмометре как частной осмотической системе (незамкнутой, гидростатической), которая организована балансом частично разных сил, по сути, только к нему и применима. Другая, более сложная осмотическая система, каковой и является вакуолизированная растительная клетка как замкнутая система многокомпонентных компартментированных растворов, организованная балансом совсем других сил, требует и более сложной, но тоже приспособленной к ней теории, в рамках которой животная клетка могла бы быть рассмотрена как ее редуцированный вариант.

Принятая осмотическая модель растительной клетки в силу ее допущений не предоставляет никакой возможности анализировать то встречное давление, которое *стенка+плазмалемма* (а в животной клетке — одна *плазмалемма*), как и всякое упругое тело, развивает в ответ на увеличение давления на нее содержимого клетки. Более того, положение о *цитоплазме*, толщиной которой по условию модели необходимо пренебречь, обязывает исходить из представления о клетке как об аналоге вакуоли — перфорированном мешке, заполненном истинным раствором, в котором нет никаких жизнеобеспечивающих структур. Только поэтому любые рассуждения о роли метаболических процессов в водообмене клетки, протекающих в цитоплазме, не имеют опоры в исходном постулате и лишены смысла. Они становятся «внемодельными» [6, 18], приобретают вероятностный характер, не позволяя делать определенных выводов о физической сущности наблюдаемых явлений.

По этой же причине становится невозможным и достаточно реалистическое предположение о том, что напряженность вакуолизированной растительной клетки — ее рабочее, функцильнальное (тургорное) давление — является следствием функционирования именно генома клетки как источника белков цитоплазмы и взаимоотношений последней с плазмалеммой и клеточной стенкой, а вовсе не следствием прямого «*осмотического потока воды в вакуоль*», которая играет в растительной клетке роль ее естественного имплантанта, лишь затрудняя исполнение ***цитоплазмой*** ее основной функции по поддержанию напряженного состояния клетки в

целом. А что касается балансов давлений, возникающих в самой цитоплазме — между ее раствором (цитозолем) и расположенными в нем многочисленными компартментами разного жизненного назначения (ядром, хлоропластами, митохондриями и т. д.), которые определяют развитие внутренних объемов клетки и структуризацию ее пространства, то модель *клетка-осмометр* не позволяет даже подступиться к их анализу. Но именно такое направление анализа позволяет напрямую связать механизм появления напряженного состояния клетки и ее внутреннего давления не с раствором вакуоли, как это принято в настоящее время, а с работой генома клетки, ответственного за формирование в каждый момент онтогенеза оптимальной по величине и качеству гидрофильной основы ее цитоплазматического раствора, главным образом за счет появления в нем разнообразных белков, уменьшение или изменение с возрастом баланса которых в сторону снижения их гидрофильности и соответственного снижения поступления в клетку воды приводит ее к летальному исходу.

Литература

1. *Абрагам А.* Время вспять, или физик-физик, где ты был (пер. с франц.). М.: Наука, 1991.
2. *Анисимов В. Н.* Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2008.
3. *Антонов В. Ф., Черныш А. М., Пасечник В. И. и др.* Биофизика. М.: ГИЦ Владос, 2000.
4. *Атабекова А. И., Устинова Е. И.* Цитология растений. М.: Агропромиздат, 1987.
5. *Берталанфи Л. фон.* Общая теория систем — обзор проблем и результатов // В кн.: Системные исследования. М.: Наука, 1969. С. 30–54.
6. *Водный обмен растений* / Под ред. И. А. Тарчевского и В. Н. Жолкевича. М.: Наука, 1989.
7. *Волькенштейн М. В.* Биофизика. М.: Наука, 1988.
8. *Веретенников А. В.* Физиология растений. М.: Акад. проект, 2006.
9. *Винер Н.* Кибернетика или управление и связь в животном и машине (пер. с англ.). М.: Сов. радио, 1968.
10. *Гельфанд М. С.* Регуляция экспрессии генов и электронные модели живой клетки // Информ. процессы. 2005. Т. 5. № 1. С. 33-39.
11. *Горский Д. П., Ивин А. А., Никифоров А. Л.* Краткий словарь по логике. М.: Просвещение, 1991.
12. *Григорьев В. И., Мякишев Г. Я.* Силы в природе. М.: Наука, 1977.
13. *Грин Н., Стаут У., Тейлор Д.* Биология (пер. с англ.). М.: Мир, 1990. Т. 2.
14. *Гудвин Т., Мерсер Э.* Введение в биохимию растений. М.: Мир, 1986. Т. 2.
15. *Гэлстон А., Дэвис П., Сэттер Р.* Жизнь зеленого растения (пер. с англ.). М.: Мир, 1983.
16. *Джаксон М.* Молекулярная и клеточная биофизика (пер. с англ.). М.: БИНОМ Лаборатория знаний, 2009.
17. *Дикерсон Р., Грей Г., Хейт Дж.* Основные законы химии (пер. с англ.). М.: Мир, 1982.
18. *Жолкевич В. Н.* Транспорт воды в растении и его эндогенная регуляция. М.: Наука, 2001.
19. *Журавлева Н. А.* Механизм устьичных движений, продукционный процесс и эволюция. Новосибирск: Наука, 1992.
20. *Журавлева Н. А.* Физиология травянистого сообщества. Принципы конкуренции. Новосибирск: Наука, 1994.
21. *Кузнецов В. В., Дмитриева Г.А.* Физиология растений. М.: Высш. школа, 2005.
22. *Лазебник Ю.* Может ли биолог починить радиоприемник, или что я понял, изучая апоптоз // Биохимия. 2004. Т. 69. Вып. 12. С. 1720-1724.
23. *Либберт Э.* Физиология растений (пер. с нем.). М.: Мир, 1976.
24. *Медведев С. С.* Физиология растений. СПб.: СПбГУ, 2004.
25. *Михальский А. И.* Математик поможет биологу и радиоприемник починить // Успехи геронтол. 2003. Вып. 12. С. 174–175.
26. *Мокроносов А. Т.* Физиология растений: проблемы развития и задачи ВОФР // Всесоюзное общество физиологов растений. М.: АН ССР, Науч. центр биол. исследований, 1988. Вып. 2. С. 59–69.
27. *Мэрион Дж. Б.* Общая физика с биологическими примерами (пер. с англ.). М.: Высш. школа, 1986.
28. *Нобел П.* Физиология растительной клетки (пер. с англ.). М.: Мир, 1973.
29. *Полевой В. В.* Физиология растений. М.: Высш. школа, 1989.
30. *Полевой В. В.* Способы движения растений // Сорос. образов. журн. 1998. № 1. С. 21–27.
31. *Рейвн П., Эверт Р., Айкхорн С.* Современная ботаника (пер. с англ.). М.: Мир, 1990. Т. 2.
32. *Рубин А. Б.* Биофизика. М.: Высш. школа, 1987.
33. *Сабинин Д. А.* Физиологические основы питания растений. М.: Изд-во АН СССР, 1955.
34. *Свердлов Е. Д.* Биологический редукционизм уходит? Что дальше? // Вестн. РАН. 2006. Т. 76. № 8. С. 707-721.
35. *Селье Г.* На уровне целого организма. М.: Наука, 1972.
36. *Слейчер Р.* Водный режим растений (пер. с англ.). М.: Мир, 1970.
37. *Словарь ботанических терминов*. Киев: Наук. думка, 1984.
38. *Сравнительная физиология животных* / Под ред. Л. Проссера. М.: Мир, 1977. Т. 1.
39. *Уоддингтон К. Х.* Теоретическая биология и молекулярная биология // В кн.: На пути к теоретической биологии (пер. с англ.). М.: Мир, 1970. С. 100–105.
40. *Ульмер Г., Брюк К., Вальдек Ф. и др.* Физиология человека (пер. с англ.). М.: Мир, 1986. Т. 4.
41. *Физический энциклопедический словарь*. М.: БРЭ, 1995.
42. *Фролов Ю. Г.* Курс коллоидной химии. Поверхностные явления и дисперсные системы. М.: Химия, 1989.
43. *Хавинсон В. Х., Анисимов В. Н.* 35-летний опыт исследований пептидной регуляции старения // Успехи геронтол. 2009. Т. 22. № 1. С. 11–23.
44. *Хакен Г.* Синергетика. Иерархия неустойчивостей в самоорганизующихся системах и устройствах (пер. с англ.). М.: Мир, 1985.
45. *Хэм А., Кормак Д.* Гистология (пер. с англ.). М.: Мир, 1982. Т. 1.
46. *Энгельгардт В. А.* Интегратизм — путь от простого к сложному в познании явлений жизни. М.: Ин-т философии АН СССР, 1970.

Adv. geront. 2011. Vol. 24. № 4. P. 570–586

N. A. Zhuravleva

CELL AS AN INTEGRAL WATER-DEPENDENT SYSTEM IN ONTHOGENESIS
(Physical-chemical mechanism of its aging and death)

Siberian Institute of Plant Physiology and Biochemistry SB RAS, mail box 317, 132 ul. Lermontova, Irkutsk 664033;
e-mail: adm@sifibr.irk.ru

The study proposes a model of plant cell as an integral physical and physical-chemical water-dependent system of maximum structural complexity and complete combination of functions. The framework of this model allows analyzing any cell of simpler organization in any degree of reduction, animal cell included. The model justifies priority in the establishment of internal and functional (turgor) cell pressure of its cytoplasmatic solution high-molecular component along the chain: *genome→protein (quality and quantity)→functional(turgor) pressure→cell internal pressure→water content in cell*, gradual decrease of which results in cell death.

Key words*: cell integrity, modeling, water-exchange, force and pressure balance, cell aging and death*

© Е. Ю. Голубева, 2011
УДК 613.98

Успехи геронтол. 2011. Т. 24. № 4. С. 587–590

Е. Ю. Голубева

КОНЦЕПТУАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ В ИНСТИТУЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЕ

Северный (Арктический) федеральный университет им. М. В. Ломоносова, 163002 Архангельск, наб. Северной Двины, 17;
e-mail: prospa@pomorsu.ru

Обсуждаются современные концепции и критерии качества жизни (КЖ), применяющиеся в геронтологической практике в отношении лиц пожилого возраста. Показано влияние институциональной системы ухода и обслуживания, в которой находится пожилой человек, на показатели КЖ. Рассмотрены теоретические и методические комбинации подходов и методов как инновации на пересечении разных научных парадигм и профессиональных путей решения проблемы. Определены структурные модели, инструментарий, применяемые для измерения КЖ, обоснована необходимость его модификации при нахождении лиц пожилого возраста в системе институционального ухода. Данный подход стимулирует пожилых людей активно соучаствовать в улучшении качества своей жизни, тем самым усиливая их автономию и ресурсный потенциал.

***Ключевые слова:** лица пожилого возраста, качество жизни, уход, институциональная система*

Значимость проблемы качества жизни (КЖ) в России возрастает в связи с тем, что человеческий ресурс в условиях активно идущих процессов старения и депопуляции населения становится самым дефицитным ресурсом. На данный момент проблема КЖ людей становится все более острой, что обусловлено возрастающими требованиями разных социальных, экономических, политических и других мировых организаций и сообществ к его повышению, а также принятием в 2002 г. Мадридского плана действий по проблемам старения и разработок его на национальном уровне [11].

Качество жизни характеризует структуру потребностей человека и возможности их удовлетворения. Потребности вытекают из биопсихосоциальной структуры личности. Измерение КЖ определило формирование двух концептуальных моделей его оценки — объективной и субъективной. Показано, что главным критерием КЖ может быть самооценка удовлетворенности жизнью в каждый определенный момент времени [5]. КЖ отдельного человека (популяции, общества) следует рассматривать в единстве объективных и субъективных показателей, которые, с одной стороны, показывают соответствие условий, средств, процессов и результатов его жизнедеятельности природно-заданным и социально обусловленным ценностям и потребностям и, с другой — состояние удовлетворенности человека собой, своей жизнью, степенью реализации своего потенциала в разных сферах жизнедеятельности, социальными отношениями и окружающей средой.

На современном этапе российские и зарубежные исследователи дискутируют о составляющих элементах КЖ в отношении лиц пожилого возраста, находящихся в разных учреждениях по уходу/обслуживанию, о стандартах каждого элемента и влиянии постоянного ухода на КЖ и его оценку [2, 3, 13, 14]. В системе компонентов КЖ для лиц пожилого возраста выделяются наиболее существенные, которые в большей мере могут служить критерием оценки.

Целью данной работы явилось научно-методическое обоснование особенностей оценки КЖ у лиц старшей возрастной группы при уходе/обслуживании в медицинских и социальных учреждениях.

В отечественных научных исследованиях можно выделить три основные позиции, которые детерминируют КЖ в пожилом возрасте: особенности физического здоровья (структура заболеваний, профилактика здоровья, качество и доступность медицинской помощи), особенности социально-психического здоровья (реакция на смещение ролевых функций, подверженность стереотипам, одиночество) и социальное положение (уровень доходов, условия проживания, экономическая адаптация) [1, 4, 6]. Обесценивание достижений прошлых поколений, высокий уровень психосоциального стресса понижают самооценку пожилых людей, что связано также с общей приспособляемостью к старости, стереотипами общественного

сознания об отношении к пожилому человеку как балласту.

Одной из основных концепций, на которой основано изучение и измерение КЖ у лиц пожилого возраста, является теория КЖ M. P. Lawton [8]. Ее основная идея заключается в том, что микросреда, окружающая пожилого человека, влияет на его способность исполнять повседневную деятельность (самообслуживание). Чем больше ограничение функциональных способностей с возрастом, тем большее значение приобретает микросреда, являясь основной детерминантой КЖ. В концепции отражено, что микросреда дает возможность (ресурс) жить независимо в привычных условиях лицам старшей возрастной группы. О необходимости проведения такой геронтосоциальной политики заявлено в современных российских и зарубежных документах в отношении лиц пожилого возраста. Расширяя свою концепцию, M. P. Lawton включил в нее субъективную оценку КЖ индивидом и описал КЖ в четырех пересекающихся компонентах микросреды человека [9, 10]. Компоненты модели являются взаимозависимыми (*рис. 1*).

Автором были предложены четыре детерминанты КЖ в пожилом возрасте — функциональная компетенция, ресурсы микросреды, удовлетворенность жизнью, психологическое благополучие, изложенные в двух подходах:

• объективном: а) функциональные возможности человека, потенциал к их развитию; б) окружающая микросреда (потребности человека и возможности физических и социальных условий проживания, потенциал для выбора и изменения микросреды);

• субъективном: а) ощущение КЖ или личностная субъективная оценка своего прошлого, настоящей жизнедеятельности, будущего и переоценка новой жизненной ситуации; б) психологическое благополучие и потенциал адаптации.

Рис. 1. Компоненты качества жизни в пожилом возрасте (Lawton M. P., 1990)

Другая, более поздняя структурная модель КЖ была сформулирована R. Veenhoven [15, 16]. Она хорошо соотносится с научным подходом к КЖ в пожилом возрасте в модели M. P. Lawton. Систематику структурных элементов КЖ можно представить в виде *таблицы*.

Проводя сравнительный анализ научных моделей КЖ, можно отметить, что обе концепции рассматривают его как качество индивида в системе условий проживания («living conditions») в окружающей микросреде («environment»). R. Veenhoven уделяет большее внимание измерению внутренних (субъективных) и внешних (объективных) оценок КЖ [15]. В модели M. P. Lawton большее значение получило взаимовлияние индивида и окружающей микросреды. Для измерения субъективной оценки КЖ можно использовать методы, которые хорошо сочетаются с показателями КЖ в модели ВОЗ [17] (физические, психологические, социальные, микросредовые компоненты, модифицированные WHOQOL Group) [12].

Структурные модели КЖ, предложенные M. P. Lawton и R. Veenhoven, обеспечивают теоретическую интерпретацию четырех составляющих модели КЖ ВОЗ. Основные показатели КЖ в модели M. P. Lawton могут быть сгруппированы в рамках структурной модели оценки КЖ в пожилом возрасте и дают объяснение четырем составляющим, от которых зависит КЖ у лиц пожилого возраста.

Методологические результаты исследования показывают, что инструментарий для измерения КЖ в пожилом возрасте специально не отрегулирован для данной возрастной группы, имеющей ограниченные функциональные возможности, а также когнитивные нарушения. Существующие шкалы не раскрывают все аспекты, необходимые для профессионального измерения КЖ в системе институциональных учреждений для лиц пожилого возраста. Только в 2004 г. появилась шкала для измерения КЖ в пожилом возрасте, называемая WHOQOL-OLD, представленная ВОЗ [12].

Несмотря на наличие альтернативных концепций КЖ и шкал для его измерения, модель M. P. Lawton может являться базовой для его

Структурные элементы качества жизни (Veenhoven R., 2000)

Параметр	Внешние (объективная оценка)	Внутренние (субъективная оценка)
Потребности жизнедеятельности	Пригодность микросреды: 1) экологическая: умеренный климат, чистый воздух, достаточные жилищные условия и т. д.; 2) социальная: свобода, равенство, справедливость и т. д.; 3) экономическая: общая социальная безопасность, ровное экономическое развитие и т.д.; 4) культурная: образование и т. д.	Физическое здоровье Психическое здоровье, независимость Знания Умения Стиль жизни и т. д.
Результаты (удовлетворенность от реализации потребностей)	Близкие отношения с детьми и друзьями; полезность как гражданина общества; моральное совершенство и т. д.	Удовлетворенность жизнью Удовлетворенность работой и т. д.

измерения у пожилых людей, не находящихся в системе институционального обслуживания, поскольку отражает наиболее валидный четырехизмерительный профиль. Модель КЖ для лиц пожилого возраста, нуждающихся в институциональном уходе, была модифицирована, а ее значимость подтверждена эмпирическими исследованиями [7]. В модифицированной модели был

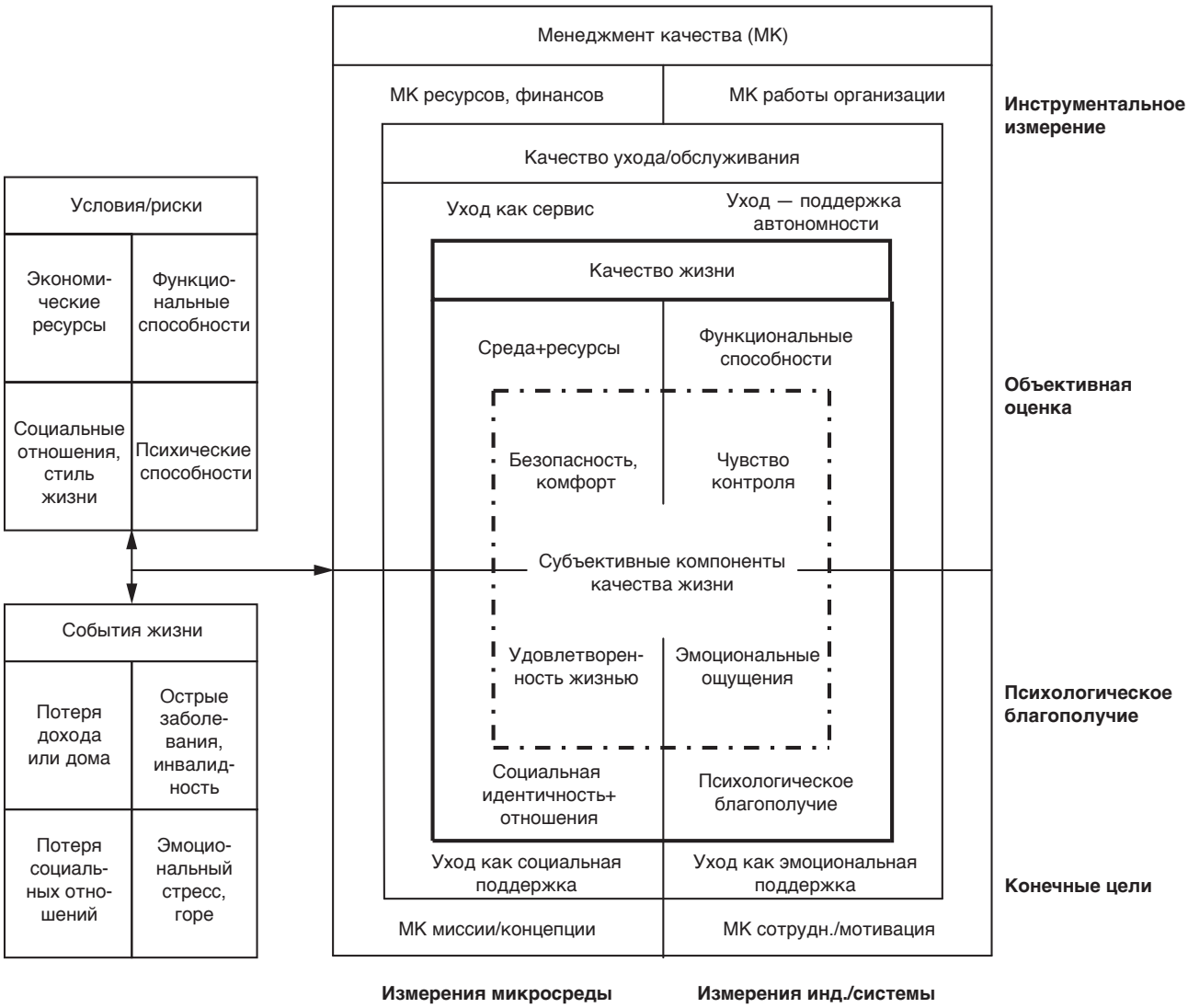


Рис. 2. Модель качества жизни лиц пожилого возраста в институциональной системе ухода (Vaarama M. et al., 2008)

использован субъективный подход к оценке КЖ с показателями, являющимися важными с точки зрения клиентов: этические стандарты, уважение клиента, ответственное вмешательство, хорошее взаимодействие качества и социально-психологической поддержки и т. д. Результаты исследований M. Vaarama и соавт. были помещены в структурную модель КЖ при институциональном уходе (*рис. 2*).

Таким образом, представленная модель позволяет провести более точное исследование КЖ у лиц с разными формами институционального обслуживания, выявить их роль и влияние на КЖ лиц пожилого возраста. Теоретическую и методическую комбинацию подходов и методов можно рассматривать как потенциальную находку новых решений на пересечении разных научных парадигм и профессиональных путей решения проблемы. Внедрение модели оценки КЖ при институциональном уходе для пожилых людей может быть практической инновацией, стимулирующей пожилых людей активно соучаствовать в улучшении качества своей жизни, тем самым поддерживая их ресурсы и усиливая потенциал.

Литература

1. *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.

2. *Голубева Е. Ю., Данилова Р. И., Лахтинен Ю., Соловьев А. Г.* Социально-медицинские потребности в видах обслуживания у населения пожилого возраста и оценка эффективности предоставляемых услуг // Экология человека. 2006. № 11. С. 53–56.

3. *Голубева Е. Ю., Данилова Р. И.* Оценка потребности в уходе/обслуживании как ключевая составляющая планирования услуг для лиц пожилого возраста // Клин. геронтол. 2009. № 12. С. 23–27.

4. *Данилова Р. И.* Социальное самочувствие пожилых людей — XXI век // В сб.: Качество жизни: социокультурный аспект: Материалы науч.-практич. конф. с междунар. участием «Качество жизни населения как приоритетное направление научно-исследовательской и практической деятельности в области соц. наук». ПГУ им. М. В. Ломоносова. Архангельск: КИРА, 2009. С. 73–78.

5. *Евдокимов В. И., Федотов А. Н.* Методологические аспекты объективной оценки качества жизни // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2008. № 1. С. 23–32.

6. *Краснова О. В.* Условия и качество жизни в позднем возрасте // Психология зрелости и старения. 2001. № 4. С. 70–77.

7. *Care-related quality of life in old age* / M. Vaarama, R. Pieper, A. Sixsmith (eds). N.Y.: Springer, 2008.

8. *Lawton M. P.* Assessment, integrations, and environments for older people // Gerontologist. 1970. № 10. P. 38–46.

9. *Lawton M. P.* Aging and performance of home tasks // Hum. Factors. 1990. № 32. P. 527–536.

10. *Lawton M. P.* A multidimensional view of quality of life in frail elders. The concept of measurement of quality of life in frail elders // In: J. Birren, J. Luben, J. Rowe, D. Deutchman (eds.). The concept and measurement of quality of life in the frail elderly. San Diego. CA: Academic press, 1991. P. 3–27.

11. *Madrid International Plan of Action on Aging*, 2002. [Электронный ресурс]. URL http://ods-dds-ny.un.org/doc/UNDOC/GEN/N02/397/53/PDF/No239753.pdf? (дата обращения 02.02.2010).

12. *Power M., Quinn K., Schmidt S., WHOQOL-Group.* Development of the WHOQOL-OLD module // Qual. Life Res. 2005. № 14. P. 2197–2214.

13. *Vaarama M.* Care-related quality of life. Conceptual and empirical exploration // In: H. Mollenkopf, A. Walker (eds.). Quality of life in old age. International and multi-disciplinary perspectives. Dordrecht. The Netherlands: Springer, 2007. P. 215–232.

14. *Vaarama M., Pieper R.* Managing Integrated Care for Older Persons. Finland: STAKES, 2005.

15. *Veenhoven R.* Happy life-expectancy. A comprehensive measure of quality of life in nations // Social Indicators Res. 1996. Vol. 39. P. 1–58.

16. *Veenhoven R.* The Four Qualities of Life // J. Happiness Studies (Springer). 2000. Vol. 1(1). № 3. P. 1–39.

17. *WHOQOL group* field trial WHOQOL-100 February, 1995: face at definitions and questions. Geneva: WHO (MNH/PSF/95.1B), 1995.

Adv. geront. 2011. Vol. 24. № 4. P. 587–590

E. Yu. Golubeva

CONCEPTUAL BASIS OF EVALUATION OF LIFE QUALITY OF ELDERLY PEOPLE IN THE INSTITUTIONAL CARE SYSTEM

M. V. Lomonosov Northern (Arctic) Federal University, 17, nab. Severnoy Dviny, Arkhangelsk 163002;
e-mail: prospa@pomorsu.ru

Modern concepts and indicators of quality of life used in gerontological practices are discussed. The influence of institutional care system with the elderly person as part of the quality of life indicators is shown. The theoretical and methodological combinations of approaches as innovations on the crossing of different scientific paradigms and professional ways of solving the problem are analyzed. Structural models, tools for the measurement of the quality of life and its modification in the institutional care system are defined. This approach stimulates elderly people to be active co-producer of own quality of life, strengthen their autonomy and resource potential.

***Key words**: elderly people, measurement of quality of life, institutional care system*

© Коллектив авторов, 2011
УДК 577.73:595.7

Успехи геронтол. 2011. Т. 24. № 4. С. 591–600

Н. Я. Вайсман[1], Е. Б. Меньщикова[2], Н. К. Зенков[2], Н. В. Кандалинцева[3], М. Д. Голубовский[4]

ВЛИЯНИЕ ИНДУЦИРУЮЩЕГО АНТИОКСИДАНТ-РЕСПОНСИВНОГО ЭЛЕМЕНТА ФЕНОЛА НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ *D. MELANOGASTER*

[1] Институт цитологии и генетики СО РАН, 630090 Новосибирск, пр. Акад. Лаврентьева, 10;
[2] Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН, 630117 Новосибирск, ул. Тимакова, 2;
e-mail: lemen@soramn.ru; [3] Новосибирский государственный педагогический университет, 630126 Новосибирск, ул. Вилюйская, 28; [4] Department of Molecular and Cell Biology, University of California, Berkeley, CA 94720, USA

Исследовали действие гидрофильного синтетического антиоксиданта ТС-13 (3-(3'-трет-бутил-4'-гидроксифенил)пропилтиосульфонат натрия) на продолжительность жизни разных линий *Drosophila melanogaster* в нормальных условиях и выживаемость при окислительном стрессе, индуцированном пероксидом водорода и паракватом. Введение в диету 1% ТС-13 повышало продолжительность жизни самок и самцов долгоживущей линии *Canton S D. melanogaster*, не влияло на продолжительность жизни короткоживущей линии *Oregon R* и снижало среднюю продолжительность жизни самцов *D. melanogaster* линии *lgl^{558}OR/Cy*, содержащей в гетерозиготном состоянии рецессивную летальную мутацию опухолевого супрессора. В условиях окислительного стресса, индуцированного пероксидом водорода, ТС-13 повышал выживаемость самцов *Canton S* и самок *Oregon R*; при действии параквата защитный эффект антиоксиданта проявлялся в отношении самок *Canton S* и мух обоих полов линии *Oregon R.* Несмотря на то, что геропротекторные и защитные свойства синтетического фенольного антиоксиданта ТС-13 существенно зависят от генотипа и пола, в экстремальных условиях окислительного стресса его позитивное действие ярко выражено.

***Ключевые слова:** продолжительность жизни, Drosophila melanogaster, окислительный стресс, фенольный антиоксидант*

Предложенная Д. Харманом в 1956 г. свободнорадикальная теория старения [17], несмотря на периодические попытки её опровергнуть [24], остается одной из наиболее популярных [1, 3]. Согласно данной теории, в результате действия продуктов неполного восстановления кислорода, преимущественно радикальной природы, с возрастом в клетках организма происходит накопление повреждений ДНК и окислительно-модифицированных белков, нарушающих нормальные метаболические процессы, что способствует снижению продолжительности жизни (ПЖ) [1, 18]. Главной причиной критики свободнорадикальной теории служит неоднозначность действия антиоксидантов в разных экспериментальных системах. Так, например, широко применяемые в пищевой промышленности бутилокситолуол и бутилоксианизол в исследованиях на животных увеличивают ПЖ, однако одновременно способствуют образованию опухолей [2]. Коэнзим Q_{10} повышает ПЖ у мышей линии *CBA*, но снижает ее у крыс линии *Wistar* [2]. Для объяснения данного явления можно воспользоваться понятием гормезиса как в отношении действия АФК [25], так и в отношении антиоксидантной защиты [23]. Однако оно в полной мере не объясняет причин неоднозначного действия антиоксидантов и не дает никаких рекомендаций к их практическому применению. Объяснение двойственности проявлений эффектов антиоксидантов в разных экспериментальных системах, очевидно, кроется в детальном понимании влияния экзогенных соединений на активность эндогенных механизмов антиоксидантной защиты, которые в клетках поддерживаются на стационарном уровне.

Плодовая мушка *Drosophila melanogaster* является удобным объектом исследований механизмов старения и геропротекторных свойства препаратов [2]. Многочисленные исследования показывают, что введение в корм *D. melanogaster* природных (витамины *E* и *C*, мелатонин, карнозин, растительные полифенолы и др.) и синтетических (ионол, *N*-ацетилцистеин) антиоксидантов увеличивает их ПЖ [2, 6, 21, 27]. В оптимальных концентрациях антиоксиданты повышали среднюю ПЖ на 10–30 %, при этом максимальная ПЖ изменялась в

меньшей степени. Однако характер влияния антиоксидантов на ПЖ зависел от генотипа животных, их пола и условий среды. Так, в линиях с относительно низкой исходной ПЖ эффект добавок к питательной среде дрозофил гормона Мелатонина, обладающего свойствами антиоксиданта и геропротектора, был позитивным; воздействие гормона на мух с высокой ПЖ было токсичным и снижало ПЖ примерно на 10 % [20]. Скармливание личинкам дрозофилы Эпиталамина, который подавляет окисление липидов в тканях дрозофилы, воздействовало по-разному на ПЖ самок и самцов: у взрослых самок скорость старения снижалась в 2 раза, жизнь существенно продлевалась, а у самцов достоверного эффекта на показатели ПЖ не наблюдали [11].

В последние годы интерес к *D. melanogaster* еще более возрос, поскольку выяснилось наличие консервативных генов и механизмов их регуляции, сходных с таковыми в организмах млекопитающих, что позволило исследовать роль отдельных генов в процессах старения, а также моделировать ряд патологических состояний, наблюдаемых у человека [14, 19]. В частности, у мух выявлены гомологи редокс-чувствительной сигнальной системы антиоксидант-респонсивного элемента (*Nrf*2/*Keap*1/*ARE*) клеток млекопитающих, которая является ключевой в поддержании клеточного гомеостаза при воспалении, стрессорных и канцерогенных воздействиях [10, 26]. Это делает *D. melanogaster* весьма удобным объектом для изучения длительных антиоксидантных воздействий и защитных эффектов в экстремальных условиях [26, 27]. Перспективной модельной системой для исследования связи между действием антиоксидантов, ПЖ и опухолевыми процессами являются *D. melanogaster* с генетическими мутациями гена-онкосупрессора *l(2)gl*. Животные, гетерозиготные по делеции гена *l(2)gl*, имеют пониженную ПЖ при нормальной температуре, но увеличенную ПЖ в условиях температурного стресса [4, 5, 14].

Путем введения в структуру бромзамещенных алкилфенолов серосодержащих ионогенных фрагментов нами были синтезированы структурно взаимосвязанные ряды соединений с разной степенью экранирования *OH*-группы, содержащие в параположении алкильные заместители с сульфонатными или тиосульфонатными группами. Данные соединения обладают высокой гидрофильностью и бифункциональным антиоксидантным действием, так как, помимо фенольной *OH*-группы, содержат серосодержащие фрагменты, проявляющие антипероксидную активность. В разных экспериментальных системах были изучены антирадикальные и антиокислительные свойства синтезированных соединений [9]. Исследования на животных и клеточных культурах выявили высокую противовоспалительную активность частично экранированного фенола с тиосульфонатной группой в пара-пропильном заместителе (ТС-13), который, помимо прямого антиоксидантного действия, обладает способностью активировать редокс-чувствительную сигнальную систему *Nrf*2/*Keap*1/*ARE* [7].

В настоящей работе проведено исследование влияния антиоксиданта ТС-13 на продолжительность жизни *D. melanogaster*, а также на их выживаемость в условиях окислительного стресса.

Материалы и методы

Частично экранированный фенол с тиосульфонатной группой в пара-пропильном заместителе 3-(3'-*трет*-бутил-4'-гидроксифенил)пропилтиосульфонат натрия (ТС-13, *рис. 1*) был синтезирован на основе 3-(3',5'-ди-*трет*-бутил-4'-гидроксифенил)пропанола-1, как описано ранее [9]. Определенное методом высокоэффективной

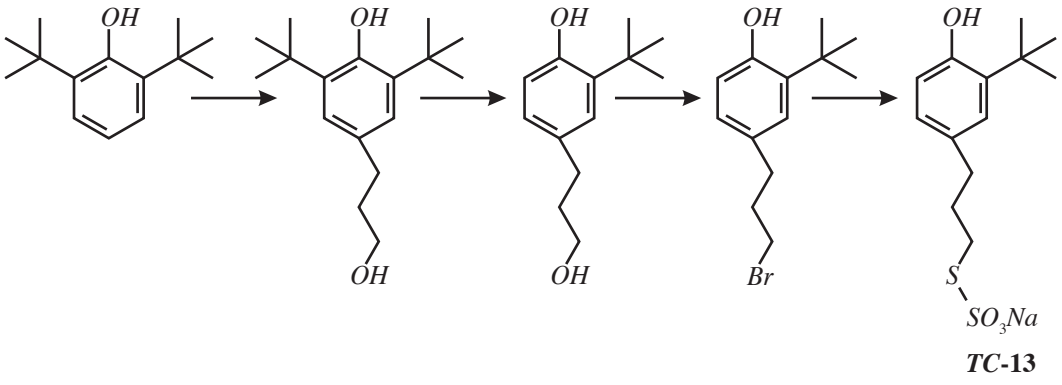


Рис. 1. Синтез S-алкилтиосульфоната ТС-13

жидкостной хроматографии содержание основного вещества в образцах составляло 98–99,2 %.

Исследование влияния антиоксиданта ТС-13 на ПЖ проводили при температуре 25 °С на инбредных линиях *D. melanogaster* из фонда лаборатории генетики популяций Института цитологии и генетики СО РАН — *Canton S*, *Oregon R* и $lgl^{558}OR/Cy$ (558OR), последняя содержит в гетерозиготном состоянии рецессивную летальную мутацию опухолевого супрессора, гена *l(2)gl* (*lethal(2)giant larvae*), аллель lgl^{558} (*Cy* — доминантный маркер *Curly* в хромосоме, свободной от летали). Эволюционно консервативный ген *l(2)gl* кодирует белок цитоскелета *p*127, который связан с рядом сигнальных путей, определяющих характер клеточного деления и ответа на стресс, включая апоптоз [4, 5]. Инактивация гена *l(2)gl* приводит к онкогенной трансформации нейробластов и клеток имагинальных дисков [14].

Для отбора насекомых наркотизировали эфиром, затем под бинокулярной лупой отбирали самок и самцов каждой линии в течение суток после вылета имаго. Рассаживали отобранных дрозофил в пробирки с питательной средой по 40–55 в каждую. Самок содержали отдельно от самцов. Воздействие раствором ТС-13 проводили в двух концентрациях — 1 и 0,2 %. Каждые три дня мух пересаживали на свежий корм с добавлением антиоксиданта и вели регистрацию смертности вплоть до завершения цикла жизни у всех мух линии. Контрольных животных содержали на питательной среде без добавления антиоксиданта.

Выживаемость в условиях воздействия пероксида водорода или параквата исследовали на мухах линий *Canton S* и *Oregon R* 3–6-суточного возраста при температуре 25 °С. Насекомых также наркотизировали эфиром, отбирали самок и самцов каждой линии и рассаживали отобранных дрозофил в пробирки с питательной средой, по 40–55 мух в каждую. В течение 9 дней 3 раза наносили на питательную среду 0,2 % или 1 % раствор ТС-13. Затем животных пересаживали в пробирки, содержащие фильтровальную бумагу с нанесенными на нее 1) 0,5 мл 30 % раствора H_2O_2 с 6 % сахарозы и 20 мкл 0,2 % или 1 % раствора ТС-13; 2) 0,5 мл 20 мМ раствора параквата (Sigma, США) с 6 % сахарозы и 20 мкл 0,2 % или 1 % раствора ТС-13. Контрольную группу содержали в идентичных условиях, внося в корм вместо раствора ТС-13 аналогичное количество дистиллированной воды. Количество умерших мух подсчитывали каждые 5–7 ч после индукции окислительного стресса.

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение (*M*), ошибку среднего (*m*), максимальную ПЖ (*Max*), медианную ПЖ (Т50), время 90 % гибели (Т90) и соотношение Т90/Т50. Для определения достоверности различий в опытных и контрольных выборках дрозофил между средними значениями ПЖ применяли критерий Стьюдента, между кривыми выживаемости насекомых, построенными по методу Каплана—Майера, — log-rank тест.

Результаты и обсуждение

Влияние ТС-13 на продолжительность жизни D. melanogaster

Исследование показало, что эффект воздействия антиоксиданта ТС-13 на ПЖ *D. melanogaster* в нормальных условиях зависит от концентрации соединения, генотипа и пола животных. Мухи в каждой из трех изученных линий по-разному реагировали на добавки к диете одной и той же и разных доз ТС-13 (*табл. 1*). Две разные по ПЖ лабораторные линии *D. melanogaster Canton S* и *Oregon R* оказались контрастными и по реакции на действие антиоксиданта ТС-13. Насекомые короткоживущей линии *Oregon R* были практически не чувствительны к введению в корм антиоксиданта ТС-13 в двух опытных концентрациях. Напротив, самцы и самки долгоживущей линии *Canton S* проявили высокую чувствительность, причем действие на ПЖ разных доз ТС-13 оказалось парадоксальным. Если ТС-13 в концентрации 1 % повышал среднее значение ПЖ самок и самцов линии *Canton S*, то в пять раз меньшая доза антиоксиданта (0,2 %) достоверно снижала ее у самцов при менее выраженной, но сходной тенденции у самок (см. табл. 1). Такой эффект может быть связан с окислением тиосульфонатной группы в аэробных условиях с образованием гидропероксида, в результате чего длительное применение ТС-13 в низких концентрациях может восприниматься как прооксидантное воздействие.

Две лабораторные линии *Canton S* и *Oregon R* сильно отличаются и по динамике старения и смертности, которую можно характеризовать величиной Т90/Т50. Короткоживущая линия *Oregon R* характеризуется минимальной ранней и высокой поздней смертностью животных, время гибели 50 и 90 % особей различается незначительно, поэтому отношение Т90/Т50 близко к едини-

Таблица 1

Влияние фенольного антиоксиданта ТС-13 на продолжительность жизни *D. melanogaster* разных линий в нормальных условиях

Показатель	Самки			Самцы		
	ТС-13 0,2 %	ТС-13 1,0 %	Контрольная группа	ТС-13 0,2 %	ТС-13 1,0 %	Контрольная группа
Canton S						
n	312	322	306	287	330	272
Средняя ПЖ	56,1±1,1	62,4±1,0[1]*	58,2±1,0	42,8±1,2[1]*	50,8±1,0[1]*	46,8±1,1[3]*
Max	79,3±1,3	81,4±0,8	80,5±2,1	69,3±1,8	72,0±1,6	71,0±1,0[3]*
T50	62,4±1,6	68,8±0,8	64,5±2,3	49,7±3,1	57,4±1,7[1]*	51,5±2,2[3]*
T90	73,7±1,9	76,7±0,6	74,0±1,7	63,2±1,6	67,9±1,6	63,8±2,6[3]*
T90/T50	1,18±0,02	1,12±0,01	1,15±0,03	1,3±0,07	1,19±0,03	1,2±0,05
Oregon R						
n	450	385	289	488	328	294
Средняя ПЖ	43,6±0,6[2]*	42,7±0,7[2]*	43,7±0,7[2]*	38,0±0,7[2]*	40,5±0,6[2]*	39,8±0,7[2*,3]*
Max	52,3±0,5[2]*	53,6±1,2[2]*	53,8±0,3[2]*	46,8±0,5[2]*	46,7±0,6[2]*	48,0±0,8[2*,3]*
T50	47,7±1,2[2]*	48,8±1,1[2]*	50,2±0,5[2]*	42,6±0,4[1*,2]*	43,7±0,6[2]*	45,0±0,1[2*,3]*
T90	50,7±0,3[2]*	52,1±0,8[2]*	51,3±0,3[2]*	45,3±0,3[2]*	45,9±0,6[2]*	47,0±1,0[2*,3]*
T90/T50	1,07±0,02[2]*	1,07±0,02[2]*	1,02±0,01[2]*	1,06±0,01[2]*	1,05±0,01[2]*	1,04±0,02[2*,3]*
558*OR*						
n	–	417	190	–	407	188
Средняя ПЖ	–	40,7±0,4	41,3±0,9	–	39,6±0,5[1]*	43,1±0,5
Max	–	49,9±0,5	49,5±1,5	–	45,8±0,5[1]*	48,8±0,8
T50	–	45,0±0,6	45,0±2,7	–	42,8±0,5[1]*	45,0±0,0
T90	–	48,6±0,5	49,5±1,5	–	45,6±0,4[1]*	47,3±0,8
T90/T50	–	1,08±0,02	1,11±0,05	–	1,07±0,00	1,05±0,02

Примечание. Здесь и в табл. 2: статистически значимое (p<0,05) отличие от соответствующего значения: [1]* в контрольной группе, [2]* мух линии *Canton S*, [3]* самок в контрольной группе

це (см. табл. 1). Введение в корм антиоксиданта в двух концентрациях существенно не повлияло на динамику старения и смертности самок и самцов линии *Oregon R* (*рис. 2, в, г*). Разрыв между T50 и T90 и значения T90/T50 в контрольной группе и опытной у самок и самцов этого генотипа практически не изменились. Небольшие отклонения в выживаемости самок в опытах с 1% и 0,2 % ТС-13 были недостоверными (см. рис. 2, в). Однако профиль выживаемости самцов этого генотипа зависел от концентрации антиоксиданта. При использовании 1% раствора несколько уменьшалась смертность молодых самцов, однако с возрастом их гибель возрастала и, несмотря на достоверное различие кривых выживаемости (см. рис. 2, г, p=0,00056), среднее значение ПЖ не изменялось. Концентрация антиоксиданта 0,2 % давала более значительный эффект, увеличивая смертность самцов всех возрастов (см. рис. 2, г, p=0,00000), однако среднее значение ПЖ тоже существенно не отличалось от контрольного (см. табл. 1).

Мухи линии *Canton S* относятся к типу насекомых с замедленным темпом старения и смертности (см. рис. 2, *а, б*). Время гибели 50 и 90 % как самок, так и самцов *Canton S* разделено большим промежутком, поэтому значение T90/T50 больше, чем в линии *Oregon R* во всех вариантах опыта (см. табл. 1). Антиоксидант в концентрации 1% вызывал существенное изменение динамики смертности как самок, так и самцов линии *Canton S*. По данным log-rank теста, кривые выживаемости в опытной и контрольной группах различаются достоверно (см. рис. 2, а и б, p=0,00006 и p=0,00003, соответственно). Хотя сроки 50 и 90 % смертности особей обоих полов под влиянием антиоксиданта имеют тенденцию к увеличению (медианная ПЖ самцов возрастает статистически значимо), соотношение T90/T50 не изменяется. Следовательно, позитивное влияние в линии

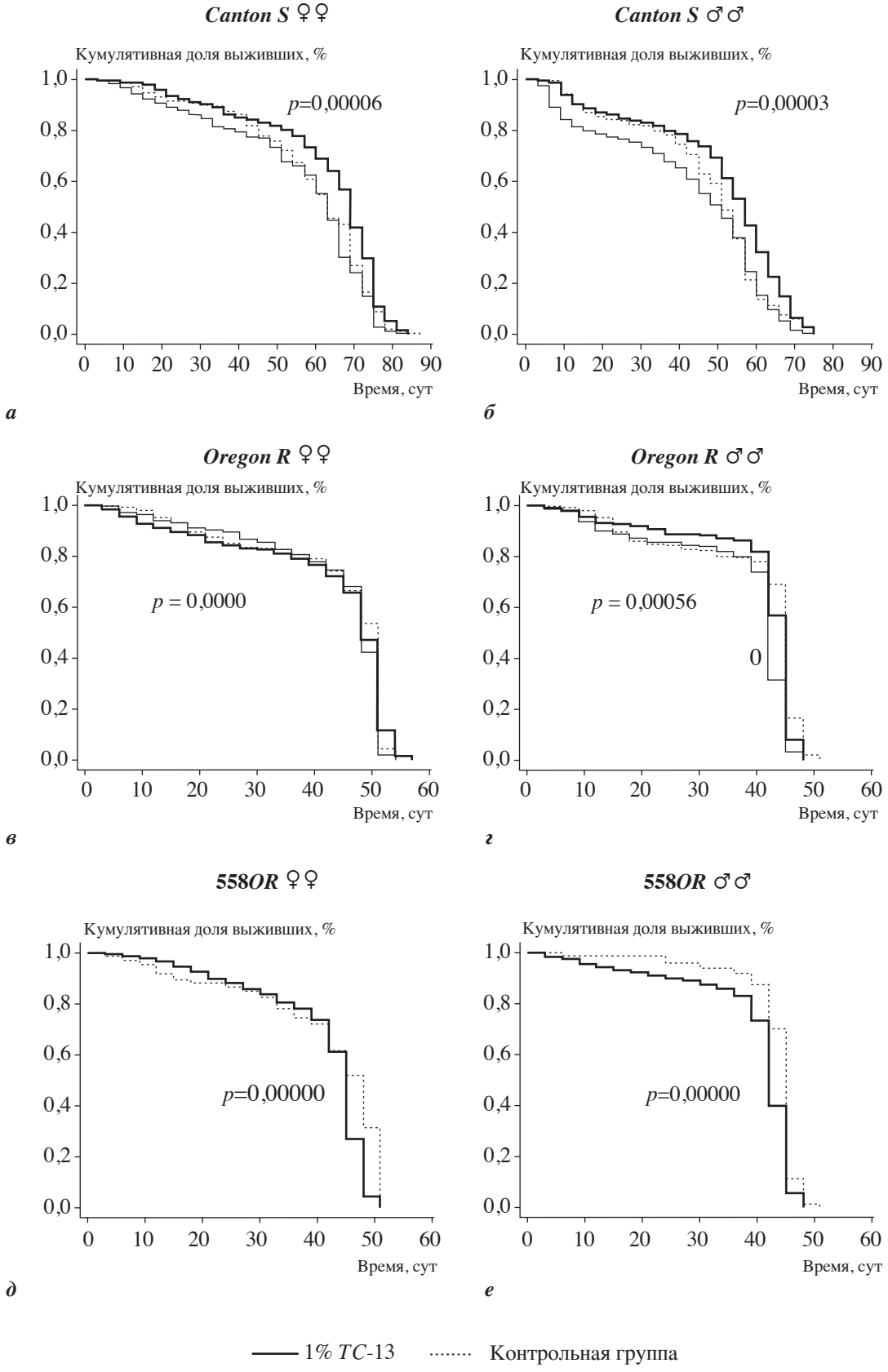


Рис. 2. Влияние TC-13 на динамику выживаемости самок (а, в, д) и самцов (б, г, е) D. melanogaster линий Canton S (а, б), Oregon R (в, г) и lgl^{558}OR/Cy (д, е) в нормальных условиях

Canton S на ПЖ добавки в корм 1% ТС-13 связано с замедлением старения и более поздним наступлением даты массовой смертности животных, что и приводит к увеличению среднего значения ПЖ. Добавки раствора ТС-13 0,2% не дали достоверных изменений в профилях выживаемости самок и самцов *Canton S* (см. рис. 2, б). Однако различия кривых в опытной и контрольной группах у самцов были более заметны, чем у самок. Так, в опыте для самцов характерна более высокая смертность в раннем возрасте, в связи с чем существенно понизилось среднее значение ПЖ для этой категории животных (см. табл. 1).

В линии с уменьшенной дозой опухолевого супрессора (генотип $lgl^{558}OR/Cy$) ТС-13 в концентрации 1% не влиял на среднюю ПЖ самок, хотя различие между кривыми выживаемости в опытной и контрольной группах по данным log-rank теста было статистически значимым (аналогично описанному выше эффекту 1% ТС-13 на смертность самцов *Oregon R*) (см. табл. 1, рис. 2, *д*). В то же время, у самцов антиоксидантное воздействие приводило к достоверному снижению и средней ПЖ (примерно на 10% по сравнению с контрольной группой), и выживаемости (см. табл. 1, рис. 2, *е*). В обоих случаях соотношение T90/T50 не изменялось, что было обусловлено уменьшением как T50, так и T90. Снижение показателей ПЖ при действии ТС-13 на мух линии $lgl^{558}OR/Cy$, возможно, обусловлено суммарным действием антиоксиданта и гетерозиготности самок и самцов по мутации гена *lgl*. Известно, что у *lgl*-мутантов дрозофилы в разных тканях наблюдается подавление апоптоза [16]. В то же время, АФК и азота являются инициаторами апоптоза, препятствующего опухолевой трансформации клеток. Добавление к диете дрозофил этого генотипа антиоксиданта снижает уровень эндогенных прооксидантов, и эффективность апоптоза ещё более уменьшается, что приводит к снижению средней ПЖ и изменению профиля выживаемости. Кроме того, показано, что антиоксиданты способны ингибировать аутофагию, что, наряду с угнетением апоптоза, может усугублять накопление в клетках поврежденных молекул [28].

Исследования, проведённые на мышах, нокаутных по редокс-чувствительному транскрипционному фактору *Nrf2* (генотип $nrf2^{-/-}$), показали снижение средней ПЖ животных, у которых после 20-недельного возраста наблюдали высокую смертность от разных болезней, преимущественно воспалительной этиологии [22]. Средняя ПЖ самцов *D. melanogaster*, гетерозиготных по ингибитору *Nrf2 Keap1*, была увеличена на 8–10 %, такая генетическая модификация не сказывалась на ПЖ самок [26]. Сегодня во многих исследованиях на животных получены убедительные свидетельства того, что, наряду с положительным эффектом, в том числе увеличением ПЖ, антиоксиданты индуцируют развитие опухолевых процессов [2, 8]. Сравнение действия ТС-13 на дрозофил дикого фенотипа *CS* и склонной к опухолеобразованию линии $lgl^{558}OR$ показывает, что если у мух дикого фенотипа антиоксидант повышал ПЖ, то у мух линии $lgl^{558}OR$, наоборот, снижал. Таким образом, получено ещё одно свидетельство необходимости внимательного контроля терапевтического применения антиоксидантов.

Влияние ТС-13 на выживаемость D. melanogaster при окислительном стрессе

В условиях воздействия пероксида водорода мухи начинали быстро погибать после 40 ч. При этом для животных с генотипом *Canton S* были характерны несколько более пологие кривые выживаемости, в результате чего средние ПЖ самцов *Oregon R* были больше, чем самцов *Canton S* (*табл. 2, рис. 3*). В концентрации 0,2% ТС-13 достоверно повышал среднюю ПЖ самок линии *Oregon R*, а в концентрации 1% — самцов линии *Canton S* (см. табл. 2). По данным log-rank теста, соответствующие кривые выживаемости в опытной и контрольной группах различаются также достоверно (см. рис. 3, *б*, *в*). Аналогичную зависимость наблюдали у трансгенных мух с гиперэкспрессией антиоксидантных ферментов *Mn*-СОД и каталазы: у них снижалась ПЖ, но повышалась устойчивость к пероксиду водорода [13]. Максимальная ПЖ в условиях воздействия пероксида водорода практически не изменялась, статистически значимо увеличиваясь только под влиянием введения 1% ТС-13 в корм самцам *Oregon R*; при этом наблюдавшееся в большинстве вариантов опыта некоторое снижение соотношения T90/T50 было недостоверным (см. табл. 2).

Кривые выживаемости мух в условиях воздействия параквата (источника супероксидного анион-радикала) выглядели иначе, чем при действии пероксида водорода. В этом случае дрозофилы линии *Canton S* начинали погибать уже через 18 ч после их пересадки в пробирки с паракватом, и кривые выживаемости имели более пологий характер. Мухи линии *Oregon R* проявляли более высокую раннюю устойчивость, чем дрозофилы генотипа

Таблица 2

Влияние фенольного антиоксиданта ТС-13 на выживаемость *D. melanogaster* разных линий в условиях окислительного стресса

Показатель	Самки			Самцы		
	ТС-13 0,2 %	ТС-13 1,0 %	Контрольная группа	ТС-13 0,2 %	ТС-13 1,0 %	Контрольная группа
Пероксид водорода						
Canton S						
n	235	213	191	215	287	206
Средняя ПЖ	63,4±0,9	61,6±0,9	62,8±1,1	45,5±0,8	50,1±0,8[1]*	45,1±0,8[3]*
Max	82,8±1,3	80,2±2,4	84,5±2,5	71,8±4,8	77,7±2,8	77,3±1,7[3]*
T50	65,3±3,4	61,0±4,5	63,5±2,0	44,4±1,4	47,7±1,5[1]*	43,0±0,0[3]*
T90	72,3±1,2	71,8±2,9	75,3±1,2	58,7±3,5	62,1±2,5	60,5±2,5[3]*
T90/T50	1,16±0,04	1,18±0,04	1,19±0,03	1,32±0,07	1,30±0,03	1,41±0,06[3]*
Oregon R						
n	268	282	248	265	285	245
Средняя ПЖ	59,7±0,7[1*,2*]	55,6±0,7[2]*	54,8±0,8[2]*	52,9±0,7[2]*	53,1±0,6[2]*	52,0±0,6[2]*
Max	79,4±3,5	80,0±1,0	82,0±5,7	80,4±2,8[1]*	76,2±2,4	69,8±2,8
T50	60,4±1,9	57,0±1,2	55,0±2,0[2]*	52,0±1,2	51,7±1,1	52,0±1,2[2]*
T90	70,9±1,7	68,4±1,4	68,8±1,7[2]*	64,2±1,7	64,3±1,6	60,2±2,8[3]*
T90/T50	1,18 ±0,02	1,20±0,02	1,25±0,03	1,24±0,03	1,25±0,04	1,16±0,03[2*,3*]
Паракват						
Canton S						
n	306	312	308	303	317	305
Средняя ПЖ	43,6±0,7[1]*	42,9±0,5[1]*	39,7±0,5	42,7±0,6	40,6±0,6	42,2±0,7
Max	70,8±3,9[1]*	60,8±2,5	59,8±1,7	60,8±2,5	59,8±1,7	60,8±3,7
T50	43,0±1,8[1]*	42,0±1,5[1]*	37,0±1,0	40,0±2,0	40,0±2,0	42,8 ±4,4
T90	58,9±2,9[1]*	52,5±1,8	50,6±1,8	57,6±2,7	53,0±3,0	52,7±3,2
T90/T50	1,37±0,05	1,26±0,05	1,37±0,02	1,46±0,10	1,33±0,08	1,27±0,09
Oregon R						
n	296	312	292	315	317	314
Средняя ПЖ	51,7±0,8[1*,2*]	52,3±0,6[1*,2*]	46,7±0,5[2]*	64,8±0,7[1*,2*]	56,8±0,5[1*,2*]	50,7±0,5[2]*
Max	72,0±3,1	71,9±2,6	66,7±3,6	74,8±3,4[1]*	69,8±2,4	65,0±2,4
T50	50,8±2,0	51,1±1,7	47±1,0[2]*	69,0±3,7[1]*	59,0±2,4	52,8±2,4[3]*
T90	64,4±2,0[1]*	64,3±1,7[1]*	56,8±2,1[2]*	71,4±3,6[1]*	64,0±2,0	57,8±2,6
T90/T50	1,27±0,05	1,26±0,02	1,21±0,03[2]*	1,04±0,02	1,09±0,04	1,10±0,04[3]*

Canton S, к действию параквата, их гибель начиналась после 40 ч и носила более массовый характер (*рис. 4*). В линии *Oregon R* в условиях окислительного стресса, индуцированного паракватом, наблюдали полную инверсию величин средней ПЖ относительно нормальных условий: самцы жили дольше самок, а мухи линии *Oregon R* — дольше мух линии *Canton S* (см. табл. 2).

При действии параквата антиоксидант ТС-13 в исследованных концентрациях существенно повышал выживаемость самок линии *Canton S* и мух обоих полов линии *Oregon R*, увеличивая их среднюю ПЖ на 10—28 % (см. табл. 2; см. рис. 4, *а*, *в*, *г*). При этом максимальная ПЖ также повышалась (статистически достоверно при концентрации ТС-13 0,2 % у самок *Canton S* и самцов *Oregon R*), угол наклона кривой смертности мух не изменялся и соотношение T90/T50 сохранялось. Это свидетельствует о позитивном влиянии антиоксиданта на повышение общей устойчивости насекомых к токсическому действию параквата, отдаляющем наступление их массовой гибели.

Сравнение выживаемости в условиях окислительного стресса мух разных полов и линий по-

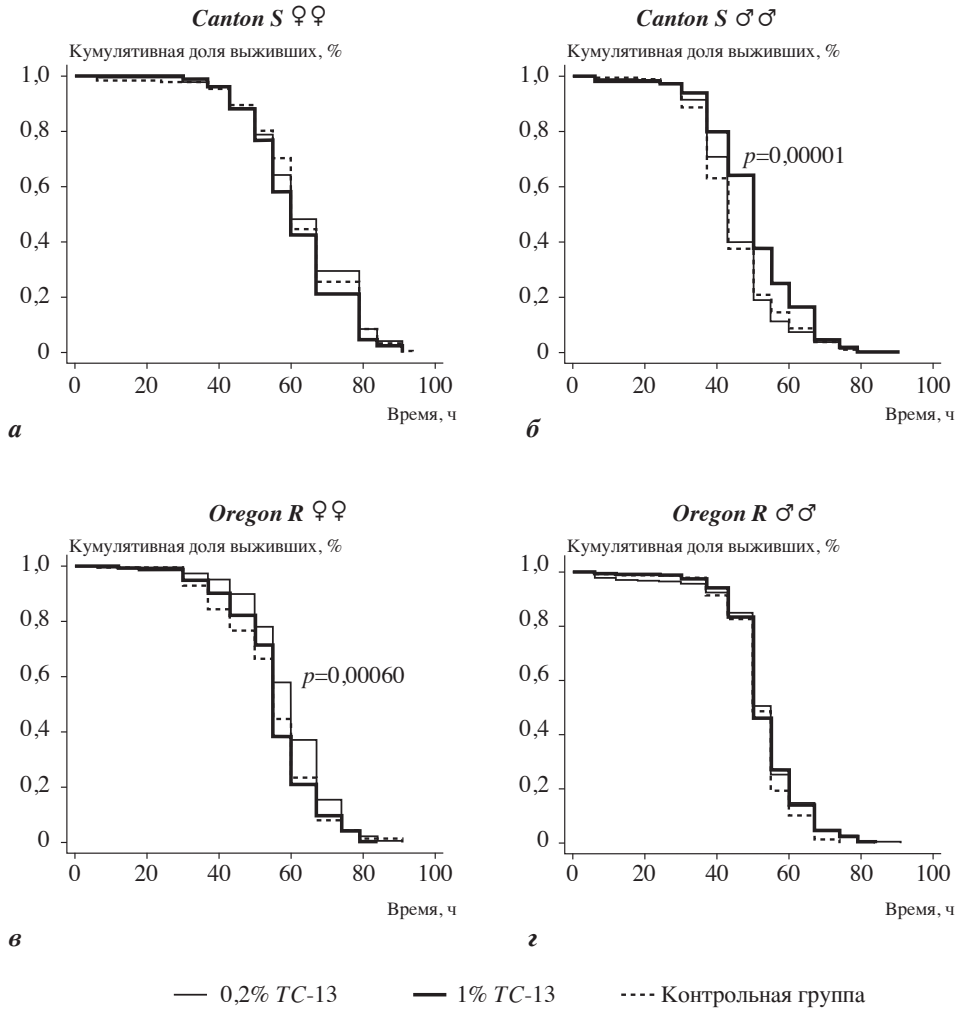


Рис. 3. Влияние ТС-13 на динамику выживаемости самок (а, в) и самцов (б, г) D. melanogaster линий Canton S (а, б) и Oregon R (в, г) в условиях окислительного стресса, индуцированного пероксидом водорода

казывает, что мухи с исходно более низкой ПЖ имеют повышенную стрессорную устойчивость. Полученные результаты хорошо согласуются с концепцией двух стратегий эволюционного развития живых организмов с короткой (*r*-стратегия) и длительной продолжительностью жизни (K-стратегия) [6]. Согласно данной концепции, *r*-стратегия сопровождается увеличением жизнедеятельности и мощности организма на коротких временных интервалах его существования, в том числе в условиях экстремальных воздействий. Так, выживаемость *D. melanogaster* с исходно низкой ПЖ (линия *Oregon R*) в условиях острого окислительного стресса, вызванного действием пероксида водорода и параквата, была выше жизнеспособности мух линии *Canton S* с более высокой исходной ПЖ.

В нормальных условиях средняя ПЖ самок и самцов долгоживущей линии *Canton S* увеличивалась в условиях воздействия антиоксиданта, в то время как мухи линии *Oregon R* были не чувствительны к действию ТС-13. В большинстве вариантов опыта при окислительном стрессе защитный эффект антиоксиданта проявлялся в отношении мух обеих линий. Однако в этом случае животные линии *Oregon R* были более чувствительны к его действию, что ярко проявлялось при индукции окислительного стресса паракватом и приводило к достоверному повышению выживаемости самок и самцов этой линии (см. табл. 2).

В большинстве соматических клеток организма митохондрии являются главным источником АФК, прежде всего супероксидного анион-радикала. Поэтому именно с эффективностью митохондриального дыхания часто связывается ПЖ не только животных разных видов, но и разных полов. В клетках паракват циклично окисляется и восстанавливается в реакциях с участием *NAD(P)H*,

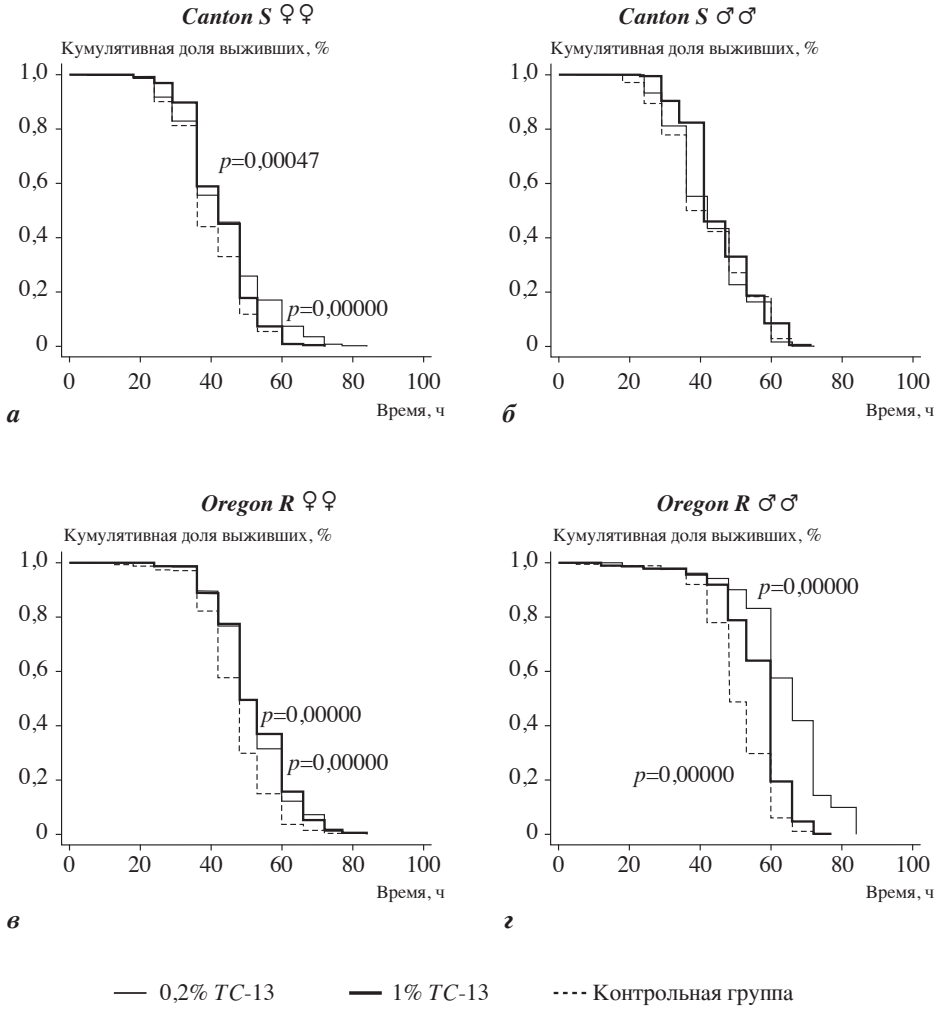


Рис. 4. Влияние ТС-13 на динамику выживаемости самок (а, в) и самцов (б, г) D. melanogaster линий Canton S (а, б) и Oregon R (в, г) в условиях окислительного стресса, индуцированного паракватом

образуя супероксидный анион-радикал [15], и, в отличие от пероксида водорода, наиболее адекватно моделирует митохондриальные нарушения, наблюдаемые, в частности, при болезни Паркинсона, вызываемой повреждением клеток головного мозга (*substantia nigra*) [21]. Важность сигнального пути *Nrf2/Keap1/ARE* была показана на модели болезни Паркинсона у дрозофил, индуцированной трансгенной экспрессией основного структурного компонента телец Леви *a*-синуклеина: гиперэкспрессия *Nrf2* у трансгенных насекомых снижала ассоциированную с возрастом потерю дофаминергических нейронов и восстанавливала нормальную локомоторную активность [12].

Заключение

Нейродегенеративные патологии, в целом, характерны для людей с высокой продолжительностью жизни (жители экономически развитых стран, женщины). В нашей экспериментальной системе аналогией могут служить самки *D. melanogaster* долгоживущей линии *Canton S* (см. табл. 2), выживаемость которых при воздействии паракватом оказалась существенно ниже, чем самцов и мух линии *Oregon R*. В этом случае и ТС-13, индуцирующий систему *Nrf2/Keap1/ARE*, проявил выраженное протективное действие, увеличив продолжительность жизни самок, но не самцов. Таким образом, выявленный нами защитный эффект ТС-13 в условиях воздействия паракватом делает перспективным его дальнейшее исследование в качестве препарата для лечения старческих нейродегенеративных заболеваний.

Литература

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

2. *Анисимов В. Н.* Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2008. Т. 2.

3. Арутюнян А. В., Козина Л. С. Механизмы свободнорадикального окисления и его роль в старении // Успехи геронтол. 2009. № 1. С. 104–116.

4. Вайсман Н. Я., Плюс Н., Голубовский М. Д. Онтогенез и гаплоадаптивность опухолевого супрессора *lgl у D. melanogaster:* повышение выживаемости и длительности жизни в условиях стресса // Онтогенез. 2007. Т. 38. № 1. С. 33–43.

5. Вайсман Н. Я., Голубовский М. Д. Генетические и эпигенетические эффекты мутаций *lgl*-онкосупрессора на продолжительность жизни в условиях температурного стресса // Изв. РАН (сер. Биология). 2009. № 1. С. 27–35.

6. Голубев А. Г. Биохимия продления жизни // Успехи геронтол. 2003. № 12. С. 57–76.

7. Зенков Н. К., Меньщикова Е. Б., Кандалинцева Н. В. и др. Антиоксидантные и противовоспалительные свойства новых водорастворимых серосодержащих фенольных соединений // Биохимия. 2007. Т. 72. Вып. 6. С. 790–798.

8. Меньщикова Е. Б., Ланкин В. З., Зенков Н. К. и др. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. М.: Слово, 2006.

9. Олейник А. С., Куприна Т. С., Певнева Н. Ю. и др. Синтез и антирадикальная активность гидроксиарилпропилтиосульфонатов и сульфонатов натрия // Изв. АН (сер. Химия). 2007. № 6. С. 1094–1101.

10. Ткачев В. О., Меньщикова Е. Б., Зенков Н. К. Механизм работы сигнальной системы *Nrf*2/*Keap*1/ARE // Биохимия. 2011. Т. 76. Вып. 4. С. 502–519.

11. Anisimov V. N., Mylnikov S. V., Oparina T. I., Khavinson V. K. Effect of melatonin and pineal peptide preparation epithalamin on life span and free radical oxidation in *Drosophila melanogaster* // Mech. Aging Dev. 1997. Vol. 97. P. 81–91.

12. Barone M. C., Sykiotis G. P., Bohmann D. Genetic activation of *Nrf*2 signaling is sufficient to ameliorate neurodegenerative phenotypes in a *Drosophila* model of Parkinson's disease // Dis. Model. Mech. 2011. Vol. 4.

13. Bayne A.-C. V., Mockett R. J., Orr W. C., Sohal R. S. Enhanced catabolism of mitochondrial superoxide/hydrogen peroxide and aging in transgenic *Drosophila* // Biochem. J. 2005. Vol. 391. P. 277–284.

14. Brumby A. M., Richardson H. E. Using *D. melanogaster* to map human cancer pathways // Nature Cancer Rev. 2005. Vol. 5. P. 626–639

15. Dinis-Oliveira R. J., Duarte J. A., Sanchez-Navarro A. et al. Paraquat poisonings: mechanisms of lung toxicity, clinical features, and treatment // Crit. Rev. Toxicol. 2008. Vol. 38. P. 13–71.

16. Golubovsky M. D., Weisman N. Y., Arbeev K. G. et al. Decrease in the *lgl* tumor suppressor dose in *Drosophila* increases survival and longevity in stress conditions // Exp. Geront. 2006. Vol. 41. № 9. P. 819–827.

17. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry // J. Geront. 1956. Vol. 11. P. 298–300.

18. Harman D. Aging: overview // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2001. Vol. 928. P. 1–21.

19. Honda Y., Tanaka M., Honda S. Redox regulation, gene expression and longevity // Geriat. Geront. Int. 2010. Vol. 10. Suppl. 1. P. S59-S69.

20. Izmaylov D. M., Obukhova L. K. Geroprotector effectiveness of melatonin: investigation of lifespan of *Drosophila melanogaster* // Mech. Aging Dev. 1999. Vol. 106. P. 233–240.

21. Jimenez-Del-Rio M., Guzman-Martinez C., Velez-Pardo C. The effects of polyphenols on survival and locomotor activity in *Drosophila melanogaster* exposed to iron and paraquat // Neurochem. Res. 2010. Vol. 35. P. 227–238.

22. Ma Q., Battelli L., Hubbs A. F. Multiorgan autoimmune inflammation, enhanced lymphoproliferation, and impaired homeostasis of reactive oxygen species in mice lacking the antioxidant-activated transcription factor *Nrf*2 // Amer. J. Pathol. 2006. Vol. 168. P. 1960–1974.

23. Maher J., Yamamoto M. The rise of antioxidant signaling — the evolution and hormetic actions of *Nrf*2 // Toxicol. Appl. Pharmacol. 2010. Vol. 244. P. 4–15.

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

25. Ristow M., Schmeisser S. Extending life span by increasing oxidative stress // Free Radic. Biol. Med. 2011. Vol. 51. P. 327–336.

*26. Sykiotis G. P., Bohmann D. Keap*1/*Nrf*2 signaling regulates oxidative stress tolerance and lifespan in *Drosophila* // Dev. Cell. 2008. Vol. 14. P. 76–85.

27. Trinh K., Andrews L., Krause J. et al. Decaffeinated coffee and nicotine-free tobacco provide neuroprotection in *Drosophila* models of Parkinson's disease through an NRF2-dependent mechanism // J. Neurosci. 2010. Vol. 30. P. 5525–5532.

28. Underwood B. R., Imarisio S., Fleming A. et al. Antioxidants can inhibit basal autophagy and enhance neurodegeneration in models of polyglutamine disease // Hum. Mol. Genet. 2010. Vol. 19. P. 3413–3429.

Adv. geront. 2011. Vol. 24. № 4. P. 591–600

N. Ya. Weisman[1], E. B. Menshchikova[2], N. K. Zenkov[2], N. V. Kandalintseva[3], M. D. Golubovsky[4]

EFFECT OF ANTIOXIDANT RESPONSIVE ELEMENT INDUCING PHENOL ON *D. MELANOGASTER* LIFE SPAN

[1] Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, 10 pr. Akademika Lavrentyeva, Novosibirsk 630090;
[2] Center of Clinical and Experimental Medicine, SB RAMS, 2 ul. Timakova, Novosibirsk 630117;
e-mail: lemen@soramn.ru; [3] Novosibirsk State Pedagogical University, 28 ul. Vilyuiskaya, Novosibirsk 630126;
[4] Department of Molecular and Cell Biology, University of California, Berkeley, CA 94720, USA

The effect of water-soluble synthetic antioxidant TS-13 (sodium 3-(3′-tert-butyl-4′-hydroxyphenyl) propyl thiosulfonate) on life span of different lines of *Drosophila melanogaster* under normal conditions and survival under oxidative stress induced by hydrogen peroxide and paraquat has been investigated. Introduction to the diet of 1% TS-13 prolonged the life span of males and females of *D. melanogaster* long-living line *Canton S*, had no effect on short-living *Oregon R* life span and reduced the life span of male *D. melanogaster* line $lgl^{558}OR/Cy$, heterozygous on tumor suppressor recessive lethal mutation. When flies were exposed to hydrogen peroxide, TS-13 significantly enhanced *Canton S* male and *Oregon R* female survival. Under the influence of paraquat antioxidant protected *Canton S* female and *Oregon R* flies of both sexes. Despite the fact that the anti-aging and protective properties of synthetic phenol antioxidant TS-13 depend essentially on the genotype and gender, in the extreme conditions of oxidative stress its positive effect pronounced.

Key words: *life span, Drosophila melanogaster, oxidative stress, phenol antioxidant*

© Н. С. Линькова, А. С. Катанугина, В. Х. Хавинсон, 2011
Успехи геронтол. 2011. Т. 24. № 4. С. 601–605
УДК 611.814.53+611.438]:612.67

Н. С. Линькова[1], А. С. Катанугина[1], В. Х. Хавинсон[1, 2]

ЭКСПРЕССИЯ МАРКЕРОВ AIF И CGRP В ЭПИФИЗЕ И ТИМУСЕ ПРИ СТАРЕНИИ

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

Изучена экспрессия маркера митохондриального апоптоза AIF (apoptotic inducing factor) и нейропептида CGRP (calcitonin gene related peptide) в аутопсийном материале эпифиза и тимуса людей старше 60 лет. Экспрессия AIF и CGRP была обнаружена в обоих органах, однако с возрастом она не изменялась, что свидетельствует о возможности сохранности сигнальных функций в органах нейроиммуноэндокринной системы при ее старении. В эпифизе выявлена корреляция между экспрессией AIF и CGRP, тогда как в тимусе такая зависимость отсутствует. Вероятно, в эпифизе, в отличие от тимуса, экспрессируется некоторая общая регуляторная молекула, которая связывает оба сигнальных пути.

Ключевые слова: эпифиз, тимус, сигнальные молекулы, старение

Возрастные изменения адаптивной способности организма характеризуются морфофункциональной перестройкой органов нейроиммуноэндокринной системы — тимуса и эпифиза. Для коррекции процессов старения необходимы сведения о фундаментальных механизмах возрастной инволюции как на органном и тканевом, так и на молекулярном уровнях [5]. В последние годы большое внимание уделяется поиску сигнальных молекул, играющих ключевую роль в морфофункциональной инволюции органов [8, 13, 14]. Нарушение экспрессии сигнальных молекул может служить индикатором клеточного старения [4]. Для изучения механизмов возрастной патологии интерес представляет фактор, индуцирующий апоптоз (AIF, apoptotic inducing factor), и ген-кальцитониновый пептид (CGRP, calcitonin gene related peptide).

Белок AIF является ключевым фактором, вводящим клетку в апоптоз по каспаз-независимому пути. С возрастом интенсивность апоптотических процессов в организме усиливается, что приводит к уменьшению пула клеток и снижению их способности поддерживать функциональную активность [6, 11]. Несвоевременный или избыточный апоптоз вовлечен в патогенез ассоциированных с возрастом заболеваний, таких как болезни Альцгеймера и Паркинсона [19], сахарный диабет, инфаркт миокарда [17], в то время как неспособность делящихся клеток вступить в апоптоз способствует развитию рака [9, 10, 12, 18].

Пептид CGRP играет роль нейромедиатора при передаче сигнала от афферентных соматических нервных волокон к периферическим нервным волокнам и скелетным мышцам. Кроме того, CGRP является кардиопротектором и может препятствовать старению клеток-предшественников эндотелиоцитов у больных с гипертензией, а ускоренное старение эндотелия у этих больных может быть ассоциировано с сокращением экспрессии CGRP. Есть сведения об участии CGRP в осуществлении иммунного ответа. Белые отростчатые эпидермоциты (клетки Лангерганса) — эпителиальные дендритные клетки, способные к предъявлению антигенов для стимуляции клеточного иммунитета, ассоциированы с нервными клетками, экспрессирующими CGRP, который подавляет предъявление клетками Лангерганса антигенов *T*-хелперам первого типа (*Th*1). CGRP стимулирует предъявление клетками Лангерганса антигенов для клеточного ответа *T*-хелперов второго типа (*Th*2). Таким образом, контакт клеток Лангерганса с вырабатываемым нейронами CGRP *in situ* может способствовать формированию *Th*2-клеточного иммунитета [9]. CGRP оказывает митогенное воздействие и может влиять на работу различных типов клеток кожи. В культуре клеток CGRP усиливает экспрессию *IL*-1α, *IL*-8 и *TNF*-α, а также способен усиливать секрецию фактора роста нейронов в кератиноцитах [9]. Изменение экспрессии CGRP, особенно в пожилом и старческом возрасте, может приводить к развитию аллергических реакций [15, 16], онкологических заболеваний [17], нарушению нервной передачи и другим патологи-

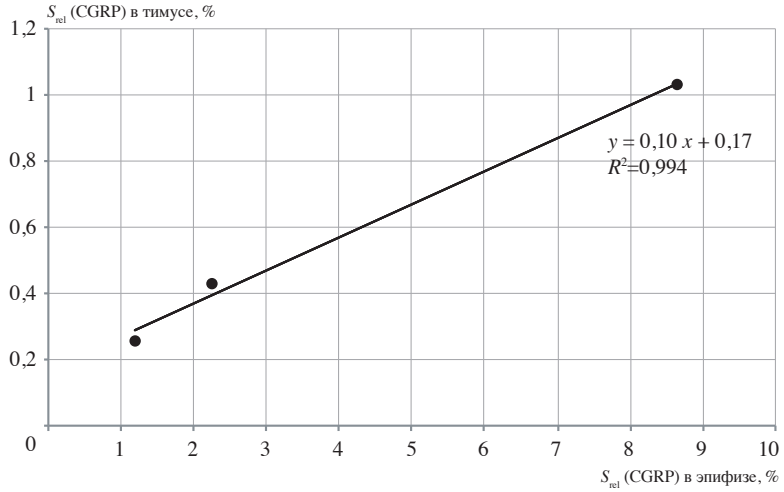


Рис. 1. Зависимость площади экспрессии CGRP в тимусе от площади экспрессии CGRP в эпифизе

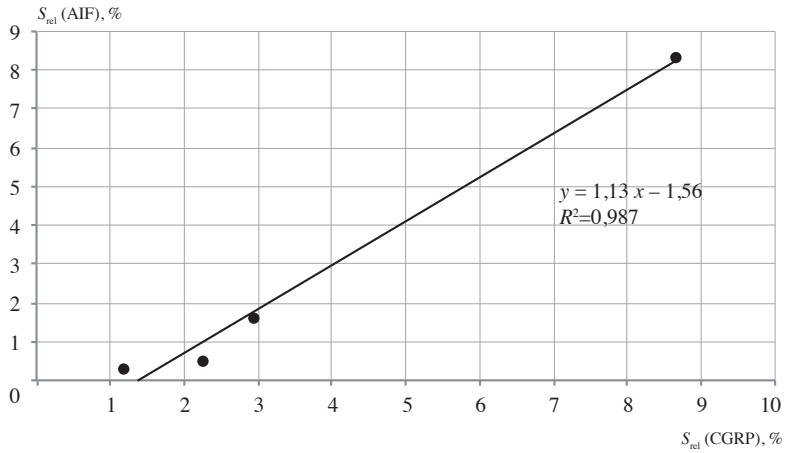


Рис. 2. Зависимость площади экспресси AIF в эпифизе от площади экспрессии CGRP в эпифизе (мужчины)

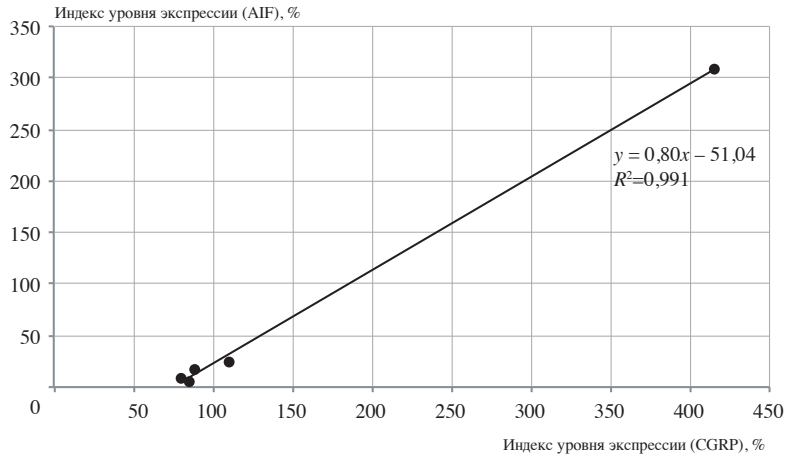


Рис. 3. Зависимость индекса уровня экспрессии AIF в эпифизе от индекса уровня экспрессии CGRP в эпифизе (мужчины)

ям [12]. Его экспрессия верифицирована в бронхоальвеолярном эпителии [15], в коже, поджелудочной железе [7], в нервной и других тканях. К наиболее изученным эффектам CGRP относят сосудорасширяющий, провоспалительный и проангиогенный эффекты. Изменение экспрессии CGRP при старении организма может приводить к нарушению гомеостаза указанных систем и являться причиной возрастной патологии.

Данные многочисленных исследований позволяют сделать вывод о том, что AIF и CGRP являются ключевыми маркерами возрастных заболеваний в силу того, что эти сигнальные молекулы локализованы практически во всех тканях организма и имеют широкий спектр функциональной активности. Однако до сих пор не установлены возрастные особенности экспрессии AIF и CGRP в тканях тимуса и эпифиза. Целью исследования явилась оценка динамики изменения экспрессии AIF и CGRP в тимусе и эпифизе в разных возрастных группах, а также изучение взаимообусловленности их экспрессии [2, 3].

Материалы и методы

Аутопсийный материал эпифиза и тимуса был получен от 18 человек (8 мужчин и 10 женщин) от 60 до 100 лет. Согласно классификации ВОЗ, материал был получен от пациентов трех возрастных групп — пожилых (n=6), старческого возраста (n=6) и долгожителей (n=6). Фрагменты тимуса и эпифиза фиксировали в нейтральном растворе формалина (pH=7), обезвоживали и заливали в парафин по стандартной методике. Из парафиновых блоков на микротоме Leica 540 M готовили срезы толщиной 3–7 мкм и наносили их на стекла, обработанные поли-L-лизином («Sigma»). Для обзорного изучения срезы окрашивали гематоксилином.

Верификацию экспрессии AIF и CGRP производили иммуногистохимическим методом с применением авидин-биотиновой системы визуали-

зации. Гибридизацию с использованием первичных моноклональных кроличьих антител к AIF (1:500, «Abcam») и CGRP (1:500, «Abcam») проводили при комнатной температуре в течение получаса. В качестве вторичных антител использовали биотинилированные антикроличьи иммуноглобулины из универсального набора («Dako»), с которыми инкубировали при комнатной температуре в течение получаса. Визуализацию окрасок проводили с применением комплекса авидина с биотинилированной пероксидазой (ABC-kit) с последующим проявлением пероксидазы хрена диаминобензидином («Dako»). Иммуногистохимическое изучение проводили на микроскопе Nicon E400. Для каждого препарата фотографировали от 3 до 10 полей зрения (ув. 400).

Для оценки интенсивности окрашивания были проведены морфометрические исследования с использованием системы компьютерного анализа микроскопических изображений Nikon и лицензионной программы «Морфология 5.0». При этом оценивали относительную площадь экспрессии (S_{rel}) и оптическую плотность (P). Относительную площадь экспрессии рассчитывали в процентах как отношение площади экспрессии к общей площади образца. Оптическую плотность вычисляли как отношение оптической плотности окрашенных участков в фоновой оптической плотности образца и выражали в процентах. Для оценки уровня экспрессии в целом был введен **индекс уровня экспрессии** (ИУЭ), который выражается как произведение относительной площади экспрессии и относительной оптической площади экспрессии и является безразмерной величиной.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы SPSS 17.0 и Excel 2007. Для оценки значимости различий между тремя возрастными группами использовали однофакторный дисперсионный анализ с критерием Бонферрони [1]. Для ана-

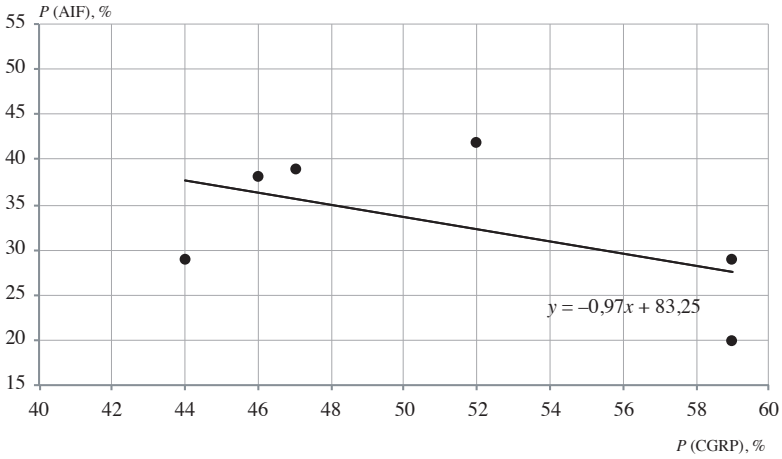


Рис. 4. Зависимость плотности экспрессии AIF от плотности экспрессии CGRP в эпифизе (женщины)

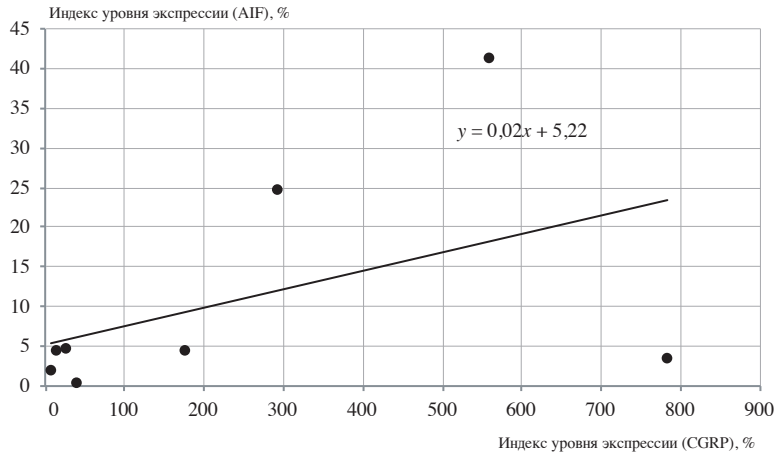


Рис. 5. Зависимость индекса уровня экспресии AIF от индекса уровня экспрессии CGRP в тимусе (женщины)

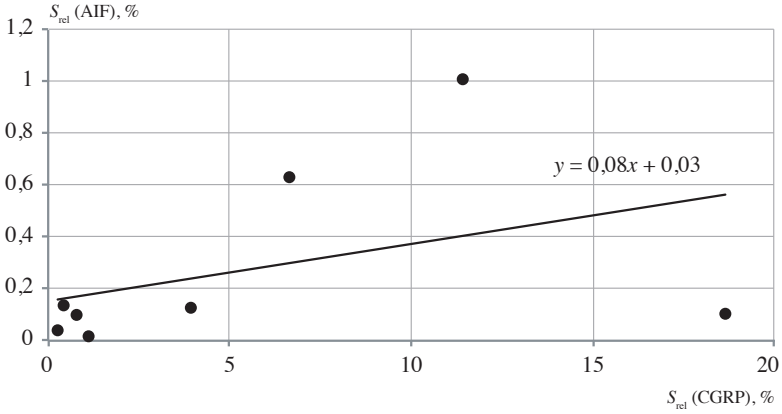


Рис. 6. Зависимость площади экспрессии AIF от площади экспрессии CGRP в тимусе (женщины)

лиза вида распределения параметров экспрессии в зависимости от возраста использовали регрессионный анализ. Проверку гипотез о корреляции между возрастом и уровнем экспрессии оценивали с помощью критерия корреляции Пирсона.

Результаты и обсуждение

В тимусе была выявлена тенденция к увеличению ИУЭ AIF по мере старения, что обусловлено увеличением площади экспрессии при постоянной оптической плотности. Анализ зависимости между параметрами экспрессии AIF и CGRP в тимусе при исключенном параметре возраста показал, что ИУЭ AIF коррелирует с ИУЭ CGRP в парах ($\rho<0,05$), а с возрастом эта связь ослабляется и не зависит от пола.

В подгруппе мужчин площадь экспрессии CGRP в тимусе и эпифизе достоверно коррелировала в парах ($\rho<0,05$, *рис. 1*). Кроме того, наблюдали статистически значимую зависимость между площадью экспрессии AIF и CGRP в эпифизе ($\rho<0,01$, *рис. 2*), а также между индексами экспрессии этих сигнальных молекул ($\rho<0,01$, *рис. 3*), но эта корреляция была сильнее, чем в тимусе.

В подгруппе женщин оптическая плотность экспрессии AIF и CGRP в эпифизе коррелировала отрицательно ($\rho<0,05$, *рис. 4*). В тимусе ИУЭ и площадь экспрессии CGRP практически не менялись с возрастанием ИУЭ и площади экспрессии AIF, но наблюдали статистически достоверную корреляцию между ИУЭ ($\rho<0,001$) и площадями экспрессии ($\rho<0,001$, *рис. 5, 6*).

Выводы

В эпифизе выявлена достоверная корреляция между экспрессией AIF и CGRP, тогда как в тимусе подобная зависимость не обнаружена. Вероятно, этот факт свидетельствует о том, что в тимусе уровень экспрессии CGRP не влияет на интенсивность митохондриального апоптоза. Представляется возможным, что в эпифизе, в отличие от тимуса, экспрессируется некий общий посредник (общая регуляторная молекула), которая связывает оба сигнальных пути.

Уровень экспрессии CGRP в тимусе и эпифизе достоверно коррелировал, что служит подтверждением гипотезы о существовании общей регуляторной молекулы для CGRP и AIF в эпифизе и ее отсутствии в тимусе. Важно заметить, что экспрессия CGRP — свойство, присущее, как известно, нервной ткани. CGRP, выделяемый нервными клетками, имеет митогенные свойства и способен индуцировать выброс прилегающими тканями фактора роста нейронов. Наличие отрицательной корреляции в эпифизе в оптической плотности экспрессии AIF и CGRP при отсутствии таковой в площади и индексе уровня экспрессии указывает на сбалансированность процессов апоптоза и пролиферации в нервной ткани. Экспрессия CGRP в тимусе и эпифизе свидетельствует о единстве органов нейроиммуноэндокринной системы.

Литература

1. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика. М., Практика, 1999.

2. *Линькова Н. С., Полякова В. О., Трофимов А. В. и др.* Влияние пептидов эпифиза на функции тимуса при его старении // Успехи геронтол. 2010. Т. 23. № 4. С. 543–546.

3. *Линькова Н. С., Полякова В. О., Трофимов А. В. и др.* Пептидергическая регуляция дифференцировки, пролиферации и апоптоза тимоцитов при старении вилочковой железы // Бюл. экспер. биол. 2011. Т. 151. № 2. С. 203–206.

4. *Полякова В. О., Линькова Н. С., Пичугин С. А.* Динамика процессов апоптоза и пролиферации клеток пинеальной железы человека при старении // Бюл. экспер. биол. 2010. Т. 150. № 10. С. 443–445.

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

6. *Хавинсон В. Х., Кветной И. М.* Пептидные биорегуляторы регулируют апоптоз // Бюл. экспер. биол. 2000. Т. 130. № 12. С. 657.

7. *Al-Salam S., Hameed R., Parvez H. S., Adeghate E.* Diabetes mellitus decreases the expression of calcitonin-gene related peptide, gamma-amino butyric acid and glutamic acid decarboxylase in human pancreatic islet cells // Neuroendocrinoljgy Lett. 2009. Vol. 30. P. 506.

8. *Anisimov V. N., Khavinson V. Kh.* Peptide bioregulation of aging: results and prospects // Biogerontology. 2010. Vol. 11. P. 139–149.

9. *Dallos A., Kiss M., Polyánka H. et al.* Effects of the neuropeptides substance P, calcitonin gene-related peptide, vasoactive intestinal polypeptide and galanin on the production of nerve growth factor and inflammatory cytokines in cultured human keratinocytes // Neuropeptides. 2006. Vol. 40. P. 251–263.

10. *Delettre C., Yuste V. J., Moubarak R. S. et al.* AIFsh, a novel apoptosis-inducing factor (AIF) pro-apoptotic isoform with potential pathological relevance in human cancer // J. biol. Chem. 2006. Vol. 281. P. 6413–6427.

11. *Fabienne T. S., Sophie K., Amin A. et al.* Deletion of the Mitochondrial Flavoprotein Apoptosis Inducing Factor (AIF) Induces β-Cell Apoptosis and Impairs β-Cell Mass // PLoS ONE. 2009. Vol. 4. P. 4394–4399.

12. *Guo D., Kassiri Z., Basu R. et al.* Loss of PI3K{gamma} enhances cAMP-dependent MMP remodeling of the myocardial N-Cadherin adhesion complexes and extracellular matrix in response to early biomechanical stress // Circulat. Res. 2010. P. 137–141.

13. *Khavinson V. Kh.* Peptides and aging // Neuroendocrinology Lett. Special Issue, 2002.

14. *Khavinson V. Kh., Malinin V. V.* Gerontological aspects of genome peptide regulation. Basel (Switzerland): Karger AG, 2005.

15. *Qi L., Saberi M., Zmuda E. et al.* Adipocyte CREB promotes insulin resistance in obesity // Cell Metab. 2009. Vol. 9. P. 277–286.

16. *Strecker T., Reeh P. W., Weyand M., Messlinger K.* Release of calcitonin gene-related peptide from the isolated mouse heart:

methodological validation of a new model // Neuropeptides. 2006. Vol. 40. P. 107–113.

17. Suzuki K., Kobayashi Y., Morita T. Significance of serum calcitonin gene-related peptide levels in prostate cancer patients receiving hormonal therapy // Urol. int. 2009. Vol. 82. P. 291–295.

18. Yadava N., Nicholls D. G. Spare respiratory capacity rather than oxidative stress regulates glutamate excitotoxicity after partial respiratory inhibition of mitochondrial complex I with rotenone // J. Neurosci. 2007. Vol. 27. P. 7310–7317.

19. Yu W., Mechawar N., Krantic S., Quirion R. Evidence for the involvement of apoptosis-inducing factor-mediated caspase-independent neuronal death in Alzheimer disease // Amer. J. Path. 2010. Vol. 176. P. 2209–2218.

Adv. geront. 2011. Vol. 24. № 4. P. 601–605

N. S. Linkova[1], A. S. Katanugina[1], V. Kh. Khavinson[1, 2]

EXPRESSION OF AIF AND CGRP MARKERS IN PINEAL GLAND AND THYMUS DURING AGING

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

We investigated the expression of AIF (apoptotic inducing factor) and CGRP (calcitonin gene related peptide) at autopsy material of pineal gland and thymus of people after 60 years old. The expression of AIF and CGRP was identified in both organs, but it did not change with age, which demonstrates the probable safety of functional activity of neuroimmunoendocrine system at aging. We found correlation between expression AIF and CGRP at pineal gland, but the correlation at thymus wasn't found. It is possible that pineal gland can express unidentified signal molecule controlling the expression of AIF and CGRP.

Key worlds: *pineal gland, thymus, signal molecules, aging*

© И. А. Ракитянская, Т. С. Рябова, 2011
УДК 616.61-092-053

Успехи геронтол. 2011. Т. 24. № 4. С. 606–611

И. А. Ракитянская, Т. С. Рябова

РОЛЬ АПОПТОЗА ИНТРАРЕНАЛЬНЫХ МОНОНУКЛЕАРОВ В МЕХАНИЗМАХ ПАТОГЕНЕЗА *IgA*-НЕФРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Больница святого великомученика Георгия, 194354 Санкт-Петербург, пр. Северный, 1; e-mail: tita74@mail.ru

Апоптоз играет важную роль в механизме развития гломерулонефрита. В работе проанализирована роль апоптоза интраренальных мононуклеаров у больных с *IgA*-нефропатией в разных возрастных группах, его связь с клинико-лабораторной, морфологической картиной заболевания. Подтверждено положение об ускорении процесса апоптоза интраренальных мононуклеаров у лиц пожилого возраста. Выявлено влияние экспрессии *Fas*-антигена интрагломерулярными мононуклеарами на повышение САД и ДАД независимо от возраста больного и его значение в развитии гипертрофии артерий и артериол клубочка и формировании фуксинофильных отложений в клубочке. Также показано, что инфекционный антиген (цитомегаловирус и *Chlamydia trachomatis*) по-разному влияет на процесс апоптоза мононуклеаров.

Ключевые слова: IgA-нефропатия, апоптоз, инфекция, возраст

Апоптоз является активной формой клеточной смерти, что в балансе с митозом регулирует количество клеток и считается жизненно важным компонентом разных процессов, включая нормальное обновление клеток, развитие и функционирование иммунной системы, эмбриональное развитие и химико-индуцированную гибель клеток. Несоответствующий апоптоз (слишком мало или слишком много) является фактором многих заболеваний человека, включая нейродегенеративные, ишемическое повреждение, аутоиммунные и многие виды рака [17]. Апоптоз происходит обычно в процессе развития и старения и является гомеостатическим механизмом поддержания клеточной популяции в тканях. Также апоптоз играет роль защитного механизма, например при иммунной реакции или при развитии повреждения клетки [13]. Играя важную роль в клеточном гомеостазе организма, апоптоз является жестко регулируемым феноменом, при котором экстрацеллюлярные и интрацеллюлярные молекулы обеспечивают несколько регуляторных путей. Обычно клеточная смерть является ответом на микроокружение клетки, где отсутствие факторов выживания или присутствие летальных факторов способствует апоптозу. Ближайшие клетки, растворимые медиаторы и экстрацеллюлярный матрикс регулируют клеточную смерть и выживание [21]. В последние годы были идентифицированы основные молекулярные компоненты интрацеллюлярной гибели клеток. В результате биохимической активации этих ключевых компонентов программы клеточной гибели происходят морфологические изменения, наблюдаемые при апоптозе, в том числе митохондриальные повреждения, разрыв ядерной мембраны, фрагментация ДНК, конденсация хроматина и формирование апоптотических телец. Центральную роль в реализации апоптоза играет активация каспаз, которые активируют протеолиз. Большинство каспаз экспрессируется как неактивные проэнзимы (*procaspases*) в цитозоле, а также в митохондриях [18].

Апоптоз имеет фундаментальное значение и играет ключевую роль в развитии и прогрессировании гломерулонефрита [15]. В идеальных условиях, через апоптоз удаляются инфильтрирующие лейкоциты и избыточное количество резидентных клеток, которые являются лишними, что приводит к эффективному противовоспалительному очищению макрофагами и мезангиальными клетками, тем самым облегчается ремоделирование и восстановление нормальной структуры ткани [29]. Однако незапланированный апоптоз может способствовать удалению важных резидентных гломерулярных клеток, особенно эпителиальных, в результате чего развиваются гипоцеллюлярные рубцы и снижается функция почек. То есть апоптоз гломерулярных клеток можно использовать для уменьшения выраженности воспалительной реакции ткани [8]. Так, *in vitro* показано, что некоторые ингибиторы апоптоза, такие как ингибиторы каспаз, фактор роста сосудистого эндотелия, могут способствовать выживанию некоторых типов клеток при повреждении клубочков у больных гломерулонефритом [7].

Есть разнообразные стимулы и условия, как физиологические, так и патологические, которые могут вызвать апоптоз, но не все клетки обязательно будут умирать в ответ на один и тот же раздражитель. Например, кортикостероиды могут привести к апоптозу некоторых клеток (в частности, тимоцитов), при этом другие клетки не затрагиваются или даже стимулируются [4].

Апоптоз является критически важным в ходе разных процессов развития. Начальное перепроизводство клеток сменяется смертью тех клеток, которые не в состоянии установить функциональные синаптические связи или являются производными специфических антигенов [12, 14]. Кроме того, в процессе старения организма часть клеток быстрыми темпами ухудшается и элиминируется с помощью апоптоза. Существует теория, что оксидативный стресс играет основную роль в патофизиологии возрастиндуцированного апоптоза посредством накопления свободных радикалов, что приводит к повреждению митохондриальной ДНК [6, 16].

Центральную роль в апоптозе играют две молекулы — это *Bcl-2*, которая способствует выживаемости клеток, и *Fas* — молекула клеточной поверхности, которая вызывает апоптоз [24]. *Bcl-2* белок регулирует воздействие внутренних сигналов смерти на клеточную мембрану, формирует апоптосому и активирует каскад каспаз. *Fas* индуцирует апоптоз при связывании с *Fas*-лигандом (*Fas-L*) [9, 10]. Апоптоз гломерулярных клеток и позитивная *Fas* иммунореактивность наблюдаются при пролиферативных формах гломерулонефрита, что показано на примере системной красной волчанки [20]. Во время повреждения почечной ткани паренхиматозные клетки экспрессируют *Fas*-лиганды и активируют *Fas*-рецепторы, что способствует апоптозу этих клеток [5, 26]. Также *Fas*-агонисты могут индуцировать гломерулярное повреждение с последующей пролиферацией мезангиальных клеток.

В литературе нам не удалось найти данных об особенностях апоптоза мононуклеаров у больных с *IgA*-нефропатией в возрасте до 60 лет и после. Поэтому было проведено данное исследование с учетом особенностей апоптоза в разных возрастных группах больных.

Материалы и методы

В исследование были включены 117 больных с *IgA*-нефропатией от 19 до 74 лет, средний возраст — 36,37±1,56 года. Женщин и мужчин было 29 и 71 %, соответственно. Диагноз был подтвержден при проведении световой и иммунофлюоресцентной микроскопии биоптатов ткани почек, полученных путем прижизненной пункционной биопсии. *IgA*-нефропатию при геморрагическом васкулите (болезни Шенлейна—Геноха) в исследование не включали. Кроме диагностической световой и иммунофлюоресцентной микроскопии почечного биоптата, у всех больных определяли абсолютное количество клеток в клубочке и в интерстициальной ткани с помощью моноклональных антител *CD95*(*APO-1*/*Fas*) с *Fitc*-меткой («Dako» Германия), исследовали инфекционный антиген в ткани с использованием моноклональных антител к цитомегаловирусу (*NCL-CMV-EA*) фирмы «Novocastra» (Великобритания) с *Fitc*-меткой, а также моноклональные антитела к *Chlamydia spicata* для выявления *Chlamydia trachomatis* фирмы «Dako» (Германия).

Длительность заболевания от первой клинической манифестации до проведения морфологического исследования и постановки диагноза составила 37,20±8,8 мес, то есть около трех лет. В ходе исследования больные были разделены на две возрастные группы: 1-я — 98 пациентов до 59 лет включительно (средний возраст 36,92±1,96 года); 2-я — 19 пациентов старше 60 лет (средний возраст 68,80±1,44 года).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием параметрических и непараметрических критериев с помощью программы Statistica (версия 6). Групповые результаты представлены в виде средней ± стандартная ошибка от средней (*M*±*Standard Error*). Критический уровень значимости различия показателей принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Первоначально было подсчитано количество клеток в стадии апоптоза в гломерулярной зоне и интерстициальном пространстве в общей популяции больных с *IgA*-нефропатией. Оказалось, что в интерстициальном пространстве количество таких клеток достоверно больше по сравнению с зоной клубочка: в клубочке 3,62±0,95, в интерстиции — 7,15±1,13, p=0,01. Затем был проведен сравнительный анализ количества клеток в стадии апоптоза с учетом возраста больных (*таблица*).

Как видно из представленной таблицы, в 1-й группе пациентов (до 60 лет) также было выявлено достоверно более высокое содержание клеток в

Интрагломерулярные и интерстициальные мононуклеары, экспрессирующие *CD95*(*APO-1*/*Fas*), у больных с *IgA*-нефропатией в разных возрастных группах

Исследуемый показатель	1-я группа		2-я группа	
	клубочек	интерстиций	клубочек	интерстиций
	1	2	3	4
APO-Fas/*CD95*	1,68±0,05	6,17±1,23 $p_{(1-2)}$=0,04	6,50±0,73 $p_{(1-3)}$=0,001	9,66±1,14 $p_{(2-4)}$=0,01

стадии апоптоза в интерстициальном пространстве. У больных старше 60 лет достоверного увеличения содержания этих клеток в интерстиции не выявлено, хотя отмечалась тенденция к увеличению количества интерстициальных мононуклеаров, экспрессирующих *CD95*(*APO-1*/*Fas*), по сравнению с количеством интрагломерулярных мононуклеаров. При анализе с учетом возраста показано, что у больных с *IgA*-нефропатией 2-й группы (после 60 лет), как в гломерулярной зоне, так и в интерстициальном пространстве, отмечается достоверное увеличение мононуклеаров, экспрессирующих *CD95*(*APO-1*/*Fas*), по сравнению с пациентами до 60 лет. То есть, показано, что у пожилых больных процесс апоптоза мононуклеаров в почечной ткани ускорен.

Далее был проведен корреляционный анализ влияния количества клеток в стадии апоптоза на клинико-лабораторную картину заболевания с учетом возраста больных. В 1-й группе больных (до 60 лет) было выявлено:

1) на цифры САД и ДАД оказывают влияние интрагломерулярные мононуклеары, экспрессирующие *CD95*(*APO-1*/*Fas*) (τ=–0,315, ρ=0,040 и τ=–0,366, ρ=0,016, соответственно);

2) на уровень креатинина сыворотки крови влияют интрагломерулярные мононуклеары, экспрессирующие *CD95*(*APO-1*/*Fas*) (r=–0,549, ρ=0,015; τ=–0,401, ρ=0,008).

Во 2-й группе пациентов (после 60 лет) выявлены следующие корреляционные зависимости: на цифры САД и ДАД оказывают влияние интрагломерулярные мононуклеары, экспрессирующие *CD95*(*APO-1*/*Fas*) (τ=–0,318, ρ=0,033 и τ=–0,358, ρ=0,008, соответственно).

Затем был проведен корреляционный анализ влияния мононуклеаров, экспрессирующих *CD95*(*APO-1*/*Fas*), на морфологические изменения почечной ткани (по данным световой микроскопии) у больных с *IgA*-нефропатией с учетом возраста.

У больных 1-й группы (до 60 лет):

1) степень гипертрофии артерий и артериол клубочка зависит от интрагломерулярных мононуклеаров, экспрессирующих *CD95*(*APO-1*/*Fas*) (τ=–0,345, ρ=0,024);

2) на формирование фуксинофильных отложений в клубочке оказывает влияние также количество интрагломерулярных мононуклеаров, экспрессирующих *CD95*(*APO-1*/*Fas*) (τ=0,369, ρ=0,019).

У больных 2-й группы (после 60 лет):

1) степень гипертрофии артерий и артериол клубочка зависит от интрагломерулярных мононуклеаров, экспрессирующих *CD95*(*APO-1*/*Fas*) *D95* (τ=–0,340, ρ=0,018);

2) на формирование фуксинофильных отложений в клубочке оказывают влияние интрагломерулярные мононуклеры, экспрессирующие *CD95*(*APO-1*/*Fas*) (τ=0,384, ρ=0,009).

Ранее нами было показано, что у всех больных с *IgA*-нефропатией независимо от возраста выявляют разные инфекционные антигены в почечной ткани [1]. В связи с этим был проведен корреляционный анализ влияния инфекционных антигенов почечной ткани на процесс апоптоза интраренальных мононуклеаров. Было выявлено следующее влияние:

1) у больных до 60 лет присутствие *Chlamydia trachomatis* в интерстиции оказывает влияние на количество интерстициальных мононуклеаров, экспрессирующих *CD95*(*APO-1*/*Fas*) *D95* (τ=–0,317, ρ=0,038);

2) у больных старше 60 лет наличие частиц *CMV* в зоне клубочка оказывает влияние на количество интрагломерулярных мононуклеаров, экспрессирующих *CD95*(*APO-1*/*Fas*) *D95* (τ=0,674, ρ=0,011).

Апоптоз и митоз играют огромную роль в нормальной физиологии организма человека. Это демонстрирует взаимодополняющие, но противоположные роли митоза и пролиферации клеток в регуляции разных клеточных популяций. Подсчитано, что для поддержания гомеостаза в организме взрослого человека около 10 млрд клеток продуцируются каждый день, чтобы просто сбалансировать те, которые погибают в процессе апоптоза. И это число может значительно увели-

читься, когда наблюдается повышенный апоптоз во время нормального развития и старения организма или во время болезни [3, 19].

Апоптоз играет важную роль в механизме регулирования развития гломерулонефрита и контролируется с помощью различных молекул, включая *Fas*-антиген, *Bcl*-2 и *p53* онкопротеины. Показано, что экспрессия *Fas*-антигена, *Bcl*-2 и *p53* онкопротеинов в ткани у больных с разными формами гломерулонефрита коррелирует с клиническими и лабораторными данными [27]. Выявлено значительное увеличение числа *Fas*-положительных интрагломерулярных клеток при пролиферативных формах гломерулонефрита по сравнению с непролиферативными. При этом, число *Bcl*-2 и *p53*-позитивных клеток при пролиферативном гломерулонефрите не отличалось от непролиферативных форм. Отсутствует корреляционная связь экспрессии этих молекул с клиническими и лабораторными показателями, за исключением зависимости между экспрессией *p53* и уровнем мочевины крови. При мезангиально-пролиферативном типе гломерулонефрита популяция *Bcl*-2-позитивных интрагломерулярных клеток достоверно коррелирует с количеством нуклеарного антигена пролиферирующих антигенпозитивных гломерулярных клеток, степенью пролиферации мезангиальных клеток и величиной протеинурии. Это исследование показало, что нарушается регуляция *Fas*-антигена и *Bcl*-2 онкопротеина в клубочках при некоторых типах заболеваний почек у человека. При этом гиперэкспрессия *Bcl*-2 может играть роль в длительной пролиферации мезангиальных клеток и в гломерулярном повышении содержания паренхиматозных клеток при гломерулонефрите [22]. В нашем исследовании показано, что экспрессия *Fas*-антигена интрагломерулярными мононуклеарами способствует развитию гипертрофии артерий и артериол клубочка и формированию фуксинофильных отложений в клубочке. Сохраняется влияние экспрессии *Fas*-антигена на морфологические изменения ткани, независимо от возраста больного. Также выявлено влияние экспрессии *Fas*-антигена интрагломерулярными мононуклеарами на повышение САД и ДАД независимо от возраста больного. Полученные данные согласуются с данными литературы по влиянию экспрессии *Fas*-антигена мононуклеарами на клиническую картину *IgA*-нефропатии и формирование морфологических изменений почечной ткани при этом заболевании.

В ранее опубликованной работе K. Tashiro и соавт. [23] показана связь апоптоза интрагломерулярных клеток биопсийной ткани почки больных с *IgA*-нефропатией с лабораторными показателями: средний уровень экскреции белка с мочой во время биопсии почки у пациентов с клетками в стадии апоптоза был значительно выше, чем у пациентов без апоптотических клеток ($p<0,01$), а средний уровень клиренса креатинина (*Ccr*) у пациентов с апоптотическими клетками был несколько ниже, чем у пациентов без таких клеток. Также авторы показали отсутствие связи между уровнем сывороточного креатинина (*s-Cr*) и азота мочевины у пациентов с или без апоптоза клеток. Более того, при тяжелом гломерулярном повреждении уровень экскреции белка с мочой после проведенного лечения у пациентов с клетками в стадии апоптоза был значительно уменьшен по сравнению с больными без апоптотических клеток ($p<0,01$). Таким образом, уровень протеинурии и показатели почечной функции могут зависеть от апоптоза у больных с *IgA*-нефропатией. То есть, апоптоз может вызывать уменьшение избыточной пролиферации мезангиальных клеток и/или инфильтрирующих лейкоцитов и репарацию ткани, а гистологические изменения способствуют уменьшению протеинурии и улучшению функции почек [23]. В проведенном нами исследовании экспрессия *Fas*-антигена оказывает влияние на уровень сывороточного креатинина только у больных до 60 лет. В пожилом возрасте, несмотря на повышение экспрессии *Fas* интрагломурелярными мононуклеарами, его влияние на уровень креатинина сыворотки утрачивается. Известно, что у лиц пожилого возраста увеличивается чувствительность мононуклеаров периферической крови к *TNF*-α-индуцированному апоптозу [2]. По-видимому, полученные нами результаты согласуются с данными работы S. Aggarwal и соавт. [2] и свидетельствуют о том, что у больных пожилого возраста (после 60 лет) резко повышается чувствительность интрагломерулярных мононуклеаров в составе инфильтрата к индуцированному апоптозу.

Ранее на примере острого постстрептококкового гломерулонефрита было показано влияние стрептококковых протеинов на индукцию пролиферации и апоптоз лейкоцитов в почечном микроокружении [28]. Цистеинпротеазы стрептококка могут вызывать апоптоз лейкоцитов путем непосредственного влияния или путем активации цитоплазматических соединений, подобно системе каспаз [11, 25]. Нефритогенные стрептококки могут вызывать апоптоз человеческих мононуклеаров и индуцировать пролиферацию. Эффекты апоптоза и про-

лиферации играют различную роль в воспалении почечной ткани. Апоптоз может иметь положительный эффект, способствуя удалению инфильтрирующих лейкоцитов, а индукция пролиферации может иметь отрицательный эффект, способствуя экспансии «нежелательных» лейкоцитов. Оба эти механизма играют важную роль в патогенезе гломерулонефрита.

В проведенном исследовании удалось показать влияние антигена *Chlamydia trachomatis* на уменьшение количества интерстициальных мононуклеаров, экспрессирующих *Fas*-антиген, то есть *Chlamydia trachomatis* способствует замедлению процесса апоптоза мононуклеаров у больных с *IgA*-нефропатией до 60 лет. В старшей возрастной группе (после 60 лет) у больных с *IgA*-нефропатией, наоборот, наблюдается выраженное ускорение процесса апоптоза интрагломерулярных мононуклеаров под влиянием антигенных частиц цитомегаловируса. Таким образом, разный инфекционный антиген по-разному влияет на процесс апоптоза мононуклеаров, и ускорение апоптоза наблюдается у больных после 60 лет, что согласуется с принятым пониманием механизма апоптоза у пожилых больных.

Заключение

Таким образом, в результате проведенной работы показано, что процесс апоптоза мононуклеаров почечной ткани играет важную роль в развитии *IgA*-нефропатии. Скорость апоптотических процессов определяет клиническую картину заболевания и влияет на формирование морфологических изменений почечной ткани. Выявлено ускорение процессов апоптоза у больных пожилого возраста.

Литература

1. *Ракитянская И. А., Рябова Т. С., Арьев А. Л.* Роль инфекции в развитии *IgA*-нефропатии у больных разных возрастных групп // Успехи геронтол. 2010. Т. 23. № 3. С. 401–408.

2. *Aggarwal S., Gollapudi S., Gupta S.* Increased TNF-alpha-induced apoptosis in lymphocytes from aged humans: changes in TNF-alpha receptor expression and activation of caspases // J. Immunol. 1999. Vol. 162. № 4. P. 2154–2161.

3. *Chihara Y., Ono H., Ishimitsu T. et al.* Roles of TGF-beta1 and apoptosis in the progression of glomerulosclerosis in human *IgA* nephropathy // Clin. Nephrol. 2006. Vol. 65. № 6. P. 385–392.

4. *Elmore S.* Apoptosis: a review of programmed cell death // Toxicol. Pathol. 2007. Vol. 35. № 4. P. 495–516.

5. *Fathi N. A., Hussein M. R., Hassan H. I. et al.* Glomerular expression and elevated serum Bcl-2 and *Fas* proteins in lupus nephritis: preliminary findings// Clin. exp. Immunol. 2006. Vol. 146. № 2. P. 339–343.

6. *Harman D.* Role of free radicals in aging and disease // Ann. N.Y. Acad. Sci. 1992. Vol. 673. P. 126–141.

7. *Hughes J., Savill J. S.* Apoptosis in glomerulonephritis // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 2005. Vol. 14. № 4. P. 389–395.

8. *Hughes J., Cailhier J. F., Watson S., Savill J. S.* Apoptosis in glomerulonephritis// Rheum. Dis. Clin. North Amer. 2004. Vol. 30. № 3. P. 655–676.

9. *Hussein M. R.* Apoptosis in the ovary: molecular mechanisms // Hum. Reprod. Update. 2005. Vol. 11. P. 162–177.

10. *Hussein M. R., Haemel A. K., Wood G. S.* Apoptosis and melanoma: molecular mechanisms // J. Path. 2003. Vol. 199. P. 275–288.

11. *Kuo C. F., Wu J. J., Tsai P. J. et al.* Streptococcal pyrogenic exotoxin B induces apoptosis and reduces phagocytic activity in U937 cells // Infect. Immunol. 1999. Vol. 67. P. 126–130.

12. *Nijhawan D., Honarpour N., Wang X.* Apoptosis in neural development and disease // Ann. Rev. Neurosci. 2000. Vol. 23. P. 73–87.

13. *Norbury C. J., Hickson I. D.* Cellular responses to DNA damage // Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2001. Vol. 41. P. 367–401.

14. *Opferman J. T., Korsmeyer S. J.* Apoptosis in the development and maintenance of the immune system // Nat. Immunol. 2003. Vol. 4. P. 410–415.

15. *Ortiz A., Lorz C., Catalan M. P. et al.* Role and regulation of apoptotic cell death in the kidney. Y2K update // Front. Biosci. 2000. Vol. 1. № 5. P. 735–749.

16. *Ozawa T.* Mechanism of somatic mitochondrial DNA mutations associated with age and diseases // Biochim. Biophys. Acta. 1995. Vol. 1271. P. 177–189.

17. *Portt L., Norman G., Clapp C. et al.* Anti-apoptosis and cell survival: a review // Biochim. Biophys. Acta. 2011. Vol. 1813. № 1. P. 238–259.

18. *Radović N., Cucić S., Altarac S.* Molecular aspects of apoptosis // Acta. med. Croatica. 2008. Vol. 62. № 3. P. 249–256.

19. *Renehan A. G., Booth C., Potten C. S.* What is apoptosis, and why is it important? // Brit. med. J. 2001. Vol. 322. P. 1536–1538.

20. *Rose L. M., Latchman D. S., Isenberg D. A.* Bcl-2 and *Fas*, molecules which influence apoptosis. A possible role in systemic lupus erythematosus // Autoimmunity. 1994. Vol. 17. P. 271–278.

21. *Savill J., Mooney A., Hughes J.* What role does apoptosis play in progression of renal disease? // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 1996. Vol. 5. № 4. P. 369–374.

22. *Takemura T., Murakami K., Miyazato H. et al.* Expression of *Fas* antigen and Bcl-2 in human glomerulonephritis // Kidney Int. 1995. Vol. 48. № 6. P. 1886–1892.

23. *Tashiro K., Kodera S., Takahashi Y. et al.* Detection of apoptotic cells in glomeruli of patients with *IgA* nephropathy // Nephron. 1998. Vol. 79. № 1. P. 21–27.

24. *Teh S. J., Dutz J. P, Motyka B. et al. Fas* (CD95)-independent regulation of immune responses by antigen-specific CD4-CD8+ T cells // Int. Immunol. 1996. Vol. 8. P. 675–681.

25. *Tsai P. J., Lin Y. S., Kuo C. F. et al.* Group A streptococcus induces apoptosis in human epithelial cells // Infect. and Immun. 1999. Vol. 67. P. 4334–4339.

26. *Uda S., Yoshimura A., Sugenoya Y. et al.* Mesangial proliferative nephritis in man is associated with increased expression of the cell survival factor, Bcl-2 // Amer. J. Nephrol. 1998. Vol. 18. P. 291–295.

27. *Uguz A., Gonlusen G., Ergin M. et al.* Expression of *Fas*, Bcl-2 and p53 molecules in glomerulonephritis and their correlations with clinical and laboratory findings // Nephrology. 2005. Vol. 10. P. 311–316.

28. *Viera N. T., Romero M. J., Montero M. K. et al.* Streptococcal erythrogenic toxin B induces apoptosis and proliferation in human leukocytes // Kidney Int. 2001. Vol. 59. P. 950–958.

29. *Watson S., Cailhier J. F., Hughes J., Savill J.* Apoptosis and glomerulonephritis // Curr. Dir. Autoimmun. 2006. Vol. 9. P. 188–204.

Adv. geront. 2011. Vol. 24. № 4. P. 606–611

I. A. Rakityanskaya, T. S. Ryabova

ROLE OF INTRARENAL MONONUCLEAR CELLS APOPTOSIS IN THE MECHANISMS OF PATHOGENESIS *IGA*-NEPHROPATHY IN PATIENTS WITH DIFFERENT AGE GROUPS

Hospital of Holy Martyr George, 1 Severny pr., St. Petersburg 194354; e-mail: tita74@mail.ru

Apoptosis plays an important role in the mechanism of regulation of the development of glomerulonephritis. We explored the role of apoptosis of mononuclear cells in patients with intrarenal *IgA*-nephropathy in different age groups and its relation to clinical laboratory, the morphological pattern of the disease. The position of the acceleration of the process of apoptosis intrarenal mononuclear cells in the elderly was confirmed. The effect of *Fas* antigen by intraglomerular mononuclear cells on systolic and diastolic blood pressure, regardless of the patient's age and its importance in the development of hypertrophy of arteries and arterioles of glomerulus and formation fuksinophilea deposits in the glomerulus were found. It is also shown that the infectious antigen (*cytomegalovirus* and *Chlamydia trachomatis*) differently affects the process of apoptosis of mononuclear cells.

***Key words**: IgA-nephropathy, apoptosis, infection, age*

© Коллектив авторов, 2011
УДК 613.98

Успехи геронтол. 2011. Т. 24. № 4. С. 612–619

Г. Т. Арьева[1], Н. В. Советкина[2], Н. А. Овсянникова[1], А. Л. Арьев[1]

КОМОРБИДНЫЕ И МУЛЬТИМОРБИДНЫЕ СОСТОЯНИЯ В ГЕРИАТРИИ (ОБЗОР)

[1] Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 193015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; e-mail: ariev_al@mail.ru; [2] Городской гериатрический медико-социальный центр, 190103 Санкт-Петербург, наб. реки Фонтанки, 148; e-mail: ggc-admin@mail.ru

В обзоре представлена характеристика ведущих хронических заболеваний, протекающих одновременно у пациентов пожилого и старческого возраста, которые взаимно отягощают друг друга и затрудняют как диагностирование, так и лечение. Проблема коморбидности и полиморбидности в гериатрии является сегодня наиболее актуальной.

Ключевые слова: коморбидность, мультиморбидность, гериатрическая практика

Люди пожилого и старческого возраста — одна из наиболее сложных категорий пациентов в практике врача-терапевта.

По заключению экспертов ВОЗ [17], такие общие понятия, как «старение» и «заболеваемость», подводят к определению старения как естественного результата действия всех процессов, ведущих к снижению способности к адаптации. Эксперты рекомендуют учитывать следующие особенности заболеваемости пожилых: множественные патологические состояния; быстрое ухудшение состояния в случаях поздней обращаемости за медицинской помощью; высокая частота осложнений, вызванных болезнью и лечением; необходимость реабилитации.

Эксперты ВОЗ отмечают, что существуют различия между понятиями «старение» и «накопление признаков заболевания» [48]. Тем не менее, лишь 3–6 % пожилых и старых людей можно признать физиологически стареющими, то есть практически здоровыми [35].

В старших возрастных группах значительно выше не только заболеваемость, но и количество заболеваний у каждого пациента [24, 30, 37, 38, 55, 60, 84, 85, 89, 93, 100, 102]. По сравнению с лицами молодого возраста, пожилые имеют в два раза больше заболеваний, старые — в 6 раз и больше [1].

Одной из важных проблем гериатрической практики является полиморбидность — наличие нескольких заболеваний у одного больного [59, 63, 64, 68, 70, 71, 73, 75]. Начало заболеваний, формирующих синдромы полиморбидности, и их хронизация приходятся, преимущественно, на средний возраст, но результат их суммарного накопления, то есть период яркой демонстрации, начинает проявляться именно в пожилом возрасте. Следует иметь в виду, что полиморбидность у пожилых приводит к сложному переплетению многих симптомов, снижая их привычную для врача диагностическую ценность или потенцируя эти проявления, ухудшает течение одного из компонентов. Перечисленные трудности правильного установления диагноза на фоне полиморбидности могут явиться причиной так называемой «ненамеренной профессиональной ошибки» (в англоязычной литературе принят термин «medical error» — ME), которая нередко допускается и в некоторых случаях может служить причиной юридической ответственности медицинского работника. Все это требует интегрального подхода к принятию решения о доминирующем диагнозе и рациональной терапии с привлечением различных специалистов [8].

В среднем, при обследовании больных пожилого и старческого возраста определяется три—пять болезней [35]. Автор приводит данные Самарского областного госпиталя ветеранов войны, согласно которым у 70 % пациентов старше 70 лет регистрируется три болезни и более. По сведениям Г. В. Аксаментова [1], у пожилых пациентов гериатрического стационара в среднем имелось 4,1 заболевания на одного человека, а у старых — 4,6 (учитывали только клинически выраженные нозологические формы, проявлявшиеся у пациентов в течение ряда лет). По данным M. van den Akker et al. [100], 78 % лиц 80 лет и старше имеют два хронических заболевания и более, тогда как среди детей и подростков до 19 лет доля полиморбидности не превышает 10 %.

Л. Б. Лазебник и др. [22] анализировали число заболеваний у больных терапевтических отделений геронтологического стационара в зависимости от возраста и получили следующие данные: число заболеваний на одного пациента 60–65 лет составляет 5,2±1,7; 66–70 лет — 5,4±1,4; 71–75 лет — 7,6±1,7; 76–80 лет — 5,8±1,6; 81–85 лет — 5,8±1,8; 86–90 лет — 4,4±1,6; у долгожителей 91–95 лет — 3,2±0,5.

Обращает на себя внимание, что с увеличением возраста индекс «число заболеваний/один больной» уменьшается. Это происходит в силу нескольких причин. Во-первых, до преклонных лет доживают люди, страдающие меньшим количеством хронических заболеваний. Во-вторых, известно, что некоторые хронические заболевания с возрастом подвергаются инволюции или исчезают (например, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки). В-третьих, под воздействием лечения многие заболевания приобретают иную клиническую форму («лекарственный» или «ятрогенный полиморфоз»). Примером может служить трансформация болевой формы ИБС в безболевую при многолетнем лечении антиангинальными средствами [23] или исчезновение приступов стенокардии и нормализация АД после имплантации электрокардиостимулятора [51].

В работе М. Ш. Башкаевой и др. [5] проанализированы профили врачей, одновременно наблюдающих амбулаторного больного преклонного возраста в одной из московских поликлиник (в процентах по отношению к общему числу посещений врачей в год). Профили распределились следующим образом: хирург — 19 %, уролог — 13 %, онколог — 13 %, гериатр — 11 %, невролог — 10 %, оториноларинголог — 10 %, эндокринолог — 10 %, окулист — 1 %, прочие — 13 %.

Клинические проявления последствий старения организма значительно прогрессируют при воздействии неблагоприятных факторов и возникновении болезней. При развитии любого патологического состояния в старости нарушение компенсаторных механизмов, повышенная истощаемость приводят к тому, что развиваются морфофункциональные нарушения не только той системы, которая поражена, но и ряда других, в первую очередь нервной и сердечно-сосудистой. Таким образом, клинические проявления, характерные для нарушений в ЦНС, могут отмечаться при декомпенсации хронических либо присоединении острых заболеваний внутренних органов как за счет усиления симптоматики возрастных изменений, так и вследствие развития патологических процессов в нервной системе из-за срыва механизмов компенсации. Именно этим можно объяснить то, что у пациентов старшей возрастной группы зачастую преобладают жалобы, целиком связанные с неврологическими или психоэмоциональными факторами. Для пациента, особенно старческого возраста, максимально важно в результате терапии улучшить самочувствие, уменьшить или избавиться от субъективных симптомов заболевания. В клинической практике эффективность купирования основных жалоб определяет степень доверия пациента врачу и уровень комплаентности больного к проводимому лечению [50].

Доказано, что повышенное АД увеличивает темпы развития атеросклероза, является одним из главных факторов риска ИБС, поэтому эти две нозологические формы часто протекают в виде сопутствующих заболеваний (стенокардия, инфаркт миокарда, аритмии), что повышает риск развития осложнений и летального исхода [3].

Высокое АД является главным фактором риска развития мозгового инсульта. В настоящее время считается аксиомой, что первичная профилактика мозгового инсульта заключается в снижении АД. Исследование UKTIA (United Kingdom Transient Ischemic Attack) продемонстрировало, что снижение уровня ДАД на 5 мм рт. ст. и САД на 12 мм рт. ст. приводит к снижению риска развития инсульта на 34 % [62]. Результаты трех крупных плацебо-контролируемых исследований у пожилых — Программы систолической артериальной гипертензии у больных пожилого возраста (SHEP) [65, 67], шведского исследования больных пожилого возраста с артериальной гипертензией (STOP-Hypertension) [78, 87] и исследования больных зрелого возраста научно-медицинским советом (MRS) [74] — подтвердили, что это положение распространяется и на более поздний возраст. Метаанализ показал снижение заболеваемости и смертности от ИБС на фоне антигипертензивной терапии на 16 %, от инсульта — на 38 %. В ходе исследования Syst-Eur было достигнуто статистически значимое снижение всех сердечно-сосудистых осложнений на 32 % и частоты фатальных и нефатальных инсультов на — 42 % [69, 98]. Протективный эффект антигипертензивной терапии в отношении мозгового инсульта выражен сильнее, чем следовало ожидать вследствие лишь одного снижения АД, что может быть связано с отсутствием резкого повышения АД у больных, принимавших антигипертензивные препараты.

Рациональные меры по борьбе с артериальной гипертензией (АГ) приводят к снижению частоты мозгового инсульта. Вместе с тем, в России заболеваемость инсультом и хронической церебральной сосудистой недостаточностью остается высокой [18].

Проблемы АГ и сахарного диабета (СД), а особенно их сочетание, привлекают внимание большого числа специалистов разного профиля (терапевтов, кардиологов, нефрологов, эндокринологов, хирургов и др.). Распространенность СД составляет около 6—10 % среди взрослого населения, а среди пожилых колеблется в довольно широких пределах — от 8,9 до 16 % [80, 102]. Частота ежегодно вновь регистрируемых случаев в среднем составляет около 10 % на 1 000 чел. [101]. Повышение САД на каждые 10 мм рт. ст. у больных СД увеличивает риск развития сердечно-сосудистых событий на 20 %, при этом развиваются не только макроскопические осложнения (ИБС, сердечная недостаточность, инсульт), но и микрососудистые (диабетическая нефропатия, ретинопатия) [31].

Развитие СД 2-го типа увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний в 2—4 раза [66]. Наличие СД сопряжено с возникновением всех форм ИБС — стенокардии, безболевой ишемии миокарда, инфаркта миокарда, внезапной сердечной смерти. Наличие микроангиопатий и невропатий при СД способствует формированию безболевых вариантов ИБС. У больных СД в 20—25 % случаев, то есть вдвое чаще, чем обычно, встречается безболевой инфаркт миокарда, что связывают с автономной кардиальной нейропатией [4, 7, 9, 11, 26, 46]. СД может также являться одной из основных причин развития ишемического инсульта — как самостоятельных, приводя к нарушению метаболизма нервной ткани, так и являться фактором риска развития острого нарушения мозгового кровообращения, вызывая ангиопатию головного мозга, которая, в свою очередь, способствует нарушению микроциркуляции [47]. Кроме того, СД приводит к развитию раннего атеросклероза сосудов головного мозга вследствие утолщения стенок сосудов каротидного бассейна. По некоторым данным, СД повышает риск развития ишемического инсульта в 2 раза [90].

Примером полиморбидности у пожилых является метаболический синдром, который определяется как комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, в основе которых лежит инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия [10]. В англоязычной литературе в качестве синонима встречается термин «синдром X», синдром инсулинорезистентности, дисметаболический синдром. Трудно переоценить влияние метаболического синдрома на современное общество, так как его распространенность может достигать 24 %, то есть практически данный синдром имеется у каждого 4-го взрослого человека. Кроме того, в последние десятилетия отмечается тенденция к неуклонному росту этой патологии. Особенно тяжелые последствия возникают у пожилых пациентов. В возрастной группе старше 60 лет доля больных с метаболическим синдромом составляет 42—43,5 %; большая часть сердечно-сосудистых осложнений синдрома также приходится на пожилых. Доказано, что среди пациентов с метаболическим синдромом смертность от ИБС выше на 40 %, от АГ — в 2,5—3 раза, а смертность от СД 2-го типа — в 4 раза выше, чем в общей популяции [19].

У лиц старше 60 лет чаще всего встречающимся сопутствующим заболеванием является остеоартроз, составляющий 10—12 % в общей структуре заболеваний [39]. Частота остеоартроза увеличивается с возрастом: среди лиц 50 лет она достигает 50 %, а старше 60 лет — более 90 %. Остеоартроз — самая распространенная форма заболеваний суставов, является одной из основных причин инвалидности, снижает качество жизни и требует значительных финансовых затрат на лечение [12]. К лечению больных старших возрастных категорий требуется особый подход, что обусловлено недостаточностью функций пожилого организма, ограничением его физиологических приспособительных возможностей [83]. При этом в процессе лечения желательно ставить целью не максимальное восстановление нарушенных функций, а уменьшение выраженности симптоматики без повреждающего воздействия на организм [99]. Поскольку медикаментозное лечение заболеваний у таких пациентов зачастую вызывает больше побочных реакций, чем само заболевание, патогенетически обосновано использование природных и физических лечебных факторов [14].

В настоящее время обращает на себя внимание высокая распространенность патологии бронхолегочной системы у кардиологических больных, в частности сочетания АГ, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) ишемического генеза. Так, по данным отечественных и зарубежных авторов [33, 52, 61], сопутствующая ХОБЛ выяв-

ляется у 55–66 % пациентов с ХСН. В экономически развитых странах ХОБЛ и ИБС относятся к числу наиболее распространенных заболеваний. В сочетании они составляют около 62 % в структуре заболеваемости больных старших возрастных групп. Уровень смертности от данных заболеваний превышает 50 % [43]. По данным R. Reynolds et al. [88], около 50 % больных с ХОБЛ имеют сопутствующие ИБС, АГ или сердечную недостаточность. В исследовании F. Rutten et al. [92] установлено, что частота ХСН среди больных с ХОБЛ составляет более 20 %, а левожелудочковой дисфункции — до 46 %. При обследовании более 5 800 пациентов с инфарктом миокарда сопутствующая ХОБЛ была выявлена примерно на 50 % чаще, чем в общей популяции [58]. Удлинение интервала *QT*, ассоциированное с повышением частоты фатальных нарушений сердечного ритма, регистрировали у больных с ХОБЛ, сопровождающейся гипоксемией [91]. В еще одном исследовании у 69 % больных с ХОБЛ тяжелого течения, также сопровождающейся гипоксемией, имели место эпизоды наджелудочковой тахикардии, у 22 % — пароксизмы желудочковой тахикардии и у 83 % регистрировали желудочковую экстрасистолию [95].

Обострение ХОБЛ актуализирует проявления сопутствующего сердечно-сосудистого заболевания [44]. Так, по данным L. Hudson и соавт. [76], частота наджелудочковых и желудочковых аритмий у больных с ХОБЛ тяжелого течения, госпитализированных в связи с развитием острой дыхательной недостаточности, составила 47 %. Согласно результатам исследования L. Fuso и соавт. [72], развивающиеся при обострении ХОБЛ пароксизмы фибрилляции предсердий и желудочковой тахикардии ассоциировались с возрастанием риска летального исхода.

Почти 75 % больных с бронхиальной астмой (БА) пожилого возраста имеют хотя бы одно сопутствующее хроническое заболевание [57, 102]. Чаще всего встречаются ИБС, АГ, катаракта, остеопороз, респираторные инфекции [97]. У 52 % больных 60–75 лет с БА выявлены заболевания сердечно-сосудистой системы: АГ, ИБС, нарушения ритма сердца [28]. У пожилых людей 55–76 лет сочетание БА и ИБС встречается в 23 % случаев, БА и АГ — в 21% [27]. При этом имеются данные, что 4,65 % пожилых больных с БА и 12,5 % больных старческого возраста с БА ранее перенесли инфаркт миокарда 2–3 раза [2, 32, 97]. Сопутствующие болезни часто видоизменяют клиническую картину астмы.

Наибольшую частоту осложнений в анамнезе со стороны сердечно-сосудистой системы (инфаркты миокарда, инсульты и др.) выявляли у больных с дебютом БА в пожилом возрасте. Этот факт свидетельствует о том, что БА, развившаяся в 60 лет и старше, возникает нередко уже на фоне серьезной сердечно-сосудистой патологии [20]. Для диагностики сопутствующих заболеваний у больных пожилого и старческого возраста с БА необходимо выполнять клинический анализ крови, рентгенологическое исследование органов грудной полости и придаточных пазух носа, ЭКГ, по показаниям — эхо-КГ [15].

Особенность БА у пожилых заключается в том, что она увеличивает риск госпитализации (в 2 раза и более), значительно снижает качество жизни пациентов и может явиться причиной летального исхода [81, 96].

При БА и других аллергозах среди сопутствующей патологии нередко встречаются заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), особенно у пожилых пациентов. Н. Ф. Скопиченко и др. [45] сообщают, что разные нарушения работы органов пищеварения у больных с аллергическими заболеваниями (крапивница, отек Квинке, БА, дерматит) были обнаружены практически у всех обследованных.

Основными нозологическими формами патологии пищеварительной системы у пожилых больных, страдающих БА, являются хронический гастрит, хронический дуоденит, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки и желудка, симптоматические гастродуоденальные язвы, а также рефлюкс-эзофагит и дисбактериоз кишечника [34].

Эпидемиологические данные свидетельствуют об очевидной тенденции к увеличению частоты заболеваемости ХОБЛ и остеопорозом по мере старения. Уже в первых исследованиях, посвященных изучению возможной связи остеопороза с хроническими легочными заболеваниями, в частности хроническим бронхитом и ХОБЛ, была установлена более низкая минеральная плотность кости по сравнению с контрольной группой, сопоставимой по возрасту. Частота остеопений и остеопороза у больных с ХОБЛ достигала 60 %, причем по мере прогрессирования легочной патологии остеопороз выявлялся чаще [77, 82, 86, 94]. Особенно высокой оказалась частота остеопороза у больных с терминальной стадией разных хронических легочных

заболеваний, в том числе и ХОБЛ, являющихся кандидатами для трансплантации легких [56].

Серьезную проблему представляют для пожилых пациентов заболевания ЖКТ, особенно в сочетании с другими болезнями [29]. Язвенная болезнь у таких пациентов характеризуется увеличением числа осложнений, длительными сроками рубцевания, малосимптомностью и стертостью клинической картины [49, 53]. Среди сочетанных заболеваний внутренних органов у пожилых лиц, по данным ЦНИИ гастроэнтерологии, около 52 % приходится на сочетание ИБС и язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки. Несмотря на предложенные программы по профилактике упомянутых заболеваний, появление новых лекарственных средств и методов лечения, в последние годы отмечается рост заболеваемости как ИБС, так и язвенной болезнью. Растет частота безболевой ИБС, которая стала одной из основных причин внезапной смерти взрослого населения. Сочетание ИБС с язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки нередко приводит к запоздалой диагностике заболеваний в связи с их атипичным течением, к увеличению числа осложнений, в частности к поздней диагностике инфаркта миокарда и желудочного кровотечения у больных. Язвенная болезнь у пожилых лиц с сопутствующей ИБС нередко впервые проявляется желудочным кровотечением, характеризуется атипичным болевым синдромом, наличием перехлестных симптомов. После перенесенного инфаркта миокарда или операции аортокоронарного шунтирования доля желудочно-кишечных кровотечений в общей структуре осложнений достигает 10—15 % [16].

Основными факторами, определяющими особенности клинического течения язвенной болезни у пожилых пациентов, являются исходное состояние слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, ишемические гастропатии [21, 25, 41], то есть тот морфологический субстрат, на котором развивается гастродуоденальная патология.

Т. А. Бирюкова и др. [6] наблюдали 50 пациентов 55—77 лет (средний возраст 65,6±2,2 года) с обострением язвенной болезни. У всех больных имела место та или иная патология сердечно-сосудистой системы: сочетание язвенной болезни с ИБС диагностировали у 46 % обследованных пациентов, с АГ — у 30 %, с ИБС и АГ — у 24 %. У 48 % больных установлена другая сопутствующая патология: у 32,5 % — хронические заболевания органов пищеварения (калькулезный и некалькулезный холецистит, панкреатит, вирусный гепатит), у 8 % — заболевания почек, у 35 % — легких, у 37,5 % — опорно-двигательного аппарата, у 13 % — кожные, глазные и ЛОР-болезни. Авторы полагают, что в развитии язвенной болезни на фоне ИБС и АГ значительную роль играют нарушения микроциркуляции, индуцированные атеросклеротическим поражением сосудов стенки желудка, двенадцатиперстной кишки, и ишемическая дисфункция эндотелия. Атипичность клинической картины язвенной болезни у пожилых больных создает трудности в дифференциальной диагностике, что требует использования дополнительных методов исследования. У 30 % пациентов наблюдали осложненное течение заболевания. У большинства обследованных выявлены выраженные изменения в липидном спектре крови.

Полиморбидность, снижение жизненных сил, работоспособности, физической и психической активности, ухудшение качества жизни — все это сопровождает старение и в той или иной мере проявляется у каждого пожилого человека [40, 42, 54, 79]. При ведении пожилого больного врач должен ставить перед собой реально достижимые цели. Если целью лечения молодых пациентов является излечение от основного заболевания с максимальным восстановлением нарушенных функций, то у больных пожилого и старческого возраста — уменьшение выраженности симптоматики и компенсация нарушенных функций. Лечащий врач должен ориентироваться на сохранение и улучшение качества жизни, что и следует считать основной стратегической задачей гериатрии [13, 36].

Анализ литературы убеждает в том, что множественная патология у пациентов пожилого и старческого возраста является одной из наиболее актуальных проблем современного здравоохранения и клинической медицины. Возникновение и течение заболеваний на фоне морфофункциональных изменений органов и систем, развивающихся в процессе старения, нестереотипность болезней вследствие возрастной индивидуализации, наличие сопутствующей патологии изменяют и осложняют клиническую картину, затрудняют лечебно-диагностический процесс. Авторы подчеркивают необходимость особого подхода к гериатрическим пациентам, основной целью лечения которых должно быть сохранение и улучшение качества жизни больного.

Литература

1. Аксаментов Г. Б. Клинические и функциональные особенности пациентов гериатрического стационара // Здравоохранение. 2002. № 2. С. 51–54.

2. Алиева К. М., Ибрагимова М. И., Масуев К. А. Внутрисердечная гемодинамика у больных бронхиальной астмой пожилого возраста и влияние небулайзерной бронхолитической терапии на ее показатели // Пульмонология. 2007. № 1. С. 60–63.

3. Арабидзе Г. Г., Белоусов Ю. Б., Карпов Ю. А. Артериальная гипертония: Справ. рук. по диагностике и лечению. М.: Ремедиум, 1999.

4. Балаболкин М. И. Диабетическая невропатия // Журн. невропатол. и психиатр. 2000. Т. 100. Вып. 10. С. 57–65.

5. Башкаева М. Ш., Милюкова О. М., Лазебник Л. Б. Зависимость количества ежедневно принимаемых лекарственных препаратов от функциональной активности пожилых // Клин. геронтол. 1998. № 4. С. 38–42.

6. Бирюкова Т. А., Савельева Т. В., Пименов Л. Т. Язвенная болезнь у лиц пожилого и старческого возраста, сочетающаяся с атеросклеротической патологией сердечно-сосудистой системы // Казан. мед. журн. 2006. Т. 87. № 6. С. 443–445.

7. Бицадзе Р. М., Обрезан А. Г. Особенности сердечно-сосудистой патологии у больных сахарным диабетом 2 типа // В сб.: Особенности течения и лечения заболеваний у жителей блокадного Ленинграда, лиц пожилого и старческого возраста. Вып. 5. Эндокринологическая, нефрологическая патология и ассоциированные состояния. СПб., 2008. С. 253–263.

8. Брискин Б. С. Полиморбидость пожилых и хирургические проблемы // Клин. геронтол. 2007. № 5. С. 3–7.

9. Бурматнов М. В. Безболевая ишемия миокарда у больных артериальной гипертонией и сахарным диабетом 2 типа без клинических проявлений ишемической болезни сердца: Автореф. дис. канд. мед. наук. Томск, 2004.

10. Гаспарян Э. Г., Семенова О. Н., Донченко Е. С., Осташко Г. О. Особенности метаболического синдрома у лиц пожилого и старческого возраста, жителей блокадного Ленинграда // В сб.: Особенности течения и лечения заболеваний у жителей блокадного Ленинграда, лиц пожилого и старческого возраста. Вып. 5. Эндокринологическая, нефрологическая патология и ассоциированные состояния. СПб., 2008. С. 263–269.

11. Дедов И. И., Александров А. А. Диабетическое сердце: Causa Magna // Сердце. 2004. Т.3. № 1. С. 5–8.

12. Денисов И. Н., Резе А. Г. Гериатрия в общей врачебной (семейной) практике // Клин. геронтол. 2000. № 9–10. С. 22–25.

13. Денисова Т. П., Малинова Л. И. Клиническая геронтология (избранные лекции). М.: Мед. информ. агентство, 2008.

14. Дыдыкина И. С., Муравьева Ю. В., Полянская И. П., Новоселова Т. М. Побочные реакции при лечении больных ревматическими заболеваниями // Клин. геронтол. 2002. № 3. С. 28–32.

15. Емельянов А. В. Особенности диагностики и лечения бронхиальной астмы, ассоциированной с сердечно-сосудистыми заболеваниями в пожилом и старческом возрасте // В сб.: Особенности течения и лечения заболеваний у жителей блокадного Ленинграда, лиц пожилого и старческого возраста. Вып. 4. Сердечно-сосудистые и ассоциированные заболевания. СПб., 2008. С. 163–173.

16. Звенигородская Л. А. Лекарственный (статиновый) гепатит у больных ИБС // Клин. геронтол. 2002. № 8. С. 107.

17. Здоровье пожилых: Доклад Комитета экспертов ВОЗ (пер. с англ.). М.: Медицина, 1992.

18. Комиссаренко И. А. Артериальная гипертония и полиморбидность у пожилых // Consilium medicum. 2007. Т. 9. № 12. С. 49–55.

19. Комиссаренко И. А. Полиморбидность и метаболический синдром у пожилых // Клин. геронтол. 2009. № 1. С. 29–38.

20. Куандыкова М. В., Баранов В. Л., Харитонов М. А. Бронхиальная астма у лиц пожилого и старческого возраста: клинические особенности и влияние на сердечно-сосудистую систему // В сб.: Особенности течения и лечения заболеваний у жителей блокадного Ленинграда, лиц пожилого и старческого возраста. Вып. 4. Сердечно-сосудистые и ассоциированные заболевания. СПб., 2008. С. 149–163.

21. Кузнецов М. Р., Звенигородская Л. А., Самсонова Н. Г. Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения: клинические варианты и тактика лечения // Сердечно-сосудистая хир. 1999. № 4. С. 35–38.

22. Лабезник Л. Б., Конев Ю. В., Дроздов В. Н., Ефремов Л. И. Полипрагмазия: гериатрический аспект проблемы // Consilium Medicum. 2007. Т. 9. № 12. С. 29–34.

23. Ли Е. Д. Диагностика и лечение безболевой ишемии миокарда: Автореф. дис. докт. мед. наук. М., 2005.

24. Литомерецки Ш. Медицинские и социальные проблемы самых старых слоев населения лиц старше 80 лет // В сб.: Вопросы геронтологии. 1989. Вып. 11. С. 67–68.

25. Логинов А. С., Звенигородская Л. А., Потапова В. Б. и др. Особенности язвенной болезни у лиц с сопутствующей ишемической болезнью сердца // Тер. арх. 1998. Т. 70. № 2. С. 9–13.

26. Мареев В. Ю. Метаболизм миокарда у больных ИБС // Сердечная недостаточность. 2003. № 1. С. 19–22.

27. Маслова Т. А., Каминин А. И., Прибылова Н. Н. и др. Клинические особенности бронхиальной астмы в пожилом возрасте // В сб.: Тезисы докладов VI Нац. конгр. по болезням органов дыхания. Новосибирск, 1996. № 0229.

28. Мелентьева Е., Хмелькова Н., Абубакиров А. и др. Фармакотерапия бронхиальной обструкции у пожилых больных хроническим бронхитом и бронхиальной астмой // В сб.: Тезисы докладов VI Нац. конгр. по болезням органов дыхания. Новосибирск, 1996. № 0230.

29. Мовчан К. Н., Смолянинов А. Б., Зайцев Ю. Е., Гравелс ин Т. Ю. Кислотообразующая функция желудка у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, сочетанной с сахарным диабетом в пожилом и старческом возрасте // В сб.: Особенности течения и лечения заболеваний у жителей блокадного Ленинграда, лиц пожилого и старческого возраста. Вып. 5. Эндокринологическая, нефрологическая патология и ассоциированные состояния. СПб., 2008. С. 368–376.

30. Модестов Е. А., Новиков О. М., Шевченко В. В. и др. Методические подходы к комплексной оценке состояния здоровья лиц пожилого и старческого возраста // Сиб. мед. обозрение. 2001. № 2. С. 23–25.

31. Мыслицкая Г. В., Богушевич А. Н., Майорова И. В. и др. Кардиологические проблемы лечения больных сахарным диабетом 2 типа, ассоциированного с артериальной гипертензией // В сб.: Особенности течения и лечения заболеваний у жителей блокадного Ленинграда, лиц пожилого и старческого возраста. Вып. 5. Эндокринологическая, нефрологическая патология и ассоциированные состояния. СПб., 2008. С. 376–381.

32. Овчаренко С. И. Пожилой больной бронхиальной астмой: особенности ингаляционной терапии // Справ. поликлинич. врача. 2006. Т. 04. № 4. С. 35–37.

33. Оптимальное применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и бета-адреноблокаторов при лечении больных хронической сердечной недостаточностью: Пособие для врачей. СПб.: НИИ кардиологии им. В. А. Алмазова, 2005.

34. Петрова М. А., Гулева Л. И., Лаврова О. В. Особенности течения и лечения бронхиальной астмы, сочетанной с заболеваниями органов пищеварения, у пожилых пациентов // В сб.: Особенности течения и лечения заболеваний у жителей блокадного Ленинграда, лиц пожилого и старческого возраста. Вып. 2. Заболевания пищеварительной системы. СПб., 2008. С. 258–274.

35. Пименов Ю. С. Старение, старость, болезни // В кн.: Практическая гериатрия / Под ред. Г. П. Котельникова, О. Г. Яковлева. Самара, 1995. С. 24–29.

36. Пожилой больной / Под ред. Л. И. Дворецкого. М.: Рус. врач, 2001.

37. Померанцев В. П. Общие принципы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов в пожилом и старческом возрасте // Клин. мед. 1990. Т. 68. № 8. С. 93–98.

38. Пушкова Э. С. Третий возраст // Мир медицины. 1997. № 8. С. 32–33.

39. Пшетаковский И. Л. Остеоартроз. Киев, 2004.

40. Ратнер Г. Л. Выбор качества жизни пожилым человеком // Клин. геронтол. 1997. № 1. С. 65–68.

41. Савельев В. С., Петухов В. А., Кузнецов М. Р. Особенности висцерального кровообращения при хронической ишемической болезни органов кровообращения и дислипидемии // Грудная и сердечно-сосудистая хир. 1999. № 4. С. 40–45.

42. Сбоева С. Г., Ряженов В. В. Характерные черты постарения населения и современные геронтотехнологии // Здравоохранение. 2003. № 4. С. 15–18.

43. Симонова Ж. Г., Тарловская Е. И., Тарловский А. К. Оценка безопасности применения кардиоселективного β-блокатора небиволола в комплексной терапии больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом // Бюл. Сиб. отд. РАМН. 2003. Т. 3. № 109. С. 36–41.

44. Синопальников А. И., Воробьев А. В. Применение ингаляционных бронхолитиков у больных хронической обструктивной болезнью легких с сочетанной сердечно-сосудистой патологией // Consilium Medicum. 2007. Т. 9. № 12. С. 35–41.

45. Скопиченко Н. Ф., Ревенок Е. Н., Маняко Б. А. и др. Практическое значение ранней диагностики заболеваний желудка, печени и желчных путей у больных аллергозами // Врач. дело. 1986. № 1. С. 73–76.

46. Соколов Е. И. Диабетическое сердце. М.: Медицина, 2002. С. 64–65, 330–354.

47. Сорокоумов В. А. Как диагностировать и лечить хроническую недостаточность мозгового кровообращения (для совместной работы семейного врача и невролога). СПб.: Человек, 2000.

48. Старение и работоспособность: Доклад исслед. группы ВОЗ (пер. с англ.). М.: Медицина, 1995. Вып. VI.

49. Ступин В. А., Смирнова Г. О., Силуянов С. В. и др. Особенности течения язвенной болезни в пожилом возрасте // Леч. врач. 2000. № 5–6. С. 54–55.

50. Темникова Е. А. Использование препарата Омарон в практике врача терапевта при работе с пациентами старческого возраста // Рус. мед. журн. 2009. № 20. С. 1345–1355.

51. Токмачев Ю. К., Лазебник Л. Б., Терещенко С. Н. Изменения функционального состояния организма у больных ишемической болезнью сердца после имплантации электрокардиостимуляторов различных типов // Кровообращение. 1989. № 1. С. 57–59.

52. Чичерина Е. Н., Щипицина В. В. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных бронхиальной астмой различной степени тяжести // Пробл. туб. и бол. легких. 2003. № 8. С. 25–28.

53. Шептулин А. Особенности клинической картины и течения язвенной болезни в пожилом и старческом возрасте // Врач. 2005. № 1. С. 13–15.

54. Шестопалова В. Пожилой больной. Качество жизни // Врач. 1998. № 3. С. 37.

55. Anschutz F. Altersphysiologische Veranderungen der Organe // Z. ges. inn. Med. 1991. Bd. 46. № 12. S. 451–454.

56. Aris R. M., Neuringer I. P., Weiner M. A. et al. Severe osteoporosis before and after lung transplantation // Chest. 1996. Vol. 109. № 5. P. 1176–1183.

57. Barnard A., Pond C. D., Usherwood T. P. Asthma and older people in general practice // Med. J. Aust. 2005. Vol. 183 (Suppl. 1). P. S41–S43.

58. Behar S., Panosh A., Reicher-Reiss H. et al. Prevalence and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease among 5,839 consecutive patients with acute myocardial infarction. SPRINT Study Group // Amer. J. Med. 1992. Vol. 93. № 6. P. 637–641.

59. Bennahum D. A., Forman W. B., Vellas B., Albarede J. L. Life expectancy, comorbidity, and quality of life. A framework of reference for medical decisions // Clin. Geriat. Med. 1997. Vol. 13. № 1. P. 33–53.

60. Bohmer F. Aufgaben der Prävention in der Gerontologie // Wien. med. Wschr. 2001. Bd. 151. № 18/20. S. 468–471.

61. Brett S. E., Forte P., Chowienczyk I. et al. Comparison of the effects of nebivolol and bisoprolol on systemic vascular resistance in patients with essential hypertension // Clin. Drug Invest. 2002. Vol. 2. № 6. P. 355–339.

62. Chalmers J. Global impact of stroke // Heart Dis. 2000. Vol. 2. № 2. P. S13–S17.

63. Cornoni-Huntley J. C., Foley D. J., Guralnik J. M. Comorbidity analysis: a strategy for understanding mortality, disability and use of health care facilities of older people // Int. J. Epidem. 1991. Vol. 20 (Suppl. 1). P. S8–S17.

64. Crabtree H. L., Gray C. S., Hildreth A. J. et al. The Comorbidity Symptom Scale: a combined disease inventory and assessment of symptom severity // J. Amer. Geriat. Soc. 2000. Vol. 48. № 12. P. 1674–1678.

65. Dahlöf B., Hansson L., Lindholm L. et al. STOP-Hypertension: preliminary communication from the pilot study of the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension // J. Hypertens. (Suppl.). 1987. Vol. 5. № 5. P. S607–S610.

66. Diabetes mellitus: a major risk factor for cardiovascular disease. A joint editorial statement by the American Diabetes Association; The National Heart, Lung, and Blood Institute; The Juvenile Diabetes Foundation International; The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; and The American Heart Association // Circulation. 1999. Vol.100. № 10. P. 1132–1133.

67. Ekbom T., Dahlöf B., Hansson L. et al. Antihypertensive efficacy and side effects of three beta-blockers and a diuretic in elderly hypertensives: a report from the STOP-Hypertension study // J. Hypertens. 1992. Vol. 10. № 12. P. 1525–1530.

68. Firat S., Gore E., Byhardt R. W. Do «elderly fit» patients have less comorbidity? // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2003. Vol. 55. № 5. P. 1166–1168.

69. Forette F., Seux M. L, Staessen J. A. et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial // Lancet. 1998. Vol. 352. № 9137. P. 1347–1351.

70. Fried L. P., Bandeen-Roche K., Kasper J. D., Guralnik J. M. Association of comorbidity with disability in older women: the Women's Health and Aging Study // J. Clin. Epidem. 1999. Vol. 52. № 1. P. 27–37.

71. Fried L. P., Ferrucci L., Darer J. et al. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care // J. Geront. A Biol. Sci. Med. Sci. 2004. Vol. 59. № 3. P. 255–263.

72. Fuso L., Incalzi R. A., Pistelli R. et al. Predicting mortality of patients hospitalized for acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease // Amer. J. Med. 1995. Vol. 98. № 3. P. 272–277.

73. Gray L. K., Smyth K. A., Palmer R. M. et al. Heterogeneity in older people: examining physiologic failure, age, and comorbidity // J. Amer. Geriat. Soc. 2002. Vol. 50. № 12. P. 1955–1961.

74. Hansson L. Future goals for the treatment of hypertension in the elderly with reference to STOP-Hypertension, SHEP, and the MRC trial in older adults // Amer. J. Hypertens. 1993. Vol. 6. № 3. Pt. 2. P. 40S–43S.

75. Harboun M., Ankri J. Indices de comorbidite: revue de la litterature et application aux etudes des populations agees // Rev. Epidem. Sante Publ. 2001. Vol. 49. № 3. P. 287–298.

76. Hudson L. D., Kurt T. L., Petty T. L., Genton E. Arrhythmias associated with acute respiratory failure in patients with chronic airway obstruction // Chest. 1973. Vol. 63. № 5. P. 661.

77. Iqbal F., Michaelson J., Thaler L. et al. Declining bone mass in men with chronic pulmonary disease. Contribution of glucocrti-

coud treatment, body mass index, and gonadal function // Chest. 1999. Vol. 116. № 6. P. 1616–1624.

78. Kostis J. B., Davis B. R., Cutler J. et al. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research Group // J.A.M.A. 1997. Vol. 278. № 3. P. 212–216.

79. Locker D., Slade G. Oral health and the quality of life among older adults: the oral health impact profile // J. Can. Dent. Assoc. 1993. Vol. 59. № 10. P. 830–844.

80. Manton K. G., Stallard E., Liu K. Forecasts of active life expectancy: policy and fiscal implications // J. Geront. 1993. Vol. 48. Spec. №. P. 11–26.

81. Marks G. B., Poulos L. M. A nationwide perspective on asthma in older Australians // Med. J. Aust. 2005. Vol. 183 (Suppl. 1). P. S14–S16.

82. McEvoy C. E., Ensrud K. E., Bender E. et al. Association between corticosteroid use and vertebral fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1998. Vol. 157. № 3, Pt. 1. P. 704–709.

83. Pavelka K., Sedlackova M., Gatterova J. et al. Glycosaminoglycan polysulfiiric acid (GAGPS) in osteoarthritis of the knee // Osteoarthr. Cartilage. 2000. Vol. 3. № 1. P. 15–23.

84. Platt D. Altern: vom Molekul zum Organismus // Z. Rheum. 1992. Bd. 51. № 6. S. 280–284.

85. Platt D. Multimorbiditat und Pharmakotherapie im Alter // Internist. 1991. Bd. 32. № 8. S. 460–466.

86. Praet J. P., Peretz A., Rosenberg S. et al. Risk osteoporosis in men with chronic bronchitis // Osteoporos Int. 1992. Vol. 2. № 5. P. 257–261.

87. Probstfield J. L., Applegate W. B., Borhani N. O. et al. The Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP): an intervention trial on isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research Group // Clin. exp. Hypertens. A. 1989. Vol. 11. № 5–6. P. 973–989.

88. Reynolds R. J., Buford J. G., George R. B. Treating asthma and COPD in patients with heart disease // J. Respir. Dis. 1982. Vol. 3. № 1. P. 41.

89. Ribera-Casado J. M. Ageing and the cardiovascular system // Z. Geront. Geriat. 1999. Vol. 32. № 6. P. 412–419.

90. Rosengren A., Welin L., Tsipogianni A., Wilhelmsen L. Impact of cardiovascular risk factors on coronary heart disease and mortality among middle aged diabetic men: a general population study // Brit. med. J. 1989. Vol. 299. № 6708. P. 1127–1131.

91. Rossi A., Kristufek P., Levine B. E. et al. Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD // Chest. 2002. Vol. 121. № 4. P. 1058–1069.

92. Rutten F. H., Cramer M. J., Lammers J. W. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: An ignored combination? // Europ. J. Heart Fail. 2006. Vol. 8. № 7. P. 706–711.

93. Schramm A. Medizinische Probleme bei der Betreuung von Langlebigen // Ther. Umsch. 1991. Bd. 48. № 5. S. 278–284.

94. Shane E., Silverberg S. J., Donovan D. et al. Osteoporosis in lung transplantation candidates with end-stage pulmonary disease // Amer. J. Med. 1996. Vol. 101. № 3. P. 262–269.

95. Shih H. T., Webb C. R., Conway W. A. et al. Frequency and significance of cardiac arrhythmias in chronic obstructive lung disease // Chest. 1988. Vol. 94. № 1. P. 44–48.

96. Slavin R. G. The elderly asthmatic patient // Allergy Asthma Proc. 2004. Vol. 25. № 6. P. 371–373.

97. Soriano J. B., Visick G. T., Muellerova H. et al. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care // Chest. 2005. Vol. 128. № 4. P. 2099–2107.

98. Staessen J. A., Fagard R., Thijs L. et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators // Lancet. 1997. Vol. 350. № 9080. P. 757–764.

99. Stewart A., Black A., Robins S. P., Reid D. Bone density and bone turnover in patients with osteoarthritis and osteoporosis // J. Rheum. 1999. Vol. 26. № 3. P. 622–626.

100. Van den Akker M., Buntinx F., Roos S., Knottnerus J. A. Problems in determining occurrence rates of multimorbidity // J. clin. Epidem. 2001. Vol. 54. № 7. P. 675–679.

101. Vanderpump M. P., Tunbridge W. M., French J. M. et al. The incidence of diabetes mellitus in an English community: a 20-year follow-up of the Whickham Survey // Diabet Med. 1996. Vol. 13. № 8. P. 741–747.

102. Wilson D. H., Appleton S. L., Adams R. J., Ruffin R. E. Undiagnosed asthma in older people: an underestimated problem // Med. J. Aust. 2005. Vol. 183 (Suppl. 1). P. S20–S22.

Adv. geront. 2011. Vol. 24. № 4. P. 612–619

G. T. Arieva[1], N. V. Sovetkina[2], N. A. Ovsiannikova[1], A. L. Ariev[1]

COMORBID AND MULTIMORBID CONDITIONS IN GERIATRICS (REVIEW)

[1] I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41 ul. Kirochnaya, St. Petersburg 193015; e-mail: ariev_al@mail.ru; [2] City Geriatric Medical and Social Centre, 148 nab. Fontanki, St. Petersburg 190103; e-mail: ggc-admin@mail.ru

The review presents the characteristic of the leading chronic diseases proceeding simultaneously in patients of elderly and senile age which mutually burden each other and complicate both their diagnosing, and treatment. The problem of comorbidity and multimorbidity in geriatrics is the most actual and required today.

***Key words**: comorbidity, multimorbidity, geriatrics*

© Коллектив авторов, 2011
УДК 575.113:612.68(470.2)

Успехи геронтол. 2011. Т. 24. № 4. С. 620–625

Т. Ю. Смирнова[1], Д. Л. Спивак[2], Г. С. Якупова[1], А. Г. Захарчук[3], И. М. Спивак[1]

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ СТРУКТУРНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА И РЕЦЕПТОРА СЕРОТОНИНА 5-*HT*2*A* У ДОЛГОЖИТЕЛЕЙ СЕВЕРО-ЗАПАДА РОССИИ*

[1] Институт цитологии РАН, 194064 Санкт-Петербург, Тихорецкий пр., 4; [2] Институт мозга человека РАН им. Н. П. Бехтеревой, 197376 Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 9; [3] Санкт-Петербургский государственный университет, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7; e-mail: tatiana.smirnova@live.ru

В группе долгожителей северо-западного региона России были исследованы *I/D*-полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента (*ACE*) и *C*102*T* полиморфизм гена рецептора серотонина (5-*HT*2*A*). Достоверных отличий в частотах аллелей данных генов между долгожителями и лицами молодого возраста не выявлено. Вместе с тем, обнаружены ярко выраженные отличия частот аллелей *A*1 и *A*2 гена 5-*HT*2*A* в популяции северо-западного региона РФ и США (0.397(*A*1), 0.603(*A*2) и 0.615(*A*1), 0.385(*A*2), соответственно). Столь существенные популяционные отличия заслуживают серьезного внимания и подробного анализа полиморфизма других генов серотониновой системы в разных популяциях РФ.

Ключевые слова: ген рецептора серотонина (5-HT2A), долгожители, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний

В настоящее время не вызывает сомнения, что долголетие обеспечивается как благоприятной наследственностью, так и сознательно приобретенными по ходу взросления умениями и навыками активной адаптации к стрессорным условиям, оказывающим значимое патогенное воздействие на физическое и психическое здоровье людей. Таким образом, долгожители являются успешной моделью для изучения генетически детерминированного процесса формирования защитных механизмов, которые обеспечивают повышение устойчивости к встречающимся в повседневной жизни нагрузкам. На сегодняшний день хорошо известно, что полиморфизм характерен для всех генов человека, более того, установлено, что он имеет выраженную этническую и популяционную специфику. Описание конкретных молекулярно-генетических факторов, вовлеченных в процесс обеспечения активного долголетия, является важным направлением современной геронтологии, но, несмотря на многообразие работ по выявлению эндогенных основ долгожительства, наши представления о механизмах взаимодействия генов и их продуктов-белков между собой и с факторами внешней среды остаются неполными.

Одной из систем, вовлеченных в реакцию организма на стресс, является ренин-ангиотензиновая (РАС), компоненты которой отвечают за регуляцию тонуса кровеносных сосудов, поддержание водно-солевого гомеостаза, стимуляцию пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и кардиомиоцитов. Таким образом, РАС напрямую связана с патогенезом сердечно-сосудистых заболеваний, что подтверждается клиническим опытом использования ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (*ACE*), её ключевого белка в лечении гипертензии, сердечной недостаточности и цереброваскулярной патологии [1, 5, 17, 37, 38].

С одной стороны, *ACE* катализирует превращение ангиотензина I в один из наиболее мощных вазоконстрикторов — ангиотензин II, с другой стороны, гидролизует вазодилататор брадикинин до неактивного пептида. Повышенный уровень *ACE* через продукцию ангиотензина II и гидролиз брадикинина способствует развитию атеросклероза, тромбоза и супрессирует эндогенную фибринолитическую функцию [4]. Также этот фермент участвует в формировании наследственной предрасположенности к инфаркту миокарда у лиц с отсутствием классических факторов риска развития ИБС [16]. Регуляция давления — это основная, но не единственная функция *ACE*. Он вовлечен в целый ряд процессов, протекающих в организме, — в обмене нейропептидов, репродуктивных процессах, защитных и иммунных реакциях, влия-

* Работа выполнена при поддержке РФФИ, грант 09–06–00012а и программы президиума РАН «Биологические науки — медицине».

ет на пролиферацию клеток [22, 27, 32, 35, 40–42, 44].

Индивидуальная 50 % вариабельность уровня фермента в плазме крови определяется инсерционно-делеционным полиморфизмом по *Alu*-повтору в 16-м интроне гена *ACE* (*I/D* полиморфизм). Показано, что уровень *ACE* в сыворотке у здоровых людей, гомозиготных по *D*-аллелю, в два раза выше, чем у гомозигот по *I*-аллелю, и имеет среднее значение у гетерозигот [39]. Следовательно, инсерция *Alu*-повтора приводит к пониженной экспрессии гена *ACE*. Таким образом, ген *ACE* имеет значение для активности этого фермента в организме, в клетках сосудов и периваскулярной ткани почек, сердца, мозга.

Из-за наличия гематоэнцефалического барьера циркуляторный *AT*II не может связываться со своими рецепторами, присутствующими во многих областях мозга. Для активирования этих областей *AT*II должен синтезироваться из локального ангиотензиногена с помощью синтезированных в мозге *ACE* и ренина [11, 48]. Исключением является циркумвентрикулярная система, где фенестрированный эндотелий способен воспринимать гормональный статус циркулирующей крови, включая уровень *AT*II, при помощи имеющихся там в большом количестве *AT1R* рецепторов. Активация этих рецепторов является основой центрального механизма повышения кровяного давления. Также уже в 70-х гг. было открыто явление локального образования *AT*II в мозге и появилось представление о тканевой РАС [20, 33, 36]. Вероятно, кроме ренина и *ACE*, в мозге есть другие ферменты, ответственные за образование *AT*II [12]. Были обнаружены корреляции полиморфизмов генов РАС с депрессией, склонностью к суициду и разными маниями [13–15, 34].

В то же время, основными системами, опосредующими эмоциональный стресс в ЦНС, традиционно считают нейромедиаторные, в первую очередь — серотониновую [25, 45]. Известно, что серотонин является одним из модуляторов реакций гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси на острый и хронический стресс [2]. Будучи основным химическим медиаторным соединением, серотонин синтезируется из триптофана, поступающего в организм с пищей, участвует в регуляции настроения, познания, моторной активности, контролирует самообладание, эмоциональную устойчивость, агрессивное поведение и выраженность тревожных проявлений [6]. Повышение серотонинергической активности создает в коре головного мозга ощущение подъема настроения; недостаток серотонина, напротив, вызывает снижение настроения и депрессию. Уровень серотонина в мозге регулируется различными рецепторами серотонина. Серотониновые рецепторы типа 2*A* (5-*HTR2A*) в значительных количествах содержатся в гиппокампе и передней коре мозга, то есть в структурах, тесно связанных с эмоциональными и когнитивными процессами [3]. Индивидуальные особенности оборота серотонина в ЦНС зависят в числе прочих наследственных факторов от эффектов *C102T* полиморфизма гена рецептора серотонина 5-*HTR2A*, который довольно полно изучен в молекулярно-генетическом аспекте. В ряде исследований, проведенных в разных популяциях, была показана связь между этим полиморфизмом, обусловленным заменой тимина на цитозин (*T/C* полиморфизм) в положении 102 и различными психическими расстройствами [9, 21]. В частности, обнаружены ассоциации аллеля *A2* гена 5-*HTR2A* с алкоголизмом, отягощенным социальным поведением [47], паническими расстройствами [23] и поздними дискинезиями [28]. Причины преобладания мутантного аллеля у больных с различными психическими заболеваниями остаются неизученными. Нуклеотидная замена, обусловливающая этот полиморфизм, не является функциональной, то есть не служит причиной замены аминокислот в соответствующем белке. Возможно, рассматриваемый аллель влияет на эффективность связывания нейролептиков [3].

Наше исследование было направлено на изучение распределения *I/D* полиморфизма гена АПФ и *C102T* полиморфизма гена серотонинового рецептора 5-*HTR2A* в группе долгожителей Северо-Западного региона России, сопоставление полученных результатов с частотой встречаемости данных вариантов генов у молодых людей контрольной группы и выявление популяционных особенностей по сравнению с другими странами.

Материалы и методы

В исследуемую группу долгожителей, состоящую из 245 человек (58 мужчин, 187 женщин), вошли пациенты Санкт-Петербургского городского гериатрического центра в возрасте от 60 до 101 года (средний возраст 79,75±1,2 года). Все респонденты были психически нормальными, носителями русского языка и участвовали в обследовании добровольно.

В качестве контрольной группы для оценки частот распределения генотипов гена *ACE* в популяции использованы данные, полученные ранее со-

трудниками нашей лаборатории [8] при изучении данного полиморфизма у разнополых студентов СПбГУ. В контрольную группу частоты встречаемости *C102T* вариантов гена серотонинового рецептора вошли пациенты Родильного дома № 1 Санкт-Петербурга (40 женщин 18–46 лет).

Молекулярно-генетическое исследование предусматривало выделение геномной ДНК лейкоцитов периферической крови по стандартной методике фенол-хлороформной экстракции. Для детекции *I/D* полиморфизма в гене *ACE* использовали трехпраймерную схему ПЦР [18]. Генотипирование *C102T* вариантов гена *5-HTR2A* проводили путем двухпраймерной ПЦР с последующей обработкой полученного продукта рестриктазой *MspI* [24]. Фрагменты ДНК разделяли с помощью электрофореза в полиакриламидном геле.

Помимо генетического обследования, привлекали необходимые данные анамнеза по материалам истории болезни респондентов (диабет, инсульт, инфаркт, психические заболевания и др.), а также специфические геронтологические методики оценки текущего состояния обследованных («Индекс способности к самообслуживанию»).

Математическую обработку результатов осуществляли с помощью факторного анализа и пакета программ Statistica 7.0. Для поиска статистических различий в распределении генетических вариантов в разных исследованных группах использовали критерий χ^2 Пирсона.

Сопоставление результатов генетического обследования с данными анамнеза по материалам истории болезни проводили факторным анализом всех наблюдавшихся переменных с использованием ортогонального вращения матрицы нагрузок Varimax normalized, метод выделения факторов — главные компоненты.

Результаты и обсуждение

Результаты генотипирования *I/D* полиморфизма гена *ACE* в группе долгожителей Северо-Запада России и литературные данные по другим популяциям представлены в *табл. 1*.

Популяционные значения вариантов данного гена в северо-западном регионе России близки к величинам, характерным для стран Западной Европы [10, 31]. Сравнивая же полученные результаты с распределением генотипов гена *ACE* в популяциях США и Японии ($p<0{,}01$), мы видим резкие популяционные отличия.

При сравнении средних частот распределения генотипов по данному гену в группе долгожителей и контрольной группе северо-западного региона России статистически значимых различий обнаружено не было ($ч^2=1{,}2$; $df=2$; $p>0{,}05$). Тем не менее, при анализе частот распределения аллелей в различных возрастных группах долгожителей мы видим преобладание частоты благоприятного аллеля *I* по сравнению с аллелем *D* в возрастной группе 60–70 лет. С увеличением возраста происходит выравнивание частот и даже смещение в сторону «слабого» аллеля (70–90 лет) и снова рост встречаемости инсерционного аллеля у самых старших возрастных групп, преодолевших рубеж в 90 лет. Более четко эта закономерность прослеживается у лиц мужского пола (*рис. 1*).

При изучении полиморфизма гена *5-HTR2A* также не было обнаружено статистически значимых различий между группой долгожителей и контрольной группой Северо-Запада России ($ч^2=0{,}95$; $df=2$; $p>0{,}05$), *табл. 2*, как и не получено достоверных изменений в частотах аллелей с увеличением возраста респондентов (*рис. 2*). Значимые различия ($ч^2=24{,}2$; $df=2$; $p<0{,}01$) выявило сравнение частот полиморфизмов *C102T* данного гена группы северо-западного региона России с популяционной группой США [24] и не выявило — с японской популяцией ($ч^2=2{,}3$; $df=2$;

Таблица 1

Сравнение частоты генотипов гена *ACE* в разных популяционных группах и группе долгожителей Северо-Запада России

Генотип *ACE*		*II*	*ID*	*DD*
Группа долгожителей, % (n=245)		28,2	47,3	24,5
Контрольная группа Северо-Запада России [8], % (n=112)		23,2	52,7	24,1
Контрольная группа Дании [10], % (n=4 022)		27,0	49,1	23,8
Контрольная группа США [32], %	Афроамериканцы, n=111	26,1	59.4	14,4
	Европеоидная раса, n=48	14,6	54,2	31,2
Контрольная группа Японии [Matsubara M. et al., 2002], % (n=1 245)		45,0	45,0	10,0

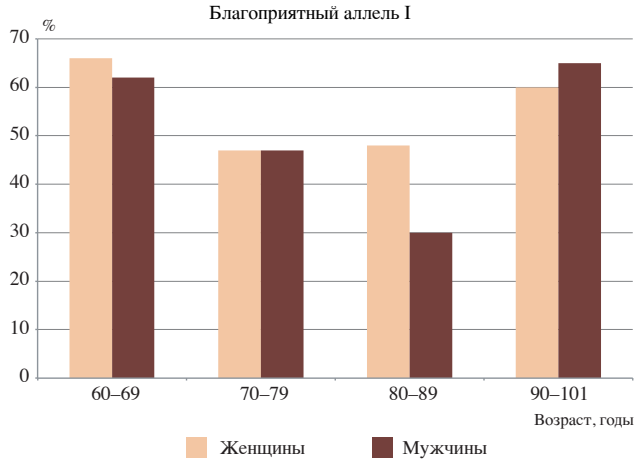


Рис. 1. Распределение частоты аллеля I гена ACE в возрастных группах долгожителей Северо-Запада России

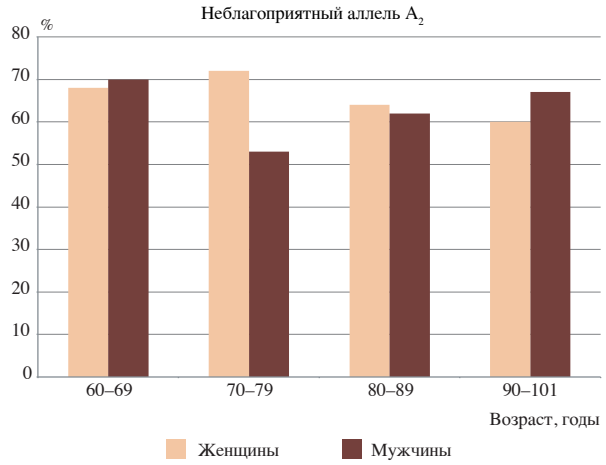


Рис. 2. Распределение частоты аллеля A_2 гена HTR2A в возрастных группах долгожителей Северо-Запада России

$p>0,05$) [46]. Можно предполагать, что различие частот функционально-значимого полиморфизма изученного гена в определенной мере отражает популяционные особенности, связанные с историей миграции и смешения различных народов и рас на территориях России и США.

Популяционные различия, наблюдающиеся при анализе частот встречаемости разных полиморфных и мутантных аллелей, являются крайне интересными для понимания становления генофонда в том или ином регионе и формирования подходов к терапии разных, в том числе возраст-ассоциированных, заболеваний.

Полученные нами при генотипировании данные были сопоставлены с данными анамнеза из материалов истории болезни, для чего разным генотипам были присвоены следующие значения: для *ACE-II* — 3; *ID* — 2; *DD* — 1; для *5-HTR2A* — A_1A_1 — 3; A_1A_2 — 2, A_2A_2 — 1. Это позволило провести корректную математическую обработку методом факторного анализа всех наблюдавшихся переменных. Данные представлены в *табл. 3*.

Полученные данные могут быть интерпретированы следующим образом. Определяющей для фактора 1 является высоко достоверная связь между выраженными хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями и остальными хроническими болезнями респондентов. Будучи вполне предсказуемым, данный результат является косвенным подтверждением других наших, менее тривиальных, результатов. При этом полиморфизм *ACE* не прокоррелировал с сердечно-сосудистыми заболеваниями, как это можно было предположить, опираясь на данные литературы. В то же время, неблагоприятный делеционный аллель АПФ и диабет сформировали фактор 3. Этот результат представляется крайне интересным и нуждается в дальнейшем исследовании. Предварительно можно высказать предположение о том, что люди с серьезной генетической предрасположенностью к сердечно-сосудистой патологии редко оказываются в группе активных долгожителей, а диабет, особенно 2-го типа, напротив, является классическим возрастным заболеванием, также связанным с регуляцией сосудистого тонуса [19, 29, 30].

Пол, возраст респондентов и полиморфизм *5-HT2A* попали в один фактор (фактор 2) с разными знаками, что указывает на то, что большая часть пожилой популяции — женщины, при этом с повышенной частотой встречаемости «слабого» A_2 аллеля гена серотонинового рецептора. Как известно, носители A_2 аллеля чаще страдают различными психическими расстройствами и маниями. При этом, в последние годы накапливаются данные

Таблица 2

Сравнение частоты генотипов гена *HTR2A* в различных популяционных группах и группе долгожителей Северо-Запада России

Генотип *HTR2A*	A_1A_1	A_1A_2	A_2A_2
Группа долгожителей, % (n=230)	18,7	42,6	38,7
Контрольная группа Северо-Запада России, % (n=39)	15,4	48,7	35,9
Контрольная группа США [24], % (n=96)	35,4	52,1	12,5
Контрольная группа Японии [46], % (n=93)	22,6	53,8	23,6

Таблица 3

Результаты факторного анализа

Показатель	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3
Возраст	0,215639	0,697597	0,025620
Пол	0,175029	–0,782496	0,016933
Инфаркт, инсульт	0,479716	0,173223	–0,367141
Хронические сердечно-сосудистые заболевания	0,927854	–0,081283	0,038542
Диабет	0,104658	0,193540	0,691489
Хронические заболевания (все, кроме сердечно-сосудистых)	0,903305	–0,060287	–0,024371
Психические заболевания	–0,133697	–0,267240	0,459323
ACE	0,068206	–0,090084	–0,692036
5-HTR2A	–0,013601	–0,604498	0,068554
Собственное значение фактора	2,017799	1,621597	1,310563
Объясненная дисперсия, %	0,224200	0,180177	0,145618

Примечание. Метод выделения факторов (по столбцам): главные компоненты; маркированы нагрузки >0,55. *ACE*, 5-*HTR2A* — исследованные гены

о том, что многие гены, вовлеченные в патогенез маниакально-депрессивного психоза, шизофрении и депрессии, могут быть связаны с повышенной творческой активностью, что, вероятно, и способствует их сохранению на высоком (более 1–1,5 %) уровне в популяции [7, 26]. Роль этих генов в развитии головного мозга во время эволюции человека активно дискутируется [26, 43]. Таким образом, можно предположить, что *A2* аллель сопутствует активному долголетию не случайно.

Представленные в табл. 3 результаты факторного анализа объясняют в сумме более 55 % вариативности, что представляется вполне конструктивным результатом, свидетельствующим в пользу фундаментального характера процессов, обусловивших обнаруженные нами факторные зависимости.

Литература

1. *Вершинин А. А., Мелентьев И. А., Малыгина Н. А. и др.* Клиническое течение ишемической болезни сердца и постинфарктное ремоделирование у больных с различными генотипами гена ангиотензин-превращающего фермента // Вестн. РГМУ. 2006. Т. 50. № 3. С. 9–15.
2. *Голимбет В. Е., Алфимова М. В., Митюшина Н. Г., Асанов А. Ю.* Гены серотонинергической системы, особенности поведения и психические нарушения // Мед. генетика. 2003. № 7. С. 297–304.
3. *Голимбет В. Е., Манандян К. К., Абрамова Л. И. и др.* Аллельный полиморфизм гена серотонинового рецептора (5HTR2A) и клинико-патогенетические особенности больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра // Журн. неврол. и психиатр. 2000. № 2. С. 36–39.
4. *Корнева В. А.* Клиническое значение генетического полиморфизма генов ангиотензин-превращающего фермента и аполипопротеина Е // Клин.-лаб. консилиум. 2010. № 2–3 (33–34). С. 51–56.
5. *Малыгина Н. А., Костомарова И. В., Криводубская Т. Ю. и др.* Анализ полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента у больных с ишемической болезнью сердца и гипертонией // Кардиология. 2000. № 4. С. 19–22.
6. *Рядовая Л. А., Гуткевич Е. В., Стоянова И. Я., Иванова С. А.* Полиморфизм генов серотонинового обмена и мотивационно-потребностная сфера личности // Вестн. ТГПУ. 2009. Т. 81. № 3. С. 49–53.
7. *Спивак И. М.* Генетическая связь креативности и психических заболеваний // Учен. записки СПбГМУ им. И. П. Павлова. 2011. Т. XVIII. № 4. С. 11–14.
8. *Шнейдер О. В., Обрезан А. Г., Макеева Е. Д. и др.* Влияние структурных полиморфизмов генов ангиотензин-превращающего фермента, ангиотензиногена, эндотелиальной синтетазы оксида азота и рецептора брадикинина 2-го типа на состояние миокарда у спортсменов и больных с гипертонической болезнью // Цитология. 2004. Т. 46. № 1. С. 69–77.
9. *Abdolmaleky H. M., Faraone S. V., Glatt S. J., Tsuang M. T.* Meta-analysis of association between the T102C polymorphism of the 5HT2a receptor gene and schizophrenia // Schizophrenia Res. 2004. Vol. 67. № 1. P. 53–62.
10. *Agerholm-Larsen B., Nordestgaard B. G., Steffensen R. et al.* ACE gene polymorphism: Ischemic heart disease and longevity in 10 150 individuals // Circulation. 1997. № 95. P. 2358–2367.
11. *Bader M., Ganten D.* It's renin in the brain: transgenic animals elucidate the brain renin angiotensin system // Circulat. Res. 2002. Vol. 90. № 1. P. 8–10.
12. *Bader M., Ganten D.* Update on tissue renin–angiotensin systems // J. molec. Med. 2008. Vol. 86. № 6. P. 615–621.
13. *Baghai T., Binder E., Schule C. et al.* Polymorphisms in the angiotensin-converting enzyme gene are associated with unipolar depression, *ACE* activity and hypercortisolism // Molec. Psychiat. 2006. № 11. P. 1003–1015.
14. *Baghai T., Schule C., Zwanzger P. et al.* Influence of a functional polymorphism within the angiotensin I-converting enzyme gene on partial sleepdeprivation in patients with major depression // Neurosci. Lett. 2003. Vol. 339. № 3. P. 223–226.
15. *Bondy B., Baghai T., Zill P. et al.* Combined action of the *ACE* D- and the G-protein в3 T-allele in major depression : a possible link to cardiovascular disease? // Molec. Psychiat. 2002. Vol. 7. № 10. P. 1120–1126.
16. *Cambien F., Poirier O., Lecerf L. et al.* Deletion polymorphism in gene *ACE* is a potent risk factor of myocardial infarction // Nature. 1992. № 359. P. 641–644.
17. *Catto A., Carter A., Barrett J. et al.* Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and cerebrovascular disease // Stroke. 1996. № 27. P. 435–440.

18. Evans A. E., Poirier O., Kee F. et al. Polymorphisms of the angiotensin-converting-enzyme gene in subjects who die from coronary heart disease // Quart. J. Med. 1994. № 87. P. 211–214.

19. Feng Y., Niu T., Xu X. et al. Insertion/Deletion polymorphism of the *ACE* gene is associated with type 2 diabetes // Diabetes. 2002. Vol. 51. № 6. P. 1986–1988.

20. Ganten D., Minnich J., Grenger P. et al. Angiotensin-forming enzyme in brain tissue // Science. 1971. Vol. 173. № 3991. P. 64–65.

21. Golimbet V. E., Lavrushina O. M., Kaleda V. G. et al. Supportive evidence for the association between the T102C 5-*HTR*2A gene polymorphism and schizophrenia: A large-scale case-control and family-based study // Europ. Psychiat. 2007. Vol. 22. № 3. P. 167–170.

22. Higaki J., Baba S., Katsuya T. et al. Deletion allele of angiotensin-converting enzyme gene increases risk of essential hypertension in Japanese men // Circulation. 2000. № 101. P. 2060–2065.

23. Inada Y., Yoneda H., Koh J. et al. Positive association between panic disorder and polymorphism of the serotonin 2A receptor gene // Psychiat. Res. 2003. Vol. 118. № 1. P. 25–31.

24. Inayama Y., Yoneda H., Sakai T. et al. Positive association between a DNA sequence variant in the serotonin 2A receptor gene with schizophrenia // Amer. J. Med. Genet. 1996. № 67. P. 103–105.

25. Jacobs B., Azmitia E. Structure and function of the brain serotonin system // Physiological reviews. 1992. Vol. 72. № 1. P. 165–229.

26. Keri S. Genes for psychosis and creativity: A promoter polymorphism of the neuregulin 1 gene is related to creativity in people with high intellectual achievement // Psychol. Sci. 2009. Vol. 20. P. 1070–1073.

27. Klahr S., Morrissey J. Comparative study of ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists in interstitial scarring // Kidney Int. Suppl. 1997. № 63. P. 111–114.

28. Lerer B., Segman R., Tan E. et al. Combined analysis of 635 patients confirms an age-related association of the serotonin 2A receptor gene with tardive dyskinesia and specificity for the non-orofacial subtype // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2005. № 8. P. 411–425.

29. Lewis E., Hunsicker L., Bain R. et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy: the Collaborative Study Group// New Engl. J. Med. 1993. № 329. P. 1456–1462.

30. Lewis E., Hunsicker L., Clarke W. et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes // New Engl. J. Med. 2001. № 345. P. 851–860.

31. Lindpaintner K., Pfeffer M. A., Kreutz R. et al. A prospective evaluation of an angiotensin-converting-enzyme gene polymorphism and the risk of ischemic heart disease // New Engl. J. Med. 1995. № 332. P. 706–711.

32. Maliarik M., Rybicki B., Malvitze E. et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and risk of sarcoidosis // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1998. Vol. 158. № 5. P. 1566–1570.

33. Phillips M. Angiotensin in the Brain // Neuroendocrinology. 1978. Vol. 25. № 6. P. 354–377.

34. Phillips M., De Oliveira E. Brain renin angiotensin in disease // J. Mol. Med. (Berl.). 2008. Vol. 86. № 6. P. 715–722.

35. Phillips M., Kagiyama S. Angiotensin II as a pro-inflammatory mediator // Curr. Opinion in Investigational Drugs. 2000. Vol. 3. № 4. P. 569–577.

36. Phillips M., Speakman E., Kimura B. Levels of angiotensin and molecular biology of the tissue renin angiotensin systems // Regul. Peptides.1993. Vol. 43. № 1–2. P. 1–20.

37. Pontremoli M., Sofia A., Tirotta A. et al. The deletion polymorphism of the Angiotensin 1-converting enzyme gene is associated with target organ damage in essential hypertension // J. Amer. Soc. Nephrol. 1996. № 7. P. 2550–2558.

38. Resch K. L., Ernst E., Matrai A., Paulsen H. F. Fibrinogen and viscosity as risk factors for subsequent cardiovascular events in stroke survivors // Ann. Int. Med. 1988. № 19. P. 634–636.

39. Rigat B., Hubert C., Alhenc-Gelas F. et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme accounting for half the variance of serum enzyme levels // J. clin. Invest. 1990. № 86. P. 1343–1346.

40. Romer F. K. Angiotensin-converting enzyme activity in sarcoidosis and other disorders // Sarcoidosis. 1985. № 2. P. 25–34.

41. Schindler R., Dinarello Ch., Koch K. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors suppress synthesis of tumor necrosis factor and interleukin 1 by human peripheral blood mononuclear cells // Cytokine. 1995. Vol. 7. № 6. P. 526–533.

42. Shibahara H., Kamata M., Hu J. et al. Activity of testis angiotensin converting enzyme (*ACE*) in ejaculated human spermatozoa // Int. J. Androl. 2001. Vol. 24. № 5. P. 295–299.

43. Simeonova D. I., Chang K. D., Strong C., Ketter T. A. Creativity in familial bipolar disorder // J. Psychiat. Res. 2005. Vol. 39. № 6. P. 623–631.

44. Skidgel R., Erdos E. Angiotensin converting enzyme (ACE) and neprilysin hydrolyze neuropeptides: a brief history, the beginning and follow-ups to early studies // Peptides. 2004. Vol. 25. № 3. P. 521–525.

45. Soubrie P. Reconciling the role of central serotonin neurons in human and animal behavior // Behav. Brain Sci.1986. № 9. P. 319–335.

46. Tahara T., Arisawa T., Shibata T. et al. Serotonin-2A receptor gene T102C polymorphism in patients with dyspeptic symptoms // Hepatogastroenterology. 2008. Vol. 55. № 86–87. P. 1921–1924.

47. Underwood M., Mann J., Huang Yu., Arango V. Family history of alcoholism is associated with lower 5-HT2A receptor binding in the prefrontal cortex // Alcoholism: Clin. Exp. Res. Vol. 32. № 4. P. 593–599.

48. Von Bohlen O., Albrecht D. The CNS renin-angiotensin system // Cell Tiss. Res. 2006. Vol. 326. № 2. P. 599–616.

Adv. geront. 2011. Vol. 24. № 4. P. 620–625

T. Yu. Smirnova[1], D. L. Spivak[2], G. S. Yakupova[1], A. G. Zakharchuk[3], I. M. Spivak[1]

DISTRIBUTION OF STRUCTURAL POLYMORPHISMS OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME AND SEROTONIN RECEPTOR 5-*HT*2A GENES AMONG LONG-LIVERS OF NORTH-WESTERN RUSSIA

[1] Institute of Cytology, RAS, 4 Tikhoretsky pr., St. Petersburg 194064; [2] N. P. Bekhtereva Institute of the Human Brain, RAS, 9, ul. Akad. Pavlova, St. Petersburg, 197376; [3] St. Petersburg State University, 7, Universitetskaya nab., St. Petersburg 199034; e-mail: tatiana.smirnova@live.ru

In the group of long-livers of the North-West of Russia, *I/D* polymorphism of angiotensin-converting enzyme (*ACE*) gene and *C*102*T* polymorphism of serotonin receptor (5-*HT*2*A*) gene were studied. No reliable differences in allele frequency of these genes between long-livers and young people were detected. Nevertheless, highly pronounced difference in the *A*1/*A*2 allele frequency of 5-*HT*2*A* gene between populations of the North-West of Russia, on the one hand, and of the USA, on the other hand, was discovered (i.e. 0.397(*A*1), 0.603(*A*2), and 0.615(*A*1), 0.385(*A*2), respectively). Differences of this kind between the two populations deserve special consideration, conditioning the necessity of further detailed analysis of other genes of the serotonin system in the populations of other regions of Russia.

***Key words**: serotonin receptor gene (5-HT2A), long-livers, risk factors for cardiovascular diseases*

© П. И. Кудрина, А. Л. Арьев, Н. А. Овсянникова, 2011
УДК 616.831-053.9(571.56)
Успехи геронтол. 2011. Т. 24. № 4. С. 626–630

П. И. Кудрина[1], А. Л. Арьев[2], Н. А. Овсянникова[2]

КЛИНИКО-ЭТНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ОТДЕЛЬНЫХ РЕГИОНАХ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)

[1] Якутский научный центр комплексных медицинских проблем СО РАМН, 677010 Якутск, Сергеляхское шоссе, 4-й км;
[2] Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова,
193015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; e-mail: ariev_al@mail.ru

Изучены клинико-этнические особенности дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) в отдельных регионах Республики Саха (Якутия). Анализ факторов риска показал, что ведущими причинами сосудистого поражения головного мозга у всех обследованных больных явились атеросклероз и артериальная гипертензия. Однако у пациентов, проживающих в Северных областях Республики Саха (Якутия), где сохранилась экологически более благоприятная ситуация, эти факторы риска присутствовали реже. Клинические симптомы ДЭ, как и многочисленные субъективные и клинические проявления, были наиболее выражены у больных, проживающих в Вилюйском регионе республики, неблагоприятном в экологическом плане.

***Ключевые слова:** дисциркуляторная энцефалопатия, регион проживания, этнос, факторы риска, клиническая характеристика, пожилой и старческий возраст*

Хроническая ишемия мозга по распространенности занимает ведущее место в структуре цереброваскулярных заболеваний [7]. Под этим термином подразумевается медленно прогрессирующая недостаточность кровоснабжения мозга, приводящая к постепенному нарушению его функционирования [5, 7]. Атеросклероз и артериальная гипертензия (АГ) способствуют дестабилизации кровообращения в целом, постепенному развитию хронической сердечно-сосудистой недостаточности и, соответственно, развитию и прогрессированию хронической недостаточности мозгового кровообращения [1, 2]. Считают, что крайне трудной, а порой, и невыполнимой задачей является четкое определение этиологии дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) у пожилых [3, 6]. Причиной этого является характерное для лиц старших возрастных групп сочетание собственно атеросклеротических изменений с АГ, кардиальной патологией и другими сосудистыми изменениями. Именно при таких вариантах заболевания больные пожилого и старческого возраста достаточно быстро, в течение 2—5 лет, проходят все три стадии хронически развивающейся недостаточности мозгового кровообращения [2, 8, 9]. Многие исследователи отмечают тенденцию к увеличению доли ДЭ в структуре сосудистых заболеваний нервной системы, что связывают с постарением населения.

Каждый определенный географический регион, каждая этническая группа населения определяет свои особенности в эпидемиологии того или иного заболевания. Имеются отдельные исследования о распространенности сосудистых заболеваний головного мозга в некоторых регионах РФ [4]. Изучение цереброваскулярной патологии у представителей пожилого и старческого возраста, особенно с учетом регионально-этнических факторов, представляет несомненный научный и практический интерес и имеет определенное значение для совершенствования качества и эффективности оказания медицинской помощи пожилым людям того или иного региона такой большой и многонациональной страны, как РФ.

Цель исследования — изучение факторов риска развития, прогрессирования и клинико-этнических особенностей ДЭ у лиц пожилого и старческого возраста, проживающих в разных регионах республики Саха (Якутия).

Материалы и методы

Обследованы 118 больных с ДЭ II стадии. Все больные за период наблюдения были госпитализированы в неврологическое отделение Гериатрического центра. Критерием постановки диагноза явилось клинически и инструментально подтвержденное поражение сосудов головного

мозга при соответствующей клинической картине. Исходя из цели, больные были подразделены на две группы — основную, включающую две подгруппы, и контрольную. Критерием подразделения на подгруппы явился регион проживания. Основную группу составили 83 пациента 60–85 лет: в 1-й подгруппе было 38 больных, проживавших в северной зоне, во 2-й — 45 больных, проживавших в Вилюйском районе. Контрольная группа была представлена 35 больными 35–59 лет с аналогичной патологией. Клиническое исследование включало тщательный и углубленный сбор анамнеза в процессе личных бесед с больными, их родственниками, просмотр амбулаторных карт из поликлинических учреждений по месту жительства, архивных историй болезни, выписок, справок. При этом учитывали и сравнивали результаты первого и всех последующих обследований, так как одной из задач нашей работы являлось исследование динамики клинических проявлений цереброваскулярной патологии в зависимости от региона. Для определения и уточнения стадии ДЭ были проанализированы анамнез, жалобы больных, состояние неврологического статуса по 11 параметрам. Статистический анализ проводили на IBM-совместимом компьютере с использованием программ Microsoft Excel, Statistica, Biostat с обработкой материала по группам с помощью методов вариационной статистики, включающих вычисление средних значений, ошибок средних, стандартных отклонений. Использованы и непараметрические методы, в частности коэффициент корреляции Спирмена, тест Манна–Уитни. При первичной статистической обработке применяли табличный экспресс-метод Стрелкова. Для каждой выборки показателей рассчитывали числовые характеристики распределения. Оценку значимости различий между сравниваемыми выборками осуществляли с использованием параметрического *t*-критерия Стьюдента при 95 % доверительном интервале.

Результаты и обсуждение

Анализ факторов риска (*табл. 1*) показал, что чаще всего при хронической ишемии мозга встречается атеросклероз и АГ, что согласуется с литературными данными. Тем не менее, частота названных факторов риска у больных 1-й группы была меньшей, чем во 2-й группе. Болезни сердца, ожирение и отягощенная наследственность преобладали также у представителей Вилюйской зоны. Редко встречалась рассматриваемая патология у больных 1-й (основной) группы — северян. Больные сахарным диабетом и курящие страдали почти одинаково. Алкоголизм был наиболее распространен среди больных 1-й (основной) группы.

Обращает на себя внимание тот факт, что при ДЭ II стадии самой частой жалобой были головные боли и головокружение. Головные боли имели разные локализации, частоту (от 1–2 раз в месяц до ежедневных), характер (сжимающие, давящие, пульсирующие, распирающие). Возникали в разное время суток, чаще во второй половине дня. Самыми частыми причинами головных болей были колебания АД, изменения метеорологических условий, умственное или физические переутомление. Головокружения носили чаще несистемный характер и вызывались, в основном, теми же причинами, что и головные боли. Непосредственной

Таблица 1

Факторы риска при хронической ишемии мозга/дисциркуляторной энцефалопатии

Фактор риска	Основная группа				Контрольная группа, *n*=35	
	1-я подгруппа, *n*=38		2-я подгруппа, *n*=45			
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Гиподинамия	4	10,5	8	17,7	6	17,2
Сахарный диабет	1	2,6	1	2,2	2	5,7
ИБС	6	15,8	17	37,7	6	17,2
Ожирение	1	2,6	3	6,6	3	8,6
Дислипидемия	12	31,6	19	42,2	7	20
Курение	7	18,4	8	17,7	4	11,4
Алкоголь	7	18,4	2	4,4	3	8,6
Наследственность	1	2,6	5	11,1	7	20
АГ	21	55,3	36	80	16	45,7

Таблица 2

Субъективные симптомы при дисциркуляторной энцефалопатии II стадии

Жалоба	До лечения						После лечения					
	1-я подгруппа, *n*=38		2-я подгруппа, *n*=45		Контрольная группа, *n*=35		1-я подгруппа, *n*=38		2-я подгруппа, *n*=45		Контрольная группа, *n*=35	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Головные боли	26	68,4	35	77,7	20	57,2	17	44,7	27	60	11	31,4
Тремор	3	7,9	5	11,1	3	8,6	2	5,2	4	8,8	1	2,8
Головокружение	22	57,9	29	64,4	18	51,4	14	36,8	20	44,4	10	28,6
Снижение слуха	17	44,7	17	37,7	13	37,2	10	26,3	14	31,1	8	22,8
Пошатывание при ходьбе	13	34,2	25	55,5	3	8,6	5	13,2	19	42,2	1	2,8
Снижение памяти	22	57,9	29	64,4	11	31,4	12	31,6	26	57,7	6	17,2
Скованность движения	7	18,4	12	26,6	4	11,4	5	13,2	9	20	3	8,6
Нарушение речи	3	7,9	6	13,3	–	–	1	2,6	4	8,8	–	–
Слабость в конечностях	18	47,4	28	62,2	10	28,6	10	26,3	19	42,2	4	11,4
Нарушение зрения	12	31,6	19	42,2	6	17,2	9	23,7	16	35,5	3	8,6

причиной возникновения, инициации этого симптома могли быть и перемены положения тела и головы. Существенно выше была доля встречаемости разных субъективных проявлений заболевания у больных 2-й подгруппы: например, головные боли встречались в 77,7 % против 68,4 % у представителей 1-й группы, тремор — в 11,1 % против 7,9 %, головокружения — в 64,4 % против 57,9 % в 1-й группе; шум в голове — 26,6 % против 23,7 %, снижение слуха — в 37,7 % против 31,6 %, пошатывание при ходьбе — в 55,5 % против 34,2 %; снижение памяти — в 64,4 % против 57,9 % в 1-й подгруппе, скованность движений — в 26,6 % против 18,4 %, нарушение речи — в 13,3 % против 7,9 %, слабость в конечностях — в 62,2 % против 47,4 %, нарушение зрения — в 42,2 % против 31,6 %.

К концу лечения (*табл. 2*) регрессировали субъективные нарушения: улучшилось общее состояние, уменьшились жалобы на головные боли, головокружения, шум в голове, улучшился сон. Улучшение было более выраженным у больных 1-й подгруппы, показатели у которых оказались близкими к таковым в контрольной группе. Сравнительная оценка частоты объективных неврологических симптомов ДЭ II стадии по группам наблюдавшихся больных представлена в *табл. 3*.

Таблица 3

Объективные симптомы при дисциркуляторной энцефалопатии II стадии до лечения

Симптом	Основная группа				Контрольная группа, *n*=35	
	1-я подгруппа, *n*=38		2-я подгруппа, *n*=45			
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Экстрапирамидный синдром	3	8,6	6	13,3	–	–
Глазодвигательные нарушения	11	28,9	17	37,7	7	20
Симптомы орального автоматизма	17	44,7	26	57,7	14	40
Анизорефлексия	5	13,2	40	88,8	18	51,4
Патологические рефлексы	7	18,4	10	22,2	7	20
Нарушения со стороны черепно-мозговых нервов	16	42,1	23	51,1	8	22,8
Изменение мышечного тонуса	8	21,1	13	28,8	6	17,2
Вестибулярные расстройства	18	47,4	26	57,7	12	34,3
Чувствительные расстройства	10	26,3	13	28,8	6	17,2
Вегетативные расстройства	12	31,6	13	28,8	10	28,6

Таблица 4

Объективные симптомы при дисциркуляторной энцефалопатии II стадии после лечения

Симптом	Основная группа				Контрольная группа, *n*=35	
	1-я подгруппа, *n*=38		2-я подгруппа, *n*=45			
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Экстрапирамидный синдром	1	2,6	6	13,3	–	–
Глазодвигательные нарушения	8	21,1	15	33,3	4	11,5
Симптомы орального автоматизма	15	39,4	26	57,7	14	40
Анизорефлексия	4	10,5	30	66,6	15	42,8
Патологические рефлексы	7	18,4	10	22,2	7	20
Нарушения со стороны черепно-мозговых нервов	7	18,4	22	48,8	2	5,7
Изменение мышечного тонуса	5	11,1	9	20	1	2,8
Вестибулярные расстройства	8	21,1	12	26,6	4	11,4
Чувствительные расстройства	5	13,2	9	20	3	8,5
Вегетативные расстройства	6	15,7	8	17,7	5	14,3

Из табл. 3 следует, что у пациентов с ДЭ II стадии были следующие неврологические симптомы: нистагм нередко носил двусторонний характер, слабость конвергенции и аккомодации, нарушения со стороны черепно-мозговых нервов, патологические рефлексы (кистевые и стопные), экстрапирамидный синдром, симптомы орального автоматизма. Следует отметить относительно низкие показатели изменений рефлекторной сферы (55,3 %), чувствительности (26,3 %) и деятельности мозжечка (47,4 %) у больных 1-й подгруппы (северян) по сравнению с представителями Вилюйского региона. В процессе лечения регресс очаговой неврологической симптоматики оказался незначительным у представителей 2-й подгруппы, но все же он отчетливо присутствовал у больных контрольной группы и 1-й подгруппы в виде нормализации выполнения координаторных проб, улучшения походки, уменьшения выраженности дизартрии (*табл. 4*). Наблюдали также увеличение мышечной силы (на 1 балл) и объема движений, прослеживалась тенденция к нормализации мышечного тонуса, в том числе у больных с экстрапирамидными расстройствами, уменьшалась частота и амплитуда тремора, обнаруживалась тенденция к снижению выраженности иных нарушений. Таким образом, лучшие результаты при ДЭ II стадии наблюдали среди пациентов 1-й подгруппы и контрольной группы.

Выводы

Выявлены групповые различия по факторам риска, клинической картине у больных с дисциркуляторной энцефалопатией пожилого и старческого возраста в динамике заболевания в зависимости от региона проживания и этноса.

Ведущими причинами сосудистого поражения головного мозга у всех больных явились атеросклероз и артериальная гипертензия, при этом у пациентов, проживавших в северных регионах Якутии, где сохранились давние традиции питания и более спокойный, традиционный уклад жизни, эти факторы риска присутствовали реже.

Клинические симптомы дисциркуляторной энцефалопатии, как и многочисленные субъективные клинические проявления, были наиболее выражены у жителей Вилюйского региона, неблагоприятного в экологическом плане.

Литература

1. *Боровкова Т. А.* Клинико-анамнестические сопоставления, диагностика и лечение полиорганного атеросклероза в возрастном аспекте: Дис. канд. мед. наук. Екатеринбург, 1999.

2. *Боровкова Т. А., Мякотных В. С.* Артериальная гипертония в пожилом возрасте: особенности клиники, лечение, предупреждение церебральных осложнений. Екатеринбург: Изд-во Уральского ун-та, 2000.

3. *Мякотных В. С., Оранский И. Е., Мохова Е. Т.* Проблемы старения. Екатеринбург: Изд-во УГМА, 1999.

4. *Смирнов В. Е., Манвелов Л. С.* Распространенность факторов риска и смертность от инсульта в разных географических региона // Инсульт (прилож. к Журн. неврол. и психиатр.). 2001. Вып. 2. С. 19–25.

5. *Яхно Н. Н.* Актуальные вопросы нейрогериатрии // В кн.: Достижения в нейрогериатрии / Под ред. Н. Н. Яхно, И. В. Дамулина. М.: Изд-во ММА, 1995. С. 9–29.

6. *Яхно Н. Н., Дамулина И. В.* Актуальные вопросы нейрогериатрии. М.: Изд-во ММА, 1995. С. 9–29.

7. *Яхно Н. Н., Дамулина И. В., Бибиков Л. Г.* Хроническая сосудистая мозговая недостаточность у пожилых: клинико-

компьютерно-томографические сопоставления // Клин. геронтол. 1995. № 1. С. 32–36.

8. Antitrotrombotic Trialist Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // Brit. med. J. 2002. Vol. 324. P. 71–86.

9. Yakno N. M., Balenkova V. A. On the state of medical help for stroke patients // Neurol. J. (Russian). 1999. № 4. P. 44–45.

Adv. geront. 2011. Vol. 24. № 4. P. 626–630

P. I. Kudrina[1], A. L. Ariev[2], N. A. Ovsiannikova[2]

THE CLINICAL AND ETHNIC CHARACTERISTICS OF ELDERLY AND SENILE PATIENTS WITH DISCIRCULATORY ENCEPHALOPATHY, LIVING IN SEPARATE REGIONS OF THE SAKHA (YAKUTIA) REPUBLIC

[1] The Yakut Scientific Center of Complex Medical Problems, SB of RAMS, 677010 Yakutsk, 4-th km, Sergeliakhskoe shosse; [2] I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41 ul. Kirochnaya, Saint-Petersburg 193015; e-mail: ariev_al@mail.ru

The clinical and ethnic characteristics of patients with discirculatory encephalopathy in separate regions of The Republic Sakha (Yakutia) were studied. The analysis of risk factors has shown that the leading reasons of vascular defeat of a brain in all surveyed patients were the atherosclerosis and an arterial hypertension. However, in the patients living in Northern areas of The Republic Sakha (Yakutia) where the ecological situation has remained better, these risk factors were present less often. Clinical symptoms of discirculatory encephalopathy, as well as numerous subjective and clinical displays, have been most expressed in the patients living in Viljujsky region of the Republic, adverse ecologically.

Key words*: discirculatory encephalopathy, residing region, ethnos, risk factors, the clinical characteristic, elderly and senile age*

© Коллектив авторов, 2011
УДК 612.017.1:612.67

Успехи геронтол. 2011. Т. 24. № 4. С. 631–644

Е. И. Пучкова, Н. В. Алишев, Б. А. Драбкин, В. М. Шубик

ИММУНИТЕТ И ЗДОРОВЬЕ: УСКОРЕННОЕ СТАРЕНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У ВЕТЕРАНОВ ПОДРАЗДЕЛЕНИЙ ОСОБОГО РИСКА

Медико-санитарная часть № 144 ФМБА России, 192012 Санкт-Петербург, пр. Обуховской Обороны, 271; e-mail: nlc@med144.ru

Представлены данные о состоянии иммунитета и здоровья у ветеранов подразделений особого риска (ПОР), показаны повышенная заболеваемость и нарушение иммунитета в отдаленные сроки после ядерных испытаний (ЯИ), а также при ликвидации последствий радиационных аварий на атомных подводных лодках. Отмечены изменения гуморальных факторов неспецифической защиты, концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови, сенсибилизация лимфоцитов к респираторным вирусам, гуморальные и клеточные аутоиммунные сдвиги. Некоторые из выявленных изменений (комплемент, лизоцим, концентрация иммуноглобулинов) являются следствием пожилого возраста и сопутствующих заболеваний у обследованных людей, другие (аутоиммунные сдвиги, сенсибилизация к респираторным вирусам) могут быть связаны с проведением ЯИ. Ряд иммунных изменений является, по-видимому, следствием сочетанного действия радиационного и нерадиационного факторов. Среди последних существенную роль играет стресс. Большое значение для характеристики состояния здоровья через 20–40 лет после проведения ЯИ и возможного радиационного воздействия имеет оценка аутоиммунных изменений. Показана важная роль таких изменений в заболеваемости ветеранов ПОР.

***Ключевые слова:** подразделения особого риска, Семипалатинский и Новоземельский полигоны, атомные подводные лодки, ядерное оружие, ядерные испытания, ядерные взрывы, ионизирующие излучения, иммуноглобулины, неспецифическая защита, аутоантитела*

Состояние здоровья людей, подвергавшихся воздействию неблагоприятных экологических факторов радиационной и нерадиационной природы, характеризуется их заболеваемостью. Но заболеваемость является довольно субъективным показателем, отражающим, в значительной степени, обращаемость за медицинской помощью, а в случае госпитализации зависит, в определенной мере, от квалификации лечащего врача.

Между тем, известна существенная роль изменений системы иммунитета в старении организма [1, 19, 23, 32]. Показано значение сочетания иммунодепрессивного и аутоагрессивного состояний для преждевременного старения при радиационном воздействии [4, 22] и аутоиммунных процессов в развитии атеросклероза сосудов [8]. В этой связи представлялось важным оценить значимость иммунных механизмов при изменениях биологического возраста, причем не только у подводников и других военнослужащих ВМФ, но и ветеранов подразделений особого риска (ПОР), находящихся на обследовании и лечении в Научно-лечебном центре ветеранов подразделений особого риска (НЛЦ ПОР), в частности участников испытаний ядерного оружия (ЯО) на Семипалатинском полигоне и Новой Земле (Северный полигон). Поэтому при характеристике здоровья различных групп ветеранов ПОР важно оценить не только их заболеваемость, но и состояние иммунитета. Существенно значение иммунных механизмов как для постоянства внутренней среды организма, так и для формирования целого ряда патологических процессов, в том числе ближайших и отдаленных последствий радиационного воздействия [9, 16, 18, 28, 30, 31, 33, 34].

Однако сведения о состоянии здоровья ветеранов ПОР немногочисленны. Имеются отдельные указания на возможность их преждевременного старения, что проявляется общим и местным склерозированием сосудов, нарушениями регионального кровообращения, развитием катаракты, андрогенными нарушениями (снижением потенции, аденомами, воспалением предстательной железы) [2, 3, 6, 10, 24].

Возникает вопрос: с чем связана повышенная заболеваемость ветеранов ПОР и их преждевременное старение? Играет ли здесь роль радиационное воздействие? По-видимому, нельзя недооценивать значимости других сопутствующих факторов нерадиационной природы — стресса и др. Приводятся данные, что у 43% людей, принимавших участие в ядерных испытаниях (ЯИ)

и ликвидации радиационных аварий, отмечаются нарастающая астенизация, понижение настроения, повышенная раздражительность [2]. Существенное значение в нарушении здоровья у ветеранов ПОР играют иммунные изменения. Ряд показателей иммунитета радиочувствительны, и изменения иммунных реакций являются одним из ранних признаков радиационного воздействия. Кроме того, иммунные нарушения играют значительную роль в формировании ближайших и отдаленных последствий действия ионизирующих излучений, стохастических (вероятностных) и нестохастических (детерминированных) раковых и инфекционных заболеваний, нарушений половой функции, зрения и др. Таким образом, иммунные изменения являются объективным критерием, указывающим на нарушение здоровья.

Материалы и методы

Состояние здоровья было изучено у трех групп ветеранов ПОР: ветеранов атомных подводных лодок (АПЛ), побывавших в радиационных авариях и принимавших в той или иной мере участие в их ликвидации, а также участников испытаний ЯО на Семипалатинском и Северном (Новая Земля) полигонах. В группах ветеранов и контрольных группах людей такого же возраста, но не связанных с радиацией и иными неблагоприятными экологическими воздействиями, изучали заболеваемость и показатели врожденного иммунитета (неспецифической защиты) и приобретенного гуморального и клеточного *B*- и *T*-иммунитета.

Оценка заболеваемости

В исследованиях, которые проводятся в НЛЦ ПОР [17, 24] в течение многих лет, при характеристике частоты распространения заболеваний у ветеранов или лиц контрольной группы производили оценку и учет диагнозов основного и сопутствующих заболеваний по их историям болезни. Была проанализирована по международной классификации болезней (МКБ) заболеваемость следующими болезнями, чаще всего встречающимися у обследованных больных:

1. Инфекционные и паразитарные болезни
2. Новообразования
4. Болезни эндокринной системы
6. Болезни нервной системы
7. Болезни глаз
8. ЛОР-болезни
9. Болезни органов кровообращения
10. Болезни органов дыхания
11. Болезни органов пищеварения
13. Болезни костно-мышечной системы
14. Болезни мочеполовой системы.

Иммунологические методы исследования

Иммунологическое обследование ветеранов ПОР проведено под руководством докт. мед. наук проф. В. М. Шубика.

Приведем описание использованных в работе методов исследования: кратко — известных методов определения иммунных показателей со ссылкой на публикации, где эти методы описаны, и более подробно — методов определения показателей, выраженные изменения которых выявлены у ветеранов ПОР. Их изменения имеют существенное значение для характеристики здоровья ветеранов и причин выявленных нарушений.

Были изучены показатели, характеризующие состояние гуморальных факторов врожденного иммунитета (неспецифической защиты): комплементарной активности сыворотки крови по полному гемолизу бараньих эритроцитов и активность лизоцима — доля лизиса лизирующегося микрококка. Подробное описание его определения колориметрическим методом (фотоэлектроколориметр ФЭК-М, светофильтр зеленый) приведено в книге В. М. Шубика и М. Я. Левина [25]. Для характеристики клеточной неспецифической защиты определяли способность лейкоцитов к миграции в капилляре.

Имеющиеся в литературе данные о радиочувствительности *T*- и *B*-систем иммунитета, *T*- и *B*-лимфоцитов противоречивы [26, 27]. Но, как известно, функция обычно более чувствительна к действию разных неблагоприятных факторов по сравнению с морфологией. Поэтому в наших наблюдениях определяли не количество в крови *T*- и *B*-лимфоцитов, а их функцию. Проведенные исследования выявили выраженные изменения функции этих клеток у ветеранов ПОР.

Как известно, о функции *B*-лимфоцитов можно судить путем оценки содержания иммуноглобулинов разных классов в биологических жидкостях, обычно в сыворотке крови и/или слюне. Для определения их содержания в сыворотке крови нами использован метод радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини в 1–2 % агаре «Дифко» на вероналовом буфере, содержащем моноспецифическую сыворотку против иммуноглобулинов разных классов. Исследуемой сывороткой заполняют лунки, вырезанные в агаре. В другие лунки вносят стан-

дартный антиген в разной концентрации, который диффундирует радиально в гель. При взаимодействии с содержащимися в нем антителами вокруг лунки образуется кольцо преципитации. Диаметр кольца зависит от концентрации антигена и с ним сравнивают диаметры колец преципитата в исследуемых сыворотках, определяя, таким образом, концентрацию в них иммуноглобулина.

О функции *Т*-лимфоцитов судили по их способности продуцировать лимфокины, медиаторы иммунного ответа, тормозящие миграцию лейкоцитов в реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ). Торможение наблюдается при добавлении к клеткам митогенов — ФГА и КонА. Но можно использовать и другие антигены, как это было сделано в наших исследованиях, — тканевые и вирусные. При этом удобно применять пятиканальные капилляры длиной 35 мм, которые на $^2/_3$ заполняют гепаринизированной кровью обследованного человека. Добавляют митоген в концентрации 10–100 мкг/мл, растворенный в 0,1 мл физиологического раствора; запаивают капилляры с обоих концов парафином (сургучом, пластилином) и центрифугируют 5 мин при 800 об/мин. Инкубируют в термостате при 37 °С в течение 6 ч для учета миграции нейтрофилов и 24 ч — для учета миграции мононуклеаров в присутствии митогена и (для контроля) без него. Под микроскопом с помощью измерительного окуляра определяют величину миграции лейкоцитов от границ эритроцитарного осадка. Рассчитывают индекс миграции или долю миграции путем деления величины миграции лейкоцитов с митогеном на величину (длину) миграции без митогена. При умножении индекса миграции на 100 получают долю миграции.

Величина миграции лимфоцитов без митогена характеризует миграционную способность клеток.

При оценке РТМЛ с тканевыми антигенами определяют аутоиммунные сдвиги к тканевым антигенам, при использовании вирусных антигенов — повышенную чувствительность, сенсибилизацию к вирусам.

Аутоиммунным изменениям придают важное значение в развитии целого ряда заболеваний, в том числе и при лучевых поражениях [9, 18, 24]. Нами были изучены не только клеточные, но и гуморальные аутоиммунные сдвиги, аутоантитела — антитела к собственным компонентам организма [29], к разным тканевым антигенам, приготовленным по E. Witebsky из тканей человека с 0 группой крови, погибшего от случайной травмы. Противотканевые аутоантитела определяли в реакции длительного связывания комплемента на холоде по В. И. Иоффе. При этом испытываемую сыворотку разводили физиологическим раствором (лучше веронал-мединаловый буфер) в отношении 1:10–1:20–1:40–1:80–1:160 (в более высоких титрах аутоантитела обнаруживают довольно редко). В три пробирки с 0,1 мл исследуемых разведений сыворотки, прогретой при 58–60 °С, добавляли тканевый антиген в концентрации 1 мг/мл и, соответственно, 1–1,5–2 гемолитические единицы комплемента. Пробирки помещали на сутки в холодильник при 4 °С. После этого во все пробирки добавляли 0,2 мл гемолитической смеси (3% бараньи эритроциты пополам с гемолитической сывороткой, взятой в тройном титре) и помещали их в термостат при 37 °С до наступления гемолиза в контроле сыворотки и антигена (обычно на 20–30 мин). За титр сыворотки принимали ее последнее разведение, дающее полную или почти полную (2+, 3+) задержку гемолиза, не менее чем с полуторной дозой комплемента. Постановка этой реакции доступна опытному иммунологу.

Высокие концентрации в сыворотках ЦИК подтверждают наличие аутоиммунной реакции. Хотя ЦИК могут быть следствием реакции разных антигенов и антител, но также аутоантигенов и аутоантител.

Результаты и обсуждение

Рассмотрение изменений состояния здоровья у ветеранов ПОР мы начинаем с анализа данных о состоянии здоровья и иммунитета у ветеранов АПЛ.

I. Отдаленные последствия для здоровья радиационных аварий на АПЛ

Свыше 200 АПЛ нашей страны в течение 50 лет несут нелегкую службу в разных районах мирового океана [2]. Длительное, до 50–120 сут, подводное плавание, воздействие физических полей (магнитных, электромагнитных, электрических и др.) и вредных химических загрязнений воздуха (200–300 вредных примесей), радиации (гамма- и нейтронное излучение, радиоактивные благородные газы и аэрозоли, альфа, бета-активные вещества) оказывают неблагоприятное воздействие на организм подводников. При радиационных авариях на АПЛ люди подвергаются комбинированному внешнему и внутреннему облучению в сочетании с факторами нерадиационной природы — стрессом,

токсичными химическими веществами, гипертермией и др. [21].

Ядерные энергетические установки на АПЛ первого поколения не отличались высокой надежностью, отсюда радиационные аварии с переоблучением личного состава: 90 % всех аварий приходится на долю АПЛ первого поколения в период 1960—1985 гг. Очень редки были радиационные аварии на АПЛ второго поколения, практически их не было и нет на АПЛ третьего поколения [2, 11].

Ряд публикаций об авариях на АПЛ появился в 90-е гг. XX в. Л. А. Ильин и соавт. (1996) [7] описали две радиационные аварии, где у 15 членов экипажа была выявлена острая лучевая болезнь, восемь из них умерли. На возможность гибели людей при таких авариях указывают и другие авторы [20]. Приводятся итоги ряда радиационных аварий на АПЛ. У 193 подводников диагностирована острая лучевая болезнь, у 12 отмечен летальный исход.

Монография А. Н. Батырева (1994) «Корабельные ядерные энергетические установки зарубежных стран» и книга моряков-подводников Л. Осипенко, Л. Жданова, Н. Мормуля «Атомная подводная эпопея. Подвиги, неудачи, катастрофы» (1994) позволили получить более полное представление об аварийных ситуациях на АПЛ, в том числе и о радиационных авариях, хотя приведенные в них данные в ряде случаев расходятся [5].

По сведениям, имеющимся у Л. Осипенко и соавт., в ВМФ ведущих капиталистических стран с 1945 по 1988 г. имело место более 1 200 аварий подводных лодок. В СССР, по тем же данным, только на Северном флоте произошло в течение 30 лет 144 аварии на АПЛ. После Второй мировой войны в ВМФ, по данным авторов, погибло 11 подводных лодок, четыре из них — атомные. К несчастью, сегодня этот список можно продолжить.

По данным А. Н. Батырева и соавт., за период с 1946 по 1990 г. среднегодовое число аварий зарубежных АПЛ было 6—11. Из них аварии технических средств, в том числе и ядерно-энергетических установок, составляли 30 %. В настоящее время имеются данные о нескольких десятках таких аварий на АПЛ [3].

Анализ полученных данных

Были изучены последствия радиационных аварий на АПЛ в отдаленные сроки (через 10—20—30 лет) после радиационного воздействия. Изучена частота заболеваний и результаты их иммунологического обследования.

Результаты анализа числа заболеваний по данным диагнозов в 100 историях болезни ветеранов АПЛ по сравнению с контрольной группой из 23 людей такого же возраста, обследовавшихся в НЛЦ, но не связанных с радиацией, приведены в *табл. 1*.

В таблице отсутствуют сведения о заболеваемости некоторыми болезнями, в том числе такими распространенными, как болезни органов дыхания и сердечно-сосудистой системы. Патология органов дыхания при контакте с токсичными радиоактивными и нерадиоактивными аэрозолями у подводников встречалась часто (134 случая на 100 ликвидаторов), но и в контрольной группе эти заболевания встречались нередко — 83/100. Имеющиеся различия были недостоверны ($p>0,05$). Патологию сердечно-сосудистой системы часто обнаруживали не только у ликвидаторов, но и в контрольной группе людей, хотя и не связанных с радиацией, но находившихся на обследовании в НЛЦ.

Тем не менее, из материалов, представленных в табл. 1, можно видеть, что ряд заболеваний выявляли чаще у ветеранов АПЛ по сравнению с контрольной группой. Особенно выраженными и достоверными были эти различия для систем эндокринной, пищеварения, мочеполовой, костно-мышечной и инфекционных болезней.

Подробное рассмотрение особенностей заболеваемости ветеранов АПЛ показало, что увеличение болезней эндокринной системы в значительной степени происходит за счет патологии щитовидной

Таблица 1

Заболеваемость ликвидаторов последствий радиационных аварий на АПЛ

Группа	Число заболеваний (по МКБ) на 100 в разных группах ликвидаторов последствий аварий									
	1	2	4	5	6	7	8	11	13	14
Ветераны АПЛ	62[3]*	19	25[2]*	13[1]*	57[3]*	35	9	94[1]*	92[3]*	96[3]*
Контрольная	27	9	9	4	32	32	4	45	50	32

[1]*, [2]*, [3]* Различия с контрольной группой статистически достоверны, $p<0,05$–$0,01$–$0,001$

Примечание. 1–14 — болезни по МКБ (см. с. 632)

Таблица 2

Содержание лейкоцитов и лейкоцитарная формула

Группы	Показатель, *M±m*					
	Лейкоциты	Палочкоядерные	Сегментоядерные	Лимфоциты	Моноциты	Эозинофилы
Ветераны АПЛ	6,5±0,2	2,1±0,15**	59,6±0,8*	29,9±0,7	5,2±0,2*	2,6±0,25
Контрольная	6,1±0,3	4,1±0,65	52,8±2,5	33,4±2	6,8±0,6	3,3±0,65

*, ** Различия с контрольной группой статистически достоверны, $p<0,05–0,01$

железы, по-видимому, в результате контакта с радиоактивным йодом. Эта патология была обнаружена у 15 подводников и лишь у одного человека в контрольной группе ($p<0,05$). У такого же количества ветеранов АПЛ выявлена катаракта, хотя достоверное повышение числа болезней глаз по сравнению с контрольной группой отсутствовало.

Обращает на себя внимание трехкратное повышение числа психических расстройств и расстройств поведения у ветеранов АПЛ и увеличение ($p<0,001$) числа заболеваний нервной системы, что, возможно, обусловлено аварийной стрессовой ситуацией. В основной группе выявлено увеличение случаев недостаточности мозгового кровообращения по сравнению с контрольной (41 и 8,7%, $p<0,01$).

Повышение заболеваемости системы пищеварения происходило за счет увеличения болезней желудка и кишечника, поджелудочной железы.

У ветеранов АПЛ было увеличено, хотя и недостоверно, число доброкачественных опухолей.

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 являются более частое поражение головного мозга сосудистого генеза, а также относительное преобладание хронических астеноневротических состояний.

Следовательно, и в отдаленный период после радиационных аварий на АПЛ у ветеранов-подводников наблюдали увеличение заболеваемости, в том числе обусловленной радиационным воздействием (патология щитовидной железы, катаракта).

При проведении лабораторных исследований у небольшой группы ветеранов АПЛ (20 человек) отмечено повышение активности ЛДГ, щелочной фосфатазы, АСТ и у обследованных с хроническим холециститом — АЛТ.

При анализе результатов гематологических исследований у 100 ветеранов АПЛ сколько-нибудь существенных различий в основной и контрольной группах в показателях состояния «красной крови» не выявлено. Количество эритроцитов в этих группах — 4,6±0,08 и 4,7±0,03·10^{12}/л, гемоглобин 152,2±11,4 и 144,5±12,4 г/л, цветовой показатель — 0,97±0,005 и 0,92±0,01.

Данные о содержании лейкоцитов и лейкоцитарной формулы у ветеранов АПЛ приведены в *табл. 2*.

Содержание лейкоцитов в основной и контрольной группах было практически одинаковым, но имелось некоторое снижение относительного содержания моноцитов в крови ветеранов АПЛ ($p<0,05$) и уменьшение у них доли палочкоядерных нейтрофилов при увеличении их сегментоядерных форм. Эти изменения можно расценить как умеренные.

Полученные данные свидетельствуют об умеренных гематологических изменениях у ветеранов АПЛ, но проведенные исследования позволяют судить лишь о морфологических изменениях клеток крови. Оценку изменений их функции позволяют дать иммунологические исследования: функции *B*- и *T*-лимфоцитов, макрофагов (активность комплемента и лизоцима, продуцируемых этими клетками) и др.

Иммунологические исследования

Иммунологическое обследование было проведено у 100 ветеранов АПЛ в возрасте 55±2 года и 137 мужчин в возрасте 46±2 года, не связанных с радиацией (контрольная группа). При изучении показателей врожденного иммунитета (неспецифической защиты) выявлено умеренное, но достоверное ($p<0,05$) угнетение активности комплемента и лизоцима при отсутствии изменений способности лейкоцитов к миграции. В то же время, высокий уровень апоптотических клеток крови в группе ликвидаторов по сравнению с контрольной группой (22 и 12%, соответственно) свидетельствует о снижении резистентности лимфоцитов. Выявлено снижение функции *B*-лимфоцитов, их способности продуцировать иммуноглобулин *G*.

Таблица 3

Гуморальные и клеточные аутоиммунные изменения у ветеранов АПЛ

Иммунные сдвиги	Выраженность сдвигов к разным антигенам, разы					
	сердце	аорта	легкие	печень	почки	щитовидная железа
Гуморальные	2[3]*	1,5[2]*	2,5[3]*	2[3]*	2,5[3]*	2,5[3]*
Клеточные	+[1]*	1,3+[1]*	–	+[1]*	1,4+[1]*	+

[1]*, [2]*, [3]* Различия с контрольной группой статистически существенны, p<0,05–0,01–0,001

Примечание. «+» увеличение частоты положительных реакций РТМЛ с тканевыми антигенами у ветеранов АПЛ по сравнению с контрольной группой; «–» отсутствие увеличения частоты положительных реакций

При оценке реакции лимфоцитов на вирусные антигены наличие выраженной РТМЛ (более 30 %) найдено при использовании в реакции вируса гриппа *A* (*H*1*N*1).

Изучение динамики РТМЛ с тканевыми антигенами показало, что лишь повышение чувствительности к антигенам щитовидной железы было обнаружено впервые в сроки около 10 лет после аварийной ситуации. К антигенам сердца и почек такое повышение отмечено через 21—25 лет, к аорте — через 25—30 лет. Следовательно, сенсибилизация к тканевым антигенам формируется в поздний период после радиационной аварии. В этот же период отмечено повышенное образование противотканевых аутоантител.

Суммарные данные, полученные при анализе результатов РТМЛ с тканевыми антигенами в разные периоды после аварийных инцидентов, показывают выраженный иммунный ответ на антигены сердца и печени у 17—20 % ветеранов АПЛ. Такие результаты отмечены лишь у немногих лиц контрольной группы (p<0,05). При оценке средних показателей интенсивности реакции обнаружено не только достоверное повышение ее частоты, но и интенсивности с антигенами аорты и почек. Следовательно, выраженный клеточный иммунный ответ у ветеранов АПЛ отмечен в отношении антигенов сердца и аорты, печени и почек.

Через 10 лет после аварии торможение миграции выявлено и при использовании антигенов щитовидной железы при постановке реакции. К ее антигенам — тиреоглобулину и микросомам — находили не только клеточные, но и гуморальные аутоиммунные сдвиги. Положительные реакции пассивной гемагглютинации с этими антигенами у ветеранов АПЛ встречались примерно в 8 раз чаще, чем в контрольной группе. Титры антител были в 5,5—9 раз выше. Отмечено повышенное содержание и комплементсвязывающих аутоантител к тиреоглобулину и микросомам тиреоцитов щитовидной железы, а также комплементсвязывающих аутоантител к антигенам сердца, аорты, печени, почек.

Увеличение концентрации ЦИК в крови ветеранов-подводников в 4,5 раза по сравнению с контрольной группой подтверждает наличие гуморальных аутоиммунных изменений. Следовательно, в отдаленные сроки после радиационных аварий у подводников отмечали гуморальные и клеточные аутоиммунные сдвиги. Эти изменения суммированы в *табл. 3*, где показано, во сколько раз титры комплементсвязывающих противотканевых аутоантител и интенсивность торможения миграции лейкоцитов выше у ветеранов по сравнению с контрольной группой.

Как можно видеть, титры комплементсвязывающих аутоантител к антигенам сердца, аорты, легких, печени, почек, щитовидной железы у ветеранов АПЛ были в 1,5—2,5 раза выше, чем в контрольной группе (p<0,01—0,001).Частота и интенсивность РТМЛ с тканевыми антигенами также были достоверно выше у ветеранов.

Таким образом, при иммунологическом обследовании у ветеранов было найдено снижение гуморальных факторов неспецифической защиты и концентрации в крови *IgG*, повышенная чувствительность лимфоцитов к вирусу гриппа *A*1, выраженные гуморальные и клеточные аутоиммунные сдвиги.

Результаты клинического и иммунологического обследований ветеранов-подводников показали, что даже через много лет после радиационных аварий у них отмечены нарушения здоровья, которые, по-видимому, обусловлены отдаленными последствиями воздействия ионизирующего излучения (патология щитовидной железы, катаракта), хроническим стрессом (психические расстройства и расстройства поведения, нарушения со стороны ЦНС и сердечно-сосудистой системы) и другими факторами нерадиационной природы. Обнаружены умеренные иммунные нарушения неспецифической защиты, гуморального и клеточного иммунитета,

которые могли вызвать снижение устойчивости к инфекции. Выраженные аутоиммунные сдвиги, как известно [9, 18], играют важную роль в развитии и хронизации целого ряда заболеваний.

Выводы

В отдаленный период после радиационных аварий у ветеранов АПЛ отмечается повышенная заболеваемость.

Длительные нарушения здоровья связаны с радиационным воздействием и факторами нерадиационной природы — хроническим стрессом и др.

Иммунные изменения играют важную роль в патогенезе заболеваний у ветеранов АПЛ.

II. Последствия ядерных испытаний на Семипалатинском полигоне

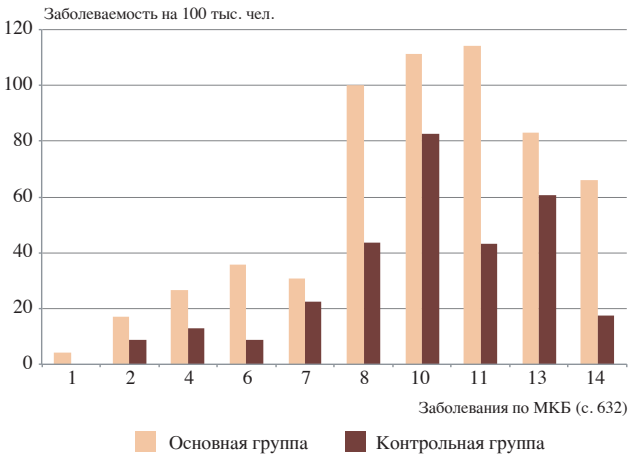
Представлены результаты исследований состояния здоровья участников проведения ЯИ на Семипалатинском полигоне, где 29.08.1949 г. было проведено первое испытание ЯО в СССР. Всего на полигоне было проведено около 470 ядерных взрывов (ЯВ), в том числе 124 в атмосфере: 25 наземных, загрязняющих тропосферу и земную поверхность, и 99 воздушных, загрязняющих также стратосферу, и высотных, загрязняющих стратосферу, околоземное и космическое пространство, остальные ЯВ были подземными. При подземных ЯВ было зарегистрировано 13 нештатных ситуаций. Такие ситуации на полигоне, по-видимому, не являлись очень большой редкостью. Имеются указания на возможность переоблучения людей в середине 50-х гг., причем в значительных дозах — 310±40 сЗв, что привело к появлению острой лучевой болезни средней степени тяжести [15], описаны случаи работы на полигоне при мощности облучения 30 Р/ч и более.

Нами были изучены показатели здоровья (число заболеваний, показатели врожденного и приобретенного — гуморального и клеточного иммунитета) у пациентов 61,5±1,5 года, которые были разделены на две группы по 49 человек в каждой: 1-я — испытатели ЯО до 1963 г., когда был заключен договор о прекращении ЯИ; 2-я — испытатели ЯО после 1963 г., когда проводились лишь подземные ЯВ; 96 доноров 41±1,5 года (контрольная группа — здоровые) — 3-я группа и 41 человек, не связанный с радиацией, находящийся на обследовании в НЛЦ ПОР, — 4-я (контрольная группа — больные).

При анализе числа заболеваний на 100 госпитализированных пациентов выявлено у испытателей ЯО двукратное повышение числа болезней эндокринной системы по сравнению с контрольной группой (26,7 на 100 ветеранов и 13 на 100 в контрольной группе, $p<0,05$). Повышение произошло в значительной степени за счет патологии щитовидной железы. Найден рост числа заболеваний нервной системы — 35,7/100 против 8,7/100, $p<0,01$ — и выраженное увеличение ЛОР-патологии — соответственно, 100 и 43,5, $p<0,001$. Отмечалось более чем двукратное увеличение случаев хронического тонзиллита и пятикратное — вазомоторного аллергического ринита. Обнаружено также умеренное, но достоверное ($p<0,05$) увеличение у ветеранов количества болезней органов дыхания (111,2/100 при 82,6 на 100 в контрольной группе) и костно-мышечной системы (83 и 60,7 на 100, $p<0,05$). Почти четырехкратным было повышение у ветеранов числа заболеваний мочеполовой системы (66,2 против 17,4 на 100 в контрольной группе).

Отсутствовало повышение количества заболеваний сердечно-сосудистой системы, поскольку лица контрольной группы обследовались и лечились в НЛЦ, в основном, по поводу этой патологии, а также существенное повышение числа некоторых других заболеваний. Полученные результаты представлены схематично на *рисунке*.

Сведения о повышенной заболеваемости получены при анализе числа болезней у небольших групп людей, и хотя в литературе имеются указания о повышении заболеваемости у ветеранов ПОР [3], это довольно субъективный метод оценки состояния здоровья. Для его характеристики нужны более объективные методы, в частности, такие лабораторные исследования, как гематологические и



Число заболеваний в основной и контрольной группах

биохимические. Однако существенных изменений гематологических и биохимических показателей у испытателей по сравнению с лицами контрольной группы выявлено не было.

В разделе I были отмечены преимущества иммунологических методов. Однако при изучении гуморальных показателей неспецифической защиты — комплемента и лизоцима — снижение их активности было выявлено не только у испытателей, но и у людей контрольной группы, не связанных с радиацией, но имеющих в целом ряде случаев те или иные заболевания. По-видимому, выявленные изменения у ветеранов обусловлены не только участием в проведении ЯВ, но и наличием у них заболеваний.

При изучении концентрации в сыворотке крови иммуноглобулинов изменения уровня *IgA* и *IgM* отсутствовали. Отмечено снижение содержания *IgG*, причем по сравнению с контрольной группой, куда входили и больные люди.

Тем не менее, проведенные вирусологические исследования указывают на наличие иммунодефицита у испытателей Семипалатинского полигона. В *табл. 4* представлены данные о результатах применения вирусологических, серологических методов и использования иммунофлюоресценции для выявления вирусных антигенов.

Отмечено более чем двукратное повышение частоты обнаружения вирусных антигенов (в основном, аденовирусов) в респираторном тракте испытателей по сравнению с людьми 3-й контрольной группы. Хотя достоверных различий в частоте выделения вирусов у лиц основной и контрольной групп не было, но у испытателей имелась некоторая тенденция к повышению серологических сдвигов (числа реакций с диагностическими титрами антител) к аденовирусам, парагриппозным вирусам, но не респираторно-синцитиальному вирусу.

Как уже отмечалось в разделе I, важную роль в патогенезе лучевых реакций придают аутоиммунным процессам. Результаты изучения клеточных аутоиммунных сдвигов (средняя интенсивность РТМЛ ± средняя ошибка) приведены в *табл. 5*.

Как можно видеть, при проведении ЯВ не только под землей, но и в атмосфере, воздушных и наземных (1-я группа испытателей), где возможность облучения была сравнительно более значительной, интенсивность РТМЛ обычно была выше, чем в контрольных группах, причем при использовании в реакции антигенов печени и почек различия были достоверны ($p<0,05$).

При изучении гуморальных аутоиммунных сдвигов, противотканевые комплементсвязывающие аутоантитела обнаруживали в крови не только испытателей, но и лиц контрольных групп, в том числе и у здоровых доноров (3-я группа). Это были, видимо, так называемые нормальные аутоантитела, нейтрализующие токсичные продукты обмена веществ [14], встречающиеся обычно в низких концентрациях — 1:10—1:20 (обратные титры 10—20).

Однако и в 4-й контрольной группе примерно двукратное повышение титров по сравнению со здоровыми людьми контрольной группы отмечено в отношении антигенов сердца и аорты (сосудов), $p>0,05$, что могло быть следствием реакции на патологические изменения этих органов у больных людей, входивших в контрольную группу.

Достоверное повышение средних концентраций (титров) аутоантител отмечали в ряде случаев у обследованных испытателей 1-й и 2-й групп (*табл. 6*) при сопоставлении как со здоровыми, так и с больными пациентами контрольных групп, что указывает на его связь не только с возрастом и сопутствующими заболеваниями, но и участием в испытаниях ЯО. Приведенные данные свидетельствуют о нарушениях иммунитета и здоровья у испытателей ЯО на полигоне.

Проведенные исследования показывают, что работа на Семипалатинском полигоне не проходит

Таблица 4

Результаты вирусологических и серологических исследований

Группа	Иммунофлюоресценция	Выделение	Серологические исследования		
			респираторно-синцитиальный вирус	аденовирусы	вирус парагриппа
Испытатели ЯО	14/28 (50)*	4/28 (14,3)	3/26 (11,5)	3/26 (30,8)	8/26 (30,8)
Контрольная группа	6/27 (22,2)	3/27 (11,1)	2/22 (9,1)	4/22 (18,2)	4/22 (18,2)

* В числителе — количество (в скобках — доля) положительных реакций (выделение вирусов, выявление вирусных антигенов, наличие диагностических титров антител — 1:40–320); в знаменателе — общее число исследований

Таблица 5

Реакция торможения миграции лимфоцитов с тканевыми антигенами у испытателей Семипалатинского полигона

Группа	Антигены					
	сердце	аорта	легкие	печень	почки	щитовидная железа
Испытатели до 1963 г. — 1-я	21±5,5	19,5±6	24±5,5	26,5±4,5[1*, 2*]	28,5±5,5[1*]	12±5,5
Испытатели после 1963 г. — 2-я	15±1,5	11,5±2,5	17±2,5	20±2,5	20±2,5	12±1,5
Контрольная (здоровые) — 3-я	13,5±4	10±3,5	16±2	15,5±3	14,5±2	14±3,5
Контрольная (больные) — 4-я	13,5±1,5	11,5±1,5	13,5±2	14,5±2,5	18±3,5	17±2

[1*] Различия с 3-й контрольной группой достоверны, $p<0,05$; [2*] различия с 4-й контрольной группой достоверны, $p<0,05$

Таблица 6

Титры комплементсвязывающих противотканевых антител у испытателей Семипалатинского полигона

Группа	Титры антител к антигенам					
	сердце	аорта	легкие	печень	почки	щитовидная железа
Испытатели до 1963 г. — 1-я	16,5±3[3*]	28±10[1*]	6,5±3	12,5±6	13±5,5	20,5±3[2*, 5*]
Испытатели после 1963 г. — 2-я	13±2[3*]	10±2	16,5±3[3*, 4*]	11±2[3*, 5*]	10,5±2[3*]	15,5±2[3*]
Контрольная (здоровые) — 3-я	4,5±1	5,5±2	3±1	3±1	2±1	6±1
Контрольная (больные) — 4-я	8,5±3	10,5±2,5	4,5±1	4±1,5	6,5±2	8,5±3

[1*, 2*, 3*] Различия между группами испытателей и здоровым контролем (3-я группа) статистически достоверны, $p<0,05$; 0,01; 0,001; [4*, 5*] различия между испытателями и 4-й контрольной группой (больные) статистически достоверны, $p<0,05$–0,01

бесследно для здоровья испытателей ЯО. Даже через несколько десятков лет после службы на полигоне у ветеранов ПОР, участников ЯИ отмечены повышенная заболеваемость и нарушения иммунитета.

Едва ли следует связывать выявленные изменения лишь с радиационным воздействием; по-видимому, это результат сочетанного действия радиации, стресса, неблагоприятных экологических и других факторов.

III. Последствия ядерных испытаний на Новой Земле

Северный испытательный полигон был создан решением правительства СССР на Новой Земле в 1954 г. Первое испытание ЯО было проведено 21.09.1955 г. По литературным данным [13], с 21.09.55 г. по 24.10.90 г. на полигоне произведено 130 ЯИ, в том числе 88 атмосферных ЯВ. На полную мощность полигон заработал в 1958 г., когда было проведено свыше 20 воздушных ЯВ. Именно на Северном полигоне 30.10.61 г. на высоте 3,5 км была испытана сверхмощная водородная бомба с тротиловым эквивалентом около 50 Мт.

Можно полагать, что одним из факторов, влияющих на участников ЯИ, является радиация. Но сложность анализа имеющихся данных о радиационном воздействии заключается в неоднозначности оценок индивидуальных доз облучения участников ЯИ. Хотя для их оценки использовали данные индивидуального дозиметрического контроля, опроса участников испытаний с последующим сопоставлением маршрутных карт, условий облучения и расчета дозовых нагрузок, а также методы экспертной оценки доз облучения в разных ситуациях [12], имеются существенные противоречия в характеристике уровней радиационного воздействия на испытателей ЯО на Северном полигоне. Указывается на возможность их облучения в дозах нескольких десятков сЗв и более, но приводятся данные, что дозы облучения за год службы на Северном полигоне не превышали 1 мЗв. Анализ этих сведений представлен в монографии [24].

Наиболее высоким, особенно у ветеранов ПОР, было число заболеваний органов кровообращения. Но оно было значительным и в контрольных группах, у людей, не связанных с радиацией, особенно у обследовавшихся в НЛЦ. Поэтому различия в количестве заболеваний органов кровообращения между основной и контрольной группами были статистически недостоверными. На втором месте по частоте выявления находились

болезни органов дыхания (137,1 на 100 госпитализированных ветеранов и 82,6 на 100 в контрольной группе, $p<0/05$). У ветеранов ПОР выявлено примерно 2—3,5-кратное повышение числа болезней систем пищеварения, мочеполовой и нервной ($p<0,01$—$0,001$). Отмечен также достоверный ($p<0,05$) рост патологии ЛОР-органов (74,1/100 при 43,5/100 в контрольной группе). Понятно, что исследования, проведенные у небольшой группы ветеранов, могли иметь лишь ориентировочное значение. Но в НЛЦ находились на обследовании и лечении более 15 тыс. ветеранов. Анализ их заболеваемости и обследование, проведенные сотрудниками НЛЦ и Военно-медицинской академии [2], позволили выявить особенности заболеваний у ветеранов и их возможные последствия.

Как уже отмечалось, еще в 1973 г. В. И. Иоффе, Ю. Н. Зубжицкий с сотрудниками обосновали аутоиммунную теорию патогенеза атеросклероза. В последующие годы эта концепция нашла подтверждение в работах ряда исследователей. Изучение аутоиммунных изменений у ветеранов ПОР с Новой Земли, как и испытателей Семипалатинского полигона, целесообразно для характеристики механизмов и особенностей выявленных у них заболеваний.

Были изучены гуморальные и клеточные аутоиммунные изменения у 55 участников ЯИ на Новой Земле, проводивших ЯВ до 1963 г. (1-я группа) или только подземные ЯВ после 1963 г. (2-я группа). Возраст испытателей этих групп равнялся, соответственно, 61,7±1,4 и 51,0±1,5 года. 3-я группа была контрольной, ее составили, как и при проведении исследований у испытателей Семипалатинского полигона, 96 здоровых доноров (здоровые, контрольная группа) 41,2±1,5 года. Хотя они составили группу здоровых, но некоторые имели отклонения со стороны органов кровообращения; 4-я группа состояла из 41 человека (больные, контрольная группа) 51,3±2,5 года, проходившего обследование в НЛЦ и не имевшего контакта с неблагоприятными экологическими, в том числе и радиационным, факторами. Но у них встречалась такая же патология, как и у ветеранов, — заболевания сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной, пищеварительной систем, ЛОР-заболевания и др.

В *табл. 7* представлены данные о клеточных аутоиммунных сдвигах к тканевым антигенам, которые определялись в РТМЛ у испытателей ЯО и в контрольных группах.

Как можно видеть из таблицы, клеточные аутоиммунные сдвиги в контрольных группах встречались редко. У испытателей ЯО отмечалось достоверное повышение частоты их выявления почти ко всем тканевым антигенам использованных в реакции органов. К антигенам аорты и печени была достоверно повышена и интенсивность реакции, причем не только по сравнению со здоровыми, но также и с больными людьми 3-й и 4-й контрольных групп.

Полученные материалы указывают на связь клеточных аутоиммунных сдвигов у испытателей ЯО не только с наличием сопутствующих заболеваний, но и с участием в проведении ЯИ.

При использовании РТМЛ отмечали также повышение ее интенсивности с антигенами вирусов гриппа *A H3N2*, *B*, аденовирусов, что,

Таблица 7

Реакция торможения миграции лимфоцитов с тканевыми антигенами у испытателей Северного полигона

Группа	Показатель	Антигены*					
		сердце	аорта	легкие	печень	почки	щитовидная железа
Испытатели — 1-я и 2-я	Число	4/18 (50)[3]*	6/15[2]* (40)[4]*	4/18[1]* (22,2)[3]*	8/18[2]* (44,4)[4]*	5/18[2]* (27,8)	2/18 (11,1)
	M±m	21±2,5	29,5±4[2*,4*]	19,5±2,5	32,5±4[2*,4*]	22,5±4	16,5±2,5
Контрольная (здоровые) — 3-я	Число	1/9	0/9	0/9	0/9	0/9	0/9
	M±m	13,5±4	10±3,5	16,5±2	15,5±3	14,5±2	14±3,5
Контрольная (больные) — 4-я	Число	0/17	0/17	9/17	2/17	1/17	0/17
	M±m	13,5±1,5	11,5±1,5	13,5±2	14,5±2,5	18±3,5	12±2

* В числителе — количество положительных реакций; в знаменателе — общее количество обследованных, в скобках — доля положительных реакций; *M±m* — среднее арифметическое интенсивности торможения миграции ± средняя ошибка

[1*,2*] Различия между данными групп испытателей и 3-й контрольной группой достоверны, $p<0,05$–$0,01$; [3*,4*] различия между данными в группе испытателей и 4-й контрольной группой достоверны, $p<0,05$–$0,01$

Таблица 8

Комплементсвязывающие противотканевые антитела

Группа	Антигены					
	сердце	аорта	легкие	печень	почка	щитовидная железа
Испытатели — 1-я и 2-я	17/32 (53,1)	12/19 (63,2)	22/37 (59,5)[3*, 4*]	17/30 (56,7) [3*, 5*]	22/37 (59,5)[1*, 5*]	19/32 (79,2)[2*]
Контрольная (здоровые) — 3-я	11/43 (32,4)	4/11 (36,4)	8/37 (21,6)	5/22 (22,7)	5/38 (13,2)	14/32 (43,7)
Контрольная (больные) — 4-я	13/36 (36,1)	9/18 (50)	12/38 (31,5)	7/32 (21,9)	7/28 (25)	8/15 (53,3)

[1*, 2*, 3*] Уровни значимости p<0,05–0,01–0,001 различий с 3-й контрольной группой; [4*, 5*] уровни значимости p<0,05–0,01 различий с 4-й контрольной группой

Примечание. В числителе — количество положительных реакций, в знаменателе — общее количество обследованных, в скобках — доля положительных реакций

по-видимому, могло быть следствием повышения чувствительности к респираторным вирусам после пребывания людей в экстремальных климатических условиях.

Как уже отмечалось выше, гуморальные аутоиммунные сдвиги оценивали путем определения содержания в крови противотканевых аутоантител в реакции связывания комплемента — длительное связывание комплемента на холоде с антигенами различных тканей. В *табл. 8* приведены данные о частоте обнаружения аутоантител к различным тканям. Они нередко обнаруживались в крови лиц контрольной группы. Но, как можно было видеть ранее (см. табл. 6), титры их были невелики, и речь шла, вероятно, о нормальных аутоантителах, нейтрализующих токсичные продукты обмена веществ. У ветеранов отмечено повышенное образование аутоантител к тканям легких, печени, почек, щитовидной железы. К первым трем антигенам достоверное увеличение частоты выявления аутоантител обнаружено по сравнению не только с 3-й контрольной группой здоровых доноров, но и 4-й контрольной группой, находящейся на обследовании в НЛЦ ПОР. Следовательно, как клеточные, так и гуморальные аутоиммунные сдвиги у испытателей ЯО Северного полигона были связаны не только с пожилым возрастом обследованных людей и сопутствующими заболеваниями, но и участием в испытаниях ЯО на Новой Земле.

Наличие аутоиммунных сдвигов у ветеранов ПОР подтверждает повышение частоты обнаружения высоких концентраций ЦИК, образование которых, как уже отмечалось, может быть следствием реакции разных антигенов и антител, но также аутоантигенов и аутоантител.

На роль аутоиммунных изменений в патологии ветеранов ПОР указывают данные, представленные в *табл. 9*. В таблице показано, что частота и интенсивность РТМЛ с антигенами сердца и сосудов у больных ветеранов ПОР с патологией сердца и сосудов выше по сравнению с ветеранами без такой патологии. Такие различия отсутствовали при определении гуморальных аутоиммунных изменений.

Таблица 9

Сенсибилизация лимфоцитов к антигенам сердца и сосудов при наличии и отсутствии заболеваний

Группа	Показатель	Антигены	
		сердце	аорта
Больные	Число	14/44[1*] (31,8)	10/30[2*] (33,3)
	Интенсивность ($M\pm m$)	23,5±2	29±2,5[2*]
Без патологии сердечно-сосудистой системы	Число	2/23 (8,7)	0/23
	Интенсивность ($M\pm m$)	17,5±2,5	11,5±1,5

[1*, 2*] Различия между ветеранами с патологией сердечно-сосудистой системы и без нее достоверны, p<0,05–0,001

Выводы

Показана значительная распространенность ряда заболеваний у испытателей ЯО на Семипалатинском и Северном ядерных полигонах.

Изменения состояния здоровья подтверждены наличием иммунных нарушений.

Изменения иммунитета и здоровья носят длительный характер и отмечаются у ветеранов ПОР даже через несколько десятилетий после участия в ЯИ.

Изменения иммунитета и здоровья испытателей ЯО связаны с сочетанным действием факторов радиационной и нерадиационной природы, в частности с наличием хронического травматического стресса.

Показана роль аутоиммунных сдвигов в длительных нарушениях здоровья у ветеранов и, в частности, в патологии сердечно-сосудистой системы.

Заключение

В настоящее время в нашей стране более 25 тыс. ветеранов подразделений особого риска, проводивших испытания ядерного оружия на Семипалатинском и Северном (Новоземельском) полигонах, участников Тоцких войсковых учений с применением ядерного оружия, участников и ликвидаторов радиационных аварий на атомных подводных лодках, сборщиков ядерных зарядов и др. Из них более 15 тыс. прошли обследование и лечение в Научно-лечебном центре ветеранов ПОР.

Сведения о состоянии здоровья испытателей ядерного оружия и ветеранов атомных подводных лодок были приведены в ряде изданий [3, 24], представлены в журнале «Медицина экстремальных ситуаций». Но результаты сравнительного изучения состояния здоровья у разных групп ветеранов отсутствуют. В наших материалах показана частота различных заболеваний, наличие полипатологии у ветеранов, проходивших обследование в НЛЦ ПОР, подвергавшихся воздействию неблагоприятных, в том числе и радиационных, факторов. Поскольку сведения о заболеваемости в какой-то степени субъективны, представлены также результаты иммунологического обследования ветеранов и лиц контрольных групп. Известна высокая радиочувствительность ряда иммунных показателей и значимость иммунных механизмов в развитии ближайших и отдаленных последствий радиационного воздействия, стохастических и нестохастических. Показаны как сходные изменения у разных групп ветеранов — подводников, испытателей ядерного оружия на Семипалатинском и Новоземельском полигонах, так и их различия. В частности, отмечено достоверное (в два раза по сравнению с контрольной группой не облучавшихся людей) повышение у испытателей ядерного оружия на Семипалатинском полигоне числа болезней эндокринной системы. Известно, что нештатные ситуации на этом полигоне могли сопровождаться выбросами радиоактивного йода с его локализацией в щитовидной железе, что приводило к ее патологии. У испытателей Северного полигона достоверное повышение заболеваний эндокринной системы отсутствовало. Но подробный анализ ее состояния выявил увеличение числа болезней щитовидной железы по сравнению с контрольными группами. У ветеранов-новоземельцев, по-видимому, как следствие экстремальных климатических условий, отмечено отчетливое повышение числа болезней органов дыхания и сенсибилизация к респираторным вирусам, причем в весьма отдаленные сроки после ядерных испытаний. Участие в ядерных испытаниях на Новой Земле не проходит бесследно. Не проходит оно бесследно и для других групп ветеранов ПОР, у которых выявлено достоверное увеличение также числа болезней ЛОР-органов, систем нервной и пищеварения, мочеполовой и других, наличие полипатологии. При этом имеют значение особенности радиационного воздействия. Так, достоверное, более чем двукратное повышение числа болезней органа зрения отмечено у ветеранов атомных подлодок. Радиационные аварии сопровождаются выбросом в ограниченном пространстве подводной лодки повышенного количества радиоактивных и нерадиоактивных токсичных химических веществ. Они могут оказывать неблагоприятное влияние на орган зрения.

Следует отметить, что нарушения здоровья у испытателей являются следствием сочетанного действия факторов радиационной и нерадиационной природы. Среди них существенна роль стресса и экологических факторов.

Отмечено повышение числа психических расстройств и расстройств поведения у ветеранов ПОР, что может быть следствием хронического стресса.

Во всех группах ветеранов обнаруживали угнетение активности ферментов — лизоцима и комплемента сыворотки крови и изменение концентрации иммуноглобулинов разных классов, что связано не только с участием в ядерных испытаниях, но пожилым возрастом и сопутствующими заболеваниями обследованных.

У ветеранов всех обследованных групп были выражены гуморальные (образование аутоантител) и клеточные (сенсибилизация к клеточным антигенам) аутоиммунные изменения. В отдаленный период исследований, через несколько десятков лет после воздействия факторов радиационной и нерадиационной природы, во всех группах ветеранов обнаружены гуморальные аутоиммунные изменения. Они были выявлены в реакции связывания комплемента на холоде со всеми использованными в исследованиях антигенами — из тканей сердца, сосудов (аорты), легких, печени, почек, щитовидной железы. Наиболее значительные сдвиги у испытателей ядерного оружия — повышение титров аутоантител в 3—4 раза по сравнению с контрольными группами — найдены в отношении легочной и почечной ткани. У ветеранов атомных подводных лодок эти изменения были менее значительными, не более чем 2—2,5-кратными.

Клеточные аутоиммунные изменения также были выявлены во всех группах обследованных ветеранов ПОР в отдаленные сроки после участия в ядерных испытаниях или радиационных авариях на атомных подлодках.

Таким образом, иммунологическое обследование обнаружило подавление факторов неспецифической защиты и изменение концентрации в сыворотке крови имммуноглобулинов *A*, *M*, *G*, характеризующих функцию *B*-системы иммунитета. Показана связь этих изменений не только с участием в ядерных испытаниях, но также с пожилым возрастом и сопутствующими заболеваниями. Отмечена возможная роль в выявленных нарушениях неблагоприятных экологических факторов и стресса.

На атомных подводных лодках служат высококвалифицированные специалисты. Несмотря на сложную радиационно-гигиеническую обстановку на них, особенно при радиационных авариях, личный состав подготовлен к таким ситуациям. Поэтому эмоционально-психологический стресс у них, по-видимому, менее выражен, чем стресс при аварийной ситуации участников испытаний ядерного оружия. Возможно, поэтому изменения иммунитета, имеющие важное значение в патогенезе целого ряда заболеваний, в том числе и радиационной природы, у ветеранов атомных подлодок менее значительны, чем у испытателей ядерного оружия. Менее выражено у ветеранов атомных подлодок образование противотканевых аутоантител. Хотя клеточные иммунные сдвиги наблюдали почти ко всем использованным в исследованиях антигенам, но нарастание их интенсивности было умеренным, не более чем в 1,5 раза. У испытателей ядерного оружия оно до 2—3 раз выше, чем у необлучавшихся людей. Клеточные аутоиммунные сдвиги у испытателей на Новой Земле несколько более значительны, чем у таковых на Семипалатинском полигоне. Таким образом, условия службы накладывают свой отпечаток на состояние иммунитета и здоровья ветеранов ПОР.

Литература

1. *Аклеев А. В.* Иммунологические и цитогенетические последствия хронического радиационного воздействия на организм человека: Автореф. дис. докт. мед. наук (в виде научного доклада). М., 1995.

2. *Алишев Н. В., Драбкин Б. А.*(ред.) Отдаленные последствия воздействия радиационного и других экстремальных факторов у ветеранов подразделений особого риска. СПб., 2010.

3. *Алишев Н. В., Вашкевич А. А., Драбкин Б. А. и др.* Геронтологические проблемы ветеранов подразделений особого риска. СПб., 2008.

4. *Алишев Н. В., Драбкин Б. А., Шубик В. М.* Стресс и нарушения иммунитета как фактор ускоренного старения ветеранов подразделений особого риска // В сб.: Материалы Всерос. науч.-практич. конф. с междунар. участием «Чернобыль: 25 лет спустя. Социально-правовые и медицинские проблемы граждан, пострадавших в радиационных авариях и катастрофах». (СПб., 8.04.2011). СПб., 2011. С. 37–39.

5. *Батырев А. Н., Кошеверов В. Д., Лейкин О. Ю.* Корабельные ядерные энергетические установки зарубежных стран. СПб.: Судостроение, 1994.

6. *Веселкова А. В.* Клиническая оценка состояния ЛОР-органов у ветеранов подразделений особого риска: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 2003.

7. *Ильин Л. А., Соловьев В. Ю., Баранов А. Е. и др.* Ретроспективный анализ структуры непосредственных медицинских последствий радиационных инцидентов, связанных с облучением человека, имевших место на территории СССР // Бюл. центра обществ. информ. атомн. энергии. 1996. № 2–3. С. 18.

8. *Иоффе В. И., Зубжицкий Ю. Н., Нагорнев В. А. и др.* Иммунобиохимические механизмы развития атеросклероза // Бюл. экспер. биол. 1973. № 6. С. 72–76.

9. *Клемпарская Н. Н., Шальнова Г. А.* Нормальные аутоантитела как радиозащитные факторы. М.: Атомиздат, 1978.

10. *Колесник Ф. А., Саперов С. К., Жестянников Л. И., Михайлова Л. И.* О механизме отдаленных клинических последствий у ветеранов из подразделений особого риска // В сб.: Медико-социальные аспекты проблем ветеранов-атомщиков и пути их решения: Тезисы докл. науч.-практич. конф. СПб., 1997. С. 64–65.

11. *Лисовский И. В.* Радиационный риск аварийного облучения для личного состава атомных подводных лодок // В сб.: Медико-социальные аспекты проблем ветеранов-атомщиков и пути их решения: Тезисы докл. научн.-практич. конф. СПб., 1997. С. 74–75.

12. *Логачев В. А.* О ретроспективной оценке доз облучения участников испытаний ядерного оружия на Северном полигоне // В кн.: Ядерные взрывы в СССР. СПб., 1993. Вып. 2. С. 328–331.

13. *Михайлов В. Н., Цырков А. Н., Мотущенко А. М. и др.* Северный полигон. Хроника и феноменология ядерных испытаний на полигоне Новой Земли // В кн.: Ядерные взрывы в СССР. М., 1992. Вып. 1. С. 108–123.

14. Монаенков А. М. Материалы к физиологической концепции аутоиммунитета // Тер. арх. 1969. № 7. С. 17–25.

15. Надеждина Н. М., Гуськова А. К. Опыт оценки внешнего гамма-бета-облучения участников ядерного испытания в отсутствии данных индивидуального дозиметрического контроля // В кн.: Ядерные взрывы в СССР. СПб., 1993. Вып. 2. С. 325–327.

16. Ородовская И. В. Иммунологический мониторинг больших групп населения, включая контингент лиц, участвовавших в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС: Автореф. дис. докт. мед. наук. М., 1991.

17. Пегов А. А., Успенский С. П., Николаева Н. А. Характеристика некоторых клинических особенностей состояния здоровья ветеранов подразделений особого риска // В сб.: Медико-социальные аспекты проблем ветеранов-атомщиков и пути их решения: Тезисы докл. науч.-практич. конф. СПб., 1997. С. 94–95.

18. Петров Р. В. Иммунология и иммуногенетика. М.: Медицина, 1976.

19. Петров Р. В., Хаитов Р. М. Иммунный ответ и старение // Успехи соврем. биол. 1975. Т. 79. № 1. С. 111–127.

20. Шараевский Г. Ю., Беликов А. Д., Лисовский А. Д., Петров О. И. Медицинские последствия радиационных аварий на атомных подводных лодках // В сб.: Медико-социальные аспекты проблем ветеранов-атомщиков и пути их решения: Тезисы докл. науч.-практич. конф. СПб., 1997. С. 122–123.

21. Шараевский Г. Ю., Мурин М. Б., Беликов А. Д., Петров О. И. Состояние и актуальные вопросы обеспечения радиационной защиты личного состава военно-морского флота // Воен.-мед. журн. 1999. Т. 320. № 7. С. 62–65.

22. Шубик В.М. Иммунологические аспекты лучевого старения // В кн.: Проблемы радиационной геронтологии. М.: Атомиздат, 1978. С. 146–154.

23. Шубик В. М. Иммунитет и здоровье при радиационных авариях и экологических катастрофах. СПб., 2001.

24. Шубик В. М. Радиационные аварии и здоровье. СПб., 2003.

25. Шубик В. М., Левин М. Я. Иммунологическая реактивность юных спортсменов. М.: Физкультура и спорт, 1982.

26. Ярилин А. А. Нарушение и восстановление взаимосвязей популяций лимфоцитов после облучения: Автореф. дис. докт. мед. наук. Л., 1981.

27. Anderson R. E., Warner N. L. Ionizing radiation and the immune response // Adv. Immunol. 1976. Vol. 24. P. 215–335.

28. Botti C., Seregni E., Ferrari L. et al. Immunosupressive factors: Role in cancer development and progression // Int. J. Biol. Markers. 1998. Vol. 13. № 2. P. 51–69.

29. Francoeur A. M., Heitzman J. G. Autoantibodies: terms and concepts // Clin. Immunol. Immunopathol. 1988. Vol. 47. № 3. P. 245–252.

30. Poverinny A., Shinkarkina A., Vinogradova Ju. et al. Autoimmune thyroiditis in children affected by Chernobyl Accident // Int. Conf. Rad. Hlth, Beer Sheva. Israel, November, 3–7. 1996. P. 48.

31. Shubik V. M. Immunity and health after Chernobyl acident. SPb.: TESA, 1997.

32. Walford R. L. The immunologic theory of aging. Copengagen: Munksgeard, 1969.

33. Weetman A. P. Autoimmune thyroiditis: Predisposition and pathogenesis // Clin. Endocr. 1992. Vol. 36. № 4. P. 307–323.

34. Werfel T., Kapp A. Immunologische Befunde bei atopisher Dermatits // Allergologie. 1998. Bd. 21. № 6. S. 251–258.

Adv. geront. 2011. Vol. 24. № 4. P. 631–644

E. I. Puchkova, N. V. Alishev, B. A. Drabkin, V. M. Shubik

IMMUNITY AND HEALTH: THE ACCELERATED AGING OF IMMUNE SYSTEM IN VETERANS OF EXTRA RISK DIVISIONS

Medical-Sanitary Division No 144, 271 pr. Obukhovskoy Oborony, St. Petersburg 192012; e-mail: nlc@med144.ru

This article presents the data about state of health and immunity in veterans of extra risk divisions. The increased morbidity and immunity infringement in the remote terms after nuclear tests, and also while liquidation of consequences of radiating failures on nuclear submarines are shown. Changes of humoral factors of nonspecific protection, concentration of immunoglobulinums, in blood whey, a sensitization of lymphocytes to respiratory viruses, humoral and cellular autoimmune shifts are registered. Some of the revealed changes (complement, lysozyme, concentration of immunoglobulinums) are a consequence of advanced age and accompanying diseases in the people surveyed, and others (autoimmune shifts, a sensitization to respiratory viruses) can be connected with carrying out of tests of the nuclear weapon. Some of immunological changes are apparently a consequence of joined actions of radiating and not radiating factors. Among the last ones stress plays the essential role. For the characteristic of a state of health in 20–40 years after carrying out nuclear tests and possible radiating influence the estimation of autoimmune changes has a great value. The important role of such changes in morbidity of veterans of extra risk divisions is shown.

Key words*: extra risk divisions, Semipalatinsk and Novozemelsky ranges, nuclear submarines (nuclear-powered submarine), nuclear weapon, nuclear tests, nuclear explosions, ionizing radiation, immunoglobulinums, nonspecific protection, autoantibodies*

© Коллектив авторов, 2011
УДК 612.015.32:616.379-008.64-053.9-071.8

Успехи геронтол. 2011. Т. 24. № 4. С. 645–649

О. Г. Ишонина, Э. И. Микашинович, Е. В. Олемпиева, Т. Д. Коваленко

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА У ЖЕНЩИН РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП, БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Ростовский государственный медицинский университет, 344022 Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29;
e-mail: oks-ishonina@yandex.ru

Целью данного исследования явилась оценка метаболического обеспечения у женщин разных возрастных групп с сахарным диабетом 2-го типа. Установлено, что гипергликемия у женщин пожилого возраста характеризуется развитием выраженного окислительного стресса. Выявленное истощение пула восстановленного глутатиона на сегодня связывают с высоким риском генотоксичности, поскольку активируются процессы дисфункции митохондрий и хроматина, возникает фрагментация ДНК. Этот эффект увеличивается гидропероксидами полиненасыщенных жирных кислот, что приводит к некрозу и апоптозу. Можно полагать, что при СД 2-го типа запускаются процессы апоптотической гибели, что приводит к активации программ старения и повышению летальности пациентов. Очевидно, что изменение концентрации тиоловых антиоксидантов, а также изменение концентрации молекулярных продуктов ПОЛ может служить одним из критериев оценки старения и эффективности проводимого лечения пациентов.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, антиоксидантный статус, свободнорадикальное окисление, старение

Сахарный диабет (СД) является на сегодня актуальной медико-социальной проблемой разных областей медицинской науки. Высокий риск развития осложнений при данном заболевании значительно ухудшает качество жизни пациентов с разной степенью компенсации уровня гипергликемии, что неизбежно сопровождается запуском процессов преждевременного старения.

Недостаточность инсулина и гипергликемия являются предпосылкой усиления свободнорадикальных процессов как внутриклеточно, так и внеклеточно. Такие изменения являются результатом возрастания метаболической активности и продукции активных кислородных метаболитов моноцитами и гранулоцитами крови [5]. Кроме того, имеются сведения, что у больных СД 2-го типа уменьшается концентрация аскорбиновой кислоты и токоферола, что значительно снижает роль неферментативной антиоксидантной защиты и повышает прооксидантную активность сыворотки крови. Важно подчеркнуть, что окислительный стресс ассоциирован с инсулинорезистентностью и у пациентов с риском развития СД еще до дебюта заболевания.

На сегодня ведущей теорией старения организма признана теория свободных радикалов. Однако, несмотря на всеобщее признание этой теории, большинство геронтологов и биохимиков считают, что старение, как и любая биологическая функция, обусловлена действием многих молекулярных механизмов. В частности, имеются сведения, что продолжительность жизни зависит от скорости метаболизма. Очевидно, что изменение скорости метаболизма при разных заболеваниях также влияет на продолжительность жизни населения. На основе многочисленных исследований установлена ведущая роль реакций липидной пероксидации в процессах структурно-функциональной дестабилизации многих органов и систем, а также служит молекулярной причиной развития осложнений при СД 2-го типа, в частности макро- и микроангиопатий, атеросклероза и атероматоза сосудистой стенки, эндотелиальной дисфункции [1]. При этом не следует забывать о том, что свободнорадикальное окисление — неотъемлемая часть многих жизненно важных процессов, таких как перенос электронов флавиновыми элементами, обновление липидов мембран, окислительное фосфорилирование в митохондриях, митогенеза, проведение нервного импульса и пр. В исследованиях последних лет выдвигается гипотеза, что локальное развитие окислительного стресса в области поджелудочной железы вызывает снижение секреции инсулина и может индуцировать повреждение β-клеток [15]. Увеличение продукции АФК способствует окислению и повреждению ДНК, протеинов и липидов.

К сожалению, до настоящего времени отсутствуют методы, позволяющие непосредственно определять уровень окислительного стресса. В связи с этим, состояние окислительного стресса и вызванные им нарушения определяются косвенно по содержанию белковых карбонилов, липидных пероксидов и тиобарбитуровой кислоты (ТБК-активных продуктов). Свободнорадикальные процессы находятся под контролем антиоксидантной защиты организма. Следовательно, по изменению активности ферментов антиоксидантной защиты клеток крови можно косвенно судить о степени выраженности свободнорадикальных процессов при патологических состояниях и состоянии молекулярных компенсаторных процессов.

В последние годы стала популярна теория старения за счет гликирования. Комплекс реакций гликирования, известный как реакция Мэйяра (РМ), начинается с образования соединений глюкозы с аминогруппами аминокислот, пептидов, белков, нуклеиновых кислот. Продукты реакции могут повреждать белки или нуклеиновые кислоты. Дефектные молекулы откладываются на стенках сосудов, в тканях, в частности в телах нервных клеток. Многие осложнения диабета сходны с теми, что наблюдаются у людей преклонного возраста, вероятно, за счет более быстрого образования токсических продуктов РМ. Считается, что содержание специфических продуктов РМ в тканях человека коррелирует с его «биологическим возрастом», который может существенно отличаться у людей одного и того же календарного возраста. Не так давно выяснилось, что многие продукты РМ генерируют АФК. Это навело ряд исследователей на мысль, что появление свободных радикалов и гликирование — это элементы единой более сложной биохимической цепи и что многие ассоциированные со старением процессы, в частности атеросклероз, почечная недостаточность, нейродегенеративные заболевания, так или иначе связаны с РМ и генерацией в ходе нее свободных радикалов [2, 12]. Однако, несмотря на многочисленные исследования свободнорадикальных процессов у пациентов с СД, остается неясным вопрос: как изменяется ферментативная антиоксидантная защита у лиц разных возрастных групп, больных сахарным диабетом 2-го типа. В этой связи целью нашего исследования явилась оценка антиоксидантного статуса женщин разных возрастных групп с сахарным диабетом 2-го типа и возможности его влияния на процессы старения.

Материалы и методы

Материалом для исследования выбраны плазма и сыворотка, гемолизат эритроцитов венозной крови, взятые натощак. Диагноз СД 2-го типа ставили согласно методическим рекомендациям на основании клинического обследования и лабораторного исследования количественного содержания глюкозы в цельной (венозной) крови натощак ⩾6,1 ммоль/л и содержания гликозилированного гемоглобина (*HbAIc*, %) в цельной крови [3]. В результате, было выделено две группы наблюдения: 1-ю группу составили женщины второго периода зрелости (n=44, средний возраст 49,47±0,68 года); 2-ю — пожилые женщины (n=44, средний возраст 67,2±0,5 года). Контрольную группу составили 25 женщин постменопаузного периода без признаков сахарного диабета 2-го типа, а также других метаболических нарушений (средний возраст — 52,82±0,36 года).

Для достижения поставленной цели определяли активность антиоксидантных ферментов в гемолизате эритроцитов: СОД по H. P. Misra, J. Fridovich в модификации О. Г. Саркисяна [10], каталазы по М. А. Королюк и соавт. [7], глутатионпероксидазы (ГПО) по методу В. М. Моина [9], глутатионредуктазы по методу Л. В. Юсуповой [13], глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (гл-6-ФДГ) по методу А. Корнберга в модификации Ю. Л. Захарьина [4], количество восстановленного глутатиона (*GSH*) по методу S. L. Ellman [14]. Для оценки степени выраженности деструкции клеточных элементов мы определяли концентрацию МДА в сыворотке крови [11], а также концентрацию внеэритроцитарного гемоглобина (ВЭГ) плазмы крови [6], рассчитывали коэффициент эффективности антиоксидантной защиты по отношению СОД/ГПО.

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программы Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США). Достоверность различий средних величин независимых выборок оценивали с помощью параметрического критерия Стьюдента при нормальном законе распределения и непараметрического критерия Манна—Уитни при отличии распределения показателей от нормального. Проверку на нормальность распределения оценивали с помощью критерия Колмогорова—Смирнова. Во всех процедурах статистического анализа рассчитывали достигнутый уровень значимости (p), при этом критический уровень значимости принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Установлено, что у женщин 1-й группы при СД 2-го типа отмечается одновременный рост активности СОД и каталазы на 80,21 % ($p<0,001$) и 31,27 % ($p<0,001$), соответственно, относительно контрольной группы (*табл. 1*). Такие изменения свидетельствуют о синхронной работе этих ферментов, направленной на предотвращение образования супероксидного анион-радикала и пероксида водорода. Очевидно, в этой стадии заболевания имеет место формирование компенсаторно-приспособительной реакции в виде улучшения работы микроциркуляторного русла, поскольку накопление пероксида водорода в низких концентрациях обеспечивает включение механизма эндотелийнезависимой регуляции сосудистого тонуса.

Также в данной группе нами отмечен рост активности ГПО на 79,94 % ($p<0,001$) на фоне не менее значимого угнетения активности глутатионредуктазы на 22,61 % ($p<0,001$) относительно контрольной группы. Основным регулятором отношений *GSH* и *GSSG* являются окислительные ферменты пентозо-фосфатного пути (ПФП) окисления глюкозы, в частности регуляторный фермент гл-6-ФДГ. Такие изменения сопровождаются нарушением процесса регенерации окисленного глутатиона, что документируется снижением концентрации *GSH* на 29,72 % ($p<0,001$). Необходимо указать, что в данной группе женщин нами зарегистрировано недостоверное снижение активности гл-6-ФДГ, по сравнению с контрольной группой, на 6,03 % ($p>0,1$), что может быть связано с угнетением процесса утилизации глюкозы по ПФП или гликозилированием активного центра фермента. При этом коэффициент эффективности антиоксидантной защиты незначительно снижается на 5,86 % ($p<0,01$), см. табл. 1.

Можно предположить, что ведущая роль в антирадикальной защите от АФК при окислительном стрессе у женщин второго периода зрелости с СД 2-го типа принадлежит ферментам СОД и каталаза. Данное заключение документируется незначительным снижением коэффициента эффективности антиоксидантной защиты, СОД/ГПО незначительно снижается на 5,86 % ($p<0,01$), что свидетельствует о большем вкладе в антирадикальную защиту активности ферментов этой группы.

По изменению концентрации ВЭГ можно оценить состояние мембран эритроцитов, наличие потенциальных прооксидантов, содержащих в своем составе Fe^{+2} [8]. Нами отмечен значительный рост концентрации ВЭГ на 41,83 % ($p<0,001$) относительно контрольной группы. Необходимо указать, что у женщин этой возрастной группы регистрировали и большую продукцию МДА — его концентрация увеличилась на 61,99 % ($p<0,001$) относительно контрольной группы и указывает на развитие выраженного системного окислительного стресса (*табл. 2*). Молекулярные продукты ПОЛ контролируют размножение и рост клеток вследствие способности ингибировать в них синтез ДНК. Очевидно, что изменение концентрации молекулярных продуктов ПОЛ может служить критерием не только интенсивности течения процессов свободнорадикального окисления, но и указывать на степень компенсации уровня гипергликемии.

У женщин 2-й группы также отмечаются изменения активности ферментов антиоксидантной защиты (см. табл. 1). Относительно контрольной

Таблица 1

Состояние антиоксидантного статуса женщин разных возрастных групп, больных СД 2-го типа в стадии декомпенсации

Анализируемый параметр	Контрольная группа, *n*=25	1-я группа, *n*=44	2-я группа, *n*=42
СОД, усл.ед./г *Hb*	573,98±5,85	1034,37±14,02**	869,88±30,58**
Каталаза, мкат/г *Hb*	2,45±0,05	3,21±0,06**	5,12±0,25**
Глутатиопероксидаза, мкмоль/г *Hb*	2,09±0,06	3,66±0,12**	5,79±0,18**
Глутатионредуктаза, мкмоль/г *Hb*	12,7±0,07	9,83±0,28**	10,32±0,18**
Восстановленный глутатион, мкмоль/г *Hb*	7,28±0,08	5,12±0,06**	5,73±0,07**
Коэффициент СОД/ГПО, усл.ед.	280,18±8,72	296,61±10,97*	163,23±11,63*
Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, мкМоль/г *Hb* в час	0,17±0,01	0,18±0,007	0,103±0,002**

Примечание. Здесь и в табл. 2: данные представлены в виде *M* (среднее значение) ± *m* (стандартная ошибка среднего); *p* — достоверность изменений показателей по сравнению с контрольной группой; *$p<0,01$; **$p<0,001$

Таблица 2

Параметры структурно-функциональной дестабилизации клеточных мембран у женщин разных возрастных групп, больных СД 2-го типа в стадии декомпенсации

Анализируемый параметр	Контрольная группа, *n*=25	1-я группа, *n*=44	2-я группа, *n*=42
МДА, нмоль/г *Hb*	14,02±0,04	22,72±0,89**	37,99±3,15**
Внеэритроцитарный гемоглобин, мМоль/л	29,45±0,14	41,77±0,67**	42,02±1,14**

группы нами установлен одновременный и менее выраженный рост активности СОД и каталазы на 51,55 % ($p<0,001$) и 109,1 % ($p<0,001$), соответственно. Необходимо указать, что в этой возрастной группе, по сравнению с 1-й группой, наблюдается диссонанс в активности данных ферментов. Очевидно, изменения обусловлены снижением «реактивности» ферментативного звена у пожилых женщин вследствие длительного воздействия «стресс»-лимитирующего фактора — гипергликемии, гликозилирования аминокислотных остатков лизина в составе СОД, а также аллостерическим ингибированием СОД.

Что касается ферментов глутатионового звена, то нами обнаружена сходная картина активности данных ферментов, по сравнению с 1-й группой, но более значимая (см. табл. 1). В частности, обнаружен значительный компенсаторный рост активности ГПО на 176,62 % ($p<0,001$) на фоне более значимого угнетения активности глутатионредуктазы на 18,73 % ($p<0,001$) по сравнению с контрольной группой. Данные изменения гомеостаза у пожилых женщин сопровождаются незначительным нарушением процесса регенерации окисленного глутатиона по сравнению с 1-й группой, что документируется снижением концентрации *GSH* на 21,29 % ($p<0,001$) относительно контрольной группы. Необходимо указать, что в данной группе пациентов зарегистрировано более значимое, по сравнению с 1-й группой, угнетение активности гл-6-ФДГ на 40,48 % ($p<0,001$) относительно контрольной группы, что мы связываем с резким угнетением ПФП в условиях гипергликемии. При этом относительно контрольной группы коэффициент СОД/ГПО значительно снижается — на 41,74 % ($p<0,01$), что свидетельствует о большем вкладе в антирадикальную защиту ферментов данной группы.

Также у пожилых женщин нами зарегистрирован рост концентрации ВЭГ на 42,69 % ($p<0,001$) относительно контрольной группы, что, в свою очередь, незначительно превышает показатели 1-й группы наблюдения (см. табл. 2). Аналогично, увеличивается концентрация МДА на 170,92 % ($p<0,001$) относительно контрольной группы и значительно превышает показатели 1-й группы женщин. Полученные результаты свидетельствуют о большем вкладе реакции Фентона в механизмы инициации свободнорадикального окисления у лиц старшей возрастной группы.

Выводы

Учитывая литературные данные [1] о способности МДА ингибировать простациклин, что способствует агрегации тромбоцитов, можно полагать, что данный вторичный молекулярный продукт ПОЛ играет существенную роль не только в повреждении мембран клеток, но и в развитии эндотелиальной дисфункции и тромбообразовании, что повышает риск развития сосудистых осложнений у данной категории лиц.

Таким образом, можно полагать, что гипергликемия у пожилых больных СД 2-го типа характеризуется разной степенью выраженности сдвигов активности ферментов СОД и каталазы, что является, по-видимому, результатом изменения первичной структуры белковых молекул вследствие неферментивного гликозилирования аминокислотных остатков активных центров. Наряду с этим, выявленное нами истощение пула восстановленного глутатиона на сегодня связывают с высоким риском генотоксичности, поскольку активируются процессы дисфункции митохондрий и хроматина, возникает фрагментация ДНК. Этот эффект может поддерживаться усилением активности ГПО и увеличивается гидропероксидами полиненасыщенных жирных кислот, что приводит к некрозу и апоптозу [12]. Можно полагать, что при СД 2-го типа снижаются возможности репарации ДНК, запускаются процессы апоптотической гибели, что приводит к активации программ старения. Очевидно, что изменение активности антиоксидантных ферментов, изменение концентрации тиоловых антиоксидантов и, соответственно, концентрации молекулярных продуктов ПОЛ является информативным свидетельством выраженности клеточного повреждения, а коэффициент СОД/ГПО может служить одним

из критериев оценки старения и эффективности проводимого лечения пациентов.

Литература

1. *Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Креминская В. М.* Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. М.: МИА, 2008.

2. *Бондарь Т. П., Козинец Г. И.* Лабораторно-клиническая диагностика сахарного диабета и его осложнений. М., 2003.

3. *Дедов И. И., Шестакова М. А., Максимова М. А.* Федеральная целевая программа «Сахарный диабет»: Методические рекомендации. Федеральный диабетологический центр РФ, РАМН, Эндокринологический научный центр РАМН. М., 2002.

4. *Захарьина Ю. Л.* Метод определения активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы // Лаб. дело. 1967. № 6. С. 327–330.

5. *Зенков Н. К., Ланкин В. З., Меньщикова Е. Б.* Окислительный стресс. Биохимический и патофизиологический аспект. М.: Наука, 2001.

6. *Каракшев А. В., Вячев Е. П.* Микрометоды в клинической лаборатории. София: Медицина и физкультура, 1973.

7. *Королюк М. А., Иванова Л. И., Монтарева В. Е.* Метод определения каталазы // Лаб. дело. 1988. № 1. С. 16–19.

8. *Милютина Н. П., Ананян А. А.* Свободнорадикальное окисление и механизмы адаптации к измененным условиям газовой среды обитания // В сб.: Изв. вузов. Северо-Кавказский регион. Естественные науки (спецвыпуск). 2005. С. 45–47.

9. *Моин В. М.* Простой и специфичный метод определения активности глутатионпероксидазы в эритроцитах // Лаб. дело. 1986. № 12. С. 724–727.

10. *Саркисян О. Г.* Биохимические изменения при атрофических кольпитах и их коррекция: Дис. канд. мед. наук. Ростов-н/Д, 2000.

11. *Стальная И. Д., Гаришвили М. Г.* Современные методы в биохимии. М.: Медицина, 1974. С. 66–68.

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

13. *Юсупова Л. Б.* О повышении точности определения активности глутатионредуктазы эритроцитов // Лаб. дело. 1989. № 4. С. 19–21.

14. *Ellman G. L.* Tissue sulfhydryl groups // Arch. Biochem. Biophys. 1959. Vol. 82. P. 70–77.

15. *Rossen P., Zink S., Tschope D.* Vascular damage due to oxidative stress: a pathogenetic concept for diabetic macro- and microangiopathy // Structur. Funct. Abnormal. Subclin. Diabet. Angiopath. (Basel). 1992. Vol. 22. P. 23–31.

Adv. geront. 2011. Vol. 24. № 4. P. 645–649

O. G. Ishonina, Z. I. Mikashinovich, E. V. Olempieva, T. D. Kovalenko

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF ANTIOXIDANT STATUS IN WOMEN WITH DIABETES TYPE 2 OF DIFFERENT AGE GROUPS

Rostov State Medical University, 29 per. Nakhichevansky, Rostov-on-Don 344022; e-mail:oks-ishonina@yandex.ru

The purpose of this study was to evaluate the metabolic processes in women with diabetes mellitus type 2 of different age groups. It is established that hyperglycemia in aged women is characterized by the development of pronounced oxidative stress, which is the result of changes in the primary structure of protein molecules due to non enzymatic glycosylation of amino acid residues in the active sites. It is known that observed depletion of reduced glutathione pool is associated with high risk of genotoxicity, because it correlates with activation of mitochondrial, chromatin dysfunction and fragmentation of the DNA. In addition, hydroperoxides of polyunsaturated fatty acids formation leads to necrosis and apoptosis. It can be assumed that the diabetes mellitus type 2 triggers processes of apoptosis, which leads to the activation of aging programs and increase the mortality of patients. Obviously, the change in the concentration of thiol antioxidants, as well as the change in concentration of LPO molecular products may be one of the criteria for evaluation of aging and the efficiency of the treatment of patients.

Key words*: diabetes mellitus type 2, antioxidant status, free radical oxidation, aging*

© А. А. Богачёв, К. Л. Козлов, И. Б. Олексюк, 2011
УДК 616.132.2-085-053.9

Успехи геронтол. 2011. Т. 24. № 4. С. 650–657

А. А. Богачёв[1], К. Л. Козлов[1], И. Б. Олексюк[2]

СРАВНЕНИЕ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ И МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ МНОГОСОСУДИСТОМ ПОРАЖЕНИИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

[1] Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3;
e-mail: bogachev11@gmail.com; [2] Военно-медицинская академия, 194175 Санкт-Петербург, ул. Боткинская, 20;
e-mail: ig_oleksjuk@mail.ru

У лиц пожилого и старческого возраста выше доля многососудистого поражения при наличии ИБС. Какую выбрать первичную стратегию у лиц старших возрастных групп при наличии стабильной стенокардии: проведение реваскуляризации (чрескожного коронарного вмешательства или аортокоронарного шунтирования) вместе с оптимальной медикаментозной терапией или только медикаментозную терапию?

Исследования, в которых проводили сравнение этих двух подходов, показали, что пожилые получают больше пользы от реваскуляризации, чем более молодые пациенты. Не вызывает сомнений, что при многососудистом поражении необходим консилиум нескольких специалистов для выбора оптимального подхода к лечению. Возраст сам по себе не является критерием для выбора стратегии лечения, нужно учитывать множество других факторов: клиническую картину в целом, данные ангиографии, желание пациента, социальные, культурные факторы и ряд других параметров. При этом пациенту должна быть предоставлена полная и объективная информация.

***Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, оптимальная медикаментозная терапия, многососудистое поражение, чрескожные коронарные вмешательства, аортокоронарное шунтирование, пожилые*

Ишемическая болезнь сердца занимает одно из ведущих мест в структуре общей заболеваемости и смертности в России, странах Европы и Северной Америки. С учетом изменения демографической структуры населения, неуклонно растет доля лиц пожилого и старческого возраста, страдающих этих заболеванием. По данным статистики, через 40 лет число пациентов старше 75 лет должно утроиться [11]. Известно, что гериатрические пациенты имеют значительно бóльшую заболеваемость ИБС как острых, так и хронических форм, а также смертность от нее.

ИБС у пожилых имеет определенные особенности. Отмечена достоверно высокая степень корреляции между величиной, выраженностью, протяженностью, а также множественностью атеросклеротических стенозов и возрастом [1]. Среди лиц пожилого и старческого возраста чаще встречается артериальная гипертензия, постинфарктный кардиосклероз [4, 9] и другие сопутствующие заболевания (хроническая болезнь почек, хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, болезни периферических артерий, анемия [6, 31]), что обусловливает высокий операционный риск у этой группы пациентов.

Многососудистое поражение коронарных артерий (multivessel disease) определяется как наличие минимум одного стеноза более 50 % как минимум в двух основных артериях (передней межжелудочковой (ПМЖВ), огибающей, правой коронарной артерии или их крупных ветвях) и/или наличие стеноза более 50 % главного ствола.

По данным регистра EuroHeartSurvey, многососудистое поражение наблюдали у $^{2}/_{3}$ включенных в регистр пациентов. У пациентов пожилого и старческого возраста многососудистое поражение встречается чаще, чем в общей популяции [6, 39]. Согласно данным многоцентрового регистра APPROACH, по сравнению с пациентами моложе 70 лет, доля трехсосудистого поражения и стеноза ствола возрастает у пациентов 70–79 лет и становится еще выше у пациентов старше 80 лет [20].

С учетом высокого операционного риска у пациентов пожилого и старческого возраста, какой метод лечения будет оптимальным при наличии многососудистого поражения? Способна ли консервативная терапия сама по себе предотвратить преждевременную смерть и улучшить качество

жизни пожилым пациентам с комплексным поражением коронарных артерий?

Сравнение коронарного шунтирования и оптимальной медикаментозной терапии при стабильной стенокардии

Через некоторое время после появления коронарного шунтирования (КШ) как метода реваскуляризации при ИБС (КШ в виде наложения венозных анастомозов появилось в 1968 г. [16]) стартовали три крупных рандомизированных клинических исследования, сравнивающих стратегию первичного КШ и первичной оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ) при стабильной стенокардии: CASS (Coronary Artery Surgery Study), VACS (Veterans Affairs Cooperative Study of Coronary Artery Bypass Surgery for stable angina) и ECSS (European Coronary Artery Surgery Study). Эти исследования показали, что реваскуляризация не только гораздо эффективнее медикаментозной терапии в лечении симптомов стенокардии [22], но и что она улучшает выживаемость, особенно у пациентов с многососудистым поражением и сниженной фракцией выброса.

Следует отметить, что в исследования ECSS [15] и CASS [3] не были включены пациенты старше 65 лет, в исследованиях VACS [13] и ECSS было 100 % мужчин. Во всех трех исследованиях серьезные сопутствующие заболевания были критериями исключения.

В 1994 г. был опубликован метаанализ семи крупных рандомизированных исследований, сравнивающих КШ и ОМТ у пациентов со стабильной стенокардией, который включал, в основном, пациентов из перечисленных выше трех крупных исследований. В группе КШ летальность через 5 лет была значительно ниже (10,2 % против 15,8 %, p=0,0001). Более значительное уменьшение риска было у пациентов со стенозом ствола левой коронарной артерии, а также трехсосудистым поражением и двухсосудистым поражением с вовлечением ствола [50].

На основе исследования CASS была проведена работа, показавшая, что выживаемость напрямую коррелирует со степенью поражения коронарных артерий у пациентов со стабильной стенокардией напряжения [14].

Эти исследования устарели, хотя до сих пор являются основой доказательной базы в сравнении КШ и консервативной терапии. Произошли значительные изменения в характере терапии фармпрепаратами: появились ингибиторы АПФ, статины, улучшилась терапия антиагрегантами. Значительные инновации произошли и в хирургическом лечении ИБС: стали применяться операции на открытом сердце, улучшилось анестезиологическое пособие и послеоперационный уход. В этих же исследованиях только 20 % пациентов получали антитромбоцитарную терапию, практически не использовалась передняя грудная артерия (только 10 %), а она является наиболее важным предиктором благоприятного прогноза при КШ [27]. С другой стороны, у большей части пациентов в этих исследованиях поражение коронарных артерий было не очень выраженным. Через 5 лет наблюдения 25 %, через 7 лет — 33 %, через 10 лет — более 40 % пациентов из группы консервативного лечения, в итоге, попали в группу хирургического лечения.

Представляет интерес небольшое бразильское исследование 2001 г. на 53 пациентах (средний возраст 61 год), у которых проведение КШ было невозможным из-за диффузного поражения коронарных артерий. В течение года наблюдения 39,2 % пациентов умерли, а у 37,2 % случился инфаркт миокарда. С высокой летальностью коррелировали сниженная систолическая функция левого желудочка, трехсосудистое поражение коронарных артерий, гемодинамический значимый стеноз ствола левой коронарной артерии, сахарный диабет. Особенно высокая летальность была у пациентов с многососудистым поражением — 51,6 % против 20 % у не имеющих такового [36].

Сравнение чрескожных коронарных вмешательств и оптимальной медикаментозной терапии при стабильной стенокардии

Было проведено несколько рандомизированных исследований, сравнивающих чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) и ОМТ при стабильной стенокардии: ACME (пациенты с однососудистым поражением), ACME-DVD (на небольшом количестве пациентов), RITA-2 (40 % пациентов из 1 018 были с многососудистым поражением, однако не было отдельного анализа этой подгруппы), MASS-1 (пациенты с однососудистым поражением). Во всех этих исследованиях не были использованы стенты, возраст пациентов не превышал 60 лет. В исследовании ACME было показано, что ангиопластика улучшает качество жизни (психоэмоциональное состояние и возможность выполнять физическую нагрузку) в гораздо

большей степени, чем ОМТ [45]. Было показано, что это в большой степени связано с исчезновением одышки и стенокардии [35].

Исследование COURADE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) ставило целью выяснить, как ЧКВ в сочетании с ОМТ (фармакотерапия и модификация образа жизни) влияет на выживаемость и частоту инфарктов миокарда у пациентов со стабильной стенокардией в сравнении с ОМТ самой по себе [7]. С 1999 по 2004 г. в центрах Канады и США было включено в исследование 2 287 пациентов со стабильной стенокардией с подтвержденной ишемией. Около 80 % пациентов имели стенокардию I–II ФК по CCS, у 12 % стенокардия отсутствовала. Больше 30 % пациентов страдали сахарным диабетом, у 38 % в анамнезе был инфаркт миокарда, более 25 % подверглись реваскуляризации ранее (ЧКВ или КШ). $^{2}/_{3}$ пациентов имели многососудистое поражение, пациентов со стенозом ствола в исследование не включали. Критерием исключения также были серьезные сопутствующие заболевания и низкая фракция выброса. Использовали только голометаллические стенты.

Результаты исследования за средний срок наблюдения 4,6 года не выявили достоверной разницы в частоте комбинированной точки, которая включала смерть, инфаркт миокарда, инсульт и госпитализацию по поводу острого коронарного синдрома.

У пациентов, включенных в исследование, была крайне высокая приверженность к лечению, которая не встречается в реальной практике: более 90 % пациентов постоянно принимали статины, около 95 % — аспирин, более 85 % — бета-адреноблокаторы. В регистре CRUSADE, например, бета-адреноблокаторы продолжали принимать 46 % больных, аспирин и β-адреноблокаторы — 36 %, аспирин, β-адреноблокатор и статин — около 20 % больных [28].

За средний срок наблюдения 4,6 года $^{1}/_{3}$ пациентов из группы ОМТ все равно потребовалась реваскуляризация в связи с ухудшением состояния, несмотря на «образцово-показательную» приверженность к лечению.

Больных включали в исследование по результатам ангиографии. Весьма вероятно, что пациентов с тяжелым и сложным поражением коронарных артерий исключали из-за эффекта исследователя [26], косвенным подтверждением чему служит крайне низкая смертность от сердечно-сосудистых причин в обеих группах — 0,4 % в год.

Результаты ЧКВ могли оказаться не оптимальными по причине низкой частой полной реваскуляризации. Несмотря на то, что более 70 % пациентов имели многососудистое поражение, более одного стента было имплантировано только 36 % пациентов.

Средний возраст включенных в исследование пациентов составлял 62 года [7].

Метаанализ A. Shömig и соавт. (2008) на 17 рандомизированных исследованиях (n=7 513) показал, что ЧКВ улучшает выживаемость на 20 % по сравнению с ОМТ (отношение шансов 0,80; 95 % доверительный интервал 0,64–0,99, p=0,263) [41].

В то же время, другие метаанализы не выявили влияния ЧКВ на выживаемость и частоту инфарктов в сравнении с ОМТ [25, 46]. Важно подчеркнуть, что средний возраст пациентов, включенных в эти метаанализы, не превышал 60 лет.

Влияние же ЧКВ на уменьшение частоты приступов стенокардии и улучшение качества жизни не вызывает сомнений [48].

Сравнение обоих методов реваскуляризации с медикаментозной терапией при стабильной стенокардии

Особый интерес представляет рандомизированное исследование TIME (Trial of Invasive versus Medical Therapy in the Elderly), *рисунок*. В это исследование с 1996 по 2000 г. включали только пациентов старше 75 лет (средний возраст 80 лет). Цель исследования — сравнение исходов у пациентов со стабильной стенокардией, рандомизированных либо в группу реваскуляризации, либо в группу ОМТ.

Рандомизированные пациенты имели как минимум II ФК стенокардии и принимали минимум два антиангинальных препарата. Первичная конечная точка — качество жизни через 6 мес, оценивавшееся по опроснику и наличию неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACCE): смерть, нефатальный инфаркт миокарда, госпитализация по поводу острого коронарного синдрома с проведением или без проведения реваскуляризации.

Группа медикаментозной терапии составила 150 человек, 155 — группа инвазивного лечения. В исследование были включены 42 % женщин, около 30 % пациентов имели сахарный диабет, более чем у 75 % была стенокардия III–IV ФК, при-

мерно у 40 % был постинфарктный кардиосклероз, у 10 % — хроническая почечная недостаточность, средняя фракция выброса была выше 50 %. Из исследования были исключены пациенты с острым инфарктом миокарда, с сопутствующей клапанной патологией и тяжелой застойной сердечной недостаточностью.

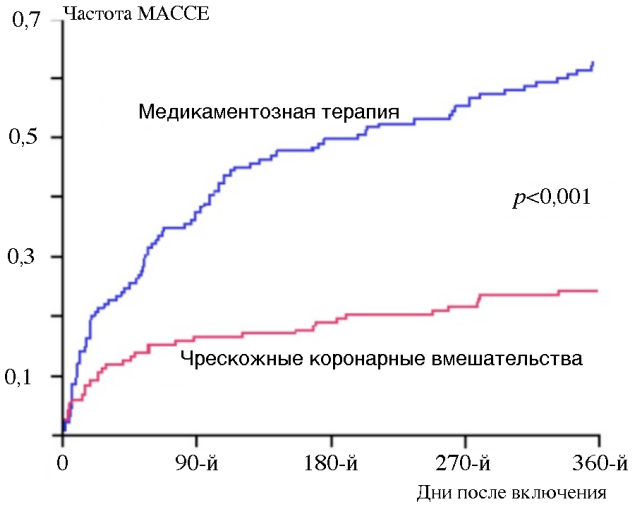
После проведения коронарографии 65 % пациентов из группы инвазивного лечения была проведена реваскуляризация (79 пациентам — ЧКВ, 30 — КШ, 38 — ОМТ). В группе инвазивного лечения у 19 % было двухсосудистое поражение, у 59 % — трехсосудистое, у 13 % — стеноз ствола левой коронарной артерии. В группе ОМТ ангиографию не проводили.

Пациенты в группе ОМТ получали значительно большее количество антиангинальных препаратов. Доля использованных стентов в группе инвазивного лечения составила 86 % (применяли только голометаллические стенты), в группе КШ передняя грудная артерия была использована в 83 % случаев. В группе консервативной терапии использование статинов и ингибиторов АПФ было ограничено.

Качество жизни возросло более значительно в группе реваскуляризации. Через 6 мес МАССЕ были у 49 % в группе ОМТ и у 19 % — в группе инвазивного лечения. В группе инвазивного лечения летальность была чуть выше. Авторы исследования сделали вывод, что пожилым пациентам показана более агрессивная тактика, несмотря на их более высокий операционный риск [34].

Через год наблюдения преимущества в лечении симптомов стенокардии и улучшении качества жизни не было ни в одной группе. Выживаемость в группе инвазивного лечения в сравнении с группой ОМТ через 6 мес составила 91,5 % против 95,9 %, через год — 89,5 % против 93,9 %, через 4,1 года — 70,6 % против 73 % [33]. Такие цифры были связаны с тем, что 46 % пациентам из группы ОМТ потребовалась реваскуляризация в связи с возникновением стенокардии покоя на фоне оптимального лечения.

Реваскуляризация в течение первого года улучшала выживаемость как в группе инвазивного, так и консервативного лечения. В связи с этим, авторы задавали вопрос: зачем же ждать неотложной ситуации, если почти половине гериатрических пациентов в течение года все равно будет показана реваскуляризация [34]? Было показано, что при проведении реваскуляризации абсолютный риск у пациентов пожилого и старческого возраста парадоксальным образом уменьшается в значительно большей степени, чем у более молодых. Отсутствие неблагоприятных событий через 4 года оставалось гораздо выше в группе инвазивного лечения (39 % против 20 %) [33].



Сравнение исходов у пациентов со стабильной стенокардией.

Результаты исследования TIME (по M. Pfisterer et al. J.A.M.A., 2003) [34]

Факторами, независимо повышавшими летальность, были предшествующая сердечная недостаточность, фракция выброса менее 45 %, наличие двух и более сопутствующих заболеваний, а также отсутствие проведенной реваскуляризации в течение первого года.

Преимуществом исследования TIME является соответствие реальной клинической практике, так как пациентов включали в исследование не по ангиографическим находкам, а по клиническим данным.

В исследовании 1997 г. ACIP (Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot) на 588 пациентах сравнивали консервативную стратегию со стратегией реваскуляризации (КШ и ЧКВ). Через два года после рандомизации общая летальность, комбинированная конечная точка, включавшая смерть и инфаркт миокарда (ИМ), а также комбинированная точка, включавшая смерть, ИМ и повторную госпитализацию в связи с обострением сердечно-сосудистых заболеваний, были значительно ниже в группе реваскуляризации. Положительное влияние реваскуляризации было особенно выражено у пациентов с проксимальным поражением ПМЖВ и трехсосудистым поражением [12].

В крупном метаанализе 2009 г. [24] были сопоставлены результаты 28 рандомизированных исследований за 30 лет (1977–2007), в которых

сравнивали реваскуляризацию с ОМТ, в том числе были включены пациенты с перенесенным инфарктом, с хроническими окклюзиями, однако стратификации пациентов по подгруппам не было. Почти во всех включенных исследованиях, кроме MASS-2, использовались венозные шунты. В целом, было показано, что реваскуляризация у пациентов со стабильной стенокардией улучшает выживаемость (отношение шансов 0,74; 95 % доверительный интервал 0,63–0,88). Следует отметить, что почти во всех исследованиях принимали участие относительно молодые пациенты, кроме уже упоминавшегося исследования TIME [24].

В регистре 2006 г. P. K. Smith и соавт., включившем 18 481 пациента (средний возраст пациентов около 60 лет) с ангиографически доказанной ИБС, сравнивали стратегии реваскуляризации и ОМТ. Наблюдение продолжалось 14 лет, и были охвачены разные эры развития всех трех подходов к лечению (ЧКВ, КШ и ОМТ). Группы подвергали сравнению в зависимости от распространенности и тяжести поражения коронарных артерий. Выбранная стратегия реваскуляризации прибавляла 8,1; 10,2 и 23,6 дополнительных месяцев жизни к 15 годам жизни для пациентов с ИБС легкой выраженности (в основном, однососудистое поражение), средней выраженности (в основном, двухсосудистое поражение) и тяжелой ИБС (в основном, трехсосудистое поражение), соответственно [44].

Регистр APPROACH (Alberta Provincial Project for Outcomes Assessment in Coronary Heart Disease), проведенный в Канаде, включил более 6 тыс. пациентов старше 70 лет с 1995 по 1999 г.

Четырехгодичная летальность у пациентов 70–79 лет, подвергнутых ЧКВ и КШ, составила около 13 % в сравнении с 21 % в группе ОМТ. Среди пациентов старше 80 лет выживаемость в группе ОМТ была особенно низкой — 60,3 % в сравнении с 79,1 % для пациентов 70–79 лет и 90,5 % — для пациентов моложе 70 лет [20].

Подходы к выбору оптимальной стратегии лечения у пациентов старших возрастных групп при стабильной стенокардии

Реваскуляризация оправдана, когда потенциальная польза от нее, то есть выживаемость или улучшение здоровья — купирование симптомов, толерантность к физической нагрузке и/или качество жизни, превышает возможные отрицательные последствия.

Для оценки операционного риска было создано несколько шкал. Ряд из них оценивает операционный риск только для КШ (Parsonnet score и STS (The Society of Thoracic Surgeons) score и ACEF [21]), некоторые — только для ЧКВ (The National Cardiovascular Database Registry (NCDR CathPCI risk score) [32]).

Перечисленные шкалы, однако, не позволяют сделать окончательного вывода при выборе той или иной стратегии лечения. Кроме того, изначально они не были ориентированы на пациентов старших возрастных групп, поэтому необходима адаптация имеющихся шкал к когорте пациентов пожилого и старческого возраста.

Есть данные, что такая шкала, как EUROSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation), изначально используемая только для оценки хирургического риска (ранней и поздней летальности), у пациентов старших возрастных групп является независимым предиктором ранней и отсроченной летальности, вне зависимости от способа реваскуляризации [37, 38].

У гериатрических пациентов важнейшее влияние на исход оказывает степень общей ослабленности (frailty) [17], для оценки которой сложно создать стандартизированный опросник [10]. Для оценки этого показателя, в том числе, предложено использовать силу сжатия кисти или скорость ходьбы [2]. Вероятнее всего, степень общей ослабленности в большей мере оказывает влияние на исходы КШ, чем ЧКВ.

Важно также понимать, что никакие шкалы не могут точно предсказать риск у конкретного пациента [48].

Вообще, возраст сам по себе не является критерием для выбора того или иного метода лечения и необходим куда более сложный подход, составление индивидуального профиля «риск/польза», учет множества разных факторов. Четкие стандарты по принятию решения у пожилых пациентов не разработаны [29, 37]. Данные, полученные на более молодых пациентах, по принципам доказательной медицины не могут быть адекватно экстраполированы на более пожилых. Поэтому крайне необходимо проведение крупных рандомизированных исследований на пациентах с ИБС старших возрастных групп для получения достоверных данных в помощь выбора верной стратегии у этих пациентов высокого риска.

Необходимо понимать, что, с точки зрения пожилого пациента, выживаемость сама по себе — не всегда самый главный критерий успешности

того или иного метода лечения при ИБС [11, 43]. Гораздо более важным для пациента часто является качество жизни. Так, пациенты зачастую отказываются от КШ, так как их пугает перспектива испытывать боль в раннем послеоперационном периоде и длительный срок реабилитации [5].

Не вызывает сомнений, что при многососудистом поражении с целью всесторонней оценки ситуации и исключения предвзятости необходимо заключение команды экспертов: кардиолога, специалиста по рентгеноэндоваскулярным вмешательствам и врача-кардиохирурга. В некоторых случаях оправдано включать в консилиум анестезиолога, геронтолога, эндокринолога и других специалистов [19, 48, 49].

Пациент обязан получить полную и достоверную, объективную и непредвзятую, основанную на данных доказательной медицины информацию о своем состоянии, изложенную в понятной, доступной для него форме [48]. При этом должны быть изложены риски и потенциальные преимущества в ближайшем и отдаленном периодах консервативной терапии и методов реваскуляризации, информация об ожидаемой выживаемости, эффективности лечения стенокардии, качестве жизни, вероятности необходимости повторного вмешательства. Информация для пациента также обязательно должна включать рассказ о потенциальных неврологических осложнениях [18], а также о риске тромботических осложнений, кровотечений, технических особенностях КШ и выборе стента в случае ЧКВ [47].

После проведения ангиографии у пациента должно быть несколько дней для принятия решения, возможность обсудить ситуацию с родственниками [48]. На выбор той или иной стратегии лечения также должны оказать влияние социальные и психические особенности пациента, перспективы реабилитации в раннем и отсроченном послеоперационном периоде [29], а также опыт и результаты конкретных лечебных учреждений в проведении той или иной процедуры.

Выводы

Основные цели лечения хронической ИБС следующие: улучшение качества жизни (отсутствие стенокардии, высокая толерантность к физической нагрузке), уменьшение летальности, сердечно-сосудистой заболеваемости (особенно инфаркта миокарда), выраженности связанных с ИБС состояний (депрессия, тревожность) [8]. И какой бы ни был избран метод лечения, ориентироваться нужно именно на эти цели [40].

Общеизвестно, что для пациентов со стенокардией без признаков ишемии миокарда (или с небольшой ишемией) нет существенного изменения прогноза при реваскуляризации, в то время как у пациентов со значительной массой ишемизированного (и жизнеспособного) миокарда даже при отсутствии симптомов, без сомнения, улучшается прогноз в отношении выживаемости [12, 23, 42]. С учетом данных многих исследований и регистров, необходимость реваскуляризации при трехсосудистом поражении коронарных артерий, двухсосудистом поражении с вовлечением проксимального отдела ПМЖВ и стенозе ствола левой коронарной артерии не вызывает сомнений в большинстве ситуаций [30].

При этом у пациентов пожилого и старческого возраста наблюдают лучшие результаты и выживаемость от проведения реваскуляризации, чем у более молодых. В национальных немецких рекомендациях (декабрь 2010 г.) по лечению ИБС даны следующие рекомендации по поводу пациентов старше 75 лет со стенокардией: при наличии сохраняющихся симптомов на фоне лечения показано (настойчиво рекомендуется) проведение реваскуляризации. В сравнении с ОМТ, ЧКВ и КШ приводят к выраженному уменьшению симптомов стенокардии, не влияя на повышение летальности, и должны быть рекомендованы пациентам старше 75 лет с сохраняющейся на фоне медикаментозной терапии стенокардией [8].

Однако это не означает, что от ОМТ нужно отказываться в случае выбора стратегии реваскуляризации. Фармакотерапия и модификация образа жизни — это основы в лечении ИБС, их влияние на выживаемость и качество жизни не вызывает сомнений. Отказ от табакокурения, диета с низким содержанием холестерина, физическая активность, снижение массы тела, поддержание нормогликемии и целевых уровней артериального давления, равно как и регулярный прием аспирина (или Клопидогреля), статинов и бета-адреноблокаторов показаны всем пациентам с ИБС вне зависимости от того, проведена реваскуляризация или нет [48].

Литература

1. *Козлов К. Л.* Ангиография и интервенционная пластика венечных артерий у больных пожилого и старческого возраста. СПб: Науч.-практич. центр интервенц. радиологии Северо-Западного региона России МЗ РФ, 2000.

2. *Afilalo J., Eisenberg M. J., Morin J.-F. et al.* Gait speed as an incremental predictor of mortality and major morbidity in elderly

patients undergoing cardiac surgery // J. Amer. College Cardiol. 2010. Vol. 56. № 20. P. 1668–1676.

3. *Alderman E. L., Bourassa M. G., Cohen L. S. et al.* Ten-year follow-up of survival and myocardial infarction in the randomized Coronary Artery Surgery Study // Circulation. 1990. Vol. 82. № 5. P. 1629–1646.

4. *Alla H. R.* Diagnosis and management of myocardial ischemia (angina) in the elderly patient // Amer. J. Geriat. Cardiol. 2001. Vol. 10. № 6. P. 337–344.

5. *Baker B. Y. J.* Multi-vessel heart disease: The «best» treatment may not be what you think // DukeMed Magazine. 2008. Vol. 8. № 2. P. 48–51.

6. *Batchelor W. B., Anstrom K. J., Muhlbaier L. H. et al.* Contemporary outcome trends in the elderly undergoing percutaneous coronary interventions: results in 7,472 octogenarians. National Cardiovascular Network Collaboration // J. Amer. College Cardiol. 2000. Vol. 36. № 3. P. 723–730.

7. *Boden W. E., O'Rourke R. A., Teo K. K. et al.* Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease // New Engl. J. Med. 2007. Vol. 356. № 15. P. 1503–1516.

8. *BÄK.* Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK. Köln: Deutscher Ärzteverlag, 2010.

9. *Chikamori T.* Management of ischemic heart disease in the elderly // Nippon Ronen Igakkai zasshi. Jap. J. Geriat. 2009. Vol. 46. № 5. P. 391–394.

10. *Cleveland J. C.* Frailty, aging, and cardiac surgery outcomes the stopwatch tells the story // J. Amer. College Cardiol. 2010. Vol. 56. № 20. P. 1677–1678.

11. *Dacey L. J., Likosky D. S., Ryan T. J. et al.* Long-term survival after surgery versus percutaneous intervention in octogenarians with multivessel coronary disease // Ann. thoracic surg. 2007. Vol. 84. № 6. P. 1904–1911.

12. *Davies R. F., Goldberg A. D., Forman S. et al.* Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) Study Two-Year Follow-up: Outcomes of Patients Randomized to Initial Strategies of Medical Therapy Versus Revascularization // Circulation. 1997. Vol. 95. № 8. P. 2037–2043.

13. *Desk R., Williams L., Health K.* Eighteen-year follow-up in the Veterans Affairs Cooperative Study of Coronary Artery Bypass Surgery for stable angina. The VA Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group // Circulation. 1992. Vol. 86. № 1. P. 121–130.

14. *Emond M., Mock M. B., Davis K. B. et al.* Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry // Circulation. 1994. Vol. 90. № 6. P. 2645–2657.

15. *European Coronary Surgery Study Group.* Long-term results of prospective randomised study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. European Coronary Surgery Study Group // Lancet. 1982. Vol. 2. № 8309. P. 1173–1180.

16. *Favaloro R. G.* Saphenous vein autograft replacement of severe segmental coronary artery occlusion: operative technique // Ann. thoracic surg. 1968. Vol. 5. № 4. P. 334–339.

17. *From A. M., Badarin F. J. A., Cha S. S. et al.* PCI with drug-eluting stents versus coronary artery bypass surgery for multivessel coronary artery disease : a meta-analysis of data from the ARTS II , CARDia , ERACI III , and SYNTAX studies and systematic review of observational data // Eurointervention. 2010. № 6. P. 269–276.

18. *Fried L. P., Tangen C. M., Walston J. et al.* Frailty in older adults: evidence for a phenotype // J. Geront. (Series A, Biological sciences and medical sciences). 2001. Vol. 56. № 3. P. M146–M156.

19. *Gersh B. J., Frye R. L.* Methods of coronary revascularization — things may not be as they seem // New Engl. J. Med. 2005. Vol. 352. № 21. P. 2235–2237.

20. *Graham M. M.* Survival After Coronary Revascularization in the Elderly // Circulation. 2002. Vol. 105. № 20. P. 2378–2384.

21. *Granton J., Cheng D.* Risk stratification models for cardiac surgery // Seminars cardiothoracic vasc. anesthesia. 2008. Vol. 12. № 3. P. 167–174.

22. *Group E.C.S.S.* Coronary-artery bypass surgery in stable angina pectoris: Survival at two years. European Coronary Surgery Study Group // Lancet. 1979. Vol. 1. № 8122. P. 889–893.

23. *Hachamovitch R., Hayes S. W., Friedman J. D. et al.* Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography // Circulation. 2003. Vol. 107. № 23. P. 2900–2907.

24. *Jeremias A., Kaul S., Rosengart T. K. et al.* The impact of revascularization on mortality in patients with nonacute coronary artery disease // Amer. J. Med. 2009. Vol. 122. № 2. P. 152–161.

25. *Katritsis D. G., Ioannidis J. P.* Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in nonacute coronary artery disease: a meta-analysis // Circulation. 2005. Vol. 111. № 22. P. 2906–2912.

26. *Kereiakes D. J., Teirstein P. S., Sarembock I. J. et al.* The truth and consequences of the COURAGE trial // J. Amer. College Cardiol. 2007. Vol. 50. № 16. P. 1598–1603.

27. *Loop F. D., Lytle B. W., Cosgrove D. M. et al.* Influence of the internal-mammary-artery graft on 10-year survival and other cardiac events // New Engl. J. Med. 1986. Vol. 314. № 1. P. 1–6.

28. *Mehta R., Roe M. T., Chen A. Y.* Changing practice for non ST-segment elevation acute coronary syndromes: trends from the CRUSADE Quality improvement initiative (abstr) // Circulation. 2005. Vol. 112:II. P. 793.

29. *Natarajan A., Samadian S., Clark S.* Coronary artery bypass surgery in elderly people // Postgrad. med. J. 2007. Vol. 83. № 977. P. 154–158.

30. *Patel M. R., Dehmer G. J., Hirshfeld J. W. et al.* ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC 2009 Appropriateness Criteria for Coronary Revascularization // Circulation. 2009. Vol. 119. № 9. P. 1330–1352.

31. *Penninx B. W. J. H., Pahor M., Cesari M. et al.* Anemia is associated with disability and decreased physical performance and muscle strength in the elderly // J. Amer. Geriat. Soc. 2004. Vol. 52. № 5. P. 719–724.

32. *Peterson E. D., Dai D., DeLong E. R. et al.* Contemporary mortality risk prediction for percutaneous coronary intervention: results from 588,398 procedures in the National Cardiovascular Data Registry // J. Amer. College Cardiol. 2010. Vol. 55. № 18. P. 1923–1932.

33. *Pfisterer M.* Long-term outcome in elderly patients with chronic angina managed invasively versus by optimized medical therapy: four-year follow-up of the randomized Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients (TIME) // Circulation. 2004. Vol. 110. № 10. P. 1213–1218.

34. *Pfisterer M., Buser P., Osswald S. et al.* Outcome of elderly patients with chronic symptomatic coronary artery disease with an invasive vs optimized medical treatment strategy: one-year results of the randomized TIME trial // J.A.M.A. 2003. Vol. 289. № 9. P. 1117–1123.

35. *Pocock S. J., Henderson R. A., Clayton T. et al.* Quality of life after coronary angioplasty or continued medical treatment for angina: three-year follow-up in the RITA-2 trial. Randomized Intervention Treatment of Angina // J. Amer. College Cardiol. 2000. Vol. 35. № 4. P. 907–914.

36. *Rocha A. S. C., Dassa N. P. R., Pittella F. J. M. et al.* High mortality associated with precluded coronary artery bypass surgery caused by severe distal coronary artery disease // Circulation. 2005. Vol. 112. № 9 (Suppl.). P. I328–I331.

37. *Rodés-Cabau J., Deblois J., Bertrand O. F. et al.* Non-randomized comparison of coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for the treatment of unprotected left main coronary artery disease in octogenarians // Circulation. 2008. Vol. 118. № 23. P. 2374–2381.

38. *Romagnoli E., Burzotta F., Trani C. et al.* EuroSCORE as predictor of in-hospital mortality after percutaneous coronary intervention // Heart (British Cardiac Society). 2009. Vol. 95. № 1. P. 43–48.

39. *Rosengren A., Wallentin L., Gitt A. K. et al.* Sex, age, and clinical presentation of acute coronary syndromes // Europ. heart J. 2004. Vol. 25. № 8. P. 663–670.

40. *Russ M., Werdan K., Cremer J. et al.* Different treatment options in chronic coronary artery disease: when is it the time for medical treatment, percutaneous coronary intervention or aortocoronary bypass surgery? // Dtsch. Ärzteblatt int. 2009. Vol. 106. № 15. P. 253–261.

41. *Schömig A., Mehilli J., Waha A. de et al.* A meta-analysis of 17 randomized trials of a percutaneous coronary intervention-based strategy in patients with stable coronary artery disease // J. Amer. College Cardiol. 2008. Vol. 52. № 11. P. 894–904.

42. *Shaw L. J., Berman D. S., Maron D. J. et al.* Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy // Circulation. 2008. Vol. 117. № 10. P. 1283–1291.

43. *Singh M., Alexander K., Roger V. L. et al.* Frailty and its potential relevance to cardiovascular care // Mayo Clin. Proc. 2008. Vol. 83. № 10. P. 1146–1153.

44. *Smith P. K., Califf R. M., Tuttle R. H. et al.* Selection of surgical or percutaneous coronary intervention provides differential longevity benefit // Ann. thoracic surg. 2006. Vol. 82. № 4. P. 1420–1429.

45. *Strauss W. E., Fortin T., Hartigan P. et al.* A Comparison of Quality of Life Scores in Patients With Angina Pectoris After Angioplasty Compared With After Medical Therapy : Outcomes of a Randomized Clinical Trial // Circulation. 1995. Vol. 92. № 7. P. 1710–1719.

46. *Trikalinos T. A., Alsheikh-Ali A. A., Tatsioni A. et al.* Percutaneous coronary interventions for non-acute coronary artery disease: a quantitative 20-year synopsis and a network meta-analysis // Lancet. 2009. Vol. 373. № 9667. P. 911–918.

47. *Wang T. Y., Gutierrez A., Peterson E. D.* Percutaneous coronary intervention in the elderly // Nature rev. Cardiology. 2011. Vol. 8. № 2. P. 79–90.

48. *Wijns W., Kolh P., Danchin N. et al.* Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // Europ. heart J. 2010.

49. *Wong S. H., Wan S., Underwood M. J.* Myocardial revascularization: surgery or stenting? // Asian cardiovasc. & thoracic ann. 2007. Vol. 15. № 3. P. 264–269.

50. *Yusuf S., Zucker D., Peduzzi P. et al.* Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration // Lancet. 1994. Vol. 344. № 8922. P. 563–570.

Adv. geront. 2011. Vol. 24. № 4. P. 650–657

A. A. Bogachev[1], K. L. Kozlov[1], I. B. Oleksyuk[2]

CORONARY REVASCULARIZATION VERSUS OPTIMAL MEDICAL THERAPY IN ELDERLY PATIENTS WITH STABLE MULTIVESSEL DISEASE

[1] Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, NWB of RAMS, 3 Dinamo pr., St. Petersburg 197110; e-mail: bogachev11@gmail.com; [2] Military Medical Academy, 20 ul. Botkinskaya, St.Petersburg 194175; e-mail: ig_oleksjuk@mail.ru

Multivessel coronary disease is more common in elderly. What to choose as a primary strategy in elderly patients with stable angina: revascularization (percutaneous coronary intervention or aorto-coronary bypass surgery) with intensive pharmacologic therapy and lifestyle intervention (optimal medical therapy) or optimal medical therapy alone?

Clinical trials comparing these two approaches have shown that elderly benefit more from revascularization than younger patients. There is no doubt that multivessel disease requires a heart-team to select the optimal management. Age by itself is not a criterion to select the treatment strategies. One need to consider many other factors: medical findings, angiography, the patient's desire, social, cultural factors and other parameters. Patients should be given full and objective information.

***Key words**: ischemic heart disease, optimal medical therapy, multivessel disease, percutaneous coronary intervention, coronary artery bypass surgery, the elderly*

© Г. А. Рыжак, Ж. А. Желтышева, 2011
УДК 616.12-008.318-055.2-053.9

Успехи геронтол. 2011. Т. 24. № 4. С. 658–662

Г. А. Рыжак, Ж. А. Желтышева

ВКЛАД МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В ГЕНЕЗ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА У ПОЖИЛЫХ ЖЕНЩИН

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

В статье приведены данные исследования, посвященного изучению влияния метаболического синдрома на нарушения ритма сердца у женщин пожилого возраста. Анализ полученных данных показал, что суправентрикулярные нарушения ритма выявляются почти у всех женщин пожилого возраста, желудочковые аритмии — несколько реже. Доля прогностически неблагоприятных нарушений ритма невелика, но они взаимосвязаны с метаболическим изменениями, и у пациенток с метаболическим синдромом чаще развиваются опасные желудочковые аритмии и фибрилляция предсердий.

Ключевые слова: метаболический синдром, аритмии, пожилой возраст

Демографические тенденции последнего времени характеризуются увеличением продолжительности жизни, что привело к росту доли людей пожилого возраста, при этом в популяции пожилых людей преобладают женщины [12, 14]. Проблема метаболического синдрома по-прежнему привлекает пристальное внимание исследователей, несмотря на большое количество уже состоявшихся исследований, посвященных этому симптомокомплексу [8, 13, 17].

В настоящее время нет единого мнения о том, является ли метаболический синдром самостоятельно фактором риска развития фибрилляции предсердий или большая частота пароксизмов фибрилляции предсердий обусловлена вкладом отдельных компонентов метаболического синдрома [11]. В ряде исследований отмечено, что существует взаимосвязь метаболического синдрома и нарушений ритма сердца [3, 6, 15]. Так, по результатам обследования 592 пациентов без явных структурных изменений сердца было установлено, что метаболический синдром является значимым фактором риска развития пароксизмальной формы мерцания-трепетания предсердий независимо от величины левого предсердия [16]. Также есть указания на увеличение риска внезапной сердечной смерти, обусловленного желудочковыми аритмиями у пациентов с метаболическим синдромом [4, 5]. Отмечено, что наличие метаболического синдрома приводит к нарушению баланса симпатических и парасимпатических влияний на сердце, что, в совокупности с изменением геометрии левого желудочка, способствует электрической нестабильности миокарда [2].

Изучение метаболического синдрома в популяции женщин пожилого возраста является важным направлением, однако в большинстве исследований, посвященных изучению его влияния на нарушения ритма сердца, ситуация у пациентов пожилого возраста, и в частности женщин, мало освещена. В связи с этим, целью настоящей работы явилось изучение влияния метаболического синдрома на нарушения ритма сердца и проводимости у женщин пожилого возраста.

Материалы и методы

Объектом исследования стали 99 женщин 60–75 лет (средний возраст 69±4,3 года), находящихся на лечении в отделениях кардиологического и терапевтического профиля Госпиталя для ветеранов войн. У всех пациенток имели место артериальная гипертензия (АГ) и ИБС. В основную группу включены 70 женщин с метаболическим синдромом, который диагностировали согласно рекомендациям Национальной образовательной программы США (АТР III, 2001 [7], 2004), в контрольную — 29 женщин без метаболического синдрома.

Критерии исключения были следующие: патология эндокринной системы (кроме сахарного диабета 2-го типа), стенокардия напряжения IV ФК, инфаркт миокарда (Q-форма), сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, гемодинамически значимые пороки сердца, а также хронические заболевания внутренних органов в стадии обострения и/или сопровождающиеся их дисфункцией.

Всем пациенткам проводили антропометрическое обследование, а также лабораторное исследо-

вание, включавшее измерение общего холестерина, липидных фракций, уровня глюкозы.

Суточное мониторирование ЭКГ проводили с помощью системы Zymed фирмы «Philips» (США) с регистрирующим устройством DigiTrak-Plus 1800. Оценивали основной ритм, динамику ЧСС в течение суток, нарушения проводимости, суправентрикулярную эктопическую активность, желудочковую эктопическую активность с определением градации по B. Lown и M. Wolf [9].

Статистический анализ результатов проводили на ЭВМ типа IBM-PC с использованием пакета прикладных программ STATISTICA for Windows, версия 6.0. Данные представлены в виде $M \pm m$. Оценку статистической значимости различий выборок проводили с использованием U-критерия Манна–Уитни. Взаимосвязи разных переменных выявляли с помощью коэффициента корреляции Спирмена, различия считали достоверными при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ показателей метаболического синдрома свидетельствует, что в основной группе большинство показателей были достоверно выше, чем в группе без метаболического синдрома (*табл. 1*).

По данным суточного мониторирования ЭКГ, у большинства пациенток (в 95 случаях) регистрировали синусовый ритм — у 66 пациенток (94,3 %) основной группы и всех пациенток контрольной группы; в 4 случаях (5,7 %) в основной группе регистрировали постоянную форму фибрилляции предсердий. Пароксизмы фибрилляции предсердий были зарегистрированы у 15 пациенток (21,4 %) основной и 4 пациенток (13,8 %) контрольной групп. Наличие пароксизмов фибрилляции предсердий было взаимосвязано с показателями ожирения: индексом массы тела (r=0,364, p=0,03) и окружностью талии (r=0,389, p=0,02). Отмечена прямая зависимость постоянной формы фибрилляции-трепетания предсердий с тяжестью ИБС (r=0,330, p=0,005) и длительностью АГ (r=0,264, p=0,03).

Обращает на себя внимание максимальная ЧСС за сутки, которая была достоверно выше в группе с метаболическим синдромом ($p<0,05$), минимальная и средняя ЧСС за сутки значимо не различались.

В обеих группах большинство пациенток не имели нарушений внутрижелудочкового проведения — 61 больная (87,1 %) основной группы и 25 (86,2 %) — контрольной. В основной группе преобладали пациентки с нарушением проведения по левой ножке предсердно-желудочкового пучка — таких пациенток было 7 (10 %), и у 2 пациенток (2,9 %) выявлены нарушения проведения по правой ножке предсердно-желудочкового пучка. В контрольной группе нарушения проведения по ножкам предсердно-желудочкового пучка выявляли с равной частотой — у 2 пациенток (6,9 %) каждое.

Нарушение проведения в виде синоатриальной блокады II степени 2-го типа было зарегистрировано у 2 пациенток с синусовым ритмом: одна — из основной группы (3,1 %), вторая — из контрольной (3,4 %). В основной группе не имели нарушений атриовентрикулярного (АВ) проведения 56 пациенток (84,8,7 %), в контрольной — 26 (89,7 %). В ходе суточного мониторирования ЭКГ в основной группе у 4 пациенток с синусовым ритмом (6,1 %) регистрировали АВ блокаду II степени 1-го типа (АВ блокада II степени с периодикой Самойлова–Венкебаха) и у 6 пациенток (9,1 %) — АВ блокаду II степени 2-го типа. В контрольной группе была зарегистрирована только АВ блокада II степени 1-го типа — у 3 пациенток (10,3 %). Полная АВ блокада не была выявлена ни у кого из обследованных.

Большинство пациенток имели нарушения ритма. Доля пациенток без суправентрикулярной эктопической активности в группе с метаболическим синдромом была меньше, чем в контрольной группе — 2 (3,0 %) и 3 (10,3 %), соответственно. Частота выявляемости частых одиночных, парных

Таблица 1

Показатели метаболического синдрома

Показатель	Основная группа, n=70	Контрольная группа, n=29
АГ II стадии, чел. (%)	32 (45,7 %)	19 (65,5 %)
АГ III стадии, чел. (%)	38 (54,3 %)	10 (34,5 %)
Индекс массы тела, кг/м^2	32,1±4,8**	28,5±3,3
Окружность талии, см	100,4±9,2**	89,5±7,9
Общий холестерин, ммоль/л	6,7±1,6*	5,6±1,2
Триглицериды, ммоль/л	2,8±1,3**	1,5±0,5
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,4±0,5	1,4±0,3
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,9±1,7*	3,9±0,9
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,4±1,0	5,0±0,6

*p <0,05; **p<0,001

Таблица 2

Частота встречаемости суправентрикулярных нарушений ритма сердца по данным суточного мониторирования ЭКГ

Характер нарушений ритма	Основная группа, *n*=66		Контрольная группа, *n*=29	
	абс. число	%	абс. число	%
Отсутствие экстрасистол	2	3,0	3	10,3
Редкая одиночная экстрасистолия	26	39,4	10	34,5
Частая одиночная экстрасистолия	42	63,6	16	55,2
Парная экстрасистолия	52	78,8	18	62,1
Неустойчивые пароксизмы суправентрикулярной тахикардии	47	71,2	17	58,6
Устойчивые пароксизмы суправентрикулярной тахикардии	5	7,6	–	–

суправентрикулярных экстрасистол и неустойчивых пароксизмов суправентрикулярной тахикардии у пациенток с метаболическим синдромом была выше. Устойчивые пароксизмы суправентрикулярной тахикардии зарегистрированы только у пациенток с метаболическим синдромом (*табл. 2*). Наиболее распространенным было сочетание частых одиночных и парных экстрасистол с неустойчивыми пароксизмами суправентрикулярной тахикардии, которое было отмечено примерно у $^1/_3$ пациенток.

Была выявлена взаимосвязь пароксизмов суправентрикулярной тахикардии с величиной отношения окружности талии к окружности бедер (r=0,266, ρ=0,03), с окружностью талии (r=0,441, ρ=0,03), с наличием сахарного диабета 2-го типа (r=0,344, ρ=0,004), с уровнем триглицеридов (r=0,260, ρ=0,04), с уровнем ЛПНП (r=0,351, ρ=0,005) и с возрастом (r=0,326, ρ=0,006).

Доля пациенток без желудочковой эктопической активности была сопоставимой в обеих группах — 14 пациенток (20,0 %) основной группы и 7 пациенток (24,1 %) контрольной.

Количество пациенток с одиночными полиморфными и парными желудочковыми экстрасистолами в основной группе было достоверно больше по сравнению с контрольной. Одиночную мономорфную желудочковую экстрасистолию достоверно чаще регистрировали у пациенток без метаболического синдрома. Пароксизмы желудочковой тахикардии были зарегистрированы только у женщин с метаболическим синдромом (*табл. 3*).

В основной группе в наибольшем количестве случаев по данным суточного мониторирования ЭКГ выявлялась изолированная одиночная полиморфная желудочковая экстрасистолия, которая была зарегистрирована у 29 пациенток (41,4 %). Реже, в 17 случаях (24,3 %), регистрировали изолированную мономорфную желудочковую экстрасистолию. У 4 пациенток (5,7 %) имело место сочетание одиночной полиморфной и парной желудочковой экстрасистолии. С равной частотой встречалось сочетание одиночной полиморфной и парной желудочковой экстрасистолии, а также одиночной полиморфной, парной экстрасистолии и пароксизмов желудочковой тахикардии — по 2 случая (по 2,9 %). У 1 пациентки (1,4 %) было выявлено сочетание одиночных мономорфных желудочковых экстрасистол и пароксизмов желудочковой тахикардии. Комбинация одиночной полиморфной желудочковой экстрасистолии и парок-

Таблица 3

Частота выявления желудочковых нарушений ритма сердца по данным суточного мониторирования ЭКГ

Характер нарушений ритма	Основная группа, *n*=70		Контрольная группа, *n*=29	
	абс. число	%	абс. число	%
Отсутствие экстрасистол	14	20,0	7	24,1
Одиночная мономорфная экстрасистолия	20*	28,6	15	51,7
Одиночная полиморфная экстрасистолия	35*	50,0	7	24,1
Парная экстрасистолия	8*	11,4	2	6,9
Неустойчивые пароксизмы желудочковой тахикардии	4	5,7	–	–

*p<0,05

сизмов желудочковой тахикардии была отмечена также у 1 пациентки (1,4 %).

В контрольной группе для большинства пациенток была характерна одиночная мономорфная желудочковая экстрасистолия — 14 пациенток (48,3 %). В 6 случаях (20,7 %) зарегистрирована одиночная полиморфная желудочковая экстрасистолия. Сочетание одиночных мономорфных и парных желудочковых экстрасистол, как и сочетание одиночных полиморфных и парных желудочковых экстрасистол, было выявлено в 1 случае (по 3,4 %).

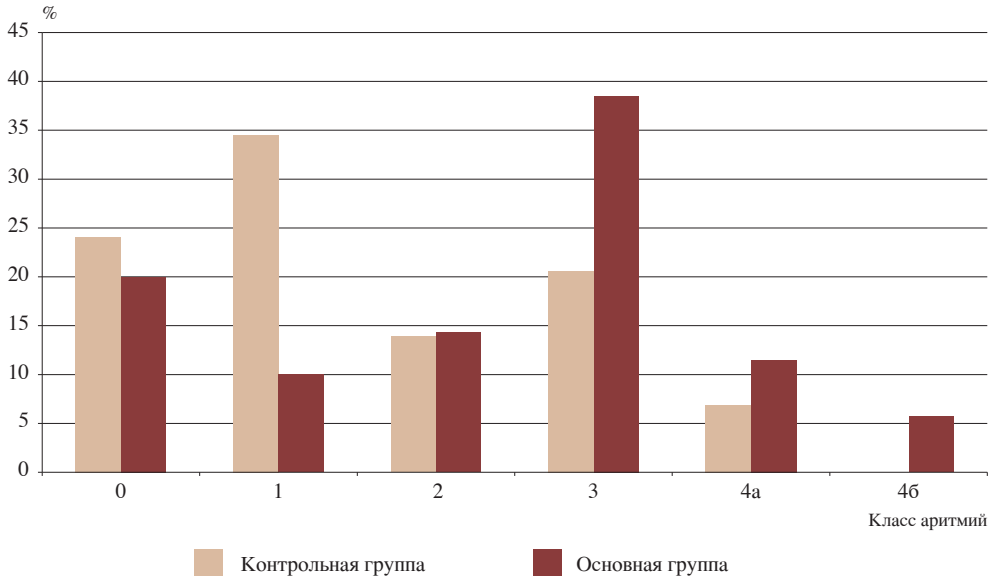
Среди пациенток основной группы с метаболическим синдромом, у которых была выявлена желудочковая эктопическая активность, $^{2}/_{3}$ имели нарушения ритма высоких градаций по B. Lown, M. Wolf [9], в контрольной группе такие нарушения ритма имели место примерно у $^{1}/_{3}$ пациенток (*рисунок*).

Была выявлена прямая зависимость наличия одиночных мономорфных желудочковых экстрасистол с величиной отношения окружности талии к окружности бедер (r=0,324, p=0,04) и возрастом (r=0,322, p=0,04). Наличие одиночных полиморфных желудочковых экстрасистол было взаимосвязано с индексом массы тела (r=0,266, p=0,008), с величиной окружности талии (r=0,315, p=0,001). Была отмечена взаимосвязь парной желудочковой экстрасистолии с индексом массы тела (r=0,275, p=0,006), с величиной окружности талии (r=0,347, p=0,01), с уровнем общего холестерина (r=0,376, p=0,04), с гипергликемией натощак (r=0,329, p=0,02).

Таким образом, у большей части обследованных нами пациенток были зарегистрированы нарушения ритма сердца и проводимости, при этом значимые нарушения проведения с формированием длительных пауз не выявлены.

Суправентрикулярная эктопическая активность выявлена у подавляющего большинства женщин пожилого возраста, в то время как почти у $^{1}/_{4}$ пациенток не было признаков желудочковой эктопической активности. Все суправентрикулярные аритмии, а также пароксизмальную форму мерцания-трепетания предсердий, чаще регистрировали у пациенток с метаболическим синдромом. Только у женщин с метаболическим синдромом была выявлена постоянная форма мерцания-трепетания предсердий и были зарегистрированы устойчивые пароксизмы суправентрикулярной тахикардии, наиболее значимые и прогностически неблагоприятные аритмии [10]. Удалось выявить взаимосвязи суправентрикулярных аритмий с показателями ожирения, углеводного и липидного обмена.

У пациенток с метаболическим синдромом преобладали полиморфные желудочковые экстрасистолы, которые связывают с асимметричной рефрактерностью миокарда и считают крайне неблагоприятными в отношении развития серьезных нарушений ритма, вплоть до фибрилляции желудочков [1]. Желудочковые аритмии высоких градаций по B. Lown, M. Wolf чаще регистрировали у пациенток с метаболическим синдромом, а пароксизмы желудочковой тахикардии были зареги-



Распределение желудочковой эктопической активности у пациенток основной (с метаболическим синдромом) и контрольной групп согласно классификации B. Lown, M. Wolf [9]

стрированы только в этой группе. Были выявлены взаимосвязи желудочковых аритмий с показателями ожирения — для всех аритмий, а для парных экстрасистол — еще и с показателями липидного обмена.

Полученные нами данные свидетельствуют о большей распространенности нарушений ритма у женщин пожилого возраста с метаболическим синдромом по сравнению с женщинами той же возрастной группы без метаболического синдрома, а также о взаимосвязи нарушений ритма с метаболическими изменениями.

Выводы

У большинства женщин пожилого возраста выявляются нарушения ритма, чаще суправентрикулярные аритмии.

Прогностически неблагоприятные нарушения ритма чаще регистрируются у пожилых женщин с метаболическим синдромом, по сравнению с пациентками без метаболического синдрома.

Наличие значимых и прогностически неблагоприятных аритмий у женщин пожилого возраста взаимосвязано с метаболическими нарушениями.

Литература

1. *Рябыкина Г. В., Соболев А. В.* Холтеровское и бифункциональное мониторирование ЭКГ и артериального давления. М.: Медпрактика-М, 2010.
2. *Садулаева И. А.* Нарушения ритма при метаболическом синдроме // Мед. вестн. 2009. № 36 (505). С. 4–5.
3. *Ash-Bernal R., Peterson L. R.* The cardiometabolic syndrome and cardiovascular disease // J. Cardiometab. Syndr. 2006. Vol. 1. P. 25–28.
4. *Bray G. A., Bellanger T.* Epidemiology, trends, and morbidities of obesity and the metabolic syndrome // Endocrine. 2006. Vol. 29. № 1. P. 109–117.
5. *Empana J. P., Duciemetiere P., Balkau B., Jouven X.* Contribution of the metabolic syndrome to sudden death risk in asymptomatic men: the Paris Prospective Study I // EHJ. 2007. Vol. 28. № 9. P. 1149–1154.
6. *Frost L., Hune L. J., Vestergaard P.* Overweight and obesity as risk factors for atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study // Amer. J. med. 2005. Vol. 118. № 5. P. 489–495.
7. *Grundy S. M., Cleeman J. I., Merz C. N. et al.* Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines // J. Amer. Coll. Cardiol. 2004. Vol. 44. № 3. P. 720–732.
8. *Hassan S. A., Deswal A., Bozkurt B. et al.* The metabolic syndrome and mortality in an ethnically diverse heart failure population // J. Card. Fail. 2008. Vol. 14. № 7. P. 590–595.
9. *Lown B., Wolf M.* Approaches to sudden death from coronary heart disease // Circulation. 1971. Vol. 44. № 1. 130–142.
10. *McGuire M. A.* Paroxysmal supraventricular tachycardia: a century of progress // Heart Lung Circ. 2007. Vol. 16. № 3. P. 222–228.
11. *Nguyen J. T., Benditt D. G.* Atrial Fibrillation Susceptibility in Metabolic Syndrome. Simply the Sum of Its Parts? // Circulation. 2008. Vol. 117. P. 1249–1251.
12. *Press Release* POP/952 13 March 2007. UN — Department of Public Information, News and Media Division. New York, 2007.
13. *Redon J., Cífková R., Narkiewicz K.* Hypertension in the metabolic syndrome: summary of the new position statement of the European Society of Hypertension // Pol. Arch. Med. wewnet. 2009. Vol. 119. № 4. P. 255–260.
14. *Safarova G., Safarova A., Arutiounov V.* Life expectancy at older ages (Russia within European context) // В сб.: Материалы Междунар. конф. «Longevity, aging and degradation models in reliability, public health, medicine and biology», LAD'2004. СПб.: СПб ГПУ, 2004. Т. 1. С. 257–273.
15. *Tang R. B., Gao L. Y., Dong J. Z. et al.* Metabolic syndrome in patients with atrial fibrillation in the absence of structural heart disease from a tertiary hospital in China // Chin. Med. J. (Engl). 2009. Vol. 122. № 22. P. 2744–2747.
16. *Umetani K., Kodama Y., Nakamura T. et al.* High prevalence of paroxysmal atrial fibrillation and/or atrial flutter in metabolic syndrome // Circ. J. 2007. Vol. 71. P. 252–255.
17. *Vajo Z., Acs N., Toth K. et al.* Cardiovascular risk status and primary prevention in postmenopausal women: the MENOCARD study // Wien. klin. Wschr. 2009. Vol. 121. № 5–6. P. 202–208.

Adv. geront. 2011. Vol. 24. № 4. P. 658–662

G. A. Ryzhak, Zh. A. Zheltysheva

METABOLIC SYNDROME IMPACT ON ARRHYTHMIAS GENESIS IN ELDERLY WOMEN

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

The article discusses the data of a study aimed at the impact of the metabolic syndrome on arrhythmias in elderly women. Analysis of the data showed that supraventricular arrhythmias were detected in most part of elderly women, ventricular arrhythmias a few less. The share of prognostically unfavorable arrhythmias is small, but they develop linked to the metabolic changes, and dangerous ventricular arrhythmias and atrial fibrillation develop more often in patients with metabolic syndrome.

***Key words**: metabolic syndrome, arrhythmias, elderly patients*

© Ж. А. Желтышева, 201
УДК 616-056.52:616.127-055.2-053.9

Успехи геронтол. 2011. Т. 24. № 4. С. 663–667

Ж. А. Желтышева

ОЖИРЕНИЕ У ЖЕНЩИН ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА

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

В статье приведены данные исследования, посвященного изучению ожирения у женщин пожилого возраста и выявлению взаимосвязей степени и характера ожирения с изменением структуры и функций миокарда. Полученные результаты показали, что более чем у половины женщин пожилого возраста имеет место ожирение, преимущественно легкой степени, с перераспределением жировой ткани в область передней брюшной стенки. Нарушения нормальной геометрии левого желудочка и диастолическая дисфункция чаще развиваются у пациенток с ожирением, чем без ожирения, и зависят от степени выраженности и типа ожирения.

Ключевые слова: ожирение, ремоделирование левого желудочка, пожилой возраст

Ожирение — широко распространенное хроническое заболевание, по масштабам близкое к эпидемии, которое характеризуется не только избыточным отложением жира в организме, но и нарушением функциональной активности жировой ткани [5, 9]. Ожирение относится к независимым факторам риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а наличие ожирения у больных с ИБС способствует ее прогрессированию и повышению смертности, что доказано многими исследованиями [1, 7].

Высокие показатели смертности и частоты развития сердечных осложнений, с одной стороны, являются следствием поражения сосудов, поскольку ожирение является важным фактором, предрасполагающим к развитию дислипидемии, сахарного диабета II типа и артериальной гипертензии [2]. С другой стороны, независимый эффект ожирения на сердечно-сосудистую систему может объясняться его влиянием на функцию и строение миокарда: повышение сердечного выброса, ремоделирование миокарда левого желудочка, развитие дистрофических нарушений и, в итоге, появление застойной сердечной недостаточности [3, 10]. Существует строгая линейная зависимость между массой миокарда левого желудочка и сердечно-сосудистой смертностью [15, 16]. Результаты Фрамингемского исследования показали, что смертность от сердечно-сосудистых событий увеличивается с ростом массы левого желудочка на каждые 50 г/м^2 в 2,2 раза среди женщин и в 1,7 раза среди мужчин [12]. Большое внимание в литературе также уделяется выделению разных типов ремоделирования сердца. Так, известно, что формирование гипертрофии левого желудочка, как концентрической, так и эксцентрической, имеет отчетливую связь с увеличением частоты кардиоваскулярной смертности [11, 13, 17].

Частота и тяжесть обусловленных ожирением нарушений и заболеваний зависят не только от степени выраженности ожирения, но и от особенностей перераспределения жировой ткани в организме. Установлено, что абдоминальный тип накопления жировой ткани, независимо от абсолютного количества жира, связан с большим количеством факторов риска и патологических состояний [13].

Результаты многих исследований посвящены изучению ремоделирования сердца и влиянию на прогноз в отношении развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Тем не менее, влияние ожирения на структурно-функциональные изменения миокарда у женщин пожилого возраста недостаточно освещено.

Цель исследования заключалась в изучении особенностей ожирения у женщин пожилого возраста и его взаимосвязей с разными вариантами ремоделирования миокарда левого желудочка.

Материалы и методы

В исследование были включены 99 женщин 60–75 лет (средний возраст 69±4,3 года), находящихся на лечении в кардиологическом отделении Госпиталя для ветеранов войн. У всех пациенток имели место артериальная гипертензия и ИБС,

длительность составила от 3 до 35 лет (в среднем 17,47±8,24 года) и от 1 года до 30 лет (в среднем 9,99±7,36 года), соответственно.

Критериями исключения являлись: стенокардия напряжения IV ФК, инфаркт миокарда, Q-форма (текущий или в анамнезе), острое нарушение мозгового кровообращения (текущее или в анамнезе), патология эндокринной системы (за исключением сахарного диабета), сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, онкологические заболевания, хронические заболевания внутренних органов в стадии обострения и/или сопровождающиеся их дисфункцией.

Всем пациенткам проведено определение антропометрических показателей, которое включало измерение окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ) с расчетом отношения окружности талии к окружности бедер (ОТБ); определение роста и массы тела с последующим расчетом индекса массы тела (ИМТ), на основании чего, согласно критериям ВОЗ 1998 г., было сформировано две группы: в основную группу включены 58 пациенток с ожирением разной степени (при ИМТ 30–35 кг/м^2 — ожирение I степени, при ИМТ 35–40 кг/м^2 — ожирение II степени, при ИМТ свыше 40 кг/м^2 — ожирение III степени), в контрольную группу — 41 женщина без ожирения (ИМТ<30 кг/м^2). Висцеральное ожирение диагностировали по величине ОТ [14].

Эхо-КГ исследование проводили на аппарате Simense Sonoline G60S (Германия) секторным датчиком с рабочей частотой 2,5 МГц [4, 6]. Определяли конечно-диастолический размер (КДР) и конечно-систолический размер (КСР) левого желудочка, толщину задней стенки (ЗС) левого желудочка (ЛЖ) и межжелудочковой перегородки (МЖП) в диастолу, конечно-диастолический объем (КДО) и конечно-систолический объем (КСО) левого желудочка, фракцию выброса (ФВ) и фракцию укорочения (ФУ) [15]. Массу миокарда левого желудочка (ММ ЛЖ) определяли по R. B. Devereux [8, 16], индекс массы миокарда (ИММ ЛЖ) — путем деления ММ ЛЖ на площадь поверхности тела. Показатели общей диастолической функции ЛЖ оценивали из апикальной позиции в режиме спектральной импульсно-волновой допплерографии, используя критерии ВНОК и Европейского общества кардиологов (HFA-Echo-ESG) [17].

Статистический анализ результатов проводили на ЭВМ типа IBM-PC с использованием пакета прикладных программ STATISTICA for Windows, версия 6,0. Данные представлены в виде $M \pm m$, различия считали достоверными при $p<0,05$.

Таблица 1

Антропометрические показатели

Показатель	Основная группа, n=58	Контрольная группа, n=41
ИМТ, кг/м^2	33,94±3,77**	25,93±2,17
ОТ, мм	101,79±8,88**	83,76±7,21
ОБ, мм	119,07±10,67*	107,29±5,63
ОТБ	0,96±0,05*	0,80±0,05

* $p<0,05$; ** $p<0,01$

Результаты и обсуждение

В основной группе преобладали пациентки с ожирением I степени — 38 человек (65,5 %), у 14 пациенток (24,1 %) выявлено ожирение II степени и у 6 (10,4 %) — ожирение III степени. В контрольной группе 11 пациенток (26,8 %) имели нормальную массу тела, у 30 пациенток (73,2 %) масса тела была избыточной (ИМТ 25–29,9 кг/м^2). Средние значения антропометрических показателей в основной группе были достоверно выше (*табл. 1*).

Среди пациенток основной группы у 21 (36,2 %) отмечено распределение жировой ткани по андроидному типу, в контрольной группе — у 5 пациенток (12,2 %), без четкой связи с величиной ИМТ в обеих группах. У подавляющего большинства пациенток основной группы — у 57 (98,7 %) — выявлено абдоминально-висцеральное ожирение. В контрольной группе у 25 пациенток (60,9 %) также отмечено перераспределение жировой ткани по абдоминально-висцеральному типу в равной степени среди пациенток с нормальной массой тела и повышенной (предожирением).

По результатам эхо-КГ-исследования, у пациенток основной группы толщина МЖП и ЗС ЛЖ, а также ММ и ИММ ЛЖ были достоверно выше, чем в контрольной группе, при этом размеры полости ЛЖ в диастолу и систолу достоверно не различались. Показатели глобальной сократимости миокарда в обеих группах не были снижены, однако в контрольной группе значения фракции выброса и укорочения были достоверно выше, чем в основной группе, значения объемов ЛЖ в диастолу и систолу значимо не различались между группами (*табл. 2*).

При сравнении показателей, для которых были выявлены достоверные различия между основной и контрольной группами в зависимости от степени ожирения, оказалось, что имеет место прямая зависимость увеличения толщины стенок, массы и ИММ ЛЖ от степени выраженности ожирения (*табл. 3*). Значимые различия показателей сократимости в зависимости от степени выраженности ожирения не были получены. В контрольной группе при сравнении тех же показателей между пациентками с нормальной массой тела (ИМТ 18,5–24,9 кг/м^2) и с предожирением (ИТМ 25–29,9 кг/м^2) статистически достоверные различия не выявлены.

У большей части пациенток основной группы — в 39 случаях (67,2 %) — определили нарушение диастолической функции ЛЖ по типу замедленной релаксации. При сравнении в подгруппах по степени выраженности ожирения распространенность диастолической дисфункции значимо не отличалась. В контрольной группе диастолическая дисфункция ЛЖ встречалась реже и была выявлена примерно у половины пациенток — в 21 случае (51,2 %). Нарушение диастолической функции чаще встречали у пациенток с висцеральным ожирением в обеих группах.

Пациентки с нормальной геометрией ЛЖ достоверно чаще встречались в контрольной группе. Также в этой группе чаще выявляли концентрическое ремоделирование миокарда. Изменение геометрии ЛЖ по типу концентрической гипертрофии и эксцентрической гипертрофии достоверно чаще встречали среди пациенток основной группы (*табл. 4*).

Гипертрофия ЛЖ выявлена в 34 случаях (58,6 %) в основной группе и в 11 (26,8 %) — в контрольной; преобладали пациентки с концентрической гипертрофией ЛЖ.

В контрольной группе у всех пациенток с нормальной геометрией ЛЖ не было признаков висцерального ожирения, жировая ткань была распределена по гиноидному типу. У пациенток контрольной группы с концентрическим ремоделированием миокарда во всех случаях имело место гиноидное распределение жировой ткани, и у подавляющего большинства не было висцерального ожирения. Висцеральное перераспределение жировой ткани в равной степени встречали у пациенток с обоими типами гипертрофии миокарда ЛЖ, но у пациенток с концентрической гипертрофией превалировало распределение жировой ткани по гиноидному типу.

В основной группе у всех пациенток с нормальной геометрией ЛЖ отмечено ожирение по гиноидному типу, и у одной из них не было висцерального ожирения. У остальных пациенток основной группы, как упоминалось выше, было висцеральное ожирение. При этом среди пациенток с концентрическим ремоделированием преобладали женщины

Таблица 2

Показатели эхо-КГ исследования

Показатель	Основная группа, *n*=58	Контрольная группа, *n*=41
МЖП, мм	12,33±1,19**	11,37±1,39
ЗС ЛЖ, мм	11,93±1,18**	10,93±1,46
КДР ЛЖ, мм	47,62±4,76	46,32±5,18
КСР ЛЖ, мм	29,07±2,65	27,90±4,91
КДО ЛЖ, мл	101,48±17,94	98,71±22,32
КСО ЛЖ, мл	41,86±7,88	42,63±15,62
ФВ, %	68,14±5,33*	70,02±6,90
ФУ, %	38,21±4,55*	39,83±5,36
ММ ЛЖ, г	212,82±40,51*	191,61±49,10
ИММ ЛЖ, г/м^2	120,36±23,39*	104,03±22,31
Ve, м/с	0,64±0,17	0,69±0,36
Va, м/с	0,79±0,17	0,77±0,17
Ve/Va	0,84±0,27	0,81±0,23
IVRT, мс	106,88±18,40	99,66±17,79
DT, мс	214,68±49,99	209,93±47,83

* $p<0,05$; ** $p<0,01$

Таблица 3

Некоторые эхо-КГ-показатели у пациенток с разной степенью ожирения

Показатель	Ожирение I степени, *n*=37	Ожирение II степени, *n*=14	Ожирение III степени, *n*=7	$p_{I–II}$	$p_{II–III}$	$p_{I–III}$
МЖП, мм	12,1±1,3	12,5±0,5	13,6±0,9	0,09	0,02	0,007
ЗС ЛЖ, мм	11,7±1,1	12,2±1,1	13,2±0,8	0,06	0,07	0,005
ММ ЛЖ, г	200,1±33,3	211,4±39,2	251,8±46,8	0,09	0,004	0,02
ИММ ЛЖ, г/м^2	109,5±17,1	116,3±21,6	137,5±18,1	0,01	0,005	0,003

Примечание. $p_{I–II}$, $p_{III–II}$, $p_{I–III}$ — различия достоверны по сравнению с показателем у пациенток с ожирением соответствующей степени

Таблица 4

Распространенность разных вариантов ремоделирования миокарда левого желудочка

Тип ремоделирования	Основная группа, *n*=58		Контрольная группа, *n*=41	
	абс. число	%	абс. число	%
Нормальная геометрия	4	6,9*	11	26,9
Концентрическое ремоделирование	20	34,5*	19	46,3
Концентрическая гипертрофия	24	41,4*	9	21,9
Эксцентрическая гипертрофия	10	17,2*	2	4,9

* $p<0,05$

с гиноидным типом распределения жировой ткани, среди пациенток с концентрической гипертрофией гиноидное и андроидное ожирение встречалось одинаково часто, среди пациенток с эксцентрическим ремоделированием у всех женщин отмечено андроидное ожирение.

При анализе эхо-КГ-показателей была выявлена взаимосвязь толщины МЖП с ИМТ (ρ=0,03), с величиной ОТ (ρ=0,001), с величиной ОТБ (ρ=0,005). Для толщины ЗС ЛЖ также были выявлены взаимосвязи с ИМТ (ρ=0,02), с величиной ОТ (ρ<0,001) и величиной отношения ОТБ (ρ=0,01). ИММ ЛЖ коррелировал с отношением ОТ/ОБ (ρ=0,01) и величиной ОТ (ρ=0,03), что подтверждает влияние ожирения на геометрию ЛЖ.

Среди обследованных женщин преобладали пациентки с гиноидным типом жирораспределения, при котором жировая ткань накапливается в ягодично-бедренной области в большей степени, чем в области талии, но доля пациенток с андроидным типом жирораспределения была больше в основной группе. Андроидное ожирение было взаимосвязано с развитием более неблагоприятных в прогностическом плане типов ремоделирования миокарда — концентрической и эксцентрической гипертрофии.

У подавляющего большинства пациенток основной группы отмечено висцеральное ожирение, характеризующееся накоплением жировой ткани в области передней брюшной стенки. Пациентки с таким перераспределением жировой ткани выявлены и в контрольной группе даже при нормальной величине ИМТ. По нашим результатам, наиболее значимые типы ремоделирования миокарда формировались у женщин с висцеральным ожирением.

Диастолическая дисфункция ЛЖ чаще встречалась у пациенток с ожирением, причем достоверных различий частоты диастолической дисфункции в зависимости от степени ожирения не получено, но выявлена связь с висцеральным ожирением.

Таким образом, ожирение у женщин пожилого возраста оказывает неблагоприятное влияние на структуру и функцию миокарда ЛЖ, причем выраженность изменений, как правило, зависит от типа и степени выраженности ожирения.

Выводы

Среди пациенток пожилого возраста примерно у $^1/_3$ (37,4%) выявлена легкая степень ожирения и меньше всего пациенток с тяжелым ожирением (7,1%).

Распределение жировой ткани по андроидному типу диагностируется у $^1/_3$ пациенток пожилого возраста, при этом среди женщин с ожирением в три раза чаще, чем у женщин без ожирения.

В пожилом возрасте у большинства женщин (82,3%) имеет место накопление висцеральной жировой ткани, причем почти у всех женщин с ожирением и у половины женщин без ожирения.

У женщин пожилого возраста с ожирением чаще развиваются прогностически неблагоприятные формы ремоделирования миокарда и диастолическая дисфункция левого желудочка по сравнению с женщинами без ожирения, но не систолическая дисфункция.

Степень выраженности ожирения и висцеральное жирораспределение оказывают негативное влияние на геометрию левого желудочка, а висцеральное ожирение еще и на способность миокарда к расслаблению.

Литература

1. *Аметов А. С., Демидова Т. Ю., Целиковская А. Л.* Ожирение и сердечно-сосудистые заболевания // Тер. арх. 2001. № 8. С. 69–72.

2. *Бутрова С. А.* Синдром инсулинорезистентности при абдоминальном ожирении // Леч. врач. 1999. № 7. С. 1–4.

3. *Шарма А. М.* Ожирение и риск сердечно-сосудистых заболеваний: новые аспекты. 10th European Congress on Obesity, May 2000 // Ожирение. Актуальные вопросы. 2001. № 5. С. 4–6.

4. *Шиллер Н., Осипов М. А.* Клиническая эхокардиография. М.: Мир, 1993.

5. *Buckland Y.* The obesity epidemic // J. Fam. Hlth Care. 2002. № 12 (4). P. 111.

6. *Devereux R. B., Alonso D. R., Lutas E. M. et al.* Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to

necropsy findings // Amer. J. Cardiol. 1986. Vol. 57. № 6. P. 450–458.

7. Ellekjaer H., Holmen J., Vatten L. Blood pressure, smoking and body mass in relation to mortality from stroke and coronary heart disease in the elderly. A 10-year follow-up in Norway // Blood Press. 2001. Vol. 10. № 3. P. 156–163.

8. European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure? // Europ. Heart J. 1998. № 19. P. 990–1003.

9. International Obesity Task Force. Obesity in Europe. The case for action, 2002. www.iotf.org.

10. Koch R., Sharma A. M. Obesity and cardiovascular hemodynamic function // Curr. Hypertens. Rep. 1999. № 1. P. 127–130.

11. Levy D., Garrison R. J., Savage D. D. et al. Left ventricular mass and incidence of coronary heart disease in an elderly cohort // Ann. intern. Med. 1989. № 110. P. 101–107.

12. Levy D., Garrison R. J., Savage D. D. et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study // New Eng. J. Med. 1990. Vol. 322. P. 1561–1566.

13. Milani R. V., Lavie C. J., Mehra M. R. et al. Left ventricular geometry and survival in patients with normal left ventricular ejection fraction // Amer. J. Cardiol. 2006. Vol. 97. № 7. P. 959–963.

14. Thomas G. N., Ho Sai-Yin, Janus E. D. et al. Impact of obesity and body fat distribution on cardiovascular risk factors in Hong Kong Chinese // Obesity Res. 2004. Vol. 12. P. 1805–1813.

15. Tin L. L., Beevers D. G., Lip G. Y. Hypertension, left ventricular hypertrophy, and sudden death // Curr. Cardiol. Rep. 2002. Vol. 4. № 6. P. 449–457.

16. Vakili B. A., Okin P. M., Devereux R. B. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy // Amer. Heart J. 2001. Vol. 141. Iss. 3. P. 334–341.

17. Verma A., Meris A., Skali H. et al. Prognostic implications of left ventricular mass and geometry following myocardial infarction: the VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) Echocardiographic Study // JACC Cardiovasc. Imaging. 2008. Vol. 1. № 5. P. 582–591.

Adv. geront. 2011. Vol. 24. № 4. P. 663–667

Zh. A. Zheltysheva

OBESITY IN ELDERLY WOMEN AND ITS IMPACT ON MIOCARDIAL REMODELING

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

The article presents data of the research aimed at the study of obesity in elderly women and interrelations of obesity, its type and severity with changes in the structure and function of the myocardium. The results showed that more than half of elderly women had obesity, mostly mild with a redistribution of adipose tissue in the region of the anterior abdominal wall. Significant left ventricular remodeling and diastolic dysfunction often develop in the patients with obesity than in non-obese ones and depend on the obesity severity and type.

***Key words**: obesity, left ventricular remodeling, elderly patients*

© Коллектив авторов, 2011
УДК 616.62-006.6-089-036.8-053.9

Успехи геронтол. 2011. Т. 24. № 4. С. 668–673

Л. Д. Роман[1], Л. А. Васильев[2], А. Ю. Шестаев[3], В. Х. Хейфец[2], И. П. Костюк[3], К. Г. Шостка[1], А. Н. Павленко[1], С. С. Крестьянинов[3], О. Ф. Каган[2]

ПУТИ УЛУЧШЕНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ БРИККЕРА

[1] Ленинградский областной онкологический диспансер, 191104 Санкт-Петербург, Литейный пр., 37;
[2] Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН; 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3;
e-mail: ibg@gerontology.ru; [3] Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 194175 Санкт-Петербург, ул. Боткинская, 20

Настоящее исследование посвящено улучшению качества жизни пациентов пожилого и старческого возраста после операции Бриккера путем поиска оптимального способа формирования уретероилеоанастомоза. С 2007 по 2009 г. в Ленинградском областном онкологическом диспансере находились на лечении 103 пациента пожилого и старческого возраста с заболеваниями, требующими удаления мочевого пузыря. Всем пациентам выполнена цистэктомия. Больные были разделены на две группы: в 1-й уретероилеоанастомоз формировали классическим способом «конец в бок», описанным Бриккером, во 2-й — его выполняли по методике D. M. Wallace «общей площадкой». Патологические состояния, развившиеся у пациентов в позднем послеоперационном периоде, распределились следующим образом: гидроуретеронефроз ранних и поздних стадий, обтурационный пиелонефрит, частые атаки хронического пиелонефрита, хроническая почечная недостаточность, мочевой свищ.

Формирование уретероилеоанастомоза по Wallace при операции Бриккера снижает количество поздних послеоперационных осложнений. При этом показатели качества жизни были лучше после формирования уретероилеоанастомоза по модификации Wallace.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, операция Бриккера, цистэктомия, уретероилеоанастомоз

С увеличением продолжительности жизни, внедрением в медицинскую практику новых методов диагностики и лечения доля пациентов пожилого и старческого возраста, которым необходимо выполнять те или иные оперативные пособия, неуклонно растет. Не исключением являются и те заболевания, в результате которых приходится прибегать к цистэктомии как к самостоятельному этапу операции или как одному из этапов. К таким заболеваниям относятся инвазивные и местнораспространенные опухоли мочевого пузыря, местнораспространенные опухоли других органов малого таза, постлучевые осложнения (микроцистис, ректовезикальный свищ), туберкулез мочевого пузыря и др. Первое место традиционно занимают опухоли мочевыделительной системы. По данным ВОЗ, рак мочевого пузыря (РМП) составляет 3–4 % всех злокачественных новообразований. Чаще болеют мужчины — 4:1 [10, 13, 20, 28]. Опухоль мочевого пузыря может возникнуть в любом возрасте, однако чаще всего встречается у лиц старше 60 лет, то есть в пожилом и старческом возрасте. Средний возраст больных РМП среди мужчин составляет, по данным разных авторов, 62,2–65,7 года, а среди женщин — 67,6–69,3 года [4, 13, 20, 28]. Во всем мире цистэктомия является методом выбора лечения инвазивного РМП [1, 7–9, 11, 15, 17, 18, 27, 29]. Часто цистэктомия входит в объем комбинированных операций при местнораспространенных опухолях малого таза (рак прямой кишки, злокачественные новообразования яичников, матки и влагалища у женщин, рак предстательной железы у мужчин, остео- и хондросаркомы крестца, сосудистые, нейрогенные и тератоидные опухоли [3]. Существует также значительный контингент пациентов с осложнениями лучевой терапии (постлучевой интерстициальный цистит с исходом в микроцистис, прямокишечно-пузырный и пузырно-влагалищный свищ и др.). Для лечения таких пациентов нередко приходится прибегать к хирургическому лечению, включающему цистэктомию [2, 12, 14, 22, 23, 30]. После удаления мочевого пузыря, а также при необходимости его «выключения» из процесса мочевыделения, встает вопрос о способе деривации мочи. Пациентам пожилого и старческого возраста после цистэктомии большинство хирургов предпочитают выполнять инконтинентную деривацию мочи [6, 14, 16]. Это связано, прежде всего, с наличием у данной группы пациентов такого патологического состояния, как дисциркуляторная энцефалопатия. Данным забо-

леванием страдают от 60 до 100 % лиц пожилого и старческого возраста [21, 25]. Частота распространения деменции и других интеллектуально-мнестических нарушений среди этих пациентов колеблется от 5 до 45 % в зависимости от возраста [5]. Все это затрудняет (а иногда делает невозможным) адаптацию пациента к новым условиям мочеиспускания в послеоперационном периоде при континентной деривации мочи. Кроме того, инконтинентная деривация мочи более простая в техническом исполнении, что уменьшает время операции и, как следствие, снижает риск послеоперационных осложнений.

Из инконтинетных методов деривации мочи можно выделить два основных — уретерокутанеостомию и операцию Бриккера. В настоящее время уретерокутанеостомия как окончательный вариант отведения мочи применяется крайне редко. Причиной отказа хирургов от этой технически простой операции является низкое качество жизни пациентов и многочисленные осложнения, развивающиеся в отдаленном послеоперационном периоде [9, 19, 23, 26]. Уретероилеокутанеостомия (операция Бриккера), предложенная в 1950 г., до сих пор применяется многими хирургами и стала стандартом, с которым сравнивают результаты других операций по отведению мочи [24]. Для отведения мочи используют сегмент подвздошной кишки длиной до 20 см, в проксимальную часть которого имплантируют мочеточники.

С возрастом компенсаторные и репаративные возможности тканей и органов снижаются, поэтому возникновение даже незначительных причинных факторов может вызывать появление новых или усугубление имеющихся патологических процессов. Последние, как следствие, ведут к ухудшению качества жизни пациентов. Особенно это актуально для пациентов пожилого и старческого возраста. Наиболее частым осложнением после операции Бриккера и формирования классического уретероилеоанастомоза «конец в бок» является стриктура последнего, что приводит к нарушению оттока мочи из верхних мочевыводящих путей (ВМП), а далее к обтурационному пиелонефриту и хронической почечной недостаточности (ХПН). Также необходимо учитывать и тот факт, что большинству пациентов после операции необходимо дальнейшее химиолучевое лечение, а гидроуретеронефроз (ГУН), активный пиелонефрит и ХПН являются противопоказанием к нему. В связи с этим, остается открытым вопрос, касающийся технологии имплантации мочеточников в сегмент подвздошной кишки. В 1970 г. D. M. Wallace и соавт. внедрили в клиническую практику новый способ формирования уретероилеоанастомоза (*рис. 1*). Он заключался в создании «единой площадки» из дистальных концов мочеточников и вшивании этой «площадки» в проксимальный конец кондуита [31]. Это так называемый прямой анастомоз без антирефлюксных механизмов.

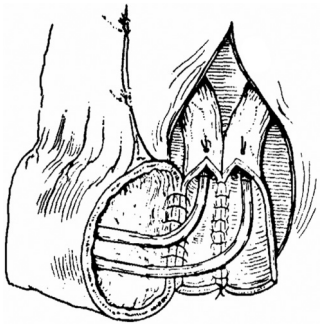


Рис. 1. Уретероилеоанастомоз по D. M. Wallace

Настоящее исследование посвящено улучшению качества жизни пациентов пожилого и старческого возраста после операции Бриккера путем поиска оптимального способа формирования уретероилеоанастомоза.

Материалы и методы

С 2007 по 2009 г. в Ленинградском областном онкологическом диспансере находились на лечении 103 пациента пожилого и старческого возраста с заболеваниями, требующими удаления мочевого пузыря, среди них инвазивный РМП и рецидив поверхностного РМП после проведенного органосохраняющего лечения — у 25 (24 %) человек, местнораспространенные опухоли других органов малого таза — у 75 (73 %) и неопухолевые заболевания, вызванные предшествующей лучевой терапией. — у 3 (3 %), *рис. 2*. Всем этим пациентам выполнена цистэктомия — или как самостоятельная операция, или как один из этапов операции с последующей инконтинентной деривацией мочи по Бриккеру. Пациенты были разделены на две группы: в 1-й уретероилеоанастомоз формировали классическим способом «конец в бок», описанным Бриккером; во 2-й — его выполняли по методике Wallace «общей площадкой».

В 1-ю группу включены 50 пациентов — 37 (74 %) женщин и 13 мужчин (26 %); во 2-ю — 53 человека — 48 (90,6 %) женщин и 5 (9,6 %) мужчин. Все пациенты относились к категории пожилого и старческого возраста (60–79 лет).

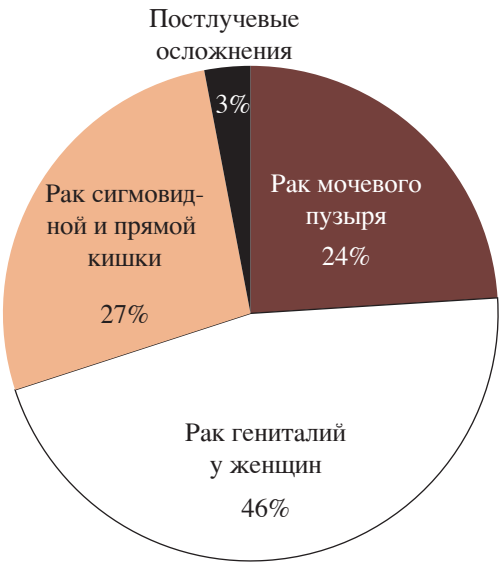


Рис. 2. Распределение пациентов по нозологическим формам

Средний возраст — 65±3,71 года. Группы сравнивали по функциональному состоянию ВМП и почек, а также качеству жизни после проведенной операции. Контрольными точками обследований стали 3, 6 и 12 мес после операции. В объем исследований входило УЗИ ВМП и почек, экскреторная урография или КТ живота с внутривенным контрастированием, заполнение опросников.

Для изучения качества жизни больных мы применяли русскую версию общего опросника MOS-SF-36 (MOS-SF-Item Short Form Health Survey), который содержит следующие шкалы: физического функционирования (ФФ), ролевого физического функционирования (РФФ), боли (Б), общего здоровья (ОЗ), жизнеспособности (Ж), социального функционирования (СФ), ролевого эмоционального функционирования (РЭФ) и психического здоровья (ПЗ). MOS-SF-36 является наиболее распространенным в клинических исследованиях и индивидуальном мониторинге общим опросником качества жизни. Его вопросы формируют два компонента здоровья — физический и психический. Результаты исследования качества жизни с помощью опросника MOS-SF-36 выражают в баллах от 0 до 100 по каждой из восьми шкал.

В исследование не вошли пациенты, у которых перед операцией, на фоне нарушения уродинамики ВМП, был диагностирован гидроуретеронефроз (ГУН) поздних стадий и необратимая обструктивная нефропатия, а также пациенты с предполагаемой продолжительностью жизни менее двух лет. Мы считаем, что наличие тотальной дилатации ВМП не всегда является показанием к чрескожной пункционной нефростомии (ЧПНС) перед операциями. Наряду с данными рентгенологического исследования, следует учитывать клинические проявления болезни, результаты УЗИ, клинического и биохимического анализа крови. Лишь наличие болевого синдрома, обструктивного пиелонефрита, развитие постренальной почечной недостаточности или одного из критериев ГУН поздних стадий является показанием к выполнению ЧПНС.

Результаты и обсуждение

Патологические состояния, развившиеся у пациентов в позднем послеоперационном периоде, распределились следующим образом: ГУН ранних стадий, ГУН поздних стадий, обтурационный пиелонефрит, частые атаки хронического пиелонефрита, мочевой свищ. Под частыми атаками пиелонефрита мы подразумевали обострение хронического пиелонефрита чаще одного раза в месяц. Спустя 3 мес после операции количество осложнений, которые встречались у наших пациентов, было больше в первой группе, $p<0,001$ (*табл. 1*).

Всем пациентам с ГУН поздних стадий выполнена ЧПНС с соответствующей стороны (или с обеих сторон).

Мы не включили в статистику пациента из 1-й группы, у которого спустя 3 мес после операции наблюдалось подтекание мочи по дренажному каналу. В результате дообследования было установлено, что дистальная часть левого мочеточника некротизировалась, из-за этого появилась несостоятельность уретероилеоанастомоза с исходом в

Таблица 1

Поздние послеоперационные осложнения (через 3 мес после операции)

Группа	ГУН ранних стадий		ГУН поздних стадий		Обтурационный пиелонефрит		Частые атаки хронического пиелонефрита		Мочевой свищ	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
1-я, n=50	22	44	16	32	12	24	18	36	1	2
2-я, n=53	9	17	5	9	3	6	25	47	–	–

Таблица 2

Поздние послеоперационные осложнения (через 6 и 12 мес после операции)

Осложнение	1-я группа, *n*=49				2-я группа, *n*=53			
	6 мес		12 мес		6 мес		12 мес	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
ГУН ранних стадий	4	8	3	6	3	5	1	2
ГУН поздних стадий	38	77	40	75	11	21	15	28
Обтурационный пиелонефрит	25	51	27	55	6	11	9	17
Частые атаки хронического пиелонефрита	14	28	11	22	18	34	14	28
ХПН	3	6	5	10	1	2	2	4

мочевой свищ. С учетом подтвержденной функции правой почки, этому пациенту была выполнена нефруретерэктомия слева.

Следующими контрольными точками обследований были 6 и 12 мес после операции. У части пациентов появилось такое грозное осложнение, как хроническая почечная недостаточность (ХПН). Количество осложнений также было выше, а качество жизни было ниже в 1-й группе пациентов, $p<0,001$ (*табл. 2*).

Обращает на себя внимание тот факт, что у пациентов 2-й группы чаще наблюдалось обострение хронического пиелонефрита ($p<0,05$). Это, по-видимому, связано с тем, что при прямой методике формирования уретероилеоанастомоза без антирефлюксного механизма кишечная флора легче попадает в ВМП, вызывая, тем самым, воспаление. Чаще всего после проведения соответствующего курса консервативной терапии в условиях стационара острый воспалительный процесс купировался. В дальнейшем, при возникновении подобных симптомов пациенты лечились в амбулаторном режиме, что незначительно влияло на их качество жизни. Кроме того, в контрольных точках обследования 6 и 12 мес количество таких пациентов снижалось (*рис. 3*). Это объясняется увеличением количества пациентов, у которых на фоне консервативной терапии произошла окончательная элиминация флоры из ВМП и кондуита.

Динамика изменения послеоперационных осложнений в 1-й группе пациентов в течение года отображена на *рис. 4*. Из представленных данных видно, что у пациентов со временем наблюдается тенденция к снижению ГУН ранних стадий и росту ГУН поздних стадий. Это происходит за счет прогрессирования нарушения оттока мочи из ВМП на фоне стриктуры уретероилеоанастомоза и перехода одной стадии ГУН в другую.

На всех контрольных точках обследования пациенты заполняли опросники MOS-SF-36. Как

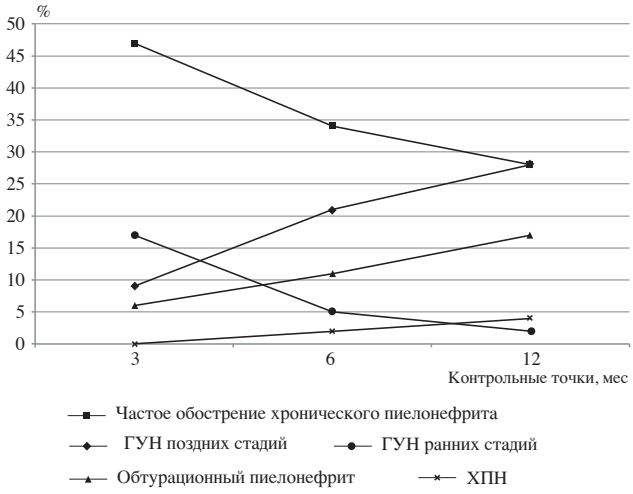


Рис. 3. Динамика количества послеоперационных осложнений во 2-й группе пациентов

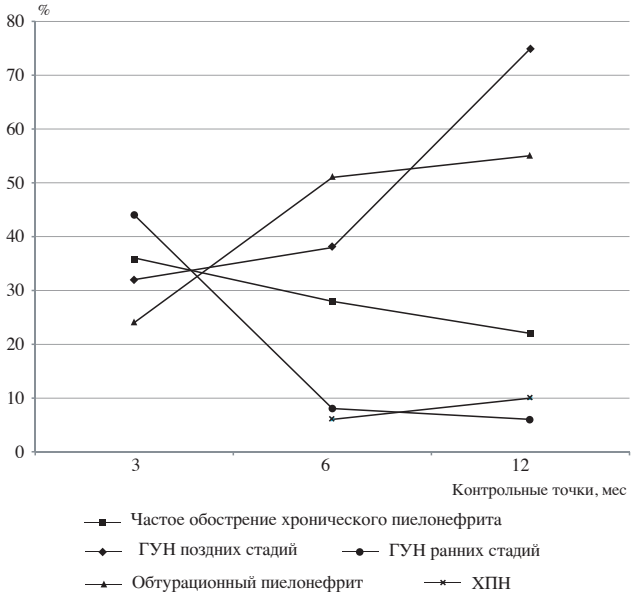


Рис. 4. Динамика количества послеоперационных осложнений в 1-й группе пациентов

показывает практика, качество жизни напрямую коррелирует с количеством поздних послеоперационных осложнений и методами их лечения.

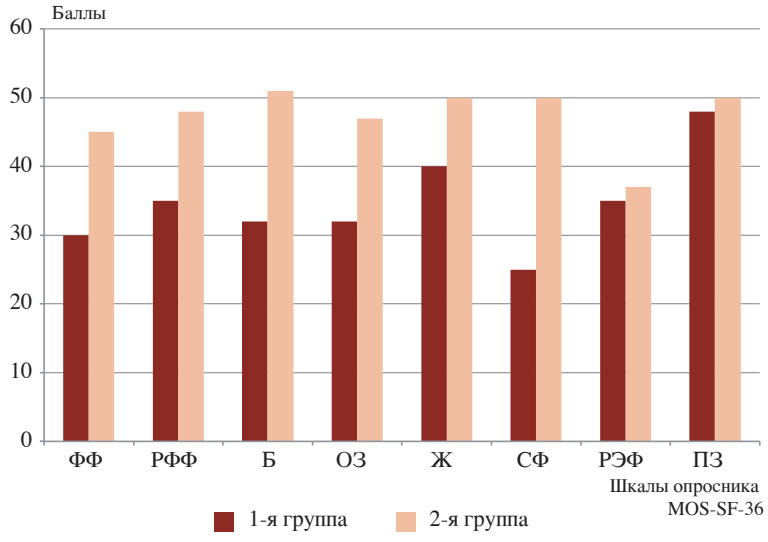


Рис. 5. Усредненная оценка качества жизни пациентов за 12 мес

Качество жизни было статистически значимо ниже в 1-й группе пациентов, $p<0{,}001$ (*рис. 5*).

Общее низкое качество жизни наших пациентов обусловлено возрастом, сопутствующей патологией и их основным заболеванием, так как большинство из них оперировалось по поводу местнораспространенных злокачественных опухолей малого таза, что потребовало продолжения специфического лечения (химио- и лучевой терапии).

Выводы

Несмотря на первоначальное увеличение пациентов с частыми атаками хронического пиелонефрита после формирования уретероилеоанастомоза в модификации Wallace, в дальнейшем наблюдали тенденцию к уменьшению данной категории больных, снижая время реабилитации пациентов пожилого и старческого возраста. Необходимо отметить, поскольку большинству пациентов после операции необходимо дальнейшее химиолучевое лечение, а гидроуретеронефроз, активный пиелонефрит и хроническая почечная недостаточность являются противопоказаниями к нему, то формирование уретероилеоанастомоза в модификации Wallace предпочтительнее у онкологических больных пожилого и старческого возраста.

По данным нашего исследования, показатели качества жизни пациентов были лучше после формирования уретероилеоанастомоза по модификации Wallace при операции Бриккера. Важно отметить, что при данной операции значительно уменьшилось число пациентов, у которых в позднем послеоперационном периоде развивалось такое грозное осложнение, как хроническая почечная недостаточность, которое, учитывая возрастные изменения данной категории больных, в значительной мере влияло на исход заболевания.

Литература

1. *Атдуев В. А., Шутов В. В., Строганов А. Б., Косарев О. В.* Деривация мочи в сигморектальный резервуар (Mainz pouch II). Диагностика и лечение рака мочевого пузыря // В сб.: IV Междунар. урол. симпоз: Тезисы докл. М., 2005. С. 14–15.
2. *Бардычев М. С., Кацалап С. Н., Курпешева А. К. и др.* Диагностика и лечение местных лучевых повреждений // Мед. радиол. 1992. № 12. С. 22–25.
3. *Бойко В. В., Криворотько И. В.* Стратегия хирургического лечения местнораспространенных опухолей малого таза с применением эвисцераций // Хирургия. 2008. № 2. С. 76–82.
4. *Братчиков И. О., Бабенко В. В., Шумакова Е. А. и др.* Сравнительные характеристики способов деривации мочи после цистэктомии при инвазивном раке мочевого пузыря // В сб.: Рак мочевого пузыря: Матер. XI Междунар. науч.-практич. конф., 22–23 мая. Харьков, 2003. С. 87–89.
5. *Дамулин И. В.* Когнитивные и двигательные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии и сосудистой деменции // Врач. 2005. № 11. С. 3–6.
6. *Даренков С. П., Самсонов Ю. В., Чернышов И. В. и др.* Качество жизни больных после радикальной цистэктомии при инвазивном раке мочевог пузыря. Онкоурология (приложение) // В сб.: Тезисы VI Всерос. науч.-практич. конф. «Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний». Обнинск, 2005. С. 44–45.
7. *Журавлев Ю. И., Ресенчук А. И., Лысов А. Е., Соловьев А. В.* Гнойно-воспалительные заболевания после радикальной цистэктомии по поводу рака мочевого пузыря // В кн.: Актуальные вопросы урологии и андрологии. СПб., 2001. С. 112–113.
8. *Ионова Т. И., Новик А. А., Сухонос Ю. А.* Понятие качества жизни больных онкологического профиля // Онкология. 2000. Т.2. № 1–2. С. 25–28.
9. *Комяков Б. К., Новиков А. И., Гулиев Б. Г. и др.* Восстановление мочевыводящих путей различными отделами желудочно-кишечного тракта // Урология. 2005. № 5. С. 12–17.
10. *Лопаткин Н. А.* Оперативное лечение опухолей мочевого пузыря // В сб.: Материалы пленума Всероссийского общества урологов. Кемерово, 1995. С.157–174.
11. *Лопаткин Н. А., Даренков С. П., Чернышов А. Е. и др.* Радикальное лечение инвазивного рака мочевого пузыря // Урология. 2003. № 4. С. 3–8.
12. *Лоран О. Б., Синякова Л. А., Серегин А. В., Твердохлебов Н. Е.* Оперативное лечение больных со сложными мочевыми свищами // Урология. 2010. № 5. С. 76–79.
13. *Матвеев Б. П., Фигурин К. М, Карякин О. Б.* Рак мочевого пузыря. М.: Вердана, 2001.
14. *Новиков А.И.* Восстановление мочевыводящих путей различными отделами желудочно-кишечного тракта: Автореф. дис. докт. мед. наук. СПб., 2008.
15. *Павлов В. Н., Галимзянов В. З., Кутлияров Л. М. и др.* Илеоцистопластика при инвазивном раке мочевого пузыря // Онкоурология. 2009. № 4. С. 37–41.
16. *Переверзев А.С., Петров С.Б.* Опухоли мочевого пузыря. Харьков: Факт, 2002.

17. Петров С. Б., Левковский Н. С., Король В. Д., Паршин А. Г. Радикальная цистэктомия как основной метод лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (показания, особенности техники, профилактика осложнений) // Практич. онкол. 2002. № 4(4). С. 225–230.

18. Ситдыков Э. Н., Ситдыкова М. Э., Зубков А. Ю. Осложнения энтероцистопластики, их профилактика и лечение у больных раком мочевого пузыря // В сб.: Материалы Пленума Всерос. о-ва урологов. Кемерово, 1995. С. 278–279.

19. Строганов А. Б., Шутов В. В., Атдуев В. А. Оценка качества жизни после цистэктомии с различными способами деривации мочи // Медицина и качество жизни. 2005. № 4. С. 35.

20. Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2005 г. М., 2007.

21. Яхно Н. Н., Захаров В. В., Локшина А. Б. Нарушение памяти и внимания в пожилом возрасте // Журн. неврол. и психиатр. 2006. Т. 106. № 2. С. 58–62.

22. Abol-Enein H., Gonheim M. A. A nouvelle uretero-ileal reimplantation technique: The serous lined extramural tunnel: A preliminary report // J. Urol. 1994. Vol. 151. P. 1193–1197.

23. Bondavalli C., Cappellaro L. Cystectomy in woman: what diversion? Cutaneous ureterostomy // Arch. Ital. Urol. Androl. 2007. Vol. 79. P. I81–183.

24. Bricker E. M. Functional results of small intestinal segments on bladder substitute following pelvis evisceration // Surgery. 1952. Vol. 32. P. 372.

25. Camey M., LeDuc A. L. Enterocystoplastie apres cystoprostatectomie totale pour cancer de la vessie. Indications , technique operatoir, surveillance et resultats sur quatrevingt sept cas // Ann. Urol. 1979. Vol. 13. P. 114.

26. Ignjatovic I., Basic D. Modified Mainz pouch II (Sigma Rectum pouch) urinary diversion: 12 years experience // Acta chir. Iugosl. 2007. Vol. 54. P. 73–77.

27. Lokeshwar V. B., Merseburger A. S., Hautman S. H. et al. Cystectomy for Muscle-Invasive Bladder Cancer // Bladder Tumors. 2009. P. 311–331.

28. Miles B. J., Vogelzang N. Natural history and surgical management of bladder cancer // In: Comprehensive textbook of Genitourinary Oncology. LWW New York, 1996. P. 405–415.

29. Stenzl A., Nagele U., Kuczyk M. et al. Cystectomy — technical considerations in male and female patients // EAU Update Series. 2005. Vol. 3. P. 138–146.

30. Wein A. J., Kavoussi L. R. Ureterointestinal anastomoses // In: Campbell-Walsh Urology. Saunders, New York, 2007. P. 2554–2561.

31. Wallace D. M. Ureteric diversion using a conduit: simplified technique // Brit. J. Urol. 1970. Vol. 38. P. 522–527.

Adv. geront. 2011. Vol. 24. № 4. P. 668–673

L. D. Roman[1], L. A. Vasiliev[2], A. Yu. Shestaev[3], V. Kh. Kheifets[2], I. P. Kostyuk[3], K. G. Shostka[1], A. N. Pavlenko[1], S. S. Krestianinov[3], O. F. Kagan[2]

WAYS TO IMPROVE THE QUALITY OF LIFE OF ELDERLY AND SENILE PATIENTS AFTER THE OPERATION BY BRIKKER

[1] Leningradsky Regional Oncology Centre, 37 Liteynyi pr., St. Petersburg 191104; [2] Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, NWB of RAMS, 3 pr. Dinamo, St. Petersburg 197110; e-mail: ibg@gerontology.ru; [3] S. M. Kirov Military Medical Academy, 20 ul. Botkinskaya, St. Petersburg 194175

The present study is devoted to improving quality of life of patients in elderly and senile age after operation of Bricker by finding the optimal method of forming ureterointestinal anastomosis. From 2007 to 2009 103 patients of elderly and senile age with diseases requiring removal of the bladder were treated in the Lenigrad Regional Oncology Centre. All the patients were made cystectomy. Patients were divided into two groups: In 1st group, the ureterointestinal anastomosis was formed a classical way «end to side» described Bricker, in the 2nd group ureterointestinal anastomosis was performed by the method of Wallace — «common area». Pathological conditions developed in patients in late postoperative period were as follows: hydronephrosis in early and later stages, obstructive pyelonephritis, frequent attacks of chronic pyelonephritis, chronic renal failure, urinary fistula.

Formation of ureterointestinal anastomosis by Wallace during surgery reduces the amount of later postoperative complications. Quality of life was better after the formation of ureterointestinal anastomosis by Wallace.

***Key words**: bladder cancer, operation of Bricker, cystectomy, ureterointestinal anastomosis*

© М. А. Якушин, Л. А. Дасаева, Е. Б. Матюхина, 2011
УДК 616.12-008.331.1-08-053.9

Успехи геронтол. 2011. Т. 24. № 4. С. 674–680

М. А. Якушин, Л. А. Дасаева, Е. Б. Матюхина

АЛГОРИТМ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ПОЖИЛОМ И СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, НКЦ геронтологии, 129226 Москва, 1-я ул. Леонова, 16; e-mail: yakushinma@mail.ru

Основываясь на данных современных исследований, в соответствии с действующими нормативными документами и национальными рекомендациями, нами разработан алгоритм лекарственной терапии артериальной гипертензии в пожилом возрасте. Дана краткая характеристика основных фармакологических групп антигипертензивных препаратов в плане воздействия на старческий организм, систематизированы критерии приоритетного и ограниченного назначения пациентам старших возрастных групп. Приведены рациональные комбинации лекарственных препаратов, используемые в случае недостаточной эффективности монотерапии.

***Ключевые слова:** артериальная гипертензия, пожилой пациент, антигипертензивные препараты*

Перечень лекарственных препаратов антигипертензивного действия (АГП) насчитывает несколько десятков наименований и ежегодно пополняется новыми лекарствами. В разделе «Антигипертензивные препараты» популярного справочника VIDAL размещена 71 позиция международных непатентованных наименований (МНН) и 170 торговых наименований антигипертензивных препаратов (АГП).

Большинству практических врачей ориентироваться в подобной массе информации непросто. Трудно держать в уме сотни комбинаций из показаний, противопоказаний, побочных действий и режимов дозирования. Вдвойне сложнее лечить пожилого человека с множеством явных и скрытых нарушений, каждое из которых должно быть учтено при назначении лекарств.

Пожилой организм, в силу физиологических особенностей, иначе реагирует на лекарственные препараты, нежели молодой. С возрастом пролонгируется метаболизм и выведение лекарств из организма, повышается риск осложнений. Пожилой, тем более старый человек более уязвим к негативному воздействию экзогенных факторов, коими являются лекарства.

В мире накоплен достаточный опыт использования АГП в пожилом возрасте, проведено множество рандомизированных исследований, результаты которых широко освещены. Однако точку в данном вопросе ставить рано. Несмотря на внушительную мощность, исчисляемую тысячами наблюдений, есть у подобных исследований существенный недостаток: в каждом из них оценивали эффективность всего одного-двух препаратов. Так, в исследовании SHEP (4 736 человек) изучали гипотензивное действие Хлорталидона и Атенолола, в исследовании SYST-EUR (4 695 человек) — Нитрендипина и Эналаприла [3]. В результате, общее количество лекарств, прошедших проверку в рамках доказательной медицины, весьма ограничено. Об эффективности большинства АГП можно судить лишь по материалам «заинтересованных» источников (информация от производителя, локальные исследования).

Конечно, материалы рандомизированных исследований в известных пределах могут быть экстраполированы; например, результаты по Хлорталидону и Атенололу распространены на похожие диуретики и бета-блокаторы. Но в какой мере можно доверять подобной экстраполяции?

В РФ основным документом, определяющим порядок оказания медицинской помощи при любом заболевании, является стандарт. Действующий стандарт медицинской помощи больным с артериальной гипертензией (далее Стандарт) утвержден приказом Минздравсоцразвития России от 22.10.2004 г. № 254 и включает 14 лекарственных препаратов МНН из шести фармакологических групп, в том числе:

- диуретики (Гидрохлортиазид, Индапамид);
- бета-адреноблокаторы (Атенолол, Бетаксолол, Бисопролол, Карведилол);
- ингибиторы АПФ (Каптоприл, Периндоприл, Эналаприл);

- антагонисты кальция (Амлодипин, Верапамил);
- α_1-адреноблокаторы (Доксазазин, Теразозин);
- центральные агонисты α_2-адренорецепторов и селективные агонисты имидазолиновых рецепторов (Моксонидин).

Даже поверхностный анализ выявляет ряд нестыковок в Стандарте: диуретик Гидрохлортиазид, бета-адреноблокаторы Атенолол, Бетаксолол, Карведиол имеют верхнюю планку возрастных ограничений и в пожилом возрасте должны использоваться с большой осторожностью; это указано в аннотации.

Есть ли необходимость идти на риск, назначая препарат пожилому пациенту, если даже производитель лекарства не советует этого делать? Нет особой необходимости использовать препараты, негативно влияющие на кровоснабжение головного мозга и сердца, липидный, углеводный и пуриновый обмен, электролитный баланс — процессы, которые у большинства пожилых людей и так нарушены или находятся под угрозой расстройства.

Селективные агонисты имидозолиновых рецепторов (Моксонидин) ухудшают сердечную проводимость, в некоторых случаях усугубляют течение стенокардии, сердечной, печеночной и почечной недостаточности, а также болезни Паркинсона, которая возникает, в основном, в пожилом возрасте.

Прием α_1-адреноблокаторов (Теразозин) нежелателен при сердечных заболеваниях, нарушении мозгового кровообращения, почечной и печеночной недостаточности, сахарном диабете, то есть при важнейших формах возрастной патологии.

В перечне противопоказаний для назначения блокатора кальциевых каналов Верапамила — длинный список заболеваний, обусловленных нарушением проводимости и возбудимости миокарда. Трудно найти пожилого человека с безупречной проводящей системой сердца и полностью интактной сердечной мышцей. Поэтому назначение Верапамила в старческом возрасте должно быть ограничено или, во всяком случае, строго обосновано.

Таким образом, 7 из 14 (ровно половина!) регламентированных Стандартом АГП не совсем подходят для использования в пожилом возрасте при патологии, пик болезненности которой приходится именно на этот возрастной период.

При этом, если в аннотации не указан предельный возраст использования, это еще не означает, что лекарство без опаски можно назначать пожилому пациенту. Возрастные ограничения могут отсутствовать лишь потому, что клинические исследования на пожилых людях попросту не проводили. В перечень медицинских критериев невключения в исследование уже на этапе отбора вводятся позиции, непреодолимые для пожилого пациента, например, «любое серьезное заболевание, которое, вероятно, будет препятствовать проведению исследования» или «пациенты с ожидаемой продолжительностью жизни меньше продолжительности исследования». Отсюда наличие возрастного ограничения для одного лекарства и отсутствие для другого с точно таким же спектром побочных действий и осложнений.

Прикладным документом, регламентирующим антигипертензивную терапию, являются Российские рекомендации по профилактике, диагностике и лечению АГ (далее Рекомендации), которые, в свою очередь, созданы на основе рекомендаций Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОГ) и Европейского общества кардиологов (ЕОК) 2007 и 2009 гг. [2, 8]. Рекомендации не являются незыблемым сводом правил; по мере накопления новых материалов по проблеме АГ они пересматриваются, уточняются. Нынешняя, четвертая по счету версия данного документа утверждена на очередном Конгрессе ВНОК в 2010 г. [7].

В Рекомендациях, в отличие от Стандарта, имеются практические рекомендации по ведению пациентов пожилого возраста. Определены фармгруппы первой линии для пожилых больных, к которым отнесены тиазидовые диуретики (ТД), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы кальциевых каналов (БКК).

У пожилого пациента, как правило, наблюдается несколько сопутствующих, иногда конкурирующих между собой заболеваний. Чаще всего они связаны с недостаточностью мозгового или коронарного кровообращения. Достоверная возрастная зависимость наблюдается при сахарном диабете, деменции, деформирующем остеоартрозе, остеопорозе, атонии кишечника, бессоннице.

С учетом возрастной полиморбидности, определяющим критерием при назначении медикаментозной терапии пожилому пациенту, помимо эффективности препарата, должно быть отсутствие угнетающего влияния на функцию жизненно важных органов.

В идеале, АГП должен оказывать органопротективное действие или позитивно влиять на те-

чение возраст-ассоциированных заболеваний. Наличие подобных эффектов является стимулирующим фактором при формировании назначений. Больному с артериальной гипертензией и диабетической нефропатией лучше назначить лекарство, действующее сразу на оба эти заболевания, чем на одно. Подобный шаг — мера борьбы с полипрагмазией и нежелательным лекарственным взаимодействием.

Результат дифференциации АГП относительно «возрастных» заболеваний представлен в *табл. 1.*

Согласно Рекомендациям, препаратами выбора для лечения АГ в пожилом возрасте являются БРА, ИАПФ, БКК и ТД.

ТД снижают риск наиболее грозного осложнения АГ — смертельного инсульта, что доказано в исследовании ANBP2. Они хорошо переносятся и имеют узкий спектр побочных действий [6]. Абсолютным противопоказанием для их назначения является подагра, а также декомпенсированные формы печеночной и почечной недостаточности, гипокалиемии. На фоне сахарного диабета, дислипидемии ТД назначают лишь в том случае, если заболевание имеет стабильное течение.

БКК имеют еще меньше противопоказаний: их не назначают в острой стадии инфаркта миокарда, на фоне коллапса, кардиогенного шока и нестабильной стенокардии. При этом стабильно протекающая стенокардия, напротив, является показанием для их назначения. В отличие от диуретиков, БКК не влияют на жировой и углеводный обмен, не меняют уровень мочевой кислоты и электролитов. Поэтому БКК можно назначать в самом начале лечения при сахарном диабете, подагре, почечной недостаточности. Гипотензивное действие БКК не уступает действию других АГП, что подтверждается многочисленными исследованиями (NORDIL, VHAS, HOT, STOP-Hypertension 2, INSIGHT, ALLHAT). Доказано благоприятное воздействие БКК на течение сосудистой деменции [5]. В отличие от ИАПФ, БРА и БАБ, БКК не влияют на лечебный эффект нестероидных противовоспалительных средств при их совместном назначении [4].

Спектр противопоказаний для назначения БРА в пожилом возрасте ограничен декомпенсированными заболеваниями почек, печени и сердца. При этом на ранних стадиях почечной недостаточности БРА оказывают ренопротективный эффект (M. Weir, 1999). Целый ряд исследований (LIFE, RENAAL, IRMA-2, VALUE и др.) показал снижение риска кардиоваскулярных осложнений у больных с АГ на фоне лечения БРА [3]. Согласно Европейским рекомендациям по профилактике и лечению АГ, приоритетными показаниями для назначения БРА являются следующие сопутствующие заболевания: хроническая сердечная недостаточность, гипертрофия левого желудочка, бессимптомная дисфункция левого желудочка, сахарный диабет 2-го типа. БРА являются препаратами выбора в случае безуспешных попыток коррекции одного из наиболее частых осложнений терапии ИАПФ — кашля.

ИАПФ обладают нефропротективным эффектом, что определяет целесообразность их назначения в начальной стадии почечной недостаточности, особенно диабетического происхождения. Они благоприятно воздействуют на метаболизм сердечной мышцы, тормозят формирование тромбов и атеросклеротических бляшек. В исследовании

Таблица 1

Приоритеты назначения АГП

Фармокологическая группа	Приоритеты
Диуретики	Хроническая сердечная недостаточность
Бета-адреноблокаторы	Профилактика осложнений после перенесенного острого инфаркта миокарда
БКК	Стенокардия Принцметала Хроническая сердечная недостаточность Деменция
ИАПФ	Хроническая сердечная недостаточность Диабетическая нефропатия (сахарный диабет 2-го типа) Диабетическая протеинурия Деменция
БРА	Хроническая сердечная недостаточность Диабетическая нефропатия (сахарный диабет 2-го типа) Диабетическая микроальбуминурия Диабетическая протеинурия Гипертрофия левого желудочка

PROGRESS прослежено достоверное снижение риска когнитивных нарушений и деменции на фоне приема ИАПФ. Однако из-за серьезных побочных действий (упорный кашель, ортостатический коллапс, головокружение) в пожилом возрасте ИАПФ назначают с осторожностью. Помимо диабетической нефропатии и деменции, лишь сопутствующая хроническая сердечная недостаточность (особенно после перенесенного инфаркта миокарда) определяет приоритет назначения ИАПФ [1, 6].

Вопрос, который встает постоянно, когда речь идет о пожилом пациенте, — стоимость лекарств. По информации РИА Новости (28.04.2011), средний размер пенсии в России составляет 8 412 руб. Есть ли такие группы АГП, которые, в целом, можно отнести в разряд недоступных для пациентов с таким размером доходов? Мы структурировали лекарства по их стоимости, воспользовавшись материалами интернет-сайтов (*табл. 2*).

Как видно, стоимость месячного курса лечения наиболее дорогой категории АГП (БРА) не превышает 1500 руб. Это немалая сумма, но «неподъемной» назвать ее нельзя, тем более, что и в этой группе есть гораздо более дешевые лекарства, например Лозап (316–371 руб./мес).

Наиболее доступны в ценовом отношении ИАПФ, ТД и БАБ.

В целом, ценовой фактор не является критерием для включения или исключения какой-либо группы препаратов из алгоритма лечения АГ у лиц пожилого возраста; в каждой группе АГП можно найти приемлемые по цене лекарства.

АГП, назначаемый пожилому пациенту, должен:

1) соответствовать Рекомендации ВНОК в части, касающейся использования в пожилом возрасте;

2) не иметь верхней границы возрастных ограничений;

Таблица 2

Стоимость АГП в аптечной сети Москвы на 01.01.2011 г.

Группа	Активное вещество	Препарат	Стоимость, руб./мес
Бета-адреноблокаторы	Атенолол	Атенолол	9,5–65
		Теночек (атенолол+амлодипин) № 28	293
		Тенонорм (атенолол+хлорталидон)	54
		Тенорик (атенолол+хлорталидон)	88
	Бисопролол	Бисогамма	147–233
		Конкор	306–390
	Бетаксолол	Бетаксолол	205–250
		Небилет	429–451
		Локрен	378–464
	Метопролол	Беталок	355–461
		Корвитол	460–520
		Метопролол	42–58
		Эгилок	111–231
		Логимакс (метопролол+ фелодипин)	726
Блокаторы кальциевых каналов	Амлодипин	Амлодипин	39–115
		Норваск	847–1057
		Тенокс	350–461
	Дилтиазем	Дилтиазем	132–192
		Кардил	165–175
	Нифедипин	Адалат	259–265
		Кордафлекс	72–86
		Коринфар	91–134
	Нитрендипин	Байпресс	Отсутствует
		Октидипин	Отсутствует
		Унипрес	Отсутствует
α_2-адреномиметики	Метилдофа	Допегит	207–252
Селективные агонисты имидозолиновых рецепторов	Моксонидин	Моксогамма	220–230
		Физинотенз	390–522

Окончание табл. 2

Группа	Активное вещество	Препарат	Стоимость, руб./мес
Ингибиторы АПФ	Зофеноприл	Зокардис	302–391
	Каптоприл	Капотен	9–23
		Капозид (каптоприл+гидрохлоротиазид)	203–224
	Квинаприл	Аккупро	218–407
	Лизиноприл	Диротон	193–248
		Ирумед	192–215
		Лизигамма	125–130
		Лизиноприл	142–174
		Листрил	129–170
		Ирузид (лизиноприл+гидрохлоротиазид)	290–317
		Синорезид (лизиноприл+гидрохлоротиазид)	Отсутствует
		Лизоретик (лизиноприл+гидрохлоротиазид)	217–278
	Периндоприл	Парнавел	280–285
		Перинева	188–281
		Престариум	355–465
		Норипрел (периндоприл+индапамид)	571
	Рамиприл	Амприлан	182–251
		Пирамил	248–277
		Тритаце	359–407
		Хартил	209–336
	Фозиноприл	Моноприл	232–273
		Фозикард	158–209
	Эналаприл	Берлиприл	79–100
		Ренитек	102–110
		Энам	54–70
		Энап	86–120
		Ко-ренитек (эналаприл+гидрохлоротиазид)	122–204
		Рениприл (эналаприл+гидрохлоротиазид)	51–100
		Энап Н (эналаприл+гидрохлоротиазид)	188
		Энзикс (эналаприл+индапамид)	162
Блокаторы ренин-ангиотензина II (РАII)	Кандесартан	Атаканд	873–1105
	Эпросартан	Теветен	1200
		Теветен плюс (эпросартан+гидрохлоротиазид)	1244
	Ирбесартан	Апровель	856–1024
	Лозартан	Козаар	458–675
		Лозап	316–371
		Гизаар (лозартан+гидрохлоротиазид)	512
		Лозап плюс (лозартан+гидрохлоротиазид)	291–647
	Телмисартан	Микардис	1314–1572
		Микардис плюс (телмисартан+гидрохлоротиазид)	1453
	Валсартан	Валсафорс	431–450
		Диован	1070–1256
		Ко-диован (валсартан+гидрохлоротиазид)	1136–1508
Диуретики	Гипотиазид	Гипотиазид	120–150
	Индапамид	Арифон	329–464
		Акриламид	34–40
		Индап	89–100
		Индапамид	16–79
		Ионик	39–43
		Тензар	72–73

3) иметь узкий спектр побочных действий и небольшую степень их выраженности;

4) содержать в перечне показаний заболевания, относящиеся к возраст-ассоциированной патологии.

Согласно Рекомендациям, лечение АГ в пожилом возрасте, особенно в случае систолической гипертензии и сопутствующей сердечной недостаточности, следует начинать с ТД.

При наличии у пациента сахарного диабета 2-го типа, диабетической нефропатии, деменции, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), хронической сердечной недостаточности, стенокардии Принцметала, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, гипокалиемии первоочередность назначения лекарств может меняться.

Особенно это касается сахарного диабета 2-го типа. БАБ, ИАПФ, α_2-адреномиметики (АМ), селективные агонисты имидозолиновых рецепторов (САИР), ТД в той или иной степени влияют на углеводный обмен, вызывая гипер- или гипогликемию. Пациентам с тяжелым или плохо контролируемым течением сахарного диабета не следует начинать лечение АГ с указанных фармакологических групп. Не назначают их в дебюте заболевания, пока не достигнут надежный контроль за уровнем глюкозы. В этих случаях предпочтение следует отдать БРА или БКК. При стабильном течении заболевания, особенно на фоне сопутствующей сердечной недостаточности, перенесенного инфаркта миокарда, БАБ, ИАПФ и ТД назначают под контролем уровня глюкозы.

Аналогичная тактика — при диабетической нефропатии. Следует помнить, что прием ИАПФ на фоне почечной недостаточности может усугубить гиперкалиемию; чтобы этого избежать, необходимо регулярно проверять уровень электролитов. При возникновении гиперкалиемии необходимо перейти на комбинированные препараты, в составе которых имеются ТД (Капозид, Ирузид, Коренитек, Лизоретик, Нолипрел, Энап Н), или дополнительно включить их в схему лечения.

Распространенным осложнением цереброваскулярной патологии является сосудистая и/или постинсультная деменция. Сосудистый компонент может наслаиваться и на другие формы деменции, усугубляя и ускоряя ее прогрессирование. Коррекция артериального давления сама по себе относится к базовым методам лечения деменции. По данным исследования SYSTEUR, назначение БКК в комбинации с ИАПФ предотвращает развитие деменции в каждом втором случае [5]. Прием ИАПФ изолированно или в комбинации с Индапамидом (исследование PROGRESS) снижает риск постинсультной деменции в каждом третьем, а постинсультных когнитивных расстройств — в каждом пятом случае [4]. Производные клонидина и резерпина, напротив, могут усугубить течение деменции; использовать их при этом заболевании нежелательно.

При ХОБЛ не назначают БАБ, которые могут вызвать бронхоспазм. Препаратами выбора при ХОБЛ являются БРА и БКК. Назначение ИАПФ ограничено из-за изнуряющего кашля, который часто возникает на фоне их приема. Если указанное побочное действие не очень обременительно для пациента, ИАПФ могут быть включены в схему лечения. При возобновлении или усугублении кашля ИАПФ заменяют на БРА.

Альфа$_1$-адреноблокаторы в пожилом возрасте можно использовать при сочетании доброкачественной гиперплазии предстательной железы с

Таблица 3

Приоритеты и ограничения при назначении АГП на фоне возрастзависимой патологии

Патология	Препараты выбора	Препараты ограничения
Деменция	БКК, ИАПФ	Резерпин, клонидин
Сахарный диабет 2-го типа	БРА, БКК	ТД, БАБ, ИАПФ
Диабетическая нефропатия	БРА, ИАПФ	ТД, БАБ
Хроническая сердечная недостаточность	БРА, ИАПФ, БКК, диуретики	БАБ
ХОБЛ	БРА, БКК	БАБ
Стенокардия Принцметала	БКК	БАБ
Доброкачественная гиперплазия предстательной железы	α_1-адреноблокаторы	
Гипокалиемия	ИАПФ	Диуретики
Гиперкалиемия	Диуретики	ИАПФ
Кашель на фоне приема ИАПФ	БРА	БАБ

АГ, а также при симптоматической терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы и монотерапии АГ в качестве резервной группы.

Сводные данные по приоритетам и ограничениям назначения АГП на фоне некоторых форм возраст-ассоциированной патологии представлены в *табл. 3*.

Согласно Рекомендациям, в случае неэффективности монотерапии необходимо перейти на комбинацию лекарственных препаратов. Наиболее предпочтительны следующие комбинации: БРА+БКК, БРА+ТД, ИАПФ+АК, ИАПФ+ТД.

В случае неэффективности предпочтительных комбинаций можно выбрать одну из допустимых резервных комбинаций: БКК+ТД, БКК+БАБ, ТД+БАБ.

Нами сформирована база данных и компьютерная программа «Алгоритм медикаментозного лечения артериальной гипертензии в пожилом и старческом возрасте», позволяющая в максимальной степени облегчить работу практического врача при планировании лечения. Выбор оптимальной терапии осуществляется в алгоритмической форме, с учетом сопутствующей патологии и эффекта от предшествующего лечения. В алгоритме консолидированы все требования Рекомендаций.

Литература

1. *Репин А. Н., Сергиенко Т. Н., Карпов Р. С.* Лечение артериальной гипертензии у пожилых больных // Системные гипертензии. 2007. № 2. С. 59.

2. *Российское медицинское общество* по артериальной гипертонии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии: Российские рекомендации (4-й пересмотр), 2010.

3. *Cardiovascular Trial Review* (8th ed.) Ed. by R. A. Cloner, J. Birnbaum. Chicago, Lejacq Communication, Inc, USA, 2003. P. 1227.

4. *Chalmers J., MacMahon S.* Perindopril protection against recurrent stroke study (PROGRESS): interpretation and implementation // J. Hypertens. Suppl. 2003. Vol. 21. № 5. P. 9–14.

5. *Frishman W. H.* Are antihypertensive agents protective against dementia? A review of clinical and preclinical data // Heart Dis. 2002. Vol. 4. № 6. P. 380–386.

6. *Guidelines Committee.* 2003. European Society of Hypertension–European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension // J. Hypertens. 2003. Vol. 21. P. 1011–1053.

7. *Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al.* Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task // J. Hypertens. 2009. Vol. 27. № 11. P. 2121–2158.

8. *The Task Force* for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertens. 2007. Vol. 25. P. 1105–1187.

Adv. geront. 2011. Vol. 24. № 4. P. 674–680

M. A. Yakushin, L. A. Dasaeva, E. B. Matjukhina

ALGORITHM OF DRUG THERAPY FOR THE TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION IN ELDERLY AND OLD AGE PATIENTS

N. I. Pirogov Russian National Research Medical Univerity (RNRMU), 16, ul. 1-ya Leonova, Moscow 129226, Russia; e-mail: yakushinma@mail.ru

Taking into consideration data of modern research and in conformity with the acting normative instruments and national recommendations we have developed the algorithm of drug therapy for the treatment of arterial hypertension in elderly patients. We give brief characteristic of main pharmacological groups of antihypertensive drugs with respect to their influence upon the elderly organism, systematize criteria for priority and limited prescription of drugs to the groups of old age patients. Given are the rational combinations of medical drugs to be used when single-drug therapy is not effective enough.

***Key words**: arterial hypertension, elderly patient, antihypertensive drugs*

© Коллектив авторов, 2011
УДК 616.153.96: 616.314.17-008.1:053.9

Успехи геронтол. 2011. Т. 24. № 4. С. 681–684

Ю. И. Пинелис, Н. Н. Цыбиков, М. С. Малежик, Л. П. Малежик

СОДЕРЖАНИЕ БЕЛКОВ ТЕПЛОВОГО ШОКА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОМ ПАРОДОНТИТЕ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Читинская государственная медицинская академия, 672090 Чита, ул. Горького, 39а; e-mail: pinelisml@mail.ru

В статье приведены данные о содержании антител к белкам теплового шока, концентрации *IL*-1*a*, *IL*-8, *IL*-4, *IgG*, *IgM*, *IgA*, *sIgA* в слюне и крови при хроническом генерализованном пародонтите у лиц пожилого возраста до и после лечения воспаления пародонта и клинических проявлений ИБС.

***Ключевые слова:* пародонтит, антитела к белкам теплового шока, интерлейкины, иммуноглобулины**

Качество жизни пожилого человека во многом определяется стоматологическим статусом, который существенно нарушен из-за хронических воспалительных процессов полости рта [2, 6, 7, 12]. Инволютивные процессы и атеросклероз способствуют прогрессированию хронического воспаления с деструкцией соединительной ткани и развитием адентии [1, 4, 15]. Одной из причин такого финала является нарушение иммунного баланса, индуцирующего аутоагрессию по отношению к тканям пародонта.

Согласно современным представлениям, белки теплового шока (БТШ), выделяемые микроорганизмами и разрушенными тканями полости рта, поддерживают хронический воспалительный процесс [6, 8].

Белки теплового шока, или шапероны, являясь стресс-лимитирующими факторами, усиленно синтезируются клетками при любой патологии. В частности, установлено, что содержание их значительно возрастает при хроническом воспалении [14], гипертонической болезни, атеросклерозе, ИБС, инфаркте миокарда и инсультах [5, 9, 11, 13, 16, 20].

Роль БТШ в развитии хронических заболеваний пародонта в настоящее время не оценена. Существует гипотеза, согласно которой БТШ стрессированных микроорганизмов раздражают паттерн-распознающие рецепторы (PRR) эпителиальных клеток и запускают цепь иммунных реакций, инициирующих воспаление в полости рта [6].

В данной работе были поставлены следующие задачи: оценить роль БТШ в развитии аутоагрессии при хроническом пародонтите у пожилых людей; исследовать динамику иммунного статуса в слюне и крови до и после проведенной терапии хронического пародонтита и выявить возможные причины хронизации воспаления в полости рта.

Материалы и методы

Обследованы 96 больных 60—74 лет, страдающих хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) средней степени тяжести (основная группа), поступивших в Госпиталь войны и труда по поводу клинических проявлений ИБС: стабильная стенокардия напряжения I—II ФК, хроническая сердечная недостаточность IIа стадии, гипертоническая болезнь I—II стадии.

У всех пациентов при поступлении оценен стоматологический статус в соответствии с рекомендациями В. С. Иванова [3] и подтверждён диагноз хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести в состоянии обострения.

Обследуемые пациенты получали общую терапию, связанную с сердечно-сосудистой патологией, и местную, направленную на купирование воспаления пародонта.

У всех больных основной группы осуществляли забор крови и слюны утром натощак в первые два дня при поступлении и после проведенного курса лечения сердечно-сосудистой патологии и ХГП.

Контрольную группу составили 20 человек 60—74 лет без явных признаков воспаления пародонта. В плазме крови и слюне определяли содержание иммуноглобулинов (*IgG*, *IgM*, *IgA*, *sIgA*), цитокинов и антител к БТШ (HSP-70) методом твёрдофазного ИФА.

Статистическую обработку проводили методом вариационной статистики с применением пакета

прокладной программы Biostat и программы статистического анализа Microsoft Excel, версия XP.

При сравнении показателей иммуноглобулинов и интерлейкинов использовали методы непараметрической статистики с применением критерия Манна—Уитни. Числовые данные приведены в виде медианы (*Me*) и интерквартильного размаха (25-го; 75-го ‰). Содержание антител к БТШ выражено в виде средних величин со стандартным отклонением (*M*±*SD*).

Результаты и обсуждение

БТШ, выделяемым клетками, присущи иммуногенные свойства [23]. Действуя на PRR иммунокомпетентных клеток (эпителиальные клетки, лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки), они сенсибилизируют лимфоциты и запускают реакции адаптивного иммунитета с выработкой соответствующих антител [23]. По титру антител к БТШ можно судить о концентрации самих белков. Мы проанализировали содержание антител к БТШ (HSP-70) у пожилых людей, страдающих хроническим генерализованным пародонтитом (*табл. 1*).

Наши исследования показали, что антитела к HSP-70 у пожилых людей, не страдающих хроническим пародонтитом, в слюне существуют, но в небольших концентрациях. В крови людей контрольной группы искомых антител значительно больше, что связано с органной патологией возрастного характера. При воспалении пародонта содержание антител к HSP-70 увеличивается, что свидетельствует об усиленной секреции HSP-70 из клеток, принимающих участие в воспалении. В полости рта это могут быть не только стрессированные микроорганизмы, но и клетки повреждённого пародонта. Высокая концентрация антител к HSP-70 в крови у пожилых людей связана не только с воспалением в полости рта, но и атеросклеротическим поражением стенки сосудов, ишемией миокарда и гиперкоагуляцией [7, 10, 21, 22].

Выработанные антитела на эпитопы соответствующих БТШ образуют иммунные комплексы, которые проявляют комплементзависимую и антицитозависимую цитотоксичность к клеткам, продуцирующим эти белки [5]. Так возникает дополнительный бактерицидный эффект, направленный на патоген, вызвавший воспаление в полости рта. Гибель микроорганизма в данном случае наступает в результате аутоиммунного процесса. Беда заключается в том, что мишенью могут быть любые соматические клетки, экспрессирующие на поверхность мембраны белки, похожие по структуре на БТШ патогена (молекулярная мимикрия). За счёт перекрёстных реакций антитела к шаперонам бактерий оседают на белках соматических клеток, вследствие чего развивается аутоиммунный процесс с органной недостаточностью. Возможно, поэтому хронический пародонтит не является локальной патологией. Он всегда имеет сопутствующие заболевания, и чаще всего поражения сердечно-сосудистой системы [12].

БТШ действуют на антигенпрезентирующие клетки, в основном, через сигнальные *Toll*-рецепторы, которые вызывают выброс провоспалительных цитокинов и хемокинов, привлекающих в пародонт клетки, осуществляющие иммунные реакции, — макрофаги, лимфоциты, нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, тучные клетки [24].

Наши исследования показали, что при хроническом пародонтите концентрация *IL*-8 в слюне по сравнению с контрольными значениями возрастает в 10 раз. Одновременно в слюне увеличивается содержание провоспалительного цитокина *IL*-1α, что подтверждает наличие местного воспаления (*табл. 2*). В крови больных отмечается существенное нарастание уровня *IL*-1α, *IL*-8 и *IL*-4 (*табл. 3*).

После проведенного курса противовоспалительной терапии пародонтита и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии содержание *IL*-8 в слюне уменьшилось, но не достигло референтных значений. Это свидетельствует о сохранившейся

Таблица 1

Содержание антител к белкам теплового шока (HSP-70) в слюне и плазме крови у больных с хроническим генерализованным пародонтитом, *M*±*SD*

Показатель	В слюне, *n*=10		В плазме, *n*=10	
	основная группа	контрольная группа	основная группа	контрольная группа
Антитела к HSP-70, нг/мл	212,2±16,3*	66,6±7,1	349,0±12,2*	164,14±13,6

* Статистическая значимость различий между показателями здоровых людей и больных с ХГП

причине, индуцирующей синтез хемокинов. Концентрация *IL*-1α снизилась, а содержание *IL*-4 не изменилось. В крови уровень *IL*-1α и *IL*-8 уменьшился, а *IL*-4 увеличился.

Антитела к БТШ относят к классу *IgG* [5], содержание которого значительно возрастает в слюне при хроническом воспалении в пародонте (см. табл. 2). Параллельно увеличивается концентрация и других иммуноглобулинов (*IgM*, *IgA*, *sIgA*). Выявленная поликлональная активация адаптивного иммунитета с высоким уровнем всех классов иммуноглобулинов отмечена и в крови, что свидетельствует о мощной антигенной нагрузке иммунокомпетентных клеток при воспалении пародонта.

После проведенной местной противовоспалительной терапии и сопутствующих проявлений сердечно-сосудистой патологии ишемического характера полной нормализации стоматологического статуса у пожилых людей не происходит. Клинически уменьшаются признаки воспаления: отёк, кровоточивость дёсен, улучшается гигиеническое состояние полости рта. Коррекция иммунных показателей происходит частично. Уровень *IgG* в слюне и крови при этом не меняется, что свидетельствует о сохранившейся причине их синтеза.

Вероятно, постоянное действие БТШ на антигенпрезентирующие клетки поддерживает экспрессию ими хемокинов, провоспалительных цитокинов и ростовых факторов. Хемокины локализуют лимфоциты и макрофаги в зоне воспаления, что является основой формирования гранулём в зубодесневой области. Провоспалительные цитокины активируют остеокласты, которые, разрушая межальвеолярные перегородки, вызывают деструктивные процессы в зубочелюстном аппарате [18, 19].

Таким образом, проведенные исследования являются подтверждением патогенетической роли БТШ в развитии воспалительных заболеваний пародонта и хронизации этого процесса. Появившиеся антитела к исследуемым шаперонам нейтрализуют их и ограничивают раздражение иммунокомпетентных клеток. Эту естественную защитную реакцию пытаются использовать в экспериментальных моделях лечения пародонтита введением вакцины из БТШ или антисыворотки к ним [17]. Возможно, в будущем станет реальным блокировать сигнальные рецепторы введением антител к БТШ, что значительно повысит эффективность лечения воспалительных заболеваний тканей пародонта.

Таблица 2

Содержание иммуноглобулинов и интерлейкинов в слюне пожилых людей до и после лечения хронического генерализованного пародонтита, Me (25–75 ‰)

Показатель	Основная группа		Контрольная группа
	до лечения	после лечения	
IgG, г/л	0,36* (0,15; 0,45)	0,38* (0,27; 0,42)	0,17 (0,13; 0,22)
IgM, г/л	0,08* (0,05; 0,09)	0,03** (0,02; 0,04)	0,02 (0,01; 0,03)
IgA, г/л	0,1* (0,05; 0,15)	0,03** (0,02; 0,06)	0,04 (0,03; 0,06)
sIgA, г/л	308,5* (293,9; 323,1)	323,86* (312,8; 334,8)	207,5 (195,3; 220)
IL-1α, пкг/мл	19,08* (18,9; 19,2)	6,3** (4,4; 8,2)	8,9 (6,65; 9,58)
IL-8, пкг/мл	234,5* (113,4; 284)	116,8*, ** (90,35; 143,03)	20,45 (20,25; 21,4)
IL-4, пкг/мл	8,44* (6,03; 8,53)	8,05* (5,43; 10,67)	15,32 (12,12; 18,52)

Примечание. Здесь и в табл. 3: * статистическая значимость отличий от контрольной группы; ** статистическая значимость различий в группах больных до и после лечения

Таблица 3

Содержание иммуноглобулинов и интерлейкинов в крови пожилых людей до и после лечения хронического генерализованного пародонтита, Me (25–75 ‰)

Показатели	Основная группа		Контрольная группа
	до лечения	после лечения	
IgG, г/л	15,20* (13,00; 20,30)	13,50 (12,0; 16,65)	12,3 (12,20; 12,60)
IgM, г/л	1,65* (1,13; 2,78)	1,2** (0,83; 1,6)	1,49 (1,05; 2,12)
IgA, г/л	2,80* (2,29; 3,2)	3,07 (2,4; 3,45)	1,87 (1,6; 2,13)
sIgA, г/л	4,64* (3,5; 7,35)	9,32*, ** (6,45; 11,69)	3,14 (2,49; 3,54)
IL-1α, пкг/мл	140* (108,5; 152,0)	58,5 (51,5; 67,0)*, **	27,5 (24,0; 29,5)
IL-8, пкг/мл	34,06* (16,54; 42,8)	24,00*, ** (13,75; 29,98)	17 (15,25; 18,00)
IL-4, пкг/мл	29,6 (27,8; 31,0)*	49,0 (36,0; 73,0)*, **	15 (12,75; 17,25)

Выводы

В слюне и крови пожилых людей, страдающих хроническим генерализованным пародонтитом, выявлена высокая концентрация антител к белкам теплового шока (HSP-70), что свидетельствует об усиленной экспрессии этого цитопротектора из клеток, участвующих в воспалении пародонта.

При хроническом генерализованном пародонтите в крови и слюне увеличивается содержание провоспалительного цитокина *IL*-1α и хемокина *IL*-8, повышается концентрация *IgG*, *IgM*, *IgA*, *sIgA*.

Общепринятая местная противовоспалительная терапия хронического пародонтита у пожилых людей существенно не изменяет уровень адаптивного иммунитета, что является основой хронизации воспалительного процесса в полости рта и рецидива патологии.

Литература

1. *Волжин О. О.* Биохимические изменения в смешанной слюне при адентиях: Автореф. дис. канд. мед. наук. Ростов, 2005.
2. *Данилевский Н. Ф., Борисенко А. В.* Заболевания пародонта. Киев, 2000.
3. *Иванов В. С.* Заболевания пародонта. М., 1988.
4. *Карпенко И. Н., Булгина Н. В., Панукалина Е. В.* Современные представления об этиологии и патогенезе быстро прогрессирующего пародонтита // Арх. пат. 2009. Т. 71. № 1. С. 71–75.
5. *Кузник Б. И.* Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза. Чита: Экспресс-издательство, 2010.
6. *Лебедев К. А., Понякина И. Д.* Новый этап развития иммунологии // Природа. 2006. № 4. С. 3–10.
7. *Лебедев К. А., Понякина И. Д.* Иммунология образраспознающих рецепторов. М.: Либроком, 2009. С. 116–143.
8. *Лебедев К. А., Максимовский Ю. М., Митронин А. В., Понякина И. Д.* Образраспознающие рецепторы и их регуляторная роль в иммунных реакциях организма и контроле микробного биоценоза в ротовой полости // Стоматология для всех. 2007. № 1. С. 46–51.
9. *Малайцев В. В., Богданова И. М., Макарова О. В.* Белки теплового шока и их роль в развитии патологических процессов // Арх. пат. 2008. № 6. С. 31–38.
10. *Нагорнев В. А., Пигаревский П. В., Мальцева С. В.* Шапероны и их роль в атерогенезе // Вестн. РАМН. 2008. № 1.С. 41–45.
11. *Пастухов Ю. Ф.* Шапероны в регуляции и восстановлении физиологических функций // Рос. физиол. журн. 2010. № 7. С. 708–725.
12. *Полторак Н. А.* Взаимосвязь степени воспаления в пародонте и некоторых клинико-функциональных и лабораторных показателей тяжести ишемической болезни сердца // Маэстро стоматологии. 2009. № 35. С. 73–75.
13. *Пономарёв А. Д.* Влияние БТШ на продукцию активных форм кислорода нейтрофилами человека // Иммунология. 2005. № 2. С. 72–75.
14. *Цыбиков М. Н.* Патогенетические механизмы развития гнойной инфекции при остром аппендиците и хроническом парапроктите: Автореф. дис. канд. мед. наук. Чита, 2009.
15. *Buchmen R.* Risicofactoren in der Parodontologie, Systematische Therapie der parodontalen fisicofactoren // Oesmus Media AG Dentalhypiene J. 2001. № 2. P. 24–31.
16. *Diendt M.* Autoantibodies to heat shock protein bopromote thrombus formation in a murine modl of arterial thrombosis and Haemostasis // J. Thrombos. Haemostas. 2009. Vol. 7. P. 710–719.
17. *Lee J. Y., Yi N. N., Kim U. S.* Porphyromonas gingivalis heat shock protein vaccine reduces the alveolar bone loss induced by multiple periodontopathogenic bacteria // Periodontal. Res. 2006. Vol. 41. № 1. P. 10–14.
18. *Putnins E. E., Sanaie A.,Wu Q., Firth J. D.* Induction of keratinocyte growth factor 1 expression by lipopolysaccharide is regulated by CD-14 and Toll-like receptors 2 and 4 infection // Infect. and Immun. 2002. Vol. 70. № 12. P. 6541–6548.
19. *Sanale A. R., Firth J. D., Uinto V. J.* Keratinocyte growth factor (KGF)-1 and -2 protein and gene expression in human gingival fibroblasts // J. Periodont. Res. 2002. Vol. 37. № 1. P. 66–74.
20. *Ushigama I. J.* Simvastation induced heat shock factor 1 in vascular endothelial cell // Atherosclerosis. 2006. Vol. 188. № 2. P. 265–273.
21. *Xu Q.* Role of heat shock proteins in atherosclerosis // Thromb. Vasc. Biol. 2002. Vol. 22. P. 1547–1559.
22. *Xu Q.* Infections, heat shock proteins and atherosclerosis // Curr. Opin. Cardiol. 2003. Vol. 18. № 4. P. 245–252.
23. *Yamazari K.* Accumulation of human heat shock protein 60-resktive T cells in the gingival tissues of periodontitis patienta // Infect. and Immun. 2002. Vol. 70. № 5. P. 2492–2501.
24. *Yasuyuki A., Takayoshi J., Tomohiko O.* Oral Treponemes and their ounter membrane extracts activate human gingival epithelial cell through too-like receptor-2 // Infect. and Immun. 2003. Vol. 71. № 2. P. 717–725.

Adv. geront. 2011. Vol. 24. № 4. P. 681–684

Y. I. Pinelis, N. N. Tsybikov, M. S. Malezhik, L. P. Malezhik

THE ROLE OF HEAT SHOCK PROTEINS IN IMMUNE REACTIONS IN OLD-AGED PATIENTS WITH CHRONIC GENERALIZED PERIODONTITIS

The Chita State Medical Academy, 39a ul. Gorkogo; Chita 672000, Russia; e-mail: pinelisml@mail.ru

Chronic generalized periodontitis in the old-aged patients is accompanied by high levels of the antibodies to HSP, *sIgA*, *IgM*, *IgG* hyperproduction; elevated concentrations of *IL*-8 and *IL*-1α and low content of *IL*-4 in saliva and blood. Local anti-inflammatory therapy of chronic periodontitis does not restore normal immunity status. Appearance of antibodies to HSP plays a role in immune reactions, which maintain chronic inflammation of periodontium.

Key words: *chronic generalized periodontitis, antibodies to heat shock proteins, interleukins, immunoglobulins*

© Коллектив авторов, 2011
УДК 616.017.1:616.314.17-008.1-053.9

Успехи геронтол. 2011. Т. 24. № 4. С. 685–691

А. К. Иорданишвили[1], С. В. Солдатов[2], А. В. Москалёв[3], Л. Н. Солдатова[2], Г. А. Рыжак[2]

ХАРАКТЕРИСТИКА МИКРОБИОЦЕНОЗА ПАРОДОНТАЛЬНЫХ КАРМАНОВ И ИММУННОГО ГОМЕОСТАЗА ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ

[1] Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 193015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; [2] Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: ibg@gerontology.ru; [3] Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 194175 Санкт-Петербург, ул. Боткинская, 20

У 114 человек среднего, пожилого и старческого возраста с хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) изучен микробиоценоз пародонтальных карманов и проведена оценка состояния механизмов врожденного иммунитета, а также профилей провоспалительных цитокинов. Установлено, что микробиоценоз пародонтальных карманов у пациентов разного возраста с ХГП представлен, преимущественно, условно-патогенной бактериальной и грибковой микрофлорой. У больных пожилого и старческого возраста выявлены неэффективные механизмы иммунного воспаления в отношении условно-патогенной микрофлоры, проявляющиеся снижением функциональных свойств нейтрофилов и возрастанием доли деструктированных фагоцитирующих нейтрофилов. Иммуносупрессия у больных пожилого и старческого возраста проявляется недостаточной продукцией *IL*-1β, *IL*-8, приводящей к снижению активности механизмов фагоцитоза и функциональной активности лимфоидных клеток. Таким образом, выявленные различия в этиопатогенетической микрофлоре, в состоянии иммунного гомеостаза у больных среднего, пожилого и старческого возраста с ХГП, сложности в применении антибактериальных препаратов требуют разработки новых критериев выбора антибактериальных лекарств.

***Ключевые слова:** пациенты пожилого и старческого возраста, хронический генерализованный пародонтит, пародонтальный карман, микроорганизмы, микробиоценоз, врожденный иммунитет, цитокины, механизмы фагоцитоза*

Согласно данным литературы [1, 11], увеличение продолжительности жизни населения сопровождается ростом иммунопатологии, которая может проявляться разными клиническими синдромами, иммунными дисфункциями, нарушением микробиоценозов местных экосистем (изменением как количественного, так и качественного состава микрофлоры). В связи с этим, анализ возрастных изменений параметров, характеризующих функцию иммунной системы, представляет непосредственный практический интерес, а изучение нормальных показателей работы иммунной системы позволяет определить границы оптимальной деятельности системы иммунитета в разных возрастных периодах.

Несмотря на то, что микрофлора пародонтальных карманов изучена достаточно полно, в каждом конкретном случае необходимо иметь индивидуальное представление о микробном пейзаже пародонтальных карманов [2, 8]. Это связано со многими причинами: возраст, неблагоприятная экология, профессиональные вредности и многие другие факторы, которые могут оказывать влияние на микробный пейзаж и, как следствие, способствовать возникновению иммунных дисфункций или иммунодефицитных состояний [4, 9]. Кроме того, в настоящее время выявлено опосредованное действие микробов на организм человека, которое проявляется в нарушениях работы систем и органов, возникающих за счет действия собственных молекул, прежде всего цитокинов, выработку которых индуцируют микробы [3, 6, 12]. Таким образом, главным эффектором, вызывающим патологические состояния, являются молекулы, выработанные клетками человеческого организма. Изучение конкретного микробного пейзажа, основных факторов, отражающих состояние механизмов врожденного и адаптивного иммунного ответов, имеет большое значение не только в выборе антибактериальной терапии, но и прогнозе проводимого лечения.

Большое число разных микробных продуктов идентифицировано как активаторы опосредованного пути, влияющего на состояние клеток, органов и систем макроорганизма. В литературе последних лет таким веществам микробной природы присвое-

но имя — модулины. К модулинам относят разные экзо- и эндотоксины, ферменты, такие как компоненты клеточной стенки бактерий, капсулы, реснички и др. [5]. Основными мишенями атаки модулинов, а в результате — продуцентами факторов повреждения, являются клетки иммунной системы, и прежде всего моноциты/макрофаги и лимфоциты. Вырабатываемые ими продукты относятся к цитокинам, изменяющим работу разных клеток в организме. Неадекватная выработка цитокинов приводит к развитию патологического процесса. Важно, что цитокины не только влияют на работу других клеток-мишеней, но и регулируют собственную активность вырабатывающих их клеток.

Материалы и методы

Были обследованы 114 больных с ХГП, которых распределили на три группы в соответствии с возрастом: 40–59 лет — средний (n=30), 60–74 года (n=47) — пожилой, 75 лет и старше — старческий (n=37).

Для этиологического подтверждения диагноза основного заболевания использовали общепринятые методы лабораторных и инструментальных исследований.

Для этиологического подтверждения диагноза проведены микробиологические исследования. Изучена микрофлора пародонтальных карманов у 114 человек. Отбор материала проводили в соответствии с МУ 4.2.2039–05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории» [1]. При проведении микробиологических исследований придерживались Методических рекомендаций по микробиологической диагностике раневых инфекций в лечебных учреждениях армии и флота (1999 г.). С целью выявления аэробной и факультативно-анаэробной микрофлоры использовали кровяной агар, желточно-солевой агар (для выявления стафилококков) и среду Сабуро для выявления грибов. Для создания более подходящих условий, способствующих росту таких требовательных микроорганизмов, как гемофилы, на чашки с кровяным агаром накладывали диски с сапонином, способствующим образованию *X* фактора роста (гемина). Для выделения анаэробных бактерий материал из транспорных сред засевали на анаэробный агар, обогащенный дрожжевым экстрактом, витамином *K* и twin 80 с последующем культивированием в анаэростате (BioMerieux, Франция). Для создания анаэробных условий, при культивировании посевов использовали газогенерирующие пакеты той же фирмы.

Идентификацию выделенных микроорганизмов проводили по морфологическим, культуральным и биохимическим показателям [10]. Анаэробные бактерии, после изучения морфологических свойств и пробы на аэротолерантность, идентифицировали с помощью автоматизированной системы VITEK 2.

При исследовании состояния механизмов фагоцитоза у пациентов с ХГП изучали параметры фагоцитарной активности нейтрофилов, которые оценивали по следующим показателям:

— доля фагоцитирующих нейтрофилов;
— среднее число поглощенных микробов;
— показатель завершенности фагоцитоза.

Продукцию цитокинов —*TNF*-α, *IL*-1β, *IL*-8, интерферона-гамма (*IFN*-γ) и компонентов комплемента (*C3*, *C5*) определяли методом иммуноферментного анализа с помощью диагностических тест-систем ТОО «Протеиновый контур», «Цитокин» НИИ особо чистых биологических препаратов (Санкт-Петербург).

Определение чувствительности к антибактериальным препаратам, а также контроль качества определения чувствительности проводили в соответствии с методическими указаниями МУК 4.2.1890–04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» (2004), а также руководствуясь стандартами Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам США (National Committee on Clinical Laboratory Standards — NCCLS), с 2005 г. — Институт клинических и лабораторных стандартов — (Clinical and Laboratory Standards Institute — CLSI) (2000, 2001, 2002, 2003) [7].

Результаты и обсуждение

Характеристика микробиоценоза пародонтальных карманов у пациентов разных возрастных групп с ХГН

Состав аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов, выделенных из пародонтальных карманов пациентов с ХГП, представлен в *табл. 1*.

Как видно из табл. 1, аэробная и факультативно-анаэробная микрофлора пародонтальных карманов у пациентов с ХГП представлена разнообразными микроорганизмами, что объясняется благоприятными условиями для ее развития (остатки пищи,

Таблица 1

Микробный пейзаж аэробной и факультативно-анаэробной микрофлоры у пациентов разных возрастных групп с хроническим генерализованным пародонтитом

Микроорганизм	Уровень контаминации, КОЕ в 1 мл	Количество находок у обследованных, *n*=114	
		абс. число	%
Staphylococcus spp., в том числе	–	114	100
S. epidermidis	10^3–10^4	109	95,6
S. saprophyticus	10^4–5×10^5	29	25,4
S. aureus	10^3–10^4	15	13,2
Прочие коагулазоотрицательные стафилококки (*S. haemolyticus, S. hominis* и др.)	10^3–5×10^3	23	20,2
Streptococcus spp., в том числе	–	114	100
S. viridans (group)	10^3–5×10^3	73	64,0
S. pneumoniae	10^4–5×10^5	47	41,2
S. agalactiae	10^4	31	27,2
S. pyogenes	10^3–10^4	9	7,9
Прочие каталазоположительные грамположительные кокки	10^4–5×10^4	17	14,9
Neisseria spp.	10^4–5×10^4	114	100
Corinebacterium spp.	10^3–10^4	81	71,1
Haemophilus spp.	10^3–10^4	62	54,4
Candida spp	10^3–10^4	91	79,8
Прочие: *Lactobacillus spp., Moraxella catarrhalis, Bacillus spp., Micrococcus spp.*	10^3–5×10^3	47	41,2

влажность, постоянная температура и др.). Среди бактерий преобладали грамположительные кокки, представленные в большинстве стафилококками и стрептококками. В основном, были выделены микроорганизмы, постоянно обитающие в ротовой полости и обнаруживаемые у подавляющего числа людей (стрептококки группы *Viridans*, пневмококки, нейссерии).

Эти микроорганизмы при определенных условиях в то же время способны вызывать гнойно-воспалительные заболевания. Пиогенный стрептококк был выявлен лишь в 7,9 % случаев, что, однако, требует особой настороженности из-за риска развития последующих гнойно-воспалительных осложнений в связи с его повышенной вирулентностью [9].

Грибы рода *Candida* встречались в 79,8 % случаев, что можно трактовать как дополнительный фактор, отягощающий течение основного заболевания.

При анализе качественного и количественного состава факультативно-анаэробной микрофлоры из пародонтальных карманов были получены результаты, отражающие возрастные изменения иммунной системы обследованных с ХГП.

Из *табл. 2* видна тенденция увеличения как КОЕ, так и частоты выявления изучаемой факультативно-анаэробной микрофлоры у обследуемых во 2-й и 3-й группах. Проведенная оценка выявленной факультативно-анаэробной микрофлоры у пациентов с ХГП показала, что в старших возрастных группах гораздо чаще и с более высоким уровнем контаминации встречаются *Staphylococcys spp.*, *Streptococcus spp*. Особенно это важно в отношении *S. aureus*, *S. haemolyticus*, *S. pyogenes*, *Corinebacterium spp.*, *Candida spp*. Эти микроорганизмы обладают выраженными иммунопатогенными свойствами, оказывающими иммуносупрессивное воздействие на клетки иммунной системы с эффекторными свойствами. Отмечено также влияние этих микроорганизмов на нейтрофилы, являющиеся основными фагоцитирующими клетками моноцитарно-фагоцитарной системы. Поэтому изучение состояния механизмов фагоцитоза у пациентов с ХГП имеет важное значение, главным образом для определения подходов к ле-

Таблица 2

Количественный и качественный состав факультативно-анаэробной микрофлоры пародонтальных карманов у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом

Микроорганизм	1-я группа, *n*=30			2-я группа, *n*=47			3-я группа, *n*=37		
	КОЕ	абс. число	%	КОЕ	абс. число	%	КОЕ	абс. число	%
S. epidermidis	10^3	30	100	10^4	42	89,4	10^4	37	100
S. saprophyticus	10^4	5	16,7	$3,5\times10^4$	9	19,1	5×10^5	15	40,5
S. aureus	10^3	3	10	10^4	6	12,8	10^4	6	16,2
Прочие коагулазоотрицательные стафилококки (*S. haemolyticus*, *S. hominis* и др.)	10^3	3	10	3×10^3	10	21,3	5×10^3	10	27,0
S. viridans (group)	10^3	13	43,3	3×10^3	25	53,2	5×10^3	35	94,6
S. pneumoniae	10^4	9	30	4×10^5	20	42,6	5×10^5	18	48,6
S. agalactiae	10^4	7	23,3	10^4	11	23,4	10^4	13	35,1
S. pyogenes	10^3	1	3,3	10^4	3	6,4	10^4	5	13,5
Прочие каталазоположительные грамположительные кокки	10^4	3	10	5×10^4	5	10,6	5×10^4	6	16,2
Neisseria spp.	10^4	30	100	3×10^4	47	100	5×10^4	37	100
Corinebacterium spp.	10^3	17	20,9	10^4	29	61,7	10^4	35	94,6
Haemophilus spp.	10^3	12	19,4	10^4	25	40,3	10^4	25	67,6
Candida spp	10^3	30	100	10^4	28	59,6	10^4	33	89,2
Прочие: *Lactobacillus spp.*, *Moraxella catarrhalis*, *Bacillus spp.*, *Micrococcus spp.*	10^3	17	56,7	4×10^3	12	25,5	5×10^3	18	48,6

чению таких больных и прогнозированию исходов лечения.

Исследования анаэробных бактерий были проведены только у 73 человек, что связано со сложностью их выделения и идентификации. У всех обследованных были выявлены грамположительные анаэробные кокки в количестве 10^5—10^6. Эти микроорганизмы были представлены *Peptostreptococcus spp.*, *Peptococcus spp.*

Грамотрицательные анаэробные бактерии, представленные кокками (*Veilonella spp.*), палочками (*Fuzobacterium nucleatum*, *Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.*), выделялись в меньшем количестве — 10^3—10^4. Риск развития воспалительных процессов с участием анаэробных возбудителей увеличивается при состояниях, ведущих к снижению окислительно-восстановительного потенциала в тканях, а также при длительном лечении аминогликозидами, к которым не чувствительны анаэробные бактерии [10, 12, 14]. Вместе с тем, грамположительные анаэробные кокки, выделяемые в наибольшем количестве, остаются чувствительными к бета-лактамным антибиотикам, в том числе и к пенициллинам.

Лабораторные показатели у больных разных возрастных групп с ХГП

При обследовании пациентов с ХГП установлено, что количество лейкоцитов у них имело тенденцию к увеличению, более выраженную во 2-й группе обследуемых (пожилого возраста). Количество нейтрофилов было достоверно увеличено в 3-й группе по сравнению с показателями 2-й группы. Количество лимфоцитов отражало их достоверное снижение в 3-й группе, по сравнению с показателями 1-й группы, и увеличение во 2-й группе.

Как видно из *табл. 3*, количество лейкоцитов имеет более выраженную тенденцию к увеличению у обследуемых 2-й группы (пожилого возраста). Содержание нейтрофилов, основных фагоцитирующих клеток, достоверно увеличено у больных 3-й группы (старческого возраста) по сравнению с показателями 2-й группы. Уровень лимфоцитов достоверно увеличен у обследуемых 2-й и 3-й групп по сравнению с показателями у больных 1-й группы (среднего возраста). Полученные результаты позволяют сделать предварительные выводы о том, что в качестве основных защитных факторов у обследуемых старческого возраста задействованы механизмы фагоцитоза, у обследуемых среднего и

пожилого возраста — адаптивные механизмы иммунного ответа. Достоверно сниженное количество лимфоцитов в 3-й группе позволяет предположить, что в старческом возрасте преобладают процессы иммуносупрессии адаптивных механизмов иммунного ответа.

Важное значение имеет ответ иммунной системы на протекающее воспаление. Оценивая количество лейкоцитов, отмечали тенденцию к его увеличению у обследуемых всех групп, но особенно у больных 2-й группы. Однако данные показатели в большинстве случаев или не превышали физиологическую норму, или были незначительно выше. Также важное значение для оценки иммунного гомеостаза имеют как количество нейтрофилов, так и их функциональное состояние. Кроме того, нейтрофилы, наряду с другими вспомогательными факторами (белки системы комплемента, провоспалительные цитокины, иммуноглобулины G и др.), являются основными защитными клеточными факторами в отношении микроорганизмов, использующих интерстициальный тип паразитирования. Поэтому оценка как количественных, так и функциональных показателей нейтрофилов имеет большое значение (*табл. 4*).

Как видим, с увеличением возраста обследуемых с ХГП существенно изменяется количественный и качественный состав основной популяции фагоцитирующих клеток. Так, снижается количество сегментоядерных нейтрофилов и увеличивается палочкоядерных, отражая сдвиг лейкоцитарной формулы влево. Очень важно выявление у больных с ХГП токсических гранул, которые либо отражают нарушения процесса созревания нейтрофилов, либо являются результатом поглощения токсических веществ. Приведенные изменения, видимо, могут свидетельствовать и о нарушенной фагоцитарной функции нейтрофилов.

Выявленная динамика изменений нейтрофилов, связанная с возрастными изменениями иммунной системы, показывает, что имеются разные варианты течения воспалительного процесса у обследованных разного возраста с ХГП. Так, у больных среднего возраста с ХГП отмечали повышение относительного и абсолютного числа нейтрофилов, прогрессирующий сдвиг влево нейтрофилов, что указывало на усиление воспалительного процесса. У больных 2-й группы (пожилого возраста) количество нейтрофилов — наряду с увеличением содержания юных форм и токсической зернистости, а также лейкоцитов, в основном за счет лимфоцитов, — свидетельствует об утяжелении инфекционного процесса. У обследуемых 3-й группы (старческого возраста) к перечисленным выше изменениям при выраженном сдвиге формулы влево остается недостаточно измененным количество лейкоцитов, что свидетельствует не только о неблагоприятном течении воспалительного процесса, но и о низкой сопротивляемости организма как к патогенной, так и оппортунистической микрофлоре.

Таблица 3

Характеристика лейкоцитарной формулы у пациентов разных возрастных групп с хроническим генерализованным пародонтитом

Группа	Содержание клеток иммунной системы		
	лейкоциты, $\cdot 10^9$/л	нейтрофилы, %	лимфоциты, %
1-я, n=30	8,8±0,9	71,1±3,6	28,9±2,2
2-я, n=47	10,1±1,6	66,5±4,1	33,5±3,28**(3)
3-я, n=37	9,0±1,4	79,7±3,8*(2)	21,1±2,5*(1)

* p<0,05; ** p<0,005

Примечание. Здесь и в табл. 4, 5: в скобках указан номер группы, по отношению к которой обнаружены достоверные различия

Среди основных показателей оценки состояния врожденного иммунитета наиболее информативными являются биохимические маркеры процесса фагоцитоза. Снижение любого из этих показателей указывает на ослабление защитных функций организма и риск возникновения рецидивов заболевания. При изучении параметров фагоцитарной активности нейтрофилов (доля фагоцитоза, фагоцитарное число, показатель завершенности фагоцитоза) получили следующие результаты, которые отражены в *табл. 5*.

Из табл. 5 следует, что количество фагоцитирующих клеток и поглощенных микроорганизмов было достоверно выше у пациентов пожилого и старческого возраста (2-й и 3-й групп) по сравнению с показателями обследуемых среднего возрас-

Таблица 4

Характеристика нейтрофилов у больных разных возрастных групп с хроническим генерализованным пародонтитом

Группа	Количество		Токсическая зернистость нейтрофилов, %
	сегментоядерных нейтрофилов, %	палочкоядерных нейтрофилов, %	
1-я, n=30	67,5±2,2*(2)	6,2±2,8	22,5±3,3*(2)
2-я, n=47	51,4±4,1	9,8±3,1	39,5±4,1**(3)
3-я, n=37	44,5±3,8*(1)	11,5±2,3	71,5±2,9**(1)

* p<0,004; ** p<0,001

Таблица 5

Оценка фагоцитарной активности нейтрофилов у больных разных возрастных групп с хроническим генерализованным пародонтитом

Группа	Фагоцитоз, %	Фагоцитарное число	Показатель завершенности фагоцитоза, %
1-я, *n*=30	74,8±1,1**(2)	6,6±0,8*(2)	72,2±1,8*(2)
2-я, *n*=47	87,2±1,3**(3)	9,2±0,7	66,4±2,0*(3)
3-я, *n*=37	94,3±4,1**(1)	11,6±1,1**(1)	58,5±3,1**(1)

* *p*<0,05; ** *p*<0,001

та. Однако показатель завершенности фагоцитоза, отражающий функциональное состояние микрофагов, был достоверно ниже во 2-й и 3-й группах, что также свидетельствует о более выраженных явлениях иммуносупрессии у данных пациентов. Выявленные дефекты системы фагоцитоза свидетельствуют о снижении инициирующей возможности фагоцитов и его возможных метаболических дефектах, то есть неспособности нейтрофилов продуцировать АФК и нитроксидные радикалы, которые необходимы для нормального процесса фагоцитоза.

Исходя из полученных результатов, необходимо дифференцированно подходить к проведению комплексного лечения больных разных возрастных групп с ХГП.

Для подтверждения существующих изменений в показателях врожденного и адаптивного иммунитета мы изучали уровни основных провоспалительных цитокинов (*табл. 6*).

Как видно из данных табл. 6, у обследуемых с ХГП страдает регуляция иммунного ответа провоспалительными цитокинами, особенно это выражено у больных пожилого и старческого возраста (2-й и 3-й группы). Выявленная недостаточность провоспалительных цитокинов отражает снижение эффективности механизмов фагоцитоза. Можно предположить, что иммуносупрессирующее воздействие на иммунокомпетентные клетки, обеспечивающие развитие иммунного ответа по клеточно-опосредованному типу, тесным образом связано с возрастом обследуемых. По всей видимости, иммуносупрессия приводит к активизации оппортунистической микрофлоры (*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *E. coli*, *Helicobacter pylori*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Listeria monocytogenes* и др.).

Таблица 6

Содержание цитокинов в сыворотке крови у обследуемых разных возрастных групп с хроническим генерализованным пародонтитом, пг/мл

Цитокины	Группа больных		
	1-я, *n*=30	2-я, *n*=47	3-я, *n*=37
IL-1β	2,4±0,3	16,2±1,8**	15,5±2,5**
IL-8	19,4±3,8	11,2±2,2*	10,7±2,2*
TNF-α	15,1±2,2	11,0±1,7	9,5±1,9*
IFN-γ	21,9±4,0	18,0±2,4	15,0±3,5

* *p*<0,05; ** *p*<0,001

Примечание. Достоверность различий показана по отношению к 1-й группе

Также принципиально важным, на наш взгляд, является выраженное снижение уровней *IL*-8 у больных пожилого и старческого возраста (2-й и 3-й групп). Главными свойствами *IL*-8 являются стимуляция хемотаксиса нейтрофилов в очаг воспаления, усиление экспрессии адгезионных молекул *CD*11b, *CD*18 на нейтрофилах и *CD*54, *CD*50 на поверхности эндотелиальных клеток, ответственных за фазу плотной адгезии нейтрофилов и регуляция их функциональной активности как главных фагоцитирующих клеток. Таким образом, нейтрофилы крови больных пожилого и старческого возраста не получают достаточного стимула для миграции в зону воспаления. Показано, что *IL*-8 усиливает продукцию провоспалительных цитокинов (*IL*-1β, *TNF*-α, *IL*-6) мононуклеарами. У больных с ХГП выявлены сниженные уровни этих цитокинов. Недостаточность *IL*-1β, обладающего плейотропной биологической активностью, приводит к недостаточной степени регулирования воспалительной реакции, а также иммунного ответа, способствует активизации оппортунистической микрофлоры, значительному снижению эффектов фагоцитоза и выраженному проявлению инфекционного синдрома.

Таким образом, при обследовании больных разного возраста с ХГП установлено, что у больных 1-й группы (среднего возраста) преобладали процессы активизации иммунного воспаления: увеличение количества лейкоцитов, в основном за счет нейтрофилов, повышение содержания фагоцитирующих клеток, тогда как у лиц 2-й и 3-й групп (пожилого и старческого возраста, соответственно) преобладали процессы иммуносупрессии, подтверждающиеся неэффективностью механизмов фагоцитоза, несмотря на повышенные уровни провоспалительных цитокинов.

Выводы

Микрофлора пародонтальных карманов пациентов среднего, пожилого и старческого возраста с хроническим генерализованным пародонтитом представлена, преимущественно, условно-патогенной бактериальной и грибковой микрофлорой. Выявлена тенденция увеличения как КОЕ, так и частоты выявления условно-патогенной микрофлоры в группах пожилого и старческого возраста.

У обследуемых пожилого и старческого возраста с данной патологией выявлены неэффективные механизмы иммунного воспаления в отношении условно-патогенной микрофлоры в сторону развития механизмов адаптивного иммунного ответа, являющегося следствием несостоятельности механизмов фагоцитоза, проявляющегося снижением функциональных свойств нейтрофилов и возрастанием доли деструктированных фагоцитирующих нейтрофилов.

Иммуносупрессия у больных пожилого и старческого возраста проявляется недостаточной продукцией *IL*-1β, *IL*-8, приводящей к снижению активности механизмов фагоцитоза и функциональной активности лимфоидных клеток.

Таким образом, выявленные различия в этиопатогенетической микрофлоре (как в отношении количественных показателей, так и качественных), в состоянии иммунного гомеостаза у больных среднего, пожилого и старческого возраста с хроническим генерализованным пародонтитом, сложности в применении антибактериальных препаратов требуют выявления жестких и обоснованных критериев выбора антибактериальных средств.

Литература

1. *Бадиков В. Д.* Методические основы для взятия патологического материала для микробиологических исследований. СПб.: ГНУ ИОВ РАО, 2005.
2. *Бадиков В. Д.* Микробиологические основы антимикробной терапии инфекционных заболеваний: Рук. для врачей. СПб., 2005.
3. *Гребенюк А. Н., Антушевич А. Е., Беженарь В. Ф.* Нейтрофил и экстремальные воздействия. СПб., 1998.
4. *Лебедев К. А., Понякина И. Д.* Иммунная недостаточность. Выявление и лечение. М.: Мед. книга, 2003.
5. *Москалев А. В., Сбойчаков В. Б.* Инфекционная иммунология. СПб.: Фолиант, 2006.
6. *Москалёв А. В., Осипова О. Н., Еремина М. В. и др.* Характеристика уровней цитокиновых профилей по результатам многолетнего исследования у жителей Северо-Западного региона России // Мед. иммунология. 2006. Т. 8. № 2–3. С. 244.
7. *Определение чувствительности* микроорганизмов к антибактериальным препаратам. МУК 4.2. 1890–04. С. 38–42.
8. *Симбирцев А. С.* Справочник по иммунотерапии. СПб.: Диалог, 2002.
9. *Тец В. В.* Микробы ротовой полости и соматическая патология // Клинико-лабораторный консилиум. 2007. № 14. С. 6–13.
10. *Тиц Н. У.* Клиническое руководство по лабораторным тестам (пер. с англ.). М.: Юнимед-пресс., 2003.
11. *Тотолян А. А., Фрейндлин И. С.* Клетки иммунной системы. Т. I–II (сер. учеб. пособий). СПб.: Наука, 2000.
12. *Abbas A. K., Lichtman A. H., Pillai S.* Cellular and molecular immunology. Philadelphia, 2009.

Adv. geront. 2011. Vol. 24. № 4. P. 685–691

A. K. Iordanishvili[1], S. V. Soldatov[2], A. V. Moskalev[3], L. N. Soldatova[2], G. A. Ryzhak[2]

CHARACTERISTICS OF PARADONTAL RECESSES MICROBIOCENOSIS AND IMMUNE HOMEOSTASIS IN PATIENTS OF ELDERLY AND SENILE AGE WITH CHRONIC GENERALIZED PERIODONTITIS

[1] I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41 ul. Kirochnaya, St. Petersburg 193015;
[2] Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, NWB of RAMS, 3 pr. Dinamo, St. Petersburg 197110;
e-mail: ibg@gerontology.ru; [3] S. M. Kirov Military Medical Academy, 20 ul. Botkinskaya, St. Petersburg 194175

The microbiocenosis of periodontal recesses was studied and an assessment of the innate immunity mechanisms, as well as profiles of inflammatory cytokines were carried out in 114 people of middle, elderly and senile age with chronic generalized periodontitis (CGP). It was found that periodontal recesses mikrobiocenosis of patients with CGP of various ages was mainly presented by conditionally pathogenic bacterial and fungal microflora. There were identified the inefficient mechanisms of immune inflammation in case of conditionally pathogenic microflora, the reduction of neutrophils functional properties, and the increasing part of destructed phagocytazing neutrophils in patients of elderly and senile age. The immunosuppression in patients of elderly and senile age appears in insufficient production of *IL*-1β, *IL*-8, resulting in reduced activity of phagocytosis mechanisms and lymphoid cells functional activity. Thus, the differences in etiopatogenetic microflora, immune homeostasis status in patients with CGP in middle, elderly and senile age, complexity in the application of antibacterial drugs require the development of new criteria for the selection of antibacterial drugs.

***Key words**: elderly and middle-aged patients, chronic generalized periodontitis, periodontal recess, microorganisms, microbiocenosis, innate immunity, cytokines, phagocytosis mechanisms*

© Коллектив авторов, 2011
УДК 616.724-07-053.9-039.57

Успехи геронтол. 2011. Т. 24. № 4. С. 692–696

В. В. Самсонов[1], А. К. Иорданишвили[2], А. А. Сериков[1], А. А. Поленс[3], Г. А. Рыжак[4]

ВЫЯВЛЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА В АМБУЛАТОРНЫХ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ

[1] Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 198013 Санкт-Петербург, Загородный пр., 47; [2] Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 198302 Санкт-Петербург, ул. Маршала Казакова, 14, корп. 3; [3] Стоматологическая поликлиника № 16, 198005 Санкт-Петербург, ул. 4-я Красноармейская, 19; [4] Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: vladimirpiter@mail.ru

В работе на основании изучения первичной медицинской документации 1906 пациентов 61–89 лет, в том числе 869 вкладышей врачей-стоматологов-ортопедов к амбулаторной карте стоматологического больного, проведен анализ диагностической работы врачей-стоматологов амбулаторных учреждений разных видов собственности (муниципальные, ведомственные, частные) по выявлению заболеваний височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС). Показано, что врачи-стоматологи при первичном обследовании пациентов пожилого и старческого возраста в условиях амбулаторного приема обращают большее внимание на патологию сустава при наличии у пациентов «острых» жалоб, обусловленных вывихом нижней челюсти, артритом ВНЧС, болевой дисфункцией ВНЧС или выраженными звуковыми феноменами со стороны ВНЧС. Более детальное обследование врачи-стоматологи уделяют патологии ВНЧС, которая осложняет проведенное у пациентов зубное протезирование, хотя перед его началом указания на наличие заболеваний ВНЧС в первичной медицинской документации отсутствуют. Сделаны выводы и рекомендации, позволяющие улучшить в амбулаторных условиях диагностику при патологии ВНЧС.

Ключевые слова: геронтостоматология, височно-нижнечелюстной сустав, артрит, дисфункция, вывих, болевая дисфункция, «щелкающая челюсть», артроз височно-нижнечелюстного сустава

Интерес к разделу стоматологии, изучающему заболевания височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС), объясняется значительной распространенностью данной патологии — ее симптомы встречаются у 25–80 % населения [1, 3–6, 10, 11] и являются одной из наиболее частых причин обращения в стоматологические лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ). Изучению этиологии, патогенеза, разработке методов диагностики и лечения патологии ВНЧС посвящено большое число работ, однако рассматриваемая проблема до настоящего времени далека от того, чтобы считаться решенной.

Еще актуальнее этот вопрос стоит в аспекте геронтостоматологии, выделенной в 1983 г. Международной ассоциацией геронтологии в отдельное научное направление. В связи с увеличением доли пожилых людей в большинстве развитых стран мира в настоящее время постоянно увеличивается также их число среди пациентов стоматологической практики. По данным международной статистики, только за вторую половину прошедшего столетия средняя продолжительность жизни на Земле возросла на 20 лет, и к 2005 г. более 1 млрд человек перешагнуло 60-летний рубеж. В России, по прогнозам, с 2006 г. число пенсионеров будет активно расти и к 2016 г. составит более $^1/_4$ от всего населения России.

Исследования зарубежных ученых показали неудовлетворительное состояние стоматологического здоровья у пациентов пожилого и старческого возраста. По данным B. T. Homan и соавт. [9], Л. Н. Солдатовой [7], более 62 % пожилых людей имеют один или более симптомов патологических изменений в области ВНЧС.

Патология ВНЧС входит в компетенцию как врача-стоматолога-хирурга, так и врача-стоматолога-ортопеда, однако с ней часто приходится встречаться врачу-стоматологу, проводящему предварительный осмотр пациентов перед назначением к специалисту.

Однако, несмотря на широкую распространенность этой патологии, до сих пор сложна дифференциальная диагностика заболеваний ВНЧС,

особенно у людей пожилого и старческого возраста, страдающих коморбидной патологией. Надо иметь в виду, что у лиц данной возрастной группы развивающиеся в суставе патологические изменения могут быть полиэтиологичными, что определяется разнообразием клинических проявлений этого заболевания. Полиэтиологичность и отсутствие выраженной специфической симптоматики при каждом из заболеваний, особенно на начальных стадиях, существенно усложняют диагностику и лечение. Сложность диагностики этих заболеваний у людей пожилого и старческого возраста определяется еще и тем, что выраженность клинических симптомов часто не соответствует характеру морфологических изменений в суставе. ВНЧС имеет сложное строение, а современные методы диагностики, имеющиеся в ЛПУ, не всегда позволяют выявить патологию и степень функционального нарушения. В связи с этим, было принято решение провести настоящее исследование, посвященное анализу диагностики патологии ВНЧС у лиц пожилого и старческого возраста в ЛПУ и стоматологических кабинетах разной формы собственности.

Цель исследования — оценка эффективности диагностической работы врачей-стоматологов и стоматологов-хирургов ЛПУ разных видов собственности по выявлению заболеваний ВНЧС у лиц пожилого и старческого возраста и разработка практических рекомендаций по её совершенствованию.

Материалы и методы

Материалом исследования служили первичные медицинские документы (ПМД) — амбулаторные карты 1 906 пациентов 61–89 лет, в том числе 869 вкладышей врачей-стоматологов-ортопедов к амбулаторным картам стоматологических больных. Все пациенты проходили стоматологическое лечение в муниципальных (1062 чел.), ведомственных (371 чел.) или частных (473 чел.) стоматологических ЛПУ (*табл. 1*). При анализе ПМД изучали обращаемость пациентов в связи с заболеваниями ВНЧС, оценивали качество сбора анамнеза и объема проведённых диагностических мер врачами-стоматологами различных специальностей (терапевты, хирурги, ортопеды), уделяя внимание связи возникновения патологии ВНЧС с проведением протезирования зубов.

Результаты и обсуждение

В ходе изучения ПМД было установлено, что среди 1 906 пациентов, обратившихся к врачу-стоматологу или стоматологу-хирургу ЛПУ разной формы собственности, у 33 чел. (1,7 %) была патология ВНЧС, из них по поводу вывихов нижней челюсти (в том числе привычных) — 18 (54,5 %), «щелкающей челюсти» — 4 (12,2 %), болевой дисфункции ВНЧС — 9 (27,3 %), артроза ВНЧС — 1 (3 %) и травматического височно-нижнечелюстного артрита — 1 (3 %), *табл. 2*.

Из 1 062 пациентов 61–89 лет муниципальных учреждений по поводу патологии ВНЧС было 18 первичных обращений (1,7 %), из них по поводу вывихов нижней челюсти обратились 12 чел., «щелкающей» челюсти — 3 чел., болевой дисфункции ВНЧС — 2 чел., артроза ВНЧС — 1 чел.

В ведомственных учреждениях на 371 чел. было 9 (2,4 %) первичных обращений в связи с патологией ВНЧС, а именно: по поводу вывихов нижней челюсти обратились 5 чел., «щелкающей челюсти» — 1, болевой дисфункции ВНЧС — 2 и травматического артрита — 1.

Из 473 пациентов частных стоматологических клиник и кабинетов по поводу заболеваний ВНЧС к врачам-стоматологам и стоматологам-хирургам было 6 (1,3 %) обращений, из них 1 чел. с при-

Таблица 1

Распределение по полу пациентов старческого и пожилого возраста в ЛПУ разной формы собственности

ЛПУ	Пациенты, абс. число				*Итого*		*Всего* пациентов
	пожилой возраст		старческий возраст				
	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	
Муниципальные	346	516	96	104	442	620	1062
Ведомственные	194	67	72	38	266	105	371
Частные	165	201	45	62	210	263	473
Итого	705	784	213	204	918	988	1906

Таблица 2

Количество пациентов пожилого и старческого возраста с впервые выявленными заболеваниями височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) в ЛПУ разной формы собственности

Нозологическая форма по первичной медицинской документации	ЛПУ			Количество пациентов	
	муниципальные, *n*=1062	ведомственные, *n*=371	частные, *n*=473	абс. число	%
Вывих (привычный) нижней челюсти	12	5	1	18	54,5
«Щелкающая челюсть»	3	1	–	4	12,2
Болевая дисфункция ВНЧС	2	2	5	9	27,3
Артроз ВНЧС	1	–	–	1	3
Височно-нижнечелюстной артрит (травматический)	–	1	–	1	3
Всего	18 (1,7 %)	9 (2,4 %)	6 (1,3 %)	33	1,7

вычным вывихом нижней челюсти, 5 — по поводу болевой дисфункции ВНЧС.

При проведении анализа выставленных врачами-стоматологами и стоматологами-хирургами диагнозов при патологии ВНЧС установлено, что чаще всего врачи используют классификацию В. А. Хватовой (1982) [8]. В ней выделены следующие нозологические формы ВНЧС: артриты (острые и хронические), артрозы (склерозирующие и деформирующие, в хронической стадии и стадии обострения), мышечно-суставные дисфункции, анкилозы, опухоли. Намного реже используют современную Международную классификацию болезней МКБ-10. Из большого числа заболеваний ВНЧС, представленных в МКБ-10, чаще всего, по данным Е. А. Булычевой [1], встречаются такие формы, как синдром болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава (синдром Костена) (К 07.60), «щелкающая челюсть» (К 07.61) и остеоартроз височно-нижнечелюстного сустава (М 19). Также врачи-стоматологи применяют в практической работе термин «болевая дисфункция височно-нижнечелюстного сустава», введенный в клиническую практику после выхода монографии П. М. Егорова и И. С. Карапетяна «Болевая дисфункция височно-нижнечелюстного сустава» [2]. Этот же термин использован Л. Н. Солдатовой в диссертационном исследовании, посвященном совершенствованию диагностики и лечения заболеваний ВНЧС и жевательных мышц у людей пожилого и старческого возраста [7].

При анализе амбулаторных карт стоматологических больных установлено, что чаще пациентов пожилого и старческого возраста беспокоили боли в области ВНЧС при жевании и открывании рта, а также звуковые феномены (щелканье, хруст и др.). Анамнез заболевания был собран надлежащим образом лишь в 23 % случаев. Степень открывания рта была указана только в 45,5 % случаев (в 15 из 33 амбулаторных карт). Еще реже (в 15,2 % случаев) была описана характеристика движения нижней челюсти при открывании и закрывании рта для выявления девиации нижней челюсти (*табл. 3*). Данные пальпации и аускультации были указаны стоматологами в 66,7 и 6,0 % случаев, соответственно.

Из инструментальных методов исследования ВНЧС в ЛПУ всех форм собственности были использованы ортопантомография и рентгенография по Шюллеру или Подерсу в модификации Парма. По записям из ПМД установлено, что методы рентгенологической диагностики были применены только 10 пациентам из 33, то есть в 30,3 % случаев.

Анализируя полученные данные, мы пришли к выводу, что врачи-стоматологи ЛПУ уделяют недостаточное внимание как полноте клинического обследования пациентов пожилого и старческого возраста, так и использованию инструментальных методов исследования, что приводит к выставлению некорректного диагноза и, соответственно, к назначению нерационального лечения.

Также пациентов данной возрастной группы не всегда направляли на консультацию и лечение к стоматологу-ортопеду, несмотря на то, что применение рациональных ортопедических и функциональных мер в комплексном лечении этой категории больных, порой, является единственным способом, позволяющим оказать действенную помощь.

Врачи-стоматологи и стоматологи-хирурги иногда направляли пациентов к стоматологу-ортопеду, работающему в этом же ЛПУ (в 24,2 % случаев), несколько реже таких пациентов направляли в другие ЛПУ на консультацию к более опытному стоматологу (в 21,2 % случаев) или врачам-интернам — невропатологу, остеопату и

Таблица 3

Частота использования врачом-стоматологом-терапевтом и/или хирургом методов диагностики при обследовании пациентов пожилого и старческого возраста с патологией ВНЧС в разных ЛПУ (по данным первичной медицинской документации), %

Показатель	ЛПУ			Всего, *n*=33
	муниципальные, *n*=18 (1,7 %)	ведомственные, *n*=9 (2,4 %)	частные, *n*=6 (1,3 %)	
Степень открывания рта	8	2	5	15 (45,5 %)
Характеристика открывания рта	2	–	3	5 (15,2 %)
Пальпация ВНЧС	14	6	2	22 (66,7 %)
Аускультация ВНЧС	–	–	2	2 (6,0 %)
Методы индексной оценки заболеваний ВНЧС	–	–	2	2 (6,0 %)
Рентгенодиагностика	5	3	2	10 (30,3 %)
Направление на консультацию к стоматологу-ортопеду этого же учреждения	3	2	3	8 (24,2 %)
Направление на консультацию к врачам-интернам / стоматологам другого учреждения	3/4	2/3	1/–	6 (18,2 %) / 7 (21,2 %)
Направление на стационарное лечение	4	3	–	7 (21,2 %)

т. п. (в 18,2 % случаев). Семь пациентов (21,2 %) были направлены стоматологом-хирургом на стационарное лечение по неотложным показаниям (по поводу вывиха нижней челюсти и височно-нижнечелюстного артрита) или в плановом порядке в связи с болевой дисфункцией ВНЧС (см. табл. 3).

Отдельно изучали записи врачей-стоматологов-ортопедов, которые были сделаны ими в специальных вкладышах к амбулаторным картам стоматологического больного или непосредственно на страницах этих карт (форма 047/У).

Всего нами изучено 869 законченных случаев зубного протезирования пациентов, из них 512 (58,9 %) — в муниципальных, 143 (15,3 %) — в ведомственных и 224 (25,8 %) — в частных стоматологических клиниках. В ходе исследования была выявлена определенная закономерность появления в ПМД записей стоматолога-ортопеда по поводу обращений пациентов пожилого и старческого возраста в связи с патологией ВНЧС. Если до начала зубного протезирования стоматологи-ортопеды диагностировали патологию ВНЧС у 12 чел. (1,3 %) из 869, то в постреабилитационном стоматологическом периоде указывалось, что ещё у 41 чел. (4,7 %), закончившего зубное протезирование и находившегося под динамическим наблюдением в гарантийный срок пользования зубными протезами, отмечена впервые выявленная патология ВНЧС, то есть в 2–5 раз больше, чем до начала зубного протезирования.

Заключение

Таким образом, можно заключить, что в ЛПУ разной формы собственности врачи-стоматологи допускают серьёзные погрешности как при обследовании пациентов пожилого и старческого возраста с патологией ВНЧС, так и при ведении ПМД.

Погрешности допускаются при опросе, изучении анамнеза болезни, а также при оценке общего состояния организма пациента с патологией ВНЧС, которые, очевидно, обусловливаются невнимательным отношением к пациенту или недостаточным уровнем подготовки врача-специалиста.

При постановке диагноза врачами-стоматологами даже одного ЛПУ используются разные классификации, редко используется МКБ-10, что затрудняет статистический учёт заболеваний ВНЧС, а также преемственность в назначении лечебно-профилактических мер у этой категории пациентов.

Не в полном объёме используются имеющиеся в арсенале поликлинических ЛПУ объективные методы обследования пациентов пожилого и старческого возраста с заболеваниями ВНЧС, а именно аускультация, мандибулометрия, гнатодинамометрия, миотонометрия, рентгенологические и лабораторные методы обследования, а также консультации врачей-интернов.

Решение рассмотренных в работе вопросов практической геронтостоматологии по диагностике заболеваний ВНЧС у лиц пожилого и старческого возраста не связано с необходимостью внедрения новой дорогостоящей техники или аппаратуры

и может быть реализовано в короткие сроки при усилении внутриведомственного контроля за качеством медицинской помощи людям данной возрастной категории.

Литература

1. *Булычева Е. А.* Дифференцированный подход к разработке патогенетической терапии больных с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава, осложненной гипертонией жевательных мышц: Автореф. дис. докт. мед. наук. СПб., 2010.

2. *Егоров П. М., Карапетян И. С.* Болевая дисфункция височно-нижнечелюстного сустава. М.: Медицина, 1986.

3. *Ивасенко П. И., Мискевич М. И., Савченко Р. К., Симахов Р. В.* Патология височно-нижнечелюстного сустава: клиника, диагностика, принципы лечения. СПб.: ООО «Меди издательство», 2007.

4. *Иорданишвили А. К.* Стоматологическая артрология: Учеб. пособие. СПб.: Нордмедиздат, 2005.

5. *Иорданишвили А. К.* Клиническая ортопедическая стоматология. М.: МедПресс, 2007.

6. *Сергеева Т. А.* Диагностика и лечение дисфункции височно-нижнечелюстных суставов: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 1997.

7. *Солдатова Л. Н.* Возрастные особенности патологии височно-нижнечелюстного сустава и жевательных мышц и их лечение: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 2011.

8. *Хватова В. А.* Заболевания височно-нижнечелюстного сустава. М.: Медицина, 1982.

9. *Homan B. T., Lam B., Larsen R. G.* The oral needs and demands of a geriatric population at Mt. Olivett, Brislane, 1988 // Aust. Dent. J. 1988. Vol. 33. № 5. P. 424–431.

10. *Seligman D. A., Pullinger A. G.* Analysis of occlusal variables, dental attrition, and age for distinguishing healthy controls from female patients with intracapsular temporomandibular disorders // J. Prosthet. Dent. 2000. Vol. 83. № 1. P. 76–82.

11. *Tsukiyama Y., Baba K., Clark G. T.* An evidence-based assessment of occlusal adjustment as a treatment for temporomandibular disorders // J. Prosthet. Dent. 2001. Vol. 86. № 1. P. 57–66.

Adv. geront. 2011. Vol. 24. № 4. P. 692–696

V. V. Samsonov[1], A. K. Iordanishvili[2], A. A. Serikov[1], A. A. Polens[3], G. A. Ryzhak[4]

DETECTION OF TEMPOROMANDIBULAR JOINT DISEASES IN ELDERLY AND SENILE AGE IN AMBULATORY MEDICOPROPHYLACTIC INSTITUTIONS

[1] Military Medical Academy, 47 Zagorodny pr., St.-Petersburg 198103; [2] I. I. Mechnikov North-West State Medical University, 14, bl.3, ul. Marshala Kazakova, St.-Petersburg 198032; [3] Dental clinic № 16, 19 ul. 4-ya Krasnoarmeyskaya, St.-Petersburg 198005; [4] Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, NWB of RAMS, 3 pr. Dynamo, St.-Petersburg 197110; e-mail: vladimirpiter@mail.ru

The research analyzes diagnostic TMJ's disease's identification work of stomalogists owned to different types of day care properties (municipal, departmental, private). This research based on examination of primary medical records of 1906 patients aged 61 to 89 years, including 2978 prescribing lists made by stomatologists — orthopedists to dental outpatient's card. This research shows that in case of outpatient conditions in the primary examination of patients of elderly and senile age stomatologists pay attention to joint pathology in the presence of acute patients' complaints, caused by TMJ's displacement, arthritis, painful TMJ's dysfunction or pronounced sound phenomena of TMJ. Stomatologists examine TMJ's pathology more particularly. The TMJ's pathology complicates the tooth replacement made to patients contrary to absence of indications of disease presence in primary medical records. The prepared conclusion and recommendations allow improving the outpatient diagnosis of TMJ's pathology.

***Key words**: gerontostomatology, temporomandibular joint, arthritises, dysfunction, a dislocation, painful dysfunction, «a clicking jaw», arthrosis of temporomandibular joint*

© Коллектив авторов, 2011
УДК 616.12-008.331.1-053:622.33

Успехи геронтол. 2011. Т. 24. № 4. С. 697–700

С. А. Максимов, А. Е. Скрипченко, Е. В. Индукаева, Э. Б. Шаповалова, М. Ю. Янкин, Т. А. Мулерова, Н. Н. Козырева, В. А. Семенихин, М. Ю. Огарков, Г. В. Артамонова

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭПИДЕМИОЛОГИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У РАБОТНИКОВ УГЛЕДОБЫВАЮЩИХ ПРЕДПРИЯТИЙ

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, 650002 Кемерово, Сосновый бульвар, 6; e-mail: m1979sa@yandex.ru

Проведен анализ возрастных особенностей распространенности артериальной гипертензии в основных профессиональных группах угледобывающих предприятий. Всего в исследовании участвовали 1 575 работников угольных шахт и разрезов Кузбасса, объединенные в девять профессиональных групп. По результатам исследования показаны различия возрастной структуры в профессиональных группах, свидетельствующие о выраженном среди работников шахт профессиональном старении, проявляющемся снижением удельного веса лиц старше 50 лет. В этих группах с выраженным профессиональным старением, в свою очередь, наблюдается снижение удельного веса лиц с артериальной гипертензией — так называемый эффект «здорового рабочего».

Ключевые слова: шахтеры, возраст, артериальная гипертензия

Профессиональная деятельность в зависимости от условий труда, организационных и эргономических особенностей предъявляет конкретные требования к наличию у работника качеств, обеспечивающих успешное выполнение обязанностей. Несоответствие данных требований возможностям организма, то есть профессиональная непригодность, может быть обусловлена как наличием патологических отклонений в состоянии здоровья, так и недостаточными функциональными возможностями физически здоровых лиц [4, 7]. В последнем случае речь идет о профессиональном старении, характеризующем систематическое значительное превышение требований труда или отдельных его компонентов функциональных возможностей организма работников старших возрастных групп [6]. Демографически профессиональное старение проявляется снижением в возрастной структуре удельного веса лиц старшего возраста, что является следствием как целенаправленного медицинского отбора (при поступлении на работу или в процессе трудовой деятельности), так и спонтанного профессионального самоотбора лиц, возрастные функциональные возможности которых не соответствуют предъявляемым профессиональным требованиям [1, 8].

Формирующийся возрастной состав работников в конкретных профессиональных группах интересен с точки зрения распространенности возрастзависимых заболеваний. Уровни распространенности данных заболеваний могут быть связаны не только с производственными вредностями [3] и возрастом работника [2, 5], но и с выраженностью профессионального старения в данной профессии. Медицинский отбор и спонтанный профессиональный самоотбор будут обусловливать снижение уровня занятости лиц, функционально ослабленных, имеющих соматическую патологию. При снижении профессионально значимых функциональных способностей организма, выраженность профессионального старения может иметь преобладающее значение в развитии болезни у работника.

Распространенности заболеваний сердечно-сосудистой системы, в частности артериальной гипертензии (АГ), в различных профессиональных группах посвящено значительное число научных работ, в которых, однако, не анализируется распространенность АГ с учетом профессионального старения работающих.

Цель исследования — анализ возрастных особенностей распространенности АГ в основных профессиональных группах угледобывающих предприятий.

Материалы и методы

Методом случайного отбора сформирована группа из 1 575 мужчин основных профессиональных групп угледобывающих предприя-

тий Кузбасса — четырех разрезов и трех шахт. Профессиональные группы на угольных разрезах: 181 водитель крупногабаритных грузовых машин (Р1), 109 водителей другой спецтехники (Р2), 74 машиниста бульдозера (Р3) и 182 машиниста экскаватора (Р4). Профессиональные группы на угольных шахтах: 211 подземных машинистов горно-выемочных машин и подземных установок (Ш1), 86 горнорабочих очистного забоя (Ш2), 260 проходчиков (Ш3), 233 подземных электрослесаря (Ш4) и 239 горнорабочих и подземных горномонтажников (Ш5). Средний возраст сформированной выборки составил 40,0±9,3 года. Удельный вес лиц молодого возраста (до 41 года) составил 44,6 %, среднего (41–50 лет) — 42,7 %, старшего (51 год и старше) — 12,6 %.

Измерение АД проводили по методике ВОЗ/МОАГ (1999 г.). Диагноз АГ выставляли в соответствии с рекомендациями ВНОК (2010 г.) лицам с САД больше либо равным 140 мм рт. ст. и ДАД большим либо равным 90 мм рт. ст., а также лицам, принимавшим антигипертензивные препараты во время исследования.

Статистическую обработку полученных данных проводили методами описательной, параметрической и непараметрической статистики. Для количественных данных рассчитывали средние значения и стандартное отклонение. Анализируемые количественные показатели нормально распределены (оценивали критерием χ^2 Пирсона) и имеют схожие дисперсии в сравниваемых группах (оценивали критерием Левина), поэтому различия средних значений оценивали с помощью дисперсионного анализа с последующим апостериорным сравнением средних критериев наименьшей значимой разницы. При анализе качественных показателей строили таблицы сопряженности, для оценки различий использовали критерий χ^2 Пирсона. Критическим уровнем статистической значимости принимали 95 %.

Результаты и обсуждение

В исследуемых профессиональных группах наблюдали статистически значимые различия как среднего возраста, так и удельного веса лиц конкретных возрастных групп (*табл. 1*). Минимальные значения среднего возраста отмечали в группах Ш4 и Ш5 (эти группы статистически значимо различаются со всеми другими, $p<0,05$), а также в группе Ш1 (статистически значимые различия с Р1, Р2, Р4, Ш3, Ш4, Ш5, $p<0,05$). В группе Р4 отмечали максимальные значения среднего возраста, статистически значимо ($p<0,05$) различающиеся с Р3, Ш1, Ш3, Ш4, Ш5.

Большое количество сравниваемых групп усложняет оценку возрастной структуры, тем не менее, можно выделить следующие особенности. По удельному весу лиц до 41 года выделены три категории профессиональных групп, статистически значимо различающиеся между собой ($p<0,05$). Низкий удельный вес (27,2–35,9 %) лиц до 41

Таблица 1

Средний возраст и возрастная структура профессиональных групп

Профессиональная группа		Средний возраст ± ± стандартное отклонение	Возрастные группы, %		
			до 41 года	41–50 лет	51 год и старше
Разрез	Р1	42,8±9,5	35,9	43,7	20,4
	Р2	43,1±7,7	33,3	50,0	16,7
	Р3	41,2±9,1	41,9	40,5	17,6
	Р4	44,0±9,0	27,2	45,6	27,2
	В среднем	43,1±9,0	32,8	45,4	21,8
Шахты	Ш1	40,0±8,4	42,6	49,3	8,1
	Ш2	42,0±8,1	41,9	39,5	18,6
	Ш3	42,2±6,6	28,8	63,1	8,1
	Ш4	36,9±9,1	61,1	33,8	5,1
	Ш5	33,2±9,6	74,6	19,2	6,2
	В среднем	38,4±9,1	50,9	41,3	7,8

Примечание. Уровень статистической значимости различий средних значений возраста и удельного веса лиц разного возраста в профессиональных группах представлен в тексте

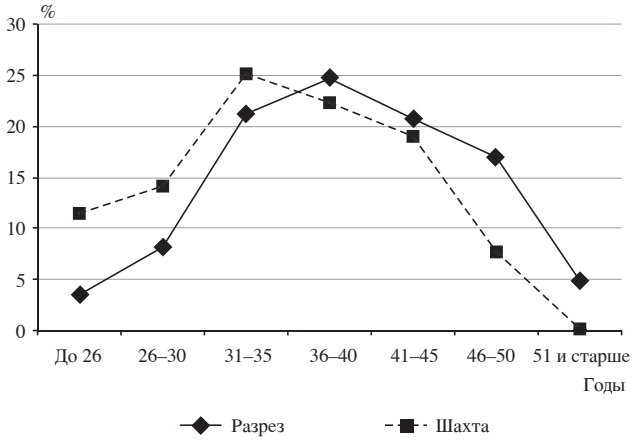
года наблюдали в группах Р1, Р2, Р4, Ш3, средний (41,9–42,6 %) — в группах Р3, Ш1, Ш2, высокий (61,1–74,6 %) — в группах Ш4, Ш5.

Доля работников 41–50 лет статистически значимо ($p<0,05$) различается в трех категориях профессиональных групп. Низкий удельный вес (33,8 и 19,2 %, соответственно) лиц 41–50 лет наблюдали в группах Ш4, Ш5, то есть в тех профессиях, где отмечался высокий удельный вес работников молодого возраста. Средний удельный вес (39,5–50,0 %) лиц 41–50 лет отмечали в большинстве групп, Р1, Р2, Р3, Р4, Ш1, Ш2, высокий (63,1 %) — в группе Ш3.

По удельному весу работников 51 года и старше выделены две категории профессиональных групп, статистически значимо различающиеся между собой ($p<0,05$). Низкий удельный вес (6,2–8,1 %) лиц 51 года и старше отмечали в группах Ш1, Ш3, Ш4, Ш5, высокий (16,7–27,2) — в группах Р1, Р2, Р3, Р4, Ш2.

Общие особенности возрастной структуры характеризуются снижением доли лиц старшего возраста в профессиональных группах угольных шахт (за исключением Ш2) и относительно высоким удельным весом — в профессиональных группах угольных разрезов. Возрастная структура по пятилетней градации отличается более высоким удельным весом шахтеров, по сравнению с работниками разрезов, в возрасте до 26, 26–30 и 31–35 лет (*рисунок*). Обратная ситуация отмечается по возрастным группам 36–40, 41–50, 46–50, 51 года и старше; доля работников шахт ниже в данных возрастных группах, по сравнению с работниками разрезов. Резкое снижение удельного веса шахтеров с 19,0 до 7,7 % отмечается в 46–50 лет, в то время как у работников разрезов — после 50 лет (с 16,9 до 4,9 %).

В исследуемых профессиональных группах удельный вес лиц с АГ составляет 37,6 % и значительно варьирует в зависимости от профессии и возраста (*табл. 2*). Относительно высокий удельный вес работников молодого возраста с АГ отмечается в профессиональных группах угольных разрезов (25,0–45,2 %), а также в группе Ш3 (21,1 %); более низкий удельный вес — в группах Ш1, Ш2, Ш4, Ш5 (5,9–14,1 %). В средней возрастной группе доля лиц с АГ увеличивается относительно лиц молодого возраста, однако в зависимости от профессии ситуация практически аналогичная: высокий удельный вес работников с АГ в профессиональных группах угольных разрезов (47,4–63,2 %), а также в группах Ш1 и Ш3



Удельный вес работников шахт и разрезов разного возраста (по пятилетней градации)

(соответственно, 38,1 и 42,0 %), в группах Ш2, Ш4, Ш5 — более низкий удельный вес (16,0–25,0 %). Различия доли лиц с АГ в профессиональных группах угольных разрезов и шахт статистически значимые. В старшей возрастной группе статистически значимых различий не наблюдается ($p>0,5$), хотя удельный вес лиц с АГ в профессиональных группах разрезов достигает 53,8–73,7 %, в то время как в профессиональных группах шахтеров — 43,7–66,7 %. Корреляционный анализ между удельным весом лиц старше 50 лет и удельным весом лиц с АГ в профессиональных группах показал наличие положительной, средней по силе связи ($r=0,55$).

Таблица 2

Удельный вес лиц с артериальной гипертензией (АГ) в зависимости от возраста и профессии

Профессиональная группа		Удельный вес лиц с АГ, в %		
		до 41 года	41–50 лет	51 год и старше
Разрез	Р1	25,0	63,2	70,3
	Р2	36,1	47,4	73,7
	Р3	45,2	53,3	53,8
	Р4	34,7	53,7	65,3
	В среднем	34,3	55,6	66,9
Шахты	Ш1	10,8	38,1	43,7
	Ш2	5,9	16,0	66,7
	Ш3	21,1	42,0	52,4
	Ш4	14,1	22,8	58,3
	Ш5	11,4	25,0	53,3
	В среднем	12,9	33,7	53,9

Примечание. Уровень статистической значимости различий удельного веса лиц с АГ в профессиональных группах представлен в тексте

Среди всех профессий у шахтеров удельный вес лиц с АГ увеличивается с 12,9 % в молодом возрасте до 33,7 % (41–50 лет) и до 53,9 % (51 год и старше); среди работников разрезов аналогичные показатели составляют 34,3; 55,6 и 66,9 %. Характерен более высокий удельный вес лиц с АГ в профессиональных группах угольных разрезов, по сравнению с шахтерами, во всех возрастных группах. Однако с увеличением возраста различия в доле лиц с АГ между работниками шахт и разрезов снижаются. Если в группах до 41 года и 41–50 лет различия статистически значимые (p<0,000001), то в группе старше 50 лет p-уровень превышает критический уровень значимости (p=0,069). Значение критерия χ^2 с 39,6 снижается с возрастом до 29,9 (в среднем возрасте) и 3,3 (в старшем возрасте).

Результаты исследования свидетельствуют о незначительной распространенности АГ в профессиональных группах с низким удельным весом в возрастной структуре лиц старше 50 лет. С учетом того, что снижение удельного веса возрастных работников является одним из маркеров профессионального старения, можно констатировать, что выраженное профессиональное старение обусловливает более низкий уровень распространенности АГ. Вероятно, высокие требования, предъявляемые условиями и характером профессиональной деятельности, обусловливают в результате профотбора и стихийного самоотбора формирование контингента работников с высоким уровнем функциональных возможностей организма, в том числе и сердечно-сосудистой системы. Следовательно, высокий удельный вес лиц с АГ в профессиональных группах не всегда является прямым следствием неблагоприятного воздействия условий труда, а может рассматриваться таковым с учетом, в том числе, возможного эффекта профессионального старения.

Выводы

Возрастная структура шахтеров и работников угольных разрезов различается. Более низкий удельный вес шахтеров старше 50 лет, по сравнению с работниками угольных разрезов, является демографическим проявлением выраженного у шахтеров профессионального старения.

Выраженное профессиональное старение обусловливает низкий уровень распространенности артериальной гипертензии, регистрируемый среди шахтеров.

Литература

1. *Измеров Н. Ф.* Профессиональный отбор в медицине труда // Мед. труда и промышленная экология. 2006. № 3. С. 1–6.
2. *Кишкун А. А.* Биологический возраст и старение: возможности определения и пути коррекции: Рук. для врачей. М., 2008.
3. *Покровский В. И.* Современные проблемы экологически и профессионально обусловленных заболеваний // Мед. труда и промышленная экология. 2003. № 1. С. 2–6.
4. *Прокопенко Н. А.* Комплексный подход к оценке психофизиологического обеспечения трудовой деятельности людей старших возрастов // Пробл. старения и долголетия. 2005. Т. 14. № 3. С. 292–306.
5. *Прокопенко Н. А.* Изменение состояния здоровья человека на протяжении жизненного цикла и роль лечебно-профилактической помощи в выявлении заболеваний // Успехи геронтол. 2010. Т. 23. № 2. С. 196–203.
6. *Руководство* по геронтологии / Под ред. Д. Ф. Чеботарева. М.: Медицина, 1978.
7. *Старение* и работоспособность: Доклад исследовательской группы ВОЗ. Женева: ВОЗ, 1995.
8. *Черкасская Е. А.* Профессионально-демографический анализ занятости населения СССР, РСФСР и УССР по данным Всесоюзной переписи // Гигиена труда и проф. заболевания. 1991. № 5. С. 4–6.

Adv. geront. 2011. Vol. 24. № 4. P. 697–700

S. A. Maksimov, A. E. Skripchenko, E. V. Indukaeva, E. B. Shapovalova, M. Ju. Jankin, T. A. Mulerova, N. N. Kozyreva, V. A. Semenikhin, M. Ju. Ogarkov, G. V. Artamonova

AGE FEATURES OF EPIDEMIOLOGY OF ARTERIAL HYPERTENSION IN WORKERS OF THE COAL-MINING ENTERPRISES

Research Institute on Cardiovascular Diseases Complex Problems, Siberian Branch of RAMS, 6 Sosnovyi bulvar, Kemerovo 650002; e-mail: m1979sa@yandex.ru

The analysis of age features of prevalence of an arterial hypertensia in the basic professional groups of the coal-mining enterprises was carried out. In total 1575 workers of collieries and cuts of Kuzbas united in 9 professional groups participated in the research. The results of research demonstrated the distinctions of age structure in the professional groups, testifying about expressed professional senescence among workers of mines, which reveals itself in the decrease in relative density of persons of 50+ years. In these groups with the expressed professional senescence the decrease in relative density of persons with an arterial hypertensia — so-called effect of the «healthy worker», in turn, is observed.

***Key words**: miners, age, arterial hypertensia*

© Коллектив авторов, 2011
УДК 615.322

Успехи геронтол. 2011. Т. 24. № 4. С. 701–706

М. С. Борц[1], Е. Г. Николаева[1], Н. В. Кожемякина[1], И. В. Борзова[2]

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ И РЕГЕНЕРИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ГЕРОПРОТЕКТОРА НА ОСНОВЕ ЭКСТРАКТА ИЗ БИОМАССЫ ЖЕНЬШЕНЯ

[1] Химико-биологическое объединение при РАН «Фирма Вита» (Санкт-Петербург); 192148 Санкт-Петербург, Старопутиловский вал, д. 7/2, лит. А; [2] Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН; 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: ibg@gerontology.ru

Работа посвящена исследованию противовоспалительных и регенерирующих свойств геропротектора на основе экстракта из биомассы женьшеня. Усиление свободнорадикальных реакций является одним из важнейших звеньев в патогенезе воспалительного процесса. Экстракт из биомассы женьшеня обладает высокой антиоксидантной активностью и способен нейтрализовать негативное действие свободных радикалов. Для комплексной оценки влияния биоантиоксидантного комплекса на воспалительный процесс использовали разные экспериментальные модели; оценивали его действие как на отдельные фазы воспаления — экссудацию и пролиферацию, так и на воспалительную реакцию в целом. Полученные результаты свидетельствовали о выраженном регенерирующем и противовоспалительном действии комплекса из биомассы женьшеня, прежде всего в экссудативной фазе воспаления.

Ключевые слова: биоантиоксидантный комплекс женьшеня, геропротектор, воспаление, регенерация

Воспаление — это типовой патологический процесс, возникающий в ответ на повреждение клеточных структур организма или действие патогенного раздражителя и характеризующийся развитием местных альтеративно-дистрофических, сосудистых и пролиферативных реакций. В развитии воспаления существенная роль отводится свободным радикалам, которые образуются в результате активации иммунных реакций, а также в ходе ПОЛ клеточных мембран [1]. Следует отметить, что многие процессы, сопровождающие воспаление, очень схожи с теми, которые лежат в основе многих возрастных изменений. Это связано с тем, что свободные радикалы играют важнейшую роль и в геронтогенезе. Одной из главных причин возрастных изменений в клетках человека является накопление в них повреждений, вызванных свободными радикалами [13]. В организме человека функционирует система антиоксидантной защиты [7]. Антиоксиданты обладают способностью нейтрализовать действие свободных радикалов и снижать степень воспалительной реакции, однако со временем их активность уменьшается и возникает опасность развития «свободнорадикальной патологии» [4, 6, 12]. Одним из важнейших антиоксидантных ферментов является СОД. Этот фермент оказывает прямое действие на АФК, образование которых усиливается в организме человека при неблагоприятных воздействиях среды, в том числе при различных заболеваниях воспалительного характера. В клинической практике СОД успешно применяют в качестве противовоспалительного средства для лечения остеоартритов, бурситов, циститов и других воспалительных процессов, что позволяет рассматривать этот фермент как альтернативу кортикостероидам [5, 10].

Восполнять нехватку антиоксидантов в организме можно разными путями, например, принимая экзогенные антиоксиданты или средства, стимулирующие их выработку в самом организме. Для СОД более перспективным является второй способ ввиду крайней нестабильности фермента [8, 11]. По последним данным, тритерпеновые гликозиды, входящие в состав биомассы женьшеня, способны индуцировать выработку эндогенной супероксиддисмутазы [9]. Из биомассы женьшеня *Panax ginseng C. A. Meyer*, полученной биотехнологическим путем, экстракцией в «мягком» режиме был выделен комплекс, обладающий выраженными антиоксидантными свойствами [3]. Цель данной работы заключалась в изучении противовоспалительных и регенерирующих свойств геропротектора на основе биоантиоксидантного комплекса (БАК), полученного из биомассы женьшеня.

Материалы и методы

Исследовали лиофилизированный БАК «Неовитин®», выделенный методом экстракции из клеточной биомассы женьшеня *Panax ginseng C. A. Meyer*. Определение острой токсичности комплекса проводили на половозрелых белых нелинейных мышах и крысах с использованием внутрибрюшинного, внутрижелудочного и внутримышечного способов введения препарата. Животных распределяли по группам случайным образом методом рандомизации, в качестве критериев приемлемости рандомизации считали отсутствие внешних признаков заболеваний и гомогенность групп по массе тела (±20 %). Наблюдение за животными проводили в течение 14 дней, по истечении этого срока регистрировали их гибель и на основании этого рассчитывали LD_{50} по методу Кёрбера [8]. В экспериментах было использовано 144 самца и самки белых нелинейных мышей с массой тела 20–24 г (питомник «Рапполово» РАМН) и 168 самцов и самок белых нелинейных крыс массой 180–220 г (разводка вивария ЦНИРРИ МЗ РФ). В каждой опытной группе было по 12 животных (6 самок и 6 самцов).

Лиофилизированный порошок БАК растворяли в стерильном изотоническом растворе (0,9 % раствор натрия хлорида), отфильтровывали через бумажный фильтр с красной полосой, а затем через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм при положительном давлении. При внутрижелудочном способе введения использовали металлический атравматический зонд. БАК вводили мышам в возрастающих дозах по Литчфилду–Вилкоксону [8]: внутрибрюшинно — в дозах 2 000, 3 000, 4 000, 5 000 мг/кг; внутрижелудочно и внутримышечно — в дозах 3 000, 4 000, 5 000, 6 000 мг/кг. Препарат вводили мышам в следующих объёмах: при внутрибрюшинном введении — 1,0 мл, внутримышечном и внутрижелудочном — 0,5 мл.

Крысам БАК вводили внутрибрюшинно — в дозах 1 500, 2 000, 2 500, 3 000, 3 500 мг/кг; внутрижелудочно — в дозах 3 000, 4 000, 5 000, 6 000 мг/кг, внутримышечно — в дозах 4 000, 4 500, 5 000, 5 500, 6 000 мг/кг. Препарат крысам вводили внутрибрюшинно и внутримышечно в объёме 1,0 мл, внутрижелудочно — 2,0 мл. Дальнейшего наращивания доз не производили вследствие невозможности введения больших объёмов препарата. Животным в контрольных группах, аналогичных по численности подопытным группам, теми же путями вводили эквивалентные объёмы растворителя (изотонический раствор натрия хлорида). Для оценки хронической токсичности комплекс вводили в дозе 1/10 LD_{50} в течение 30 дней, затем наблюдали за поведением животных в течение следующих 30 дней.

Изучение ранозаживляющего действия БАК проводили на модели линейных кожных ран у крыс. Опыты проводили на 60 половозрелых крысах, которым под лёгким эфирным наркозом в области спины наносили линейную рану в продольном направлении длиной 5 см. Края раны сближали, накладывали три шва на равном расстоянии друг от друга. На 8-е сутки животных выводили из опыта с помощью эфира, вырезали кусок раневой поверхности кожи высотой 2 см и шириной 3 см (1,5 см по обе стороны рубца) и с помощью специального устройства определяли прочность рубца, подвешивая груз увеличивающейся массы к лоскуту кожи. В качестве контрольного препарата использовали Трипсин. Препараты вводили в дозе 1/20 LD_{50} внутрибрюшинно (LD_{50} Трипсина — 100 мг/кг) и для улучшения всасывания в 50 % растворе глицерина.

Изучение антипролиферативных свойств БАК проводили на модели ватной гранулёмы крыс с определением массы грануляционно-фиброзной ткани. Для этого у 30 крыс, находящихся под лёгким эфирным наркозом, в области спины тщательно выстригали шерсть, в асептичных условиях ножницами делали продольный разрез кожи и подкожной клетчатки длиной 1–2 см. Через образовавшийся разрез кожи в подкожной клетчатке пинцетом формировали полость, куда помещали предварительно простерилизованный ватный шарик массой 15 мг, после чего на рану накладывали 1–2 шва для фиксации шарика. На 8-е сутки опыта имплантированный шарик с образовавшейся вокруг него грануляционной тканью извлекали, высушивали до постоянной массы в термостате. Массу образовавшейся грануляционно-фиброзной ткани определяли по разнице между массой высушенной гранулёмы и имплантированного ватного шарика. БАК в дозе 1/20 LD_{50}, 1/100 LD_{50} и контрольный препарат (0,5 мл физиологического раствора) вводили внутрикожно вокруг гранулёмы ежедневно в течение 8 дней.

Для оценки влияния БАК на экссудацию использовали модель адреналинового отёка лёгких у мышей. Оценку эффективности препарата проводили, вычисляя лёгочный коэффициент, равный отношению массы лёгких к 100 г массы тела животного. В качестве контрольных препаратов ис-

пользовали нестероидные противовоспалительные средства, эффективно приостанавливающие развитие отёка, — Бутадион и Ортофен. Их вводили в дозе 1/20 LD_{50} (LD_{50} Бутадиона — 128 мг/кг, LD_{50} Ортофена — 74 мг/кг) внутрибрюшинно за 1 ч до введения Адреналина, БАК в дозе 1/20 LD_{50} — за 1 ч, за 45 мин, за 30 мин, за 15 мин, за 5 мин и через 5 мин после введения Адреналина.

Все исследования с участием животных проводили в строгом соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации 1964 г. с изменениями от 1975, 1983 и 1989 гг.

Статистическую обработку результатов исследования проводили по стандартным программам для персональных компьютеров. Использовали специализированные пакеты прикладных программ для медико-биологических исследований (Statistica 5.0 и Microsoft Excel), обеспечивающих выполнение общепринятых математико-статистических методов (расчёт параметров вариации признаков, *t*-критерий Стьюдента для зависимых равновеликих и независимых разновеликих выборок) [2].

Результаты и обсуждение

Сведения о видах и количестве животных, использованных в опытах по оценке острой токсичности, а также о способах и дозах введения БАК представлены в *табл. 1*.

При внутрижелудочном и внутримышечном путях введения БАК мышам в дозах от 3 000 до 6 000 мг/кг, изменений в поведении и состоянии животных по сравнению с контрольной группой зарегистрировано не было, в частности, не отмечали каких-либо диспепсических явлений. Введение комплекса в максимально переносимых дозах не вызывало гибели подопытных животных, в связи с чем определить LD_{50} было невозможно.

При внутрибрюшинном введении БАК в дозе 3 000 мг/кг и выше (до 5 000 мг/кг) наблюдали гибель мышей в течение первого часа на фоне остановки сердечной деятельности. LD_{50}, рассчитанная по методу Кёрбера, при внутрибрюшинном введении составила 3 500 мг/кг. Дальнейшее наращивание доз не производили из-за невозможности введения больших объёмов препарата. При внутрижелудочном введении комплекса крысам во всех указанных дозах не было зарегистрировано ни одного случая гибели животных. В связи с невозможностью введения в желудок больших объёмов препарата, LD_{50} определить было невозможно. При внутримышечном и внутрибрюшинном введении БАК крысам в дозах 5 000 мг/кг и 2 000 мг/кг, соответственно, отмечали летальный эффект. Животные погибали в результате остановки сердца через 15–30 мин после введения БАК. LD_{50} для крыс, рассчитанная по методу Кёрбера, составила при внутрибрюшинном введении 2 420 мг/кг; при внутримышечном — 5 250 мг/кг. Таким образом, испытания БАК показали, что, независимо от способа введения (пероральный, внутрибрюшинный, внутримышечный), препарат практически нетоксичен для организма.

При хроническом ежедневном внутрижелудочном введении БАК крысам — в количестве $^1/_{10}$ максимально переносимой дозы в течение 30 дней — летальных эффектов не наблюдали, не было обнаружено и значимых различий в показателях поведенческих реакций животных в группе хронического введения и контрольной группе. Основываясь на интегральном показателе кумуляции и показателях общей нелетальной токсичности, БАК был признан неспособным к кумуляции и нетоксичным.

Таблица 1

Влияние разных доз биоантиоксидантного комплекса на выживаемость животных в опытах по оценке острой токсичности

Способ введения	Мыши, *n*=12			Крысы, *n*=12
	Доза, мг/кг	Число погибших животных	Доза, мг/кг	Число погибших животных
Внутрибрюшинный	2 000	0	1 500	0
	3 000	2	2 000	2
	4 000	10	2 500	8
	5 000	12	3 000	10
			3 500	12
Внутрижелудочный	3 000	0	3 000	0
	4 000	0	4 000	0
	5 000	0	5 000	0
	6 000	0	6 000	0
Внутримышечный	3 000	0	4 000	0
	4 000	0	4 500	0
	5 000	0	5 000	2
	6 000	0	5 500	10
			6 000	12

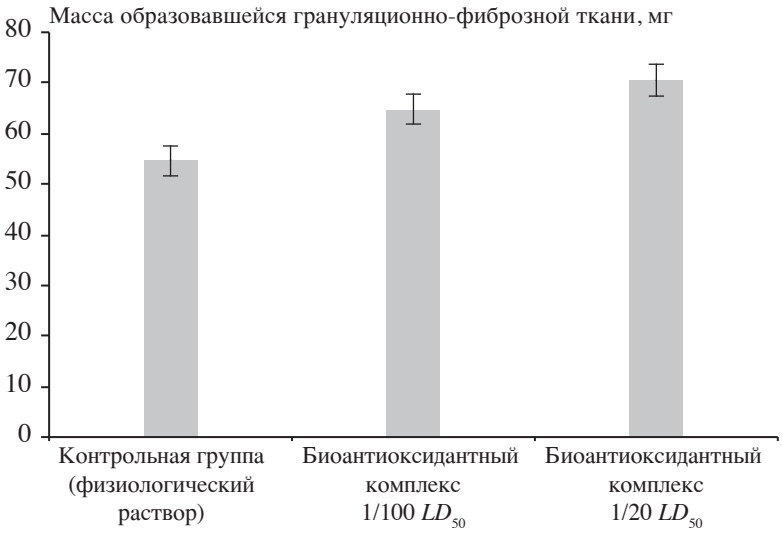
Таблица 2

Результаты тензиометрии рубцов в тесте линейных кожных ран у крыс

Группа животных (n=10 в каждой группе)	Данные тензиометрии, г	p по сравнению с показателем в контрольной группе
Контрольная 1 — физиологический раствор внутрибрюшинно	232±48,78	–
Трипсин — 1/20 LD_{50} внутрибрюшинно	259,2±51,80	>0,05
БАК — 1/20 LD_{50} внутрибрюшинно	264,9±47,68	>0,05
Контрольная 2 — местно 50 % раствор глицерина	183,3±36,04	–
Трипсин — 1,5 мг местно в 50 % растворе глицерина	457,5±91,87	<0,05
БАК — 6 мг местно в 50 % растворе глицерина	339,3±69,1	0,05<p<0,10

Усиление свободнорадикальных реакций является одним из важнейших звеньев в патогенезе воспалительного процесса. Комплекс из биомассы женьшеня обладает высокой антиоксидантной активностью и, соответственно, способен нейтрализовать негативные последствия действия свободных радикалов. Для комплексного изучения влияния препарата на воспалительный процесс использовали разные экспериментальные модели, оценивали его действие как на отдельные фазы воспаления — экссудацию и пролиферацию, так и на воспалительную реакцию в целом.

На первом этапе исследований для оценки ранозаживляющего действия препарата использовали модель линейных кожных ран у крыс. В качестве контрольного препарата вводили Трипсин. Установлено, что внутрибрюшинное введение обоих препаратов не оказывало ранозаживляющего действия. Данные тензиометрического изучения рубцов приведены в *табл. 2*.



Влияние биоантиоксидантного комплекса на образование грануляционно-фиброзной ткани в модели ватной гранулёмы у крыс

При применении БАК местно в 50 % растворе глицерина наблюдали выраженное ранозаживляющее действие, сопоставимое с действием Трипсина.

Антипролиферативные свойства биокомплекса оценивали на модели ватной гранулёмы (*рисунок*). Пролиферативное воспаление характеризуется патологической репарацией и регенерацией (регенерационная гипертрофия, гранулематоз с образованием полипов, склероз и цирроз).

Установлено, что комплекс из биомассы женьшеня не действовал на фазу пролиферации, что, в целом, характерно для применяемых в настоящее время нестероидных противовоспалительных средств, весьма слабо подавляющих процессы пролиферации.

Вычисляя массу образовавшейся вокруг гранулёмы грануляционно-фиброзной ткани, можно было косвенно судить об антиэкссудативных свойствах препарата по разнице между массой только что извлеченной и высушенной гранулёмы (*табл. 3*). Эта разница имела тенденцию к понижению по сравнению с контрольной группой, особенно при введении БАК в дозе 1/20 LD_{50}, поэтому в следующей серии экспериментов изучали влияние комплекса на экссудацию.

Для оценки влияния БАК на экссудацию использовали модель адреналинового отёка лёгких у мышей (*табл. 4*).

Экссудативное воспаление проявляется выраженными нарушениями местного кровообращения (ишемия, артериальная и венозная гиперемия, стаз) и лимфообращения, явлениями экссудации (усиление фильтрации, диффузии и микровезикуляции плазмы крови через стенку микрососудов) в ткань и серозные полости с образованием ин-

Таблица 3

Результаты изучения антипролиферативных свойств биоантиоксидантного комплекса (БАК) на модели ватной гранулёмы у крыс

Группа животных (n=10 в каждой группе)	Масса извлеченной гранулёмы, мг	Масса высушенной гранулёмы, мг	Масса образовавшейся грануляционно-фиброзной ткани, мг	p по отношению к контрольной группе
Контрольная — физиологический раствор внутрикожно вокруг гранулёмы ежедневно	89,5±6,01	69,6±5,95	54,6±5,94	–
БАК — 1/100 LD_{50} внутрикожно вокруг гранулёмы ежедневно*	95,8±7,21	79,8±15,21	64,8±15,34	>0,05
БАК — 1/20 LD_{50} внутрикожно вокруг гранулёмы ежедневно	95,6±5,67	85,5±9,97	70,5±10,28	>0,05

* БАК каждый раз перед употреблением разводили дистиллированной водой и определяли концентрацию белка в растворе, для расчёта дозы использовали LD_{50} при внутрибрюшинном введении

Таблица 4

Влияние биоантиоксидантного комплекса (БАК) на экссудацию

Группа животных (n=18 в каждой группе)	Лёгочный коэффициент	p по отношению к контрольной группе	Степень уменьшения коэффициента, %
Контрольная	0,66±0,084	<0,05	61,1
Контрольная без лечения	1,70±0,13	–	–
Бутадион — за 1ч до введения Адреналина	1,15±0,121	<0,05	32,1
Ортофен — за 1ч до введения Адреналина	0,98±0,169	<0,05	42,6
БАК — за 1 ч до введения Адреналина	1,20±0,102	<0,05	29,3
БАК — за 45 мин до введения Адреналина	1,29±0,107	<0,05	24,2
БАК — за 30 мин до введения Адреналина	1,59±0,115	>0,05	Изменения не достоверны
БАК — за 15 мин до введения Адреналина	1,43±0,138	>0,05	Изменения не достоверны
БАК — за 5 мин до введения Адреналина	1,63±0,064	>0,05	Изменения не достоверны
БАК — через 5 мин после введения Адреналина	1,16±0,100	<0,05	31,8

фильтратов и разных видов экссудатов, выходом (эмиграцией) лейкоцитов в ткань и фагоцитозом в воспалённой ткани. БАК обладал хорошей антиэкссудативной активностью, выраженность которой зависела от схемы введения. Эффект был наиболее выражен при внутрибрюшинном введении комплекса в дозе 1/20 LD_{50} через 5 мин после введения Адреналина, стимулирующего свободнорадикальное окисление на фоне развивающегося отёка. Превентивное использование препарата вызывало эффект при введении его не позднее чем за 45 мин до введения Адреналина. Вероятно, действие комплекса в этом случае было опосредованным.

Таким образом, полученные результаты свидетельствовали о выраженном противовоспалительном действии комплекса из биомассы женьшеня, прежде всего в экссудативной фазе воспаления.

Заключение

Из биомассы женьшеня *Panax ginseng C. A. Meyer* путем экстракции выделен комплекс, обладающий выраженными антиоксидантными свойствами. Для комплексной оценки противовоспалительного действия экстракта использовали разные экспериментальные модели, отражающие фазы воспалительного процесса; оценивали его действие на экссудацию — на модели адреналинового отёка лёгких у мышей, пролиферацию — на модели ватной гранулёмы у крыс; для оценки регенерирующего действия комплекса использовали модель линейных кожных ран у крыс. Установлено, что комплекс при применении его местно в 50 % растворе глицерина оказывал выраженное ранозаживляющее действие, сопоставимое с действием Трипсина. Биоантиоксидантный комплекс не действовал на фазу пролиферации, что, в целом, характерно для применяемых в настоящее время

нестероидных противовоспалительных средств, но при этом обладал выраженным противовоспалительным свойством в экссудативной фазе воспаления. Вероятно, выраженная биологическая активность комплекса связана с наличием в его составе тритерпеновых гликозидов, способных индуцировать выработку эндогенной СОД, обладающей противовоспалительными свойствами. На основании полученных данных, подтверждающих регенерирующие и противовоспалительные свойства комплекса, выделенного из биомассы женьшеня, и его безвредность, можно сделать вывод о перспективности его использования в качестве геропротектора для профилактики преждевременного старения.

Литература

1. *Беленький М. Л.* Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л: Медгиз, 1963.

2. *Григорьев С. Г., Киреев О. В., Кувакин В. И. и др.* Многомерные методы статистического анализа категорированных данных медицинских исследований. СПб.: ВМА, 2002. С. 103.

3. *Костылева В. В., Борц М. С., Николаева Е. Г., Рыжак Г. А.* Влияние биоантиоксидантного комплекса на основе женьшеня на продолжительность жизни мышей в модели перевиваемых опухолей различного гистогенеза // Науч. ведомости БГА. (сер. Медицина. Фармация). Геронтология и гериатрия. 2010. № 22(93). Вып. 12/1. С. 40–44.

4. *Belch J. J., Chopra M., Hutchinson S. et al.* Free radical pathology in chronic arterial disease // Free Radic. Biol. Med. 1989. Vol. 6. № 4. P. 375–378.

5. *Berliner J., Heinecke J.* The role of oxidized lipoproteins in atherogenesis // Free Radic. Biol. Med. 1996. Vol. 20. P. 707–727.

6. *Cadenas E., Davies K.* Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging // Free Radic. Biol. Med. 2000. Vol. 29. P. 222–230.

7. *Harman D.* Aging: A theory based on free radicals and radiation chemistry // J. Geront. 1956. Vol. 11. P. 298–300.

8. *Kitts D., Hu C.* Efficacy and safety of ginseng // Publ. Hlth Nutrition. 2000. Vol. 4a. P. 473–485.

9. *Lim S., Cho C., Choi U., Kim Y.* Antioxidant activity and ginsenoside pattern of fermented white ginseng // J. Ginseng Res. Vol. 34. № 3. P 168–174.

10. *Markesbery W.* Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease // Free Radic. Biol. Med. 1997. Vol. 23. P. 134–147.

11. *Saumya S. M., Mahaboob B.* In vitro evaluation of free radical scavenging activities of *Panax ginseng* and *Lagerstroemia speciosa*: a comparative analysis // Int. J. Pharm. Pharm. Sci. 2011. Vol. 3. № 1. P. 165–169.

12. *Sies H.* Oxidative stress: oxidants and antioxidants // Exp. Physiol. 1997. Vol. 82. № 2. P. 291–295.

13. *Tomasi A., Ozben T., Skulachev V. P.* Free radicals, nitric oxide and inflammation. Molecular, biochemical and clinical aspects. I: Life and Behaviour Sciences, 2003.

Adv. geront. 2011. Vol. 24. № 4. P. 701–706

M. S. Borts[1], E. G. Nikolaeva[1], N. V. Kozhemyakina[1], I. V. Borzova[2]

ANTI-INFLAMMATORY AND REGENERATIVE EFFECT OF GEROPROTECTOR BASED ON THE EXTRACT FROM BIOMASS OF *PANAX GINSENG*

[1] «Firma Vita LLC» Chemical-Biological Enterprise, RAS, 7 bl. 2, Staroputilovsky val, Apart. A, St. Petersburg 192148; [2] Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 pr. Dinamo, St. Petersburg 197110; e-mail: ibg@gerontology.ru

Anti-inflammatory and regenerative effect of bioantioxidant complex from biomass of *Panax ginseng* was investigated. Extract from biomass of *Panax ginseng* with antioxidant action can neutralize the negative effects of free radicals. Complex had a strong regenerating and anti-inflammatory action first of all in the exudative phase of inflammation.

***Key words**: bioantioxidant complex, geroprotector, inflammation, regeneration*

© Г. Н. Гридасов, Н. О. Захарова, Е. С. Балуева, 2011
УДК 312-053.9(470.43)
Успехи геронтол. 2011. Т. 24. № 4. С. 707–712

Г. Н. Гридасов, Н. О. Захарова, Е. С. Балуева

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ДИНАМИКИ МИГРАЦИОННОГО ПРИРОСТА ПОЖИЛОГО НАСЕЛЕНИЯ САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ

Самарский государственный медицинский университет, 443099 Самара, ул. Чапаевская, 89; e-mail: geriatry@mail.ru

На большом фактическом материале изучена динамика миграционного прироста пожилых в городах и сельской местности Самарской области за период с 2002 по 2009 г. Проведен сравнительный анализ изменений структуры и особенностей расселения разных групп мигрантов (пожилых, детей и трудоспособных). Сделан вывод о том, что на территории Самарской области миграционный прирост пожилых значительно вырос, в основном за счет притока женского населения. При этом вектор миграционного прироста лиц старше трудоспособного возраста сместился в сельскую местность, и этот прирост обеспечивается в значительной мере пожилыми женщинами. Результаты исследования одного из основных демографических процессов — миграции — должны учитываться при формировании местной и региональной политики в отношении пожилых людей.

***Ключевые слова:** миграционный прирост, пожилые*

Изучение региональных уровней старения в городских и сельских поселениях России за 40-летний период позволило ученым разных специальностей прийти к выводу о том, что влияние параметров естественного движения на темпы старения населения сказалось, преимущественно, на общероссийском уровне. Различалась лишь степень этого влияния. Вариации рождаемости и смертности в российских регионах существенно меньше, чем разброс по уровню миграционного прироста или оттока населения. Роль процессов естественного движения в детерминации темпов старения носила единый характер как для городских, так и для сельских районов. Анализ прогноза численности и возрастной структуры населения, проведенный разными авторами, показал, что и в перспективе миграция сохранит роль ведущего фактора, определяющего региональные темпы старения населения, поскольку региональные сценарии динамики рождаемости и смертности колеблются в достаточно узких пределах [1, 4–7].

Основное внимание в миграционной политике любого государства уделяется экономической миграции, а именно привлечению трудовых мигрантов. В условиях демографического кризиса государство для выполнения своей социально-экономической функции более всего заинтересовано в положительном миграционном приросте лиц трудоспособного возраста обоего пола, семьях с детьми, в женщинах детородного возраста и менее всего — в лицах старше трудоспособного возраста. Однако в развитых странах географическое перераспределение населения старших возрастных групп считается существенным фактором различий в динамике структуры населения на региональном уровне в связи с низким уровнем рождаемости.

В России вектор движения миграционного оттока 70–80-х гг. на север и восток сменился в 90-е обратным процессом — активной возвратной миграции из северных и восточных территорий в центральные. Изменились не только направления потоков миграции, но существенно сократились регистрируемые потоки, снизилась миграционная активность молодежи в ее традиционных формах. Возросло значение вынужденной миграции, в которой участвуют все поколения, в том числе и старшие [6].

Миграционные потоки пожилого населения (прирост или убыль) независимы от краткосрочных или долгосрочных интересов конкретного государства и происходят по другим, чаще семейным, личным, причинам: воссоединение семей, возврат на родину или на места прежнего проживания, а также поиск безопасности из-за обострения межнациональных отношений, криминогенной обстановки и экологического неблагополучия. В этой связи, учитывая интересы государства и интересы конкретного человека, необходимо изучать миграционные потоки не только населения трудоспособного возраста, но и других возрастных групп, в том числе и старше трудоспособного возраста.

Важность изучения миграции в Самарском регионе связана, в первую очередь, с тем, что она является одним из трех основных демографических

процессов (наряду с рождаемостью и смертностью). Демографическая ситуация в Самарской области до 90-х гг. определялась не столько показателями естественного движения, которые были несколько хуже средних по стране из-за повышенной доли горожан, и не столько возрастной структурой населения, которая мало отличалась от среднероссийской, сколько последствиями миграций предшествующих десятилетий.

Самарская область является единственным регионом европейской части России, в котором процесс ускоренной урбанизации 60–70-х гг. сопровождался значительным миграционным притоком, в основном, трудоспособного населения. Это было связано со строительством «АвтоВАЗа» и привело не только к количественному росту, но к качественному изменению структуры населения: на долгие годы миграционное сальдо компенсировало естественную убыль населения.

В 90-х гг. Самарская область получила значительный прирост населения, в основном, за счет мигрантов из стран СНГ, особенно Казахстана, и восточных районов страны. Но миграции переходного периода были обусловлены уже совсем другими причинами, и к 2000 г. миграционный приток перестал компенсировать естественную убыль населения. Тем не менее, благодаря переселению из стран СНГ, сельская местность области, куда преимущественно направлялись мигранты, до 2002 г. избегала депопуляции, сохраняя численность населения.

Внутрирегиональные различия между административными территориями, между городом и селом были весьма значительны и продолжали нарастать. Наиболее благополучная демографическая ситуация наблюдалась в Тольятти, где до середины 90-х гг. сохранялся естественный прирост населения, хотя миграционный приток в город постепенно снижался. Областная столица уже утратила привлекательность для мигрантов, а по естественной убыли сравнялась с сельскими районами области. В сельских районах, близко расположенных к Самарско-Тольяттинской агломерации (Ставропольский и Волжский районы), куда активно стягивалось население, миграция перекрывала естественную убыль. В отдаленных районах миграционный приток был невелик и нестабилен, а в наиболее депрессивных городах депопуляция максимальна [8].

Цель исследования — анализ миграционного прироста городского и сельского населения различных возрастно-половых групп Самарской области.

Материалы и методы

Материалом послужили данные территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Самарской области за 2002–2009 гг. Использованы только результаты официальной регистрации [2, 3]. Проведен расчет и анализ динамики миграционного прироста (МП) и коэффициента демографической нагрузки пенсионерами по возрасту.

МП рассчитывали как разность чисел прибывших и выбывших для трех возрастных групп — моложе трудоспособного возраста, трудоспособного и старше трудоспособного. МП каждой возрастной группы был рассчитан по Самарской области в целом, для городского населения в целом, для сельского населения в целом. Миграционный прирост мужчин рассчитывали по области в целом, отдельно для городского и сельского населения. Миграционный прирост женщин рассчитывали аналогично. Все показатели рассчитаны и проанализированы в динамике по годам (2002–2007–2009 гг.).

Коэффициент демографической нагрузки пенсионерами — отношение числа лиц старше трудоспособного возраста к численности трудоспособного населения, умноженное на 100. Рассчитывали отдельно для области в целом, для городского и сельского населения по годам.

Результаты и обсуждение

В период 2002–2009 гг. МП населения Самарской области был самый значительный среди регионов Приволжского федерального округа [2, 3].

Изучение динамики МП населения после 2002 г. показало, что произошло увеличение численности населения Самарской области за счет мигрантов в 2002 г. на 6 381 чел. (40 756 чел. прибыло, 34 375 выехало), в 2007 г. — на 8 289 чел. (4 478 чел. прибыло, 36 489 выехало), в 2009 г. — на 8 552 чел. (38 784 чел. прибыло, 30 232 выехало). Нарастание миграционных потоков в Самарской области во многом явилось итогом исторически обусловленных демографических процессов, а также политических и социально-экономических изменений, произошедших в стране и в регионе за последние 10 лет. Приток обеспечен внешней миграцией: международной (в большей степени за счет притока трудовых мигрантов из ближнего зарубежья бывших республик Советского Союза — Казахстана, Туркменистана

Таблица 1

Динамика и структура миграционного прироста разных возрастных групп населения Самарской области

Группа населения, возраст	2002 г.			2007 г.			2009 г.		
	Все население	Город	Село	Все население	Город	Село	Все население	Город	Село
Всего	6381	4654	1727	8289	7426	863	8552	6970	1582
Моложе трудоспособного	1064	861	203	843	659	184	454	627	–173
Трудоспособного	4439	3250	1189	6787	6746	41	7075	6258	812
Старше трудоспособного	878	543	335	659	21	638	1023	85	938

и Узбекистана) и межрегиональной — за счет восточных районов страны.

Положительным моментом для демографической ситуации Самарской области является то, что МП из года в год обеспечивается, в основном, за счет трудоспособного населения: 4 439 чел. в 2002 г., 6 787 — в 2007 г. и 7 075 — в 2009 г. (*табл. 1*). Удельный вес МП данной возрастной группы по годам составил 69,5–81,8–82,7 % в структуре общего МП соответствующего года (*рис. 1*).

Бóльшая часть мигрантов этой возрастной группы стабильно селилась в городах (*рис. 2*). И это естественно, учитывая то, что Самарская область относится к высокоурбанизированным регионам (более 81 % жителей сконцентрировано в городах). Кроме того, область отличается уникальной двухцентровой Самаро-Тольяттинской городской агломерацией — третьей по численности населения в стране (почти 2 млн человек, включая Новокуйбышевск).

Прирост трудоспособных мигрантов в сельской местности в течение изучаемого периода был подвержен значительным колебаниям. Если в 2002 г. МП данной возрастной группы составлял 1 189 чел., то к 2007 г. сократился до 41 чел. К 2009 г. МП на селе снова значительно увеличился и составил 812 чел. (см. табл. 1), *рис. 3*.

Ситуация с переселением детского населения иная. МП всего детского населения из года в год стабильно снижался (см. рис. 1, табл. 1). Так, если в 2002 г. МП детей и подростков составлял 1 064 чел., то в 2007 г. уменьшился до 848 чел. и продолжал снижаться до 454 чел. к 2009 г. Удельный вес МП детей в структуре МП всего населения также резко снизился и составил 16,7–10,2–5,3 % по изучаемым годам, соответ-

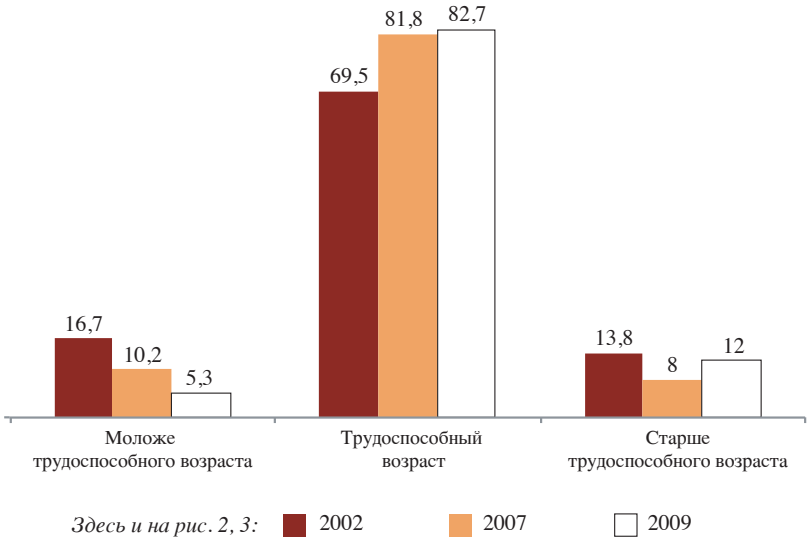


Рис. 1. Возрастная структура миграционного прироста населения Самарской области, %

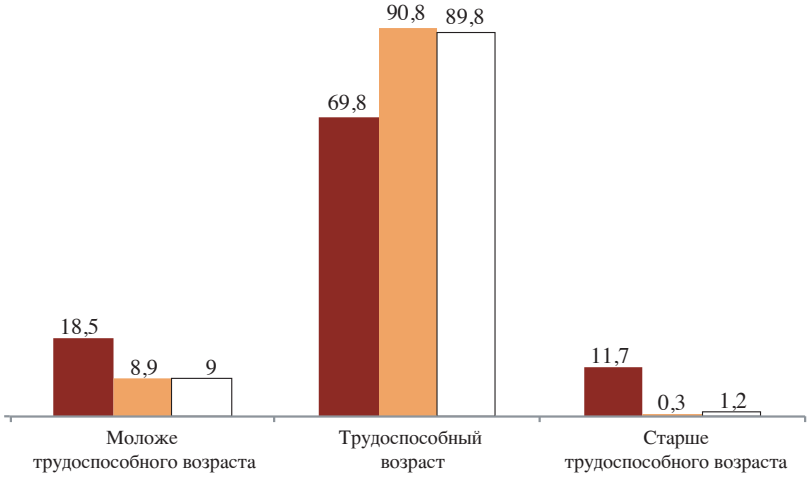


Рис. 2. Возрастная структура миграционного прироста городского населения Самарской области, %

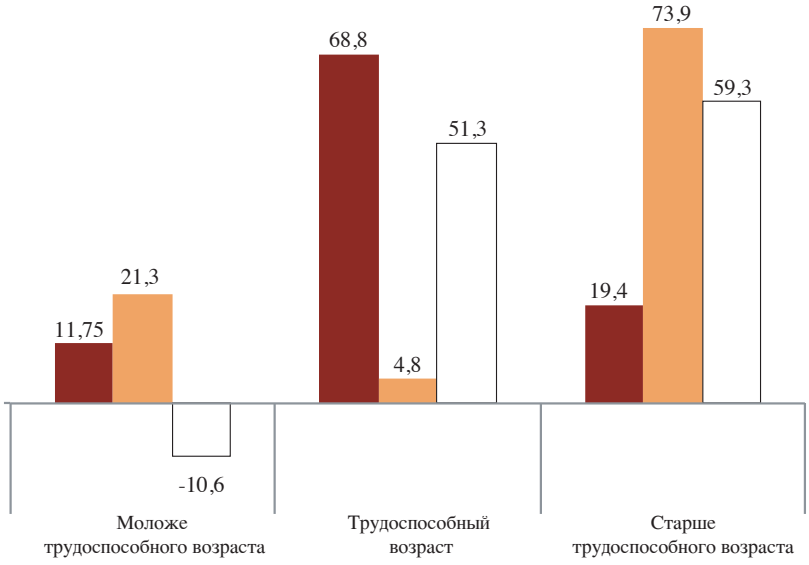


Рис. 3. Возрастная структура миграционного прироста сельского населения Самарской области, %

ственно (см. рис. 1). Детей-мигрантов регистрировали как в городах, так и в селах. Но в 2009 г. увеличение МП трудоспособного населения в сельской местности уже не сопровождалось аналогичным положительным приростом детей-мигрантов. Наоборот, в 2009 г. зарегистрирована миграционная убыль детского населения из сел области (см. рис. 3). МП лиц моложе трудоспособного возраста в сельской местности стал отрицательным и составил –173 чел. (прибыло 853 ребенка, а выбыло 1 029).

Еще интереснее динамика МП лиц старше трудоспособного возраста (см. табл. 1). Увеличение общего МП пожилых в области с 878 чел. в 2002 г. до 1 023 чел. в 2009 г. произошло за счет стабильного трехкратного миграционного прироста в сельских поселениях с 335 до 938 чел., а не в городах. Очевидно, что преимущества, которые дает городской рынок труда, уже не имеют такого значения для пожилых, как для трудоспособных. Кроме того, стоимость жизни в городах выше, чем в сельской местности. Так, если в 2002 г. в структуре МП пожилых большую часть составило городское население (543 чел.) и меньшую — сельское (335 чел.), то к 2007 г. картина резко изменилась. Миграционные потоки пожилого населения распределились очень неравномерно: в селах области МП пенсионеров составил 684 чел., а в городах — всего 21 чел. В 2009 г. смещение вектора МП пожилых в сторону сельских районов усилилось: МП пенсионеров был равен 938 чел. на селе и 85 чел. в городах области. Удельный вес МП пожилого населения обоего пола в структуре общего МП в 2009 г. составил 12,0 %, что в 2,3 раза больше общего МП детей (см. рис. 1). Больше всего пожилых мигрантов селилось в Ставропольском и Волжском районах, являющихся пригородными районами Самарско-Тольяттинской агломерации.

Таким образом, изучение динамики изменения МП разных возрастных групп позволило сделать вывод об ухудшении демографической структуры мигрантов за счет снижения абсолютного и относительно числа детей и увеличения числа пенсионеров. Это вносит свой вклад в ухудшение демографической ситуации в Самарской области. Положительным моментом является стабильное увеличение численности группы трудоспособных. В 2002 г. удельный вес МП детей в структуре МП всего населения составил +16,7, а пожилых +13,8 %; в 2007 г. — соответственно, 10,2 и 8,0 % (рост МП трудоспособного населения с 69,5 до 81,8 %); в 2009 г. — соответственно, 5,3 и 12,0 % (МП трудоспособных увеличился до 82,7 %). Стабильный рост общего МП трудоспособных не сопровождался таким же приростом детей, зато сопровождался МП пожилых, преимущественно в сельских поселениях, где трудоустройство пенсионеров представляет еще большую проблему, чем в городах, несмотря на то, что многие из них могли бы продолжать трудовую деятельность.

Еще более интересные результаты получены при изучении полового состава пожилых мигрантов и особенностей расселения мужчин и женщин мигрантов по городам и селам Самарской области (*табл. 2*).

Так, в 2002 г. МП женщин (МПж) был в 2,4 раза больше, чем мужчин, и составлял, соответственно, 621 и 257 чел. При этом бóльшая часть пожилых женщин-мигранток зарегистрирована в городах (420) и меньшая — в селах (201). МП пожилых мужчин (МПм) был значительно меньше и составлял 123 чел. в городах и 134 в селах. Таким образом, можно говорить о том, что МП пожилого населения в 2002 г. сформирован в большей степени за счет притока пожилых женщин-мигранток в города.

В 2007 г. ситуация с приростом пожилых мигрантов резко изменилась: МПж вырос до

Таблица 2

Динамика и структура миграционного прироста пожилого населения Самарской области по полу

Пол	2002 г.			2007 г.			2009 г.		
	Все население	Город	Село	Все население	Город	Село	Все население	Город	Село
Оба пола	878	543	335	659	21	638	1023	85	938
Мужчины	257	123	134	136	–102	238	258	–64	322
Женщины	621	420	201	523	123	400	765	147	616

523 чел., а МПм стал значительно меньше (136 чел.), в основном, за счет отрицательного МП (или миграционной убыли) пожилых мужчин в городах (–102 чел.). Если в 2002 г. общий МП пенсионеров наблюдался за счет прироста городских женщин, то в 2007 г. — за счет сельских (+400 чел.). Таким образом, наметившаяся в 2002 г. диспропорция прироста пожилых мигрантов (между городом и селом, между мужчинами и женщинами) к 2007 г. закрепилась и усилилась.

В 2009 г. диспропорция увеличилась еще больше: на территории Самарской области МП пожилых значительно вырос (до 1 023 чел.), но, в основном, за счет притока женского населения (МПж +765 чел.), хотя одновременно зарегистрировано и увеличение прироста пожилых мужчин, но в 3 раза меньше, чем женщин (МПм +258 чел.). Анализ структуры МП группы лиц старше трудоспособного возраста показал, что имеет место значительное увеличение МП в сельской местности по сравнению с расселением пожилых мигрантов в городах (как женщин, так и мужчин). МП лиц обоего пола пенсионного возраста в городах составил всего 85 чел., тогда как в селах области — 938 чел. При этом МПж в городах был равен 147 чел., а МПм стал отрицательным (миграционная убыль пенсионеров-мужчин составила 64 чел.). В то же время, в селах области МПм составил +322 чел., а МПж достиг +616 чел. Можно говорить, что вектор МП лиц старше трудоспособного возраста в Самарской области сместился в сельскую местность, и этот прирост обеспечивается в значительной мере пожилыми женщинами.

Все это ложится дополнительной нагрузкой на трудоспособное население, несмотря на то, что МП трудоспособного населения имеет тенденцию к росту. В 2009 г. в 11 сельских районах Самарской области из 27 коэффициент демографической нагрузки пенсионерами (КДНП) превысил 400 чел. на 1 000 чел. трудоспособного возраста, а в Шигонском районе достиг уровня 495 (КДНП по области был равен 356, КДНП городского населения — 350, КДНП сельского населения — 389).

Как было показано выше, МП пожилого населения Самарской области формируется, преимущественно, за счет расселения женщин-мигранток в селах, где возможности продолжения трудовой деятельности для них ограничены. С позиции интересов государства, трудоустройство пенсионеров представляется выгодным по многим причинам. Одной из таких причин является необходимость оказывать медицинскую помощь, другой — осуществлять обязательное медицинское страхование. Работающий пенсионер не только платит налоги, снижая нагрузку на трудоспособное население, — плательщиком страховых взносов в этом случае является работодатель, а не администрация района по месту регистрации.

Кроме того, увеличение абсолютного и относительного числа пожилых мигрантов на фоне продолжающегося старения региона приводит к росту заболеваемости; изменению структуры заболеваемости в соответствии с патологией, свойственной старшим возрастным группам; увеличению потребности в первичной и в более дорогостоящей специализированной медицинской помощи и, как следствие, к большему ресурсопотреблению именно данной группой населения. Возникает «конкуренция» за ограниченные ресурсы здравоохранения между возрастными группами в условиях гарантированной государством равной доступности медицинской помощи для всех граждан. Все это определяет необходимость увеличения финансирования здравоохранения и медико-социальных служб. Руководителям органов здравоохранения необходимо опираться, прежде всего, на демографические показатели своей территории при планировании организации, финансирования и кадрового обеспечения населения медицинской помощью.

Выводы

Увеличение миграционного прироста пожилого населения, особенно в сельской местности, сопровождающееся одновременным снижением мигра-

ционного прироста детей, ухудшает демографическую ситуацию в Самарской области.

Сформировавшаяся тенденция увеличения миграционного прироста лиц старше трудоспособного возраста ложится дополнительной нагрузкой на систему здравоохранения и социальные службы области.

Региональным, муниципальным и, особенно, сельским администрациям необходимо учитывать результаты демографических исследований при принятии управленческих решений по вопросам организации и финансирования медицинских и социальных служб.

Литература

1. *Галкин Р. А., Гехт И. А., Яковлев О. Г.* Одинокая старость: медицинские и социальные проблемы. Самара: Перспектива, 2005.

2. *Демографический ежегодник*: Стат. сб. Самара: Самарастат, 2003.

3. *Демографический ежегодник*: Стат. сб. Самара: Самарастат, 2010.

4. *Ермаков С. П., Захарова О. Д.* Демографическое развитие России в первой половине XXI века (методические подходы и предварительные результаты прогноза). М.: ИСПИ РАН, 2000.

5. *Захарова Н. О., Осокин Д. О., Романчук П. И. и др.* Интеграционная и инновационная деятельность государственного учреждения здравоохранения Самарской области «Гериатрический научно-практический центр» // В кн.: Клинические и фундаментальные аспекты геронтологии. Самара: ООО «СамЛюксПринт», 2011.

6. *Моисеенко В. М., Чудиновских О. С.* Миграционные потоки пожилого населения в России // Психология зрелости и старения. 2000. №1. С. 28–35.

7. *Мунтяну Л. В.* Региональные особенности старения и здоровье пожилого населения России: Автореф. дис. канд. экон. наук. М., 2001.

8. *Россия регионов*: в каком социальном пространстве мы живем? М.: Потамур, 2005.

Adv. geront. 2011. Vol. 24. № 4. P. 707–712

G. N. Gridasov, N. O. Zakharova, E. S. Baluyeva

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE MIGRATION INCREASE DYNAMICS OF THE ELDERLY POPULATION LIVING IN THE SAMARA REGION

Samara State Medical University, 89 ul. Chapaevskaya, Samara 443099; e-mail: geriatry@mail.ru

On the large amount of factual material we studied the dynamics of net migration of elderly in urban and rural areas of Samara region for the period from 2002 to 2009. We made a comparative analysis of changes in the structure and settlement characteristics of different groups of migrants (the elderly, children and able-bodied). We came to the conclusion, that the net migration of elderly in Samara region has considerably grown, mainly due to the influx of female population. The vector of net migration of people over working age moved into the countryside and this growth is ensured by older women to a large extent. The research results of one of the main demographic processes, migration, should be considered in the formation of local and regional policies for the elderly.

Key words*: net migration, the elderly*

АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ В 2011 г. (Т. 24, № 1–4)

Абдрашитова А.Т. 1, 147–153
Абраменко Ю.В. 3, 433–437
Авдеева М.В. 3, 524–528
Агаев Ф.Ф. 2, 265–267
Азизова Ю.В. 2, 220–224
Алишев Н.В. 1, 99–104; 4, 631–644
Амброшова П. 2, 312–318
Анисимов В.Н. 3, 366–379
Артамонова Г.В. 4, 697–700
Арутюнян А.В. 2, 225–226
Архипова Н.С. 2, 249–255; 3, 472–477
Арьев А.Л. 2, 249–255; 3, 438–442, 472–477; 4, 626–630
Арьева Г.Т. 3, 438–442; 4, 612–619

Бабанов С.А. 2, 300–302
Бажанова Е.Д. 2, 220–224
Балуева Е.С. 4, 707–712
Баранов В.Л. 2, 325–330
Баранчугова Л.М. 1, 93–98
Барбараш Н.А. 2, 256–259
Бачинский О.Н. 2, 319–324
Безруков В.В. 2, 198–206
Белакова К. 2, 312–318
Белолапенко И.А. 1, 147–153
Богачёв А.А. 4, 650–657
Божков А.И. 1, 26–37
Бондаренко Т.И. 1, 80–92
Борзова И.В. 4, 701–706
Боровкова Т.А. 2, 290–299; 3, 426–432
Борхунова Е.Н. 2, 331–339
Борц М.С. 4, 701–706
Брушков А.В. 2, 198–206
Бутенко Г.М. 1, 54–60; 2, 207–215

Вайсман Н.Я. 4, 591–600
Ван Поттелберг Г. 1, 108–113
Васильев Л.А. 4, 668–673
Васильева О.В. 1, 43–47
Вебер П. 2, 312–318
Веберова Д. 2, 312–318
Виссарионова И.В. 2, 331–339
Войцеховская М.А. 1, 139–142; 2, 189–197
Воробьёва Е.В. 2, 300–302
Вуйисич А. 2, 308–311

Гаглоева И.В. 1, 121–125
Галкин В.В. 2, 303–307
Голубева В.Л. 3, 488–494
Голубева Е.Ю. 3, 380–384; 4, 587–590
Голубовский М.Д. 4, 591–600
Горшунова Н.К. 3, 478–484
Грива Г.И. 2, 198–206
Григорьева Л.В. 2, 249–255; 3, 472–477
Григорьева О.М. 3, 524–528
Гридасов Г.Н. 4, 707–712
Грицук А.И. 2, 227–233
Грищенко С.В. 2, 331–339
Груздев Н.А. 2, 260–264
Гудошников В.И. 1, 48–53
Гук В.А. 1, 130–134
Гунин А.Г. 1, 43–47
Гурина Н.А. 1, 108–113
Гурина Н.А. 1, 114–120

Давидович М. 2, 308–311
Данилова Р.И. 3, 380–384
Дасаева Л.А. 4, 674–680
Дегриз Я. 1, 108–113, 114–120
Деспотович Н. 2, 308–311
Дмитриев В.Н. 3, 385–392
Дмитриева Т.В. 3, 385–392, 485–487
Драбкин Б.А. 4, 631–644
Дымшиц Г.М. 2, 234–243

Ельцин С.С. 2, 278–284
Емельянов В.В. 2, 303–307
Епифанов Ю.А. 3, 488–494
Епифанова Н.Ю. 3, 488–494

Жамилов И.М. 1, 105–107
Желтышева Ж.А. 4, 658–662, 663–667
Живанович С. 2, 308–311
Журавлёва Н.А. 4, 570–586

Захарова Н.О. 2, 268–273, 274–277; 3, 495–497; 4, 707–712
Захарчук А.Г. 4, 620–625
Зенков Н.К. 4, 591–600

Ивонина К.О. 1, 74–79
Ильницкий А.Н. 2, 285–289; 3, 485–487
Индукаева Е.В. 4, 697–700
Иорданишвили А.К. 1, 130–134; 3, 515–520; 4, 685–691, 692–696
Ишонина О.Г. 4, 645–649

Каган О.Ф. 4, 668–673
Казанцева Н.С. 2, 260–264
Кандалинцева Н.В. 4, 591–600
Карантыш Г.В. 1, 74–79
Карпенко О.М. 1, 105–107
Катанугина А.С. 4, 601–605
Кветной И.М. 1, 38–42; 2, 216–219; 3, 393–396, 420–422, 423–425
Кирилловских О.Н. 3, 426–432
Киселевич М.М. 2, 285–289
Китачёв К.В. 2, 265–267
Китинг Н. 2, 343–349
Ковалёва М.К. 1, 26–37
Коваленко Т.Д. 4, 645–649
Кожемякина Н.В. 4, 701–706
Козина Л.С. 3, 472–477
Козлов К.Л. 2, 260–264, 265–267; 4, 650–657
Козлов Л.В. 2, 260–264
Козырева Н.Н. 4, 697–700
Колесников А.О. 2, 256–259
Колосова Н.Г. 1, 143–146; 2, 234–243
Колчева Ю.А. 2, 325–330
Комашня А.В. 2, 189–197
Концевая Е.А. 1, 139–142; 2, 189–197
Коняев И.Г. 3, 488–494
Корецкая Н.М. 3, 452–455, 456–459
Корнилова Н.К. 1, 43–47
Косарев В.В. 2, 300–302
Костюк И.П. 4, 668–673
Красилова Т.А. 3, 464–471
Крестьянинов С.С. 4, 668–673
Кувшинов Д.Ю. 2, 256–259
Кудрина П.И. 4, 626–630
Кузник Б.И. 1, 93–98; 4, 539–552
Куклинек П. 2, 312–318

Лабунец И.Ф. 1, 54–60; 2, 207–215
Леберфарб Е.Ю. 2, 234–243
Леспух Н.И. 2, 290–299
Лесунова И.В. 3, 456–459
Линькова Н.С. 1, 38–42; 2, 216–219; 3, 393–396, 420–422, 423–425; 4, 539–552, 601–605
Литвиненко И.В. 2, 325–330
Лысенко А.И. 2, 268–273

Магдич Л.В. 2, 207–215
Майборода Е.А. 1, 80–92
Макрушин А.В. 1, 24–25; 3, 363–365
Максимов С.А. 4, 697–700
Малежик Л.П. 1, 135–138; 4, 681–684
Малежик М.С. 1, 135–138; 4, 681–684
Марьянович С. 2, 308–311
Масин А.Н. 3, 464–471
Матейовска-Кубешсова Х. 2, 312–318
Матюхина Е.Б. 4, 674–680
Мауер С.С. 3, 478–484
Махова А.Н. 2, 274–277
Медведев Д.С. 3, 485–487
Медведев Н.В. 3, 478–484
Мелузинова Х. 2, 312–318
Менджерицкий А.М. 1, 74–79
Мензянова Н.Г. 1, 26–37
Меньщикова Е.Б. 4, 591–600
Микашинович З.И. 4, 645–649
Милошевич Д.П. 2, 308–311
Михалёва И.И. 1, 80–92
Мойса С.С. 1, 61–68
Морозова Е.А. 3, 393–396
Москалёв А.А. 3, 405–419
Москалёв А.В. 3, 515–520; 4, 685–691

Мулерова Т.А. 4, 697–700
Мурадян Х.К. 2, 198–206
Муралёва Н.А. 1, 143–146
Мурсалов С.У. 2, 285–289
Мустафина О.Е. 3, 397–404
Мыльников С.В. 4, 563–569
Мякотных В.С. 2, 290–299; 3, 426–432
Мякотных К.В. 2, 290–299; 3, 426–432

***Н**аркевич А.Н.* 3, 452–455
Насибуллин Т.Р. 3, 397–404
Нестерова М.В. 2, 303–307
Никитина И.А. 2, 227–233
Николаева А.В. 2, 274–277; 3, 495–497
Николаева Е.Г. 4, 701–706
Никулин А.М. 3, 366–379
Никулин М.С. 3, 366–379
Новосельцев В.Н. 4, 553–562
Новосельцева Ж.А. 4, 553–562
Ноздрачёв А.Д. 1, 61–68

Обыденко В.И. 1, 93–98
Овсянникова Н.А. 3, 438–442; 4, 612–619, 626–630
Огарков М.Ю. 4, 697–700
Один В.И. 1, 11–23
Олексюк И.Б. 4, 650–657
Олемпиева Е.В. 4, 645–649

***П**авленко А.Н.* 4, 668–673
Панова Т.Н. 1, 147–153
Патеюк А.В. 1, 93–98
Петленко С.В. 2, 278–284
Петров В.В. 1, 43–47
Петрович М. 1, 126–129
Пинелис Ю.И. 1, 135–138; 4, 681–684
Плюснина Е.Н. 3, 405–419
Позднякова О.Н. 2, 220–224
Поленс А.А. 4, 692–696
Поляков А.А. 1, 69–73
Полякова В.О. 1, 38–42; 2, 216–219; 3, 393–396, 420–422, 423–425
Попов И.Ю. 2, 179–188
Попова Е.К. 2, 249–255; 3, 472–477
Попович Д. 2, 308–311
Постникова Л.И. 2, 285–289
Прокопенко Н.А. 3, 498–504
Прощаев К.И. 2, 285–289; 3, 385–392, 485–487
Прудченко И.А. 1, 80–92
Пучкова Е.И. 1, 99–104; 4, 631–644

***Р**акитянская И.А.* 2, 244–248; 4, 606–611
Роганова И.В. 3, 460–463
Родниченко А.Е. 1, 54–60; 2, 207–215
Роман Л.Д. 4, 668–673
Рукавишникова С.А. 2, 225–226
Русаева Н.С. 1, 93–98
Рыжак Г.А. 1, 130–134, 139–142; 2, 225–226; 3, 443–451, 515–520; 4, 658–662, 685–691, 692–696
Рыкова В.И. 2, 234–243
Рябова Т.С. 2, 244–248; 4, 606–611

***С**адовой М.А.* 1, 143–146
Сазонов А.Б. 2, 265–267
Самсонов В.В. 4, 692–696
Севостьянова Н.Н. 1, 38–42
Семенихин В.А. 4, 697–700
Сериков А.А. 4, 692–696
Серова Л.Д. 3, 488–494, 505–510
Серова Н.Д. 3, 505–510
Скоромец А.А. 2, 260–264
Скрипченко А.Е. 4, 697–700
Смирнов А.В. 1, 139–142
Смирнов В.С. 2, 278–284
Смирнова Т.Ю. 4, 620–625
Советкина Н.В. 3, 438–442; 4, 612–619
Солдатов С.В. 3, 515–520; 4, 685–691
Солдатова Л.Н. 3, 515–520; 4, 685–691
Сорокова Е.В. 3, 426–432
Спивак Д.Л. 4, 620–625
Спивак И.М. 4, 620–625
Стародубцева М.Н. 2, 227–233
Стефанова Н.А. 2, 234–243
Сумин А.Н. 3, 464–471

***Т**ёплый Д.Л.* 2, 220–224
Терёшина Е.В. 3, 505–510
Томаревская Е.С. 1, 69–73
Томский М.И. 2, 249–255; 3, 472–477
Трофимов А.В. 1, 38–42; 3, 511–514
Туктарова И.А. 3, 397–404

***У**краинцева Д.Н.* 3, 478–484

***Ф**едорец В.Н.* 1, 154–161; 2, 260–264
Филатова И.А. 2, 331–339
Фокин В.А. 1, 162–167
Фокин И.В. 1, 162–167
Фридман М.Б. 3, 524–528
Фролова Е.В. 1, 108–113, 114–120

***Х**авинсон В.Х.* 2, 260–264; 4, 539–552, 601–605
Харинцева С.В. 3, 521–523
Хейфец В.Х. 4, 668–673
Хубулава Г.Г. 2, 265–267

***Ц**анов П.* 2, 312–318
Цыбиков Н.Н. 4, 681–684

***Ч**алисова Н.И.* 1, 139–142; 2, 189–197
Чанчаева Е.А. 2, 340–342
Чейкова П. 2, 312–318
Черна М. 2, 312–318
Черниченко И.И. 3, 443–451
Чичиленко М.В. 2, 256–259

***Ш**абалин В.Н.* 3, 505–510
Шаповалова Э.Б. 4, 697–700
Шапошников М.В. 3, 405–419
Шварцман Г.И. 2, 285–289
Шевелёв О.Б. 2, 234–243
Шестаев А.Ю. 4, 668–673
Шостка К.Г. 4, 668–673
Шубик В.М. 4, 631–644

***Э**рдман В.В.* 3, 397–404
Эрчег П. 2, 308–311

***Ю**лоски Й.* 2, 308–311
Юрина Т.М. 3, 505–510

***Я**ковлев Н.А.* 3, 433–437
Якупова Г.С. 4, 620–625
Якушин М.А. 4, 674–680
Янкин М.Ю. 4, 697–700