

СРОССИЙСКИЙ СЕМЕЙНЫЙ ВРАЧ

МЕДИЦИНСКИЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Учредитель

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет
имени И. И. Мечникова» Минздрава России

Главный редактор:

профессор д. м. н. О. Ю. Кузнецова (Санкт-Петербург, Россия)

Заместитель главного редактора:

профессор д. м. н. Н. Н. Гурин (Санкт-Петербург, Россия)

Редакционная коллегия:

профессор д. м. н. В. П. Алферов (Санкт-Петербург, Россия)

профессор д. м. н. К. В. Логунов (Санкт-Петербург, Россия)

профессор д. м. н. В. П. Медведев (Санкт-Петербург, Россия)

профессор д. м. н. В. Н. Петров (Санкт-Петербург, Россия)

д. м. н. С. Л. Плавинский (Санкт-Петербург, Россия)

профессор д. м. н. Ф. П. Романюк (Санкт-Петербург, Россия)

профессор д. м. н. Е. В. Фролова (Санкт-Петербург, Россия)

доцент д. м. н. Е. Ф. Онищенко (Санкт-Петербург, Россия)

доцент к. м. н. А. Л. Шишков (Санкт-Петербург, Россия)

Редакционный совет:

академик РАМН профессор д. м. н. И. Н. Денисов (Москва, Россия) — председатель
академик РАМН, заслуженный деятель науки РФ, профессор д. м. н. В. И. Мазуров
(Санкт-Петербург, Россия)

профессор д. м. н. А. А. Абдуллаев (Махачкала, Россия)

профессор д. м. н. Б. В. Агафонов (Москва, Россия)

профессор д. м. н. Б. Г. Головской (Пермь, Россия)

профессор д. м. н. Б. Л. Мовшович (Самара, Россия)

профессор доктор философии Д. Джогерст (Айова-Сити, США)

академик РАМН профессор д. м. н. Ю. Д. Игнатов (Санкт-Петербург, Россия)

профессор доктор философии П. Мак-Крори (Лондон, Великобритания)

профессор д. м. н. О. М. Лесняк (Санкт-Петербург, Россия)

доктор философии П. Тун (Лондон, Великобритания)

профессор доктор философии Л. Соусгейт (Лондон, Великобритания)

профессор доктор философии Э. Свонсон (Айова-Сити, США)

Ответственный секретарь:

к. м. н. И. Е. Моисеева (Санкт-Петербург, Россия)

Журнал включен в список изданий, рекомендованных ВАК для публикаций
материалов кандидатских и докторских диссертаций (редакция 22.10.2010 г.)
по 18 специальностям (см. сайт www.szgm.ru)

Информация о журнале размещается в Реферативном журнале
и базах данных ВИНТИ РАН, на сайте elibrary.ru

Адрес редакции:

194291, Санкт-Петербург, пр. Просвещения, д. 45

ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России,
кафедра семейной медицины

Телефон: (812) 598-93-20, 598-52-22, эл. адрес: fammedmapo@yandex.ru

Подписной индекс по каталогу «Роспечать» 29950

Том 17
3—2013
ВЫПУСКАЕТСЯ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНО



**Журнал является
официальным печатным изданием
Всероссийской ассоциации
семейных врачей**

С обложки журнала на вас смотрит одна из удивительных российских женщин, прекрасный облик которой запечатлела кисть Карла Брюллова. Немецкая принцесса Фридерика-Шарлотта-Мария Вюртембергская была выбрана в невесты младшему брату Императора Александра I Великому князю Михаилу. Она приняла православие и была наречена Еленой Павловной. Юная принцесса была не только красива, но умна и образованна. Она была олицетворением идеала прекрасной жены, матери и хозяйки аристократического дома. Ею были открыты в Петербурге Повивальный институт, училище Святой Елены, Консерватория, Крестовоздвиженская община сестер милосердия, Елизаветинская детская больница. Елена Павловна была учредительницей и Клинического института (далее Институт для усовершенствования врачей, ныне Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова). К сожалению, Елена Павловна не дожила до открытия Института. Дело ее рук продолжила дочь Екатерина Михайловна, по инициативе которой Институту было присвоено имя матери.

На портрете Елена Павловна изображена с дочерью Марией. Нам хотелось, чтобы этот семейный портрет не только стал олицетворением журнала, но и напомнил уважаемому читателю небольшой, но прекрасный эпизод из отечественной истории.

В журнале публикуются результаты научного проекта Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова — Конференция молодых ученых «Фундаментальные аспекты старения. Хрупкость: модели, маркеры, фенотипы. Результаты проекта “Хрусталь”», проводившегося на средства гранта № 13-04-06852 Российского фонда фундаментальных исследований.

The cover depicts a beautiful portrait by Karl Brullov of a well-known woman in Russian history. German Princess Frederik-Sharlotte-Marie Wurtemberg, wife of Prince Mikhail, the younger brother of Russian emperor Alexander I, became Elena Pavlovna when she accepted Orthodoxy. Being young, pretty and highly educated, she became the symbol of the ideal wife, mother and salon hostess. She was the founder of Obstetrics House, St. Helen Courses, Conservatoire Hall, and the St. Cross Nursing Society and the Elisabeth Hospital for Children. She was also the founder of the Clinical Institute (later called the Institute for Postgraduate Education of Doctors) now known as the North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov. Unfortunately, Elena Pavlovna died long before the Institute was opened to the public but her daughter, Ekaterina Mikhaylovna, brought her mother's initiatives to life and insisted on naming the Institute after her mother.

This portrait shows Elena Pavlovna with her young daughter Maria. We believe that this beautiful picture captures the essence of our journal and should also remind our readers of a wonderful episode from our national history.

Статья

ОПАСНОЕ И ВРЕДНОЕ ПОТРЕБЛЕНИЕ АЛКОГОЛЯ ПОЖИЛЫМИ ПАЦИЕНТАМИ ВРАЧЕЙ ПЕРВИЧНОГО КОНТАКТА. СРАВНЕНИЕ МЕТОДОВ ВЫЯВЛЕНИЯ
С. Л. Плавинский, А. Н. Барина, О. Ю. Кузнецова,
П. Н. Трофимов, С. Г. Боярский, С. Л. Чичерина,
Л. Н. Дегтярева4

Материалы Всероссийской молодежной конференции с международным участием «Фундаментальные аспекты старения. Хрупкость: модели, маркеры, фенотипы. Результаты проекта “Хрусталь”»

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕПТИДНЫХ БИОРЕГУЛЯТОРОВ ДЛЯ УВЕЛИЧЕНИЯ РЕСУРСА ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ ОРГАНИЗМА
В. Х. Хавинсон11

РЕЗУЛЬТАТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕПТИДНЫХ ГЕРОПРОТЕКТОРОВ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ
С. В. Трофимова14

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПЕПТИДНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИЙ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ СТАРЕНИИ
Н. С. Линькова, Р. С. Умнов, Е. О. Гутоп16

ПЕПТИДЕРГИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ВОЗРАСТНОЙ ПАТОЛОГИИ
С. И. Тарновская, В. В. Бенберин19

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕТИНОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ КОРОТКИХ ПЕПТИДОВ
Н. С. Линькова, В. Е. Проняева, А. В. Дудков,
С. В. Трофимова22

ГЕРОПРОТЕКТОРНЫЕ ПЕПТИДЫ И ИХ РОЛЬ В ПОДДЕРЖАНИИ ПУЛА МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК
Е. А. Морозова, С. И. Тарновская, Е. В. Елашкина,
Т. Е. Ничик, С. С. Коновалов25

НЕЙРОИММУНОЭНДОКРИННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПОЛИМОРБИДНОСТИ ПРИ СТАРЕНИИ (НА ПРИМЕРЕ СОСТОЯНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С КЛИМАКСОМ)
К. И. Прошчаев, Т. В. Кветная, В. В. Гилева,
А. Н. Ильницкий, Л. Н. Арглиани, В. В. Башук27

ПОВЫШЕНИЕ РЕЗЕРВНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ОРГАНИЗМА ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ: РОЛЬ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ
Е. Ю. Качан, К. О. Ивко, С. В. Трофимова30

ПЕПТИДЫ ВОССТАНАВЛИВАЮТ ИММУНОГЕНЕЗ В СЕЛЕЗЕНКЕ ПРИ ЕЕ СТАРЕНИИ
Е. П. Кузнецова, А. В. Костылев, Н. А. Червякова33

СТАРЧЕСКАЯ АСТЕНИЯ (FRAILTY): ОКСИДАТИВНЫЕ И НЕЙРОИММУНОЭНДОКРИННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ
А. Н. Ильницкий, К. И. Прошчаев, Л. Ю. Варавина,
В. В. Кривецкий37

ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННАЯ САРОПЕНИЯ КАК МАРКЕР ИНВОЛЮТИВНОЙ ХРУПКОСТИ И ПРЕДИКТОР МИОКАРДИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ СТАРЕНИИ
Н. В. Медведев, Н. К. Горшунова40

СКОРОСТЬ ПОХОДКИ И ДИСФУНКЦИЯ МИОКАРДА КАК ПРЕДИКТОРЫ СМЕРТНОСТИ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА
П. Д. Таджибаев, Е. В. Фролова, Я. М. Дегризе, Б. Ваес44

Сестринское дело

СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ В ГЕРИАТРИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ОПРОСНИКОВ: СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА
Г. Т. Ариева50

Article

HARMFUL AND HAZARDOUS ALCOHOL CONSUMPTION IN ELDERLY VISITING PRIMARY CONTACT PHYSICIANS. COMPARISON OF SCREENING INSTRUMENTS
S. L. Plavinski, A. N. Barinova, O. Yu. Kuznetsova,
P. N. Trofimov, S. G. Boyarski, S. L. Tchicherina,
L. N. Degtyareva4

Materials of All-Russian youth scientific conference with international participation «Fundamental aspects of aging. Frailty: model, markers, phenotypes. Results of the project “Crystal”»

PERSPECTIVES OF APPLICATION PEPTIDE BIOREGULATORS FOR RESOURCE VITAL FUNCTION INCREASE
V. Kh. Khavinson11

RESULTS AND PERSPECTIVES OF PEPTIDE BIOREGULATORS APPLICATION IN OPHTHALMOLOGY
S. V. Trofimova14

MOLECULAR MECHANISMS OF PEPTIDE REGULATION OF BRAIN FUNCTION DURING AGEING
N. S. Linkova, R. S. Umnov, E. O. Gutop16

PEPTIDERGIC REGULATION OF PATHOLOGICAL PANCREATIC FUNCTION IN AGEING
S. I. Tarnovskaya, V. V. Benberin19

MOLECULAR MECHANISM OF SHORT PEPTIDES RETONOPROTECTIVE ACTIVITY
N. S. Linkova, V. E. Pronyaeva, A. V. Dudkov,
S. V. Trofimova22

GEROPROTECTIVE PEPTIDES AND THEIR ROLE IN MAINTENANCE OF MESENCHYMAL STEM CELL POOL
E. A. Morozova, S. I. Tarnovskaya, E. V. Elashkina,
T. E. Nitchik, S. S. Konovalov25

NEUROIMMUNOENDOCRINE MECHANISMS OF FORMATION OF POLYMORBIDITY IN ELDERLY (ON THE EXAMPLE OF THE CONDITIONS ASSOCIATED WITH MENOPAUSE)
K. I. Proshchayev, T. V. Kvetnaya, V. V. Gileva,
A. N. Ilnitski, L. N. Argoliani, V. V. Bashuk27

ENHANCEMENT OF VITALITY RESERVES IN ELDERLY PEOPLE: ROLE OF PHYSICAL ACTIVITY
E. Kachan, K. Ivko, S. Trofimova30

PEPTIDES RESTORE IMMUNOGENESIS IN SPLEEN DURING AGEING
E. P. Kuznetsova, A. V. Kostylev, N. A. Cherviakov33

FRAILITY: OXIDATIVE AND NEUROIMMUNOENDOCRINOLOGICAL CHANGES
A. N. Ilnitski, K. I. Prashchayev, L. U. Varavina,
V. V. Krivetski37

AGE-ASSOCIATED SARCOPIENIA AS A MARKER OF AN INVOLUTIVE FRAILITY AND PREDICTOR OF MYOCARDIAL DYSFUNCTION IN AGING
N. V. Medvedev, N. K. Gorshunova40

GAIT SPEED AND MYOCARDIAL DYSFUNCTION AS MORTALITY PREDICTORS IN THE ELDERLY
P. D. Tadzhibaev, E. V. Frolova, J.-M. Degryse, B. Vaes44

Nursing

STOMATOLOGIC TESTING IN GERIATRICS WITH USE OF SPECIALIZED QUESTIONNAIRES: CONDITION OF A QUESTION
G. T. Arieva50

УДК 614.2-053.9:613.81

ОПАСНОЕ И ВРЕДНОЕ ПОТРЕБЛЕНИЕ АЛКОГОЛЯ ПОЖИЛЫМИ ПАЦИЕНТАМИ ВРАЧЕЙ ПЕРВИЧНОГО КОНТАКТА. СРАВНЕНИЕ МЕТОДОВ ВЫЯВЛЕНИЯ

С. Л. Плавинский¹, А. Н. Барина¹, О. Ю. Кузнецова¹, П. Н. Трофимов³, С. Г. Боярский²,
С. Л. Чичерина², Л. Н. Дегтярева¹

¹ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

²ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

³ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова»,
Санкт-Петербург, Россия

HARMFUL AND HAZARDOUS ALCOHOL CONSUMPTION IN ELDERLY VISITING PRIMARY CONTACT PHYSICIANS. COMPARISON OF SCREENING INSTRUMENTS

S. L. Plavinski¹, A. N. Barinova¹, O. Yu. Kuznetsova¹, P. N. Trofimov³, S. G. Boyarski²,
S. L. Tchicherina², L. N. Degtyareva¹

¹North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

²First Moscow State Medical University named after I. M. Sechenov, St. Petersburg, Russia

³Federal Center of Heart, Blood and Endocrinology named after V. A. Almazov, St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2013

Проведен анализ распространенности опасного и вредного потребления алкоголя лицами старше 60 лет в сравнении с более молодой группой. Всего обследован 431 человек. Оценка проводилась на основании использования опросников AUDIT и CAGE, а также анализа дневников потребления, наличия или отсутствия кожных признаков злоупотребления алкоголем, а также шкалы депрессии Бека. Установлено, что воздержание и разумное потребление в обследованной группе встречалось довольно редко — только 21,7% (95% ДИ = 0,0–43,4%) мужчин и 35,9% (95% ДИ = 15,8–56,1%) женщин старше 60 лет относились к этой группе в противоположность почти половине обследованных лиц моложе 60. Показано, что у пожилых лиц опросник CAGE имеет индекс Йодена, равный 0,79 в сравнении с 0,57 у опросника AUDIT, тогда как у молодых соответствующие значения равны 0,68 и 0,71. Рекомендуется включать скрининг с использованием CAGE в обследование лиц старше 60 лет, а также учитывать физикальные признаки злоупотребления алкоголем.

Ключевые слова: опасное и вредное потребление алкоголя, AUDIT, CAGE, надежность теста, сопоставимость теста.

The analysis of prevalence of harmful and hazardous alcohol consumption by persons above 60 years in comparison with younger cohort was undertaken. 431 persons were screened by AUDIT and CAGE questionnaire, consumption diaries, Beck depression scale, skin signs of alcohol consumption. It was found that abstinence/ reasonable consumption is rare among older persons visiting physicians. Only 21,7% (95% CI = 0,0–43,4%) of males and 35,9% (95% CI = 15,8–56,1%) of females were in that group in contrast to almost half in younger cohort. In older persons CAGE has Youden index of 0,79 comparing with AUDIT's 0,57. In younger cohort corresponding numbers were 0,68 and 0,71. It is recommended to screen those above 60 with CAGE questionnaire and look for physical symptoms and signs of alcohol abuse.

Keywords: harmful and hazardous alcohol consumption, AUDIT, CAGE, test reliability, test agreement.

Введение. Распространенность злоупотребления алкоголем и другими психоактивными веществами у пожилых лиц сильно недооценивается, несмотря на то что даже умеренное употребление алкоголя в этой группе может вызвать серьезные

проблемы со здоровьем [1], а также ухудшить течение других заболеваний, например сердечной недостаточности и гипертонии [2]. Кроме того, принимаемые пожилыми пациентами лекарства могут негативно взаимодействовать с алкоголем

или изменять его метаболизм [3]. Более низкая способность организма пожилых лиц метаболизировать алкоголь привела к тому, что американские авторы предлагают изменить порог опасного потребления алкоголя для лиц старше 65 лет с 14 стандартных доз¹ в неделю и/или 4 доз за один день до 7 доз за неделю и/или 3 доз в день [4].

Недооценка проблем, вызванных алкоголем, у пожилых может быть связана с существующим мифом о том, что алкоголизм редко развивается у лиц старше 45 лет. Также мешает правильной оценке влияния алкоголя на здоровье пожилых и то, что симптомы злоупотребления напоминают или маскируются другими часто встречающимися в старшем возрасте состояниями, такими как деменция [5]. Раннее выявление алкогольных проблем в этой группе крайне важно, поскольку количество госпитализаций вследствие состояний, связанных со злоупотреблением алкоголем, у лиц старше 65 лет равно количеству госпитализаций вследствие инфаркта миокарда [6]. Более того, пожилые лица с алкогольными проблемами достаточно хорошо реагируют на вмешательство по снижению опасного и вредного употребления алкоголя [7]. Поэтому короткий скрининг на наличие алкогольных проблем у пожилых людей должен быть включен в программу рутинного клинического обследования и диспансеризации [8]. Диагностические критерии употребления алкоголя с вредными последствиями в том виде, в котором они сформулированы в МКБ-10 и американской диагностической классификации DSM-IV, не соответствуют симптомам и признакам, которые характерны для злоупотребления алкоголем в этой возрастной группе. Например, многие симптомы проблемного потребления алкоголя в этих диагностических системах связаны с проблемами на работе и в межличностных отношениях. Пожилые люди, выйдя на пенсию, часто не работают и меньше общаются с членами семьи и знакомыми. Поэтому злоупотребление алкоголем не проявляется при общении и проблема остается скрытой [5].

Злоупотребление алкоголем у пожилых людей чаще проявляется более специфичными для старшего возраста последствиями: неадекватное питание, социальная изоляция, депрессия, заболевания печени, деменция, недержание, судороги, артериальная гипертензия и неожиданные побочные действия лекарственных средств [9]. Исходя из существующих возрастных различий Gomburg [10] даже предложила использовать для диа-

гностики злоупотребления алкоголем иной набор симптомов, нежели используемый у молодых. Из этого следует, что скрининговые инструменты — опросники, которые были разработаны и валидизированы для более молодых групп, обычно имеют низкую чувствительность для выявления опасного и вредного потребления алкоголя у пожилых. В ряде обзорных работ был сделан вывод, что наиболее часто используемые опросники (AUDIT² и MAST³) обладают низкой чувствительностью при выявлении злоупотребления алкоголем и алкогольной зависимости у пожилых людей. Powell и McInness [11] выявили крайне низкую чувствительность AUDIT (57%) в отношении злоупотребления алкоголем в большой выборке госпитализированных австралийцев в возрасте старше 65 лет. Morton и соавт. [12] обнаружили, что чувствительность AUDIT при выявлении злоупотребления алкоголем у мужчин старше 65 лет (американские ветераны) составляет 33%. Низкая чувствительность AUDIT у пожилых может быть связана с тем, что этот опросник акцентирован на количественной оценке потребления алкоголя в настоящее время. Количественная оценка потребления алкоголя меньше коррелирует с вредными последствиями в этой возрастной группе [9]. Аналогичным образом предполагается, что опросники T-ACE и TWEAK⁴ могут быть неадекватными для пожилых лиц, поскольку измеряемый ими компонент толерантности к алкоголю является плохим индикатором неадекватного потребления в этой возрастной группе [5].

С другой стороны, опросник CAGE, включенный в Методические рекомендации № 99/174 «Экспресс-диагностика (скрининг) хронической алкогольной интоксикации у больных соматического профиля», утвержденные Минздравом РФ 14.03.2000 г., является достаточно коротким и легким для применения. Он не акцентируется на параметрах потребления алкоголя. Американскими авторами было показано, что по эффективности этот диагностический инструмент не уступает специально разработанным для пожилых лиц опросникам (например, MAST-G⁵). Его чувствительность к выявлению алкогольных проблем и зависимости составляет от 77 до 94% при использовании пограничного значения в единицу (т. е. положительный ответ хотя бы на один вопрос рассматривается как признак наличия проблем [9]). Более того, Buchsbaum и соавт. [13] установили, что CAGE позволяет выявлять лиц с проблемным потребле-

¹В США стандартная доза алкоголя составляет 12–14 г чистого этанола, соответственно границы для пожилых составляют около 90 г чистого спирта в неделю и/или 40 г за один день.

²Alcohol Use Disorder Identification Test — тест выявления расстройств вследствие употребления алкоголя.

³Michigan Alcoholism Screening Test — Мичиганский тест скрининга на алкоголизм.

⁴T-ACE, TWEAK, CAGE — опросники для выявления злоупотребления алкоголем, наименования которых составлены по первым буквам английских вопросов.

⁵MAST-Geriatric Version — гериатрическая версия опросника MAST.

нием алкоголя в первичной практике. Вместе с тем CAGE имеет крайне низкую чувствительность в популяции британских пациентов отделения неотложной помощи — 15 и 13% для неумеренного потребления и алкогольной зависимости соответственно [8]. Это заставляет предположить наличие различий между американской популяцией и жителями других стран. Поэтому цель настоящего исследования была: оценить сравнительную информативность опросников AUDIT и CAGE у пожилых и молодых пациентов, обращающихся к врачам первичного звена, для выбора адекватного метода диагностики опасного и вредного потребления алкоголя (ОВПА).

Материалы и методы. Анализ выполнен на основе данных проекта, направленного на снижение распространенности опасного и вредного потребления алкоголя среди пациентов врачей первичного контакта [14, 15]. В данный анализ включен 431 пациент, обратившийся к врачам-дерматологам с различными дерматологическими жалобами. Процедура обследования включала осмотр кожных покровов и слизистых на предмет выявления признаков злоупотребления алкоголем [14], а также опрос на предмет опасного и вредного потребления алкоголя [16] и использование русской версии опросника CAGE [17].

Пациенты были разделены на две возрастные группы — моложе и старше 60 лет (граница в 60, а не 65 лет, как принято в американских работах, принята в связи с тем, что она определяется возрастом выхода на пенсию). Был проведен анализ распространенности опасного и вредного потребления алкоголя в этих группах с учетом оценок, полученных с помощью опросников AUDIT и CAGE, количества дней за последнюю неделю, в которые потреблялся алкоголь, выраженности депрессии по шкале опросника Бека, уровня потребления алкоголя. Учитывалось наличие физикальных симптомов злоупотребления алкоголем — паукообразных телеангиэктазий, ладонной эритемы, зуда, глоссита, а также наличия инфекции кожи и слизистых. Данный набор симптомов был выбран из числа 20 признаков и заболеваний, которые наиболее сильно коррелируют со злоупотреблением алкоголем [18].

Оценка надежности опросника CAGE проводилась с помощью расчета коэффициента α Кронбаха, а связь между опросниками анализировалась путем расчета коэффициентов корреляции Спирмена.

Для оценки распространенности и особенностей ОВПА была использована модель латентных классов [19]. Предполагалось, что в данных имеется несколько латентных классов, для описания которых используются результаты опроса AUDIT. Эти результаты были разделены на две группы (менее 8 баллов и более/равно 8 баллам); резуль-

таты опроса по опроснику CAGE также разделены на две группы (для лиц старше 60 лет — 0 баллов и более, для лиц моложе 60 лет — 0–1 балл и более). Также оценивались данные дневника потребления (количество дней в предыдущую неделю, которые пациент употреблял спиртные напитки, превышение границ «разумного потребления» — эквивалента 100 г чистого алкоголя в неделю для женщин и 150 г чистого алкоголя для мужчин), результаты опроса по опроснику Бека, разделенные на три группы (менее 10 баллов, от 10 до 20 баллов, более 20 баллов) и количество кожных симптомов. Кроме того, все данные были разделены по полу. Для расчетов использовался модуль анализа латентных классов (версия 1.2.7), разработанный в Университете Пенсильвании [20]. Оценка модели давала распространенность опасного и вредного потребления в разных группах, соответствующие им значения стандартной ошибки и оценки чувствительности и специфичности каждого диагностического критерия. 95% доверительные интервалы рассчитывались путем сложения или вычитания стандартной ошибки, умноженной на 1,96, и соответствующей оценки распространенности или диагностической характеристики теста. Отбор моделей с большим количеством латентных классов проводился на основе сопоставления значений информационного критерия Акаике (AIC) и байесовского информационного критерия (BIC). Наиболее адекватной считалась модель с наименьшими значениями AIC и BIC [21]. Все расчеты выполнялись в системе SAS, версия 9.3 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, США).

Результаты и их обсуждение. Всего в исследование были включены 203 женщины и 228 мужчин, из них 41 человек был старше 60 лет. Ранее нами было показано, что опросник AUDIT обладает хорошими психометрическими свойствами [22], поэтому анализ был начат с определения психометрических свойств опросника CAGE в данной популяции. Было установлено, что на суммарной группе коэффициент α Кронбаха составляет 0,762, при этом первый вопрос опросника («Возникало ли у вас ощущение, что вам следует сократить употребление спиртных напитков?») меньше всего коррелирует с ответами на другие вопросы. Если группа обследованных была разделена на мужчин и женщин, то особых изменений не произошло — у женщин α равнялась 0,705 (хотя без первого вопроса значение поднималось до 0,737), а у мужчин — 0,763 (исключение первого вопроса влияло на значение не сильно — понижалось до 0,758). При разделении групп по возрасту надежность опросника у пожилых лиц составила 0,749 (0,837 без первого вопроса) и у молодых лиц 0,764 (без первого вопроса — 0,754). Соответственно во всех группах опросник CAGE являлся достаточно надежным инструментом.

Между оценками, полученными с помощью опросников CAGE и AUDIT, имелась выраженная корреляция, причем на суммарной группе коэффициент корреляции Спирмена был равен 0,693 ($p < 0,001$), а при разделении на группы у молодых лиц он был равен 0,697 ($p < 0,001$), а у пожилых — 0,689 ($p < 0,001$). Согласие между оценками AUDIT и CAGE является достаточно высоким (показатель согласия — коэффициент κ с поправкой на возраст составляет 0,605, 95% ДИ = 0,530–0,680), оставаясь высоким и среди пожилых лиц — коэффициент каппа составляет 0,616 (95% ДИ = 0,387–0,845). Соответственно оба опросника выявляли одинаковые особенности пациентов, связанные с потреблением алкоголя. С другой стороны, при анализе связи с показателями потребления алкоголя из дневника потребления выявились интересные различия — корреляция суммарной недельной дозы с AUDIT составила у молодых лиц

0,670 ($p < 0,001$) и у пожилых — 0,819 ($p < 0,001$), для CAGE соответствующие коэффициенты были равны 0,501 ($p < 0,001$) и 0,547 ($p < 0,001$). При изучении связи с количеством дней в неделю, когда пациент потреблял алкоголь, было установлено, что корреляция с опросником AUDIT составляет 0,573 у молодых ($p < 0,001$) и 0,719 у пожилых лиц ($p < 0,001$), тогда как для CAGE корреляции составили 0,408 ($p < 0,001$) и 0,372 ($p = 0,017$) соответственно. Эти различия не удивительны, поскольку AUDIT включает количественные вопросы о потреблении алкоголя, тогда как CAGE ориентируется в большей степени на признаки зависимости.

Результаты оценки распространенности опасного и вредного потребления алкоголя по данным CAGE и AUDIT приведены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, в старшей возрастной группе у мужчин опросники CAGE и AUDIT выявляли одинаковое количество лиц с проблемным

Таблица 1

Распространенность проблемного потребления алкоголя по данным опросников AUDIT и CAGE

Возрастная группа	Пол	N	Распространенность опасного и вредного потребления алкоголя на основе разных подходов, % от численности группы (95% ДИ)	
			AUDIT > 7 баллов	CAGE > 1 балла для лиц моложе 60 лет и > 0 для лиц старше 60 лет
Моложе 60 лет	М	211	55,0% (48,0–61,8%)	38,9% (32,3–45,8%)
	Ж	179	44,4% (32,7–56,6%)	21,2% (15,5–28,0%)
Старше 60 лет	М	17	64,7% (38,3–85,8%)	70,6% (44,0–89,7%)
	Ж	24	20,8% (7,1–42,2%)	41,7% (22,1–63,4%)

Примечание: М — мужчины, Ж — женщины.

потреблением алкоголя, тогда как у женщин CAGE оказывался положительным практически в два раза чаще, что может являться следствием описанной выше большей чувствительности CAGE у пожилых лиц. Необходимо отметить, что большая чувствительность CAGE была связана с возрастной поправкой. Если не использовать рекомендованную возрастную поправку, то положительный результат CAGE наблюдается у 16,7% женщин и 52,9% мужчин старше 60 лет.

Поскольку CAGE и AUDIT давали разную оценку распространенности опасного потребления алкоголя у женщин, то возможны были два варианта — AUDIT занижает истинную распространенность, являясь менее чувствительным (давая больше ложноотрицательных данных), или же CAGE завышает распространенность, имея меньшую специфичность (давая больше ложноположительных данных). Для ответа на этот вопрос был проведен анализ латентных классов, который позволил выявить четыре группы потребления на основе результатов опросов CAGE и AUDIT, частоты и количества потребления по дневникам потребления, наличия депрессии (как фактора риска потребления и последствия злоупотребления),

а также кожных признаков злоупотребления алкоголем. В результате анализа эти группы можно было охарактеризовать следующим образом (результаты оценки популяционной частоты групп приведены в табл. 2).

Группа 1. Положительный результат опроса по шкале CAGE, низкое потребление алкоголя по опросам, пьет чаще одного дня в неделю, связи с AUDIT нет, депрессии нет, есть кожные проявления.

Группа 2. Положительные результаты опроса по шкалам AUDIT и CAGE, высокое потребление алкоголя, большинство имеет кожные проявления, встречается депрессия.

Группа 3. Связи с AUDIT нет, пьет чаще одного дня в неделю, высокое потребление алкоголя, отрицательный результат по CAGE, могут быть кожные проявления.

Группа 4. Отрицательные результаты опроса по шкалам AUDIT и CAGE, нет кожных проявлений, нет депрессии.

Видно, что для первой группы характерно потребление алкоголя, при котором существуют признаки зависимости, но пациент отрицает опасное потребление, тогда как во второй группе имеются

Результаты оценки распространенности принадлежности к группам потребления по данным анализа латентных классов

Возрастная группа	Пол	N	Частота принадлежности к группам потребления алкоголя, % от численности обследованных (95% ДИ)			
			Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Моложе 60 лет	М	211	12,8% (6,5–19,0%)	5,5% (0,1–10,8%)	17,9% (8,8–26,9%)	63,9% (54,4–73,4%)
	Ж	179	8,0% (3,3–12,7%)	35,8% (26,5–45,1%)	12,4% (1,9–23,0%)	43,8% (35,4–52,2%)
Старше 60 лет	М	17	47,0% (25,7–68,2%)	9,1% (0–21,4%)	8,0% (0–20,4%)	35,9% (15,8–56,1%)
	Ж	24	29,9% (5,3–54,5%)	39,8% (12,7–66,9%)	8,6% (0–26,8%)	21,7% (0–43,4%)

Примечание: М — мужчины, Ж — женщины. Определение групп 1–4 — см. текст.

лица, у которых выражены как социальные последствия или признаки зависимости (по CAGE и AUDIT), так и объективные кожные изменения вследствие злоупотребления алкоголем. Третья группа характеризовалась отсутствием указаний на опасное потребление по результатам опроса, однако при этом имелись кожные признаки злоупотребления алкоголем (хотя и неспецифические) и потреблялись значительные количества алкоголя. Только в четвертую группу вошли пациенты, у которых, очевидно, отсутствовали всякие вредные последствия от употребления алкоголя.

Как видно из табл. 2, разумное потребление алкоголя (группа 4) наблюдалось у двух третей женщин и менее чем у половины мужчин моложе 60 лет. В то же время первая группа была больше представлена пациентами пожилого возраста. К ней относилась почти половина опрошенных женщин и четверть мужчин, в то же время к четвертой группе, группе воздержания от алкоголя и разумного потребления, относилась только треть пожилых женщин и одна пятая мужчин. Ко второй группе относилось почти 40% опрошенных мужчин старше 60 лет. Легко заметить, что лиц с потреблением алкоголя без последствий в этой возрастной группе почти не было. Обращает на себя внимание тот факт, что 8% женщин старше 60 лет относились к третьей группе — это лица, которые на вопросы о наличии опасного и вредного потребления алкоголя ответили отрицательно, однако у них присутствовали кожные признаки злоупотребления алкоголем. Дополнительный анализ показывает, что в этой группе у женщин было не менее 3 кожных признаков («алкогольные стигмы»), а всего из 20 кожных симптомов и заболеваний, связанных с потреблением алкоголя, в этой группе было 3,5 проявления (95% ДИ = 0,0–9,8). Для сравнения: у пожилых мужчин группы 2 (потребление с последствиями) наблюдалось 4,3 «алкогольных стигмат» (95% ДИ = 3,0–5,6) и 6,4 проявлений (95% ДИ = 4,0–8,8). Соответственно третью группу также нельзя было относить к группе разумного потребления или потребления без по-

следствий. Соответственно полученные данные показывают, что потребление алкоголя с негативными последствиями крайне часто встречается у пожилых лиц.

Если проанализировать чувствительность и специфичность опросников CAGE и AUDIT, оказывается, что у пожилых лиц она достаточно высока. Абсолютное значение чувствительности зависит от того, можем ли мы считать, что у пациента есть опасное и вредное потребление алкоголя (ОВПА), если он признает, что потребляет алкоголь, но отрицает связанный с ним вред, хотя у него есть кожные признаки злоупотребления (третья группа). Однако у пожилых лиц вне зависимости от того, считаем ли мы, что часть пациентов (с кожными признаками) скрывает вред от потребления или нет, CAGE является более чувствительным и специфичным опросником. В том случае, если третья группа рассматривается как группа без ОВПА, его чувствительность составляет 88,0% (95% ДИ = 68,8–97,5%), а специфичность 100% (95% ДИ = 79,4–100,0%). Для опросника AUDIT соответствующие показатели составляют 60 (95% ДИ = 38,7–78,9%) и 93,8% (95% ДИ = 69,8–99,8%). Если отнести третью группу к ОВПА, то для AUDIT чувствительность падает до 57,1% (95% ДИ = 37,2–75,5%), для CAGE — до 78,6% (95% ДИ = 59,0–91,7%). У молодых лиц, наоборот, AUDIT является более чувствительным. При отнесении третьей группы к ОВПА чувствительность AUDIT составляет 81,8% (95% ДИ = 75,3–87,2%), а CAGE — 68,2% (95% ДИ = 60,8–75,0%). При отнесении к ОВПА только групп 1 и 2 чувствительность AUDIT составляет 92,9% (95% ДИ = 87,0–96,7%), а CAGE — 86,6% (95% ДИ = 79,4–92,0%).

Для суммарной оценки информативности диагностического теста часто используется индекс Йодена (сумма чувствительности и специфичности в долях за вычетом единицы). Чем он выше, тем лучше тест. Индекс Йодена составил у пожилых лиц для опросника CAGE 0,79, для AUDIT — 0,57. У молодых лиц соответствующие значения теста составили 0,68 и 0,71, демонстрируя пре-

имущество AUDIT у молодых лиц и CAGE — у пожилых.

Заключение. Проведенное исследование с использованием разных источников информации подтвердило возможность применения опросников по выявлению ОВПА у пожилых лиц. Опросник CAGE оказывается более чувствительным инструментом к выявлению ОВПА у пожилых лиц, тогда как AUDIT — у молодых. Поскольку потребление алкоголя может оказывать негативное воздействие на проводимую терапию, а также учитывая краткость опросника CAGE, необходимо

рекомендовать его использование для оценки возможного вреда от потребления алкоголя у пожилых лиц, обращающихся к врачам первичного звена. Кроме того, необходимо учитывать, что до 20% пожилых лиц могут потреблять алкоголь, иметь физикальные признаки вреда, причиненного алкоголем, но ОВПА не будет выявляться с помощью опроса, поэтому при общении с пожилыми пациентами врач первичного звена должен всегда помнить про необходимость внимательного обследования и оценки всей совокупности клинических данных.

Литература

1. Fink A., Beck J. C., Wittrock M. C. Informing older adults about non-hazardous, hazardous, and harmful alcohol use // *Patient Educ. Couns.* — 2001. — Vol. 45. — № 2. — P. 133–141.
2. Merrick E. L., Horgan C. M., Hodgkin D. et al. Unhealthy drinking patterns in older adults: prevalence and associated characteristics // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 2008. — Vol. 56. — № 2. — P. 214–223.
3. Moore A. A., Whiteman E. J., Ward K. T. Risks of combined alcohol/medication use in older adults // *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* — 2007. — Vol. 5. — № 1. — P. 64–74.
4. Saitz R. Clinical practice. Unhealthy alcohol use // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 352. — № 6. — P. 596–607.
5. DeHart S. S., Hoffman N. G. Screening and diagnosis: Alcohol Use Disorders in older adults // *Older adults misuse of alcohol, medicines, and other drugs: research and practice issues* / Ed. by A. M. Gurnack. — New York: Springer, 1997. — P. 25–53.
6. Adams W. L., Yuan Z., Barboriak J. J., Rimm A. A. Alcohol-related hospitalizations of elderly people. Prevalence and geographic variation in the United States // *JAMA.* — 1993. — Vol. 270. — № 10. — P. 1222–1225.
7. Gordon A. J., Conigliaro J., Maisto S. A. et al. Comparison of consumption effects of brief interventions for hazardous drinking elderly // *Subst. Use Misuse.* — 2003. — Vol. 38. — № 8. — P. 1017–1035.
8. Dawe S., Loxton N. J., Hides L. et al. Review of diagnostic screening instruments for alcohol and other drug use and other psychiatric disorders. — Canberra: Department of Health and Ageing, 2002. — 172 p.
9. Conigliaro J., Kraemer K., McNeil M. Screening and identification of older adults with alcohol problems in primary care // *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* — 2000. — Vol. 13. — № 3. — P. 106–114.
10. Gomber E. S. L. Drugs, alcohol and ageing // *Research advances in alcohol and drug problems.* — Vol. 10 / Ed. by L. T. Kozlowski, H. M. Annis. — New York: Plenum Press, 1990. — P. 171–213.
11. Powell J. E., McInness E. Alcohol use among older hospital patients: findings from an Australian study // *Drug Alcohol Rev.* — 1994. — Vol. 13. — № 1. — P. 5–12.
12. Morton J. L., Jones T. V., Manganaro M. A. Performance of alcoholism screening questionnaires in elderly veterans // *Am. J. Med.* — 1996. — Vol. 101. — № 2. — P. 153–159.
13. Buchsbaum D. G., Buchanan R. G., Welsh J. et al. Screening for drinking disorders in the elderly using the CAGE questionnaire // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 1992. — Vol. 40. — № 7. — P. 662–665.
14. Плавинский С. Л., Кузнецова О. Ю., Баринова А. Н. и др. Скрининг и краткосрочное вмешательство, направленные на снижение опасного и вредного потребления алкоголя. — СПб ИОЗ, 2011. — 154 с.
15. Плавинский С. Л., Баринова А. Н., Кузнецова О. Ю., Дегтярева Л. Н. Распространенность опасного и вредного потребления алкоголя среди пациентов врачей первичного контакта. Значение для организации профилактических вмешательств. // *Российский семейный врач.* — 2011. — Т. 15. — № 4. — С. 12–16.
16. Дегтярева Л. Н., Кузнецова О. Ю., Плавинский С. Л., Баринова А. Н. Использование методики модификации поведения пациента при опасном и вредном употреблении алкоголя // *Российский семейный врач.* — 2012. — Т. 16. — № 1. — С. 55–64.
17. Огурцов П. П., Нужный В. П. Экспресс-диагностика (скрининг) хронической алкогольной интоксикации у больных соматического профиля // *Клиническая фармакология и терапия.* — 2001. — № 1. — С. 34–39.

18. *Higgins E.* The Skin and Alcohol // *Comprehensive Handbook of Alcohol Related Pathology* / Ed. by V. R. Preedy, R. R. Watson. — London: Elsevier Academic Press, 2005. — Vol. 2. — P. 599–605.

19. Плавинский С. Л., Боярский С. Г., Барина А. Н. и др. Оценка частоты встречаемости опасного и вредного потребления алкоголя с использованием анализа латентных классов // *Российский семейный врач.* — 2012. — Т. 16. — № 3. — С. 35–40.

20. *Lanza S. T., Collins L. M., Lemmon D. R., Schafer J. L.* PROC LCA: A SAS Procedure for Latent Class Analysis // *Struct. Equ Modeling.* — 2007. — Vol. 14. — № 4. — P. 671–694.

21. *Vrieze S. I.* Model selection and psychological theory: a discussion of the differences between the Akaike information criterion (AIC) and the Bayesian information criterion (BIC) // *Psychol Methods.* — 2012. — Vol. 17. — № 2. — P. 228–243.

22. Плавинский С. Л., Боярский С. Г., Барина А. Н. и др. Сравнение версий опросника AUDIT для оценки потребления алкоголя // *Российский семейный врач.* — 2012. — Т. 16. — № 3. — С. 41–46.

Авторы:

Плавинский С. Л. — д. м. н., заведующий кафедрой педагогики, философии и права ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России

Барина А. Н. — к. м. н., доцент кафедры семейной медицины ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России

Кузнецова О. Ю. — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой семейной медицины ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России

Трофимов П. Н. — научный сотрудник ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова»

Боярский С. Г. — к. м. н., доцент кафедры общественного здравоохранения и профилактической медицины ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России

Чичерина С. Л. — аспирант кафедры общественного здравоохранения и профилактической медицины ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России

Дегтярева Л. Н. — к. м. н., доцент кафедры семейной медицины ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России

УДК 612.013.7:615.27

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕПТИДНЫХ БИОРЕГУЛЯТОРОВ ДЛЯ УВЕЛИЧЕНИЯ РЕСУРСА ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ ОРГАНИЗМА

В. Х. Хавинсон

Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН;

Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, Санкт-Петербург, Россия

PERSPECTIVES OF APPLICATION PEPTIDE BIOREGULATORS FOR RESOURCE VITAL FUNCTION INCREASE

V. Kh. Khavinson

Pavlov Institute of Physiology Russian Academy of Sciences;

Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, St. Petersburg, Russia

© В. Х. Хавинсон, 2013 г.

Пептидные биорегуляторы увеличивают продолжительность жизни, снижают риск развития опухолей, эффективны при лечении социально значимых заболеваний головного мозга, сетчатки, иммунной системы и др. В работе рассматриваются молекулярно-клеточные механизмы действия пептидных биорегуляторов, свидетельствующие об их ткане- и геноспецифичности, высокой эффективности клинического применения и отсутствии побочных эффектов.

Ключевые слова: пептидные биорегуляторы, ресурс организма, продолжительность жизни, старение.

Peptide bioregulators increase length of live recourse, decrease risk of oncogenesis, have high effect for treatment of social-significant diseases (brain, retina, immune system et al). Molecular and cellular mechanisms of peptide bioregulators activity were investigated. These data evidenced peptides' tissue- and gene-specific activity, high clinical effect and absence of side-effects.

Keywords: peptide bioregulators, vital resource, longevity, increase of life span, ageing.

Популяционное старение является глобальной тенденцией в современном мире. Численность пожилых людей во всех странах мира стремительно возрастает, что обуславливает необходимость разработки новых подходов в геронтологии и гериатрии. Одной из перспективных геропротекторных групп являются пептидные биорегуляторы, разработанные и исследуемые в течение 35 лет в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии для увеличения ресурса жизнедеятельности организма.

Пептидергическая регуляция функций различных органов и систем является центральным звеном, обеспечивающим поддержание гомеостаза в организме. Механизм действия пептидов, разработанных в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии, включает в себя каскад процессов, реализуемых последовательно на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях организации живой материи [1].

1. Пептиды, проникающие в клетку: молекулярные механизмы взаимодействия с ДНК

Гидрофильные короткие пептиды могут связываться с гидрофильными группами фосфолипидов на внешней стороне цитоплазматической

мембраны, группироваться и входить в клетку, используя механизм, близкий к пиноцитозу. Далее пептиды с помощью системы микрофиламентов цитоскелета или белков-переносчиков могут транспортироваться к ядру клетки. Внутренний диаметр нуклеопор составляет 42 нм, а внешний — 50 нм. Следовательно, они проницаемы для диффундирующих молекул с молекулярной массой до 5 кДа. При этом размеры пептидов, например вилона (Lys-Glu) и эпیتالона (Ala-Glu-Asp-Gly), составляют около 1,3–1,4 нм в длину и около 0,6–1 нм в ширину, их молекулярные массы равны 0,27 и 0,38 кДа соответственно. Таким образом, пептиды Lys-Glu и Ala-Glu-Asp-Gly по своим стерическим характеристикам способны проникать в ядро и через нуклеопоры. Также экспериментально установлено, что FITC-меченные пептиды Ala-Glu-Asp-Gly, Glu-Asp-Arg и Lys-Glu-Asp-Gly действительно проникают в цитоплазму, ядро и ядрышко клеток HeLa [2]. С помощью микрочиповой технологии установлено, что пептиды Lys-Glu и Ala-Glu-Asp-Gly регулируют экспрессию генов, функционально относящихся к различным клеточным системам [3]. Следовательно, они обладают селективным действием по отношению к сай-

там связывания на промоторных участках генов. Предполагается, что аминокислотные остатки пептидов образуют сеть водородных связей с функциональными группами в большой канавке двойной спирали ДНК. По своим свойствам пептиды, синтезированные в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии, можно отнести к группе коротких, проникающих в клетку пептидов (cell penetrating peptides, CPPs), участвующих в активации пролиферации и дифференцировки клеток, осуществляемой факторами транскрипции и открытых около 20 лет назад.

Механизм проникновения пептидов в клетку и их взаимодействие с ДНК позволяет на молекулярном и генетическом уровне объяснить широкий спектр биологических эффектов данных пептидов и одновременно указывает на их ткане- и геноспецифичность [4–6], так как при моделировании взаимодействия пептид–ДНК установлено, что в зависимости от структуры пептида он способен связываться с промоторными зонами различных генов.

2. Влияние пептидов на дифференцировку клеток

Ряд иммуномодулирующих пептидов стимулирует дифференцировку CD34⁺ стволовых клеток человека в CD14⁺-клетки (миелоциты), CD3⁺-клетки (предшественники Т-лимфоцитов), CD4⁺-клетки (Т-хелперы) и CD8⁺-клетки (цитотоксические Т-лимфоциты). Таким образом, короткие пептиды способствуют поэтапной дифференцировке клеток лимфоидного ряда, стимулируя переход стволовых форм в малодифференцированные, которые, в свою очередь, под влиянием пептидов переходят в следующую стадию дифференцировки — зрелые клетки. В клетках поджелудочной железы мишенями воздействия пептида Lys-Glu-Asp-Trp-NH₂ являются факторы транскрипции Rtf1a, Rpbj1, Pdx1, Pax6, Foxa2, NKx2.2, Pax4, обеспечивающие дифференцировку в ацинарные, глюкагон-, инсулин- и соматостатинпродуцирующие клетки. В сетчатке пептиды Lys(H-Glu-OH) и Ala-Glu-Asp-Gly индуцируют синтез транскрипционных факторов Brn3, Marth5, Chx10, Vsx1, Pax6, Math1, Prox1, TTR, обеспечивающих дифференцировку ганглионарных, биполярных,

горизонтальных, амакринных клеток и пигментного эпителия.

В культуре полипотентных клеток *Xenopus laevis* была выявлена дифференцировка их в различные ткани в зависимости от структуры воздействующего пептида. Пептид Ala-Glu-Asp-Gly стимулировал появление нервной ткани, пептид Lys-Glu-Asp-Pro — эпидермиса, мезенхимы и сомитов, пептид Lys(H-Glu-OH) — сетчатки [5].

3. Клиническая эффективность пептидов

35-летний опыт исследования показал высокую эффективность пептидных препаратов не только в моделях на животных, но и у людей различного возраста. Ежегодное курсовое применение пептидных препаратов эпиталамина и тималина приводило к достоверному снижению смертности пациентов в течение периода наблюдения (6–15 лет), что связано с улучшением функций иммунной, эндокринной, сердечно-сосудистой систем, мозга, повышением плотности костной ткани [6].

Применение эпиталона и эпиталамина у пациентов приводило к восстановлению уровня секреции мелатонина, значительному повышению антиоксидантной активности, устойчивости организма к стрессорным воздействиям, оказывало нормализующее действие на углеводный обмен [1]. Применение пептидных препаратов (тималин, тимоген, вилон, эпиталон) эффективно при лучевой и химиотерапии у онкологических больных, острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваний, угнетении процессов регенерации в посттравматическом периоде [1, 7]. Пептидный препарат «Кортексин» улучшает процессы памяти, стимулирует репаративные процессы в головном мозге, ускоряет восстановление его функций после стрессорных воздействий. Пептидный препарат «Ретиналамин», выделенный из сетчатки глаза животных, оказался эффективным у больных при различных дегенеративных заболеваниях сетчатки (диабетическая ретинопатия, инволюционная дистрофия, пигментная дегенерация сетчатки) [1].

Таким образом, в основе увеличения ресурса жизнедеятельности организма с помощью пептидных биорегуляторов лежат молекулярно-клеточные механизмы, обуславливающие их тканеспецифичность и высокую эффективность.

Литература

1. Anisimov V. N., Khavinson V. Kh. Peptide bioregulation of aging: results and prospects // Biogerontology. — 2010. — Vol. 11. — P. 139–149.
2. Khavinson V. Kh., Fedoreeva L. I., Vanyushin B. F. Short Peptides Modulate the Effect of Endonucleases of Wheat Seedling // Doklady Biochemistry and Biophysics. — 2011. — Vol. 437. — P. 64–67.

3. *Khavinson V. Kh., Malinin V. V.* Gerontological aspects of genome peptide regulation. — Karger AG, Basel. 2005. — 104 p.

4. *Khavinson V. Kh., Linkova N. S., Trofimov A. V., Polyakova V. O., Sevostyanova N. N., Kvetnoy I. M.* Morphofunctional Fundamentals for Peptide Regulation of Aging // *Biology Bulletin Reviews*. — 2011. — Vol. 1. — № 4. — P. 389–393.

5. *Khavinson V. Kh., Malinin V. V., Trofimova S. V., Zemchikhina V. N.* Inductive Activity of Retinal Peptides // *Bull. Exp. Biol. (Rus)*. — 2002. — Vol. 134. — № 5. — P. 482–484.

6. *Korkushko O. V., Khavinson V. Kh., Shatilo V. B., Antonyk-Sheglova I. A.* Peptide Geroprotector from the Pituitary Gland Inhibits Rapid Aging of Elderly People: Results of 15-Year Follow-Up. // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. — 2011. — Vol. 151. — № 3. — P. 366–369.

7. *Anisimov V. N., Khavinson V. Kh., Alimova I. N., Provintsiali M., Manchini R., Francheski K.* Epithalon Inhibits Tumor Growth and Expression of HER-2/neu Oncogene in Breast Tumors in Transgenic Mice Characterized by Accelerated Aging // *Bull. Exp. Biol. (Rus)*. — 2002. — Vol. 133. — № 2. — P. 167–170.

Контактная информация:

**197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3. Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии;
khavinson@gerontology.ru, Хавинсон Владимир Хацкелевич; раб. тел.: (812)-230-00-49**

УДК 616.7-053.9:615.27

РЕЗУЛЬТАТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕПТИДНЫХ ГЕРОПРОТЕКТОРОВ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ

С. В. Трофимова

Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, Санкт-Петербург, Россия

RESULTS AND PERSPECTIVES OF PEPTIDE BIOREGULATORS APPLICATION IN OPHTHALMOLOGY

S. V. Trofimova

Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, St. Petersburg, Russia

© С. В. Трофимова, 2013 г.

Установлено, что применение пептидных биорегуляторов ретиналамина и кортексина у пациентов старших возрастных групп с различными дистрофическими поражениями сетчатки замедляет прогрессирование патологического процесса и повышает зрительные функции по показателям остроты зрения, компьютерной периметрии, ретинального кровотока и функциональной активности клеток сетчатки.

Ключевые слова: пептидные биорегуляторы, сетчатка, зрительные функции, старение.

An application of peptide bioregulators retinalamin and cortexin of old patients with various dystrophic retinal diseases prevents pathology progression and increases visual function – acuity of vision, computer perimetry, retinal blood circulation and functional activity of retinal cells.

Keywords: peptide bioregulators, retina, visual function, ageing.

Современная демографическая ситуация свидетельствует об увеличении численности людей пожилого и старческого возраста. В связи с этим ежегодно увеличивается число пациентов, страдающих различными заболеваниями ретины [1]. Сопутствующие соматические заболевания (сахарный диабет, ангиосклероз, гипертония и др.) у лиц данной возрастной группы приводят к дополнительным изменениям на глазном дне и снижению зрительных функций [2, 3]. Таким образом, сохранение зрительных функций и как следствие улучшение качества жизни людей старшей возрастной группы всегда было в числе приоритетных направлений как в офтальмологии, так и в гериатрии.

Дистрофические изменения сетчатки в пожилом и старческом возрасте широко распространены и занимают третье место среди причин слепоты. Пептидные биорегуляторы (ретиналамин, кортексин) применяются в офтальмологии с высоким клиническим эффектом уже на протяжении 20 лет, в том числе и у лиц старшей возрастной группы [4–7]. Обследовано 115 больных в возрасте от 60 до 82 лет с различными дистрофическими заболеваниями сетчатки. Все они получали пептидные биорегуляторы: ретиналамин парабульбарно ежедневно однократно по 5,0 мг в течение 10 дней (50,0 мг на курс) и кортексин внутримышечно

ежедневно однократно по 10,0 мг в течение 10 дней (100,0 мг на курс). Пациенты контрольной группы (42 человека) получали традиционное дедистрофическое лечение.

Лечение пептидными биорегуляторами способствовало улучшению зрительных функций у большинства пациентов. Повышение остроты зрения на 0,2–0,3 было зарегистрировано в 47% случаев, результаты компьютерной периметрии свидетельствовали об уменьшении количества абсолютных и относительных скотом в 2,5 раза. В 85% случаев было зарегистрировано повышение функциональной активности сетчатки, в 75% случаев — улучшение ретинального кровотока. Обладая выраженным антиоксидантным действием, пептидные препараты способствовали нормализации антирадикальной активности крови у всех пациентов. У пациентов контрольной группы не произошло достоверного изменения показателей зрительных функций под действием традиционной терапии.

Таким образом, применение пептидных биорегуляторов у больных пожилого и старческого возраста позволяет в подавляющем большинстве случаев не только остановить прогрессирование патологического процесса, но и повысить зрительные функции, что свидетельствует о перспективности данного метода лечения в офтальмогериатрии.

Литература

1. *Trofimova S. V., Khavinson V. Kh.* The retina and aging // Adv. Gerontol. — 2002. — Vol. 9. — P. 79–82.
2. *Hwang Y. H., Jung J. J., Park Y. M., Kim Y. Y., Woo S., Lee J. H.* Effect of myopia and age on optic disc margin anatomy within the parapapillary atrophy area // Jpn. J. Ophthalmol. — 2013. — Vol. 139. — P. 1234–1239.
3. *Sivak J. M.* The aging eye: common degenerative mechanisms between the Alzheimer's brain and retinal disease // Invest Ophthalmol Vis Sci. — 2013. — Vol. 30. — № 54. — P. 871–880.
4. Трофимова С. В., Максимов И. Б., Нероев В. В. Регуляторное действие пептидов сетчатки. — СПб.: ООО «Фирма КОСТА», 2004. — 160 с.
5. *Fikhman O. Z., Trofimova S. V.* Current tactics of the treatment of age-related macular degeneration // Adv. Gerontol. — 2004. — Vol. 15. — P. 115–118.
6. *Khavinson V. Kh., Razumovsky M. I., Trofimova S. V., Razumovskaya A. M.* Retinoprotective effect of Epithalon in campbell rats of various ages // Bull. Exp. Biol. Med. — 2003. — Vol. 135. — № 5. — P. 495–498.
7. *Khavinson V. Kh., Pronyaeva V. E., Linkova N. S., Trofimova S. V.* Peptidegic regulation of differentiation of embryonic retinal cells // Bull. Exp. Biol. Med. — 2013. — Vol. 155. — № 1. — P. 172–174.

Контактная информация:

**197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3. Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии;
dr.s.trofimova@gmail.com, Трофимова Светлана Владиславовна; раб. тел.: (812)-230-00-49**

УДК 616.831.31-053.9:577.112.389.5

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПЕПТИДНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИЙ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ СТАРЕНИИ

Н. С. Линькова, Р. С. Умнов, Е. О. Гупо

Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, Санкт-Петербург, Россия

MOLECULAR MECHANISMS OF PEPTIDE REGULATION OF BRAIN FUNCTION DURING AGEING

N. S. Linkova, R. S. Umnov, E. O. Gutop

Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, St. Petersburg, Russia

© Н. С. Линькова, Р. С. Умнов, Е. О. Гупо, 2013 г.

Представлены данные о молекулярных мишенях нейропротекторного пептида пинеалона (Glu-Asp-Arg). Установлено, что этот пептид активирует процессы клеточного обновления (маркеры Ki67, p53) и функциональную активность нейронов (синтез серотонина, кальмодулина, виментина).

Ключевые слова: трипептид, головной мозг, нейропротектор, старение.

The data of molecular targets of peptide pinealon are presented (Glu-Asp-Arg). This peptide activates cell renovation (markers Ki67, p53) and functional activity of neurons (synthesis of serotonin, calmodulin, melatonin).

Keywords: tripeptide, brain, neuroprotector, ageing.

Коррекция возрастных нарушений функциональной активности нейронов головного мозга является актуальной задачей неврологии и геронтологии [1].

Поиск новых эффективных средств лечения больных с мозговой дисфункцией особенно актуален, поскольку заболевания центральной нервной системы (ЦНС) часто встречаются у лиц пожилого и старческого возраста. Перспективной группой нейропротекторных средств являются пептидные биорегуляторы, обладающие высокой эффективностью и отсутствием побочных эффектов [2, 3]. К новому поколению нейропротекторных пептидных биорегуляторов относится трипептид пинеалон (Glu-Asp-Arg), способствующий нормализации функций коры головного мозга [4, 5]. Эффективность применения трипептида подтверждена данными комплексного исследования психоэмоционального и функционального состояния ЦНС у лиц пожилого возраста [6].

В другом исследовании проведена оценка влияния нейропротекторного трипептида на резервные возможности организма у спортсменов после воздействия высокой физической нагрузки. Спортивный стресс носит комплексный характер и включает в себя эмоциональное напряжение, физическое утомление, гипоксию и ацидоз. Известно, что систематическое избыточное накопление в организме продуктов перекисного окисления липидов стимулирует развитие в органах выраженных дистрофических и атрофических нарушений, уско-

ря процессы старения. Установлено, что пероральное применение трипептида пинеалона у спортсменов способствовало улучшению показателей антиоксидантной системы.

Целью настоящего исследования явилось изучение молекулярных механизмов нейропротекторной активности пептида пинеалона.

Материалы и методы исследования. В работе использовали первичные диссоциированные и органотипические культуры клеток коры головного мозга, полученные от крыс линии Вистар. Для создания диссоциированных культур использовали кору головного мозга молодых (3 мес) крыс. Культуральная среда содержала 15% фетальной бычьей сыворотки, 82,5% DMEM, 1,5% NEPEP, L-глутамин и гентамицин. Выделение первичной культуры проводили на чашках Петри, обработанных раствором желатина («Биолот»). Последующее культивирование осуществляли во флаконах с обработанной поверхностью объемом 50 мл (JetBiofil, 25 см², поставщик «Биолот»). Клетки выращивали в 5 мл культуральной среды на флакон и в 3 мл культуральной среды на чашку Петри диаметром 3,5 см. Первый пассаж расценивали как «молодые», а 14-й пассаж — как «старые» культуры в соответствии с рекомендацией Международной ассоциации исследований клеточных культур (США, Сан-Франциско, 2007). Культуры клеток разделяли на 3 группы: в 1-ю группу (контрольную) вводили физиологический раствор, во 2-ю группу — пептид Glu-Asp-Arg в концентрации 20 нг/мл.

Для иммуноцитохимического исследования диссоциированных культур использовали первичные моноклональные антитела к серотонину (1 : 50, Dako) и вторичные антитела — биотинилированные антимышинные иммуноглобулины («Novocastra»).

Для создания органотипических культур кору головного мозга старых (24 мес) крыс разделяли на эксплантаты (фрагменты величиной около 1 мм³) и культивировали в чашках Петри в 3 мл питательной среды. Питательная среда содержала 35% среды Игла, 35% раствора Хенкса, 25% фетальной телячьей сыворотки, 0,6% глюкозы, 0,5 ед./мл инсулина и 100 ед./мл гентамицина. Эксплантаты коры головного мозга и селезенки в течение 3 сут культивировали в инкубаторе при температуре 36,7 °С в условиях постоянного поступления 5% CO₂. Культуры клеток коры головного мозга были разделены на 4 группы: контрольную — с введением физиологического раствора и три экспериментальные — с добавлением пептидов Т-33 (исследуемый пептид), АВ-0 (отрицательный контроль) и кортексина (положительный контроль). Пептиды добавляли в культуры в следующих концентрациях: кортексин — 20 нг/мл, Т-33, АВ-0 и тимоген — 0,05 нг/мл. Для изучения экспрессии сигнальных молекул органотипические культуры фиксировали охлажденным до -20 °С 96% этиловым спиртом и проводили пермеабелизацию клеток 0,5% Triton X-100. Для иммуноцитохимического окрашивания клеток коры головного мозга использовали первичные моноклональные антитела к Ki67 (Novocastra, 1 : 50), p53 (Novocastra, 1 : 50), кальмодулину (Dako, 1 : 50), серотонину (Dako, 1 : 50) и виментину (Dako, 1 : 50),

Визуализацию иммуноцитохимической реакции в диссоциированных и органотипических культурах выполняли с применением пероксидазы хрена и диаминобензидина («EnVision Detection System», Peroxidase/DAB, Rabbit, Mouse). Оценку результатов иммуноцитохимического окра-

шивания проводили морфометрическим методом на микроскопе Nikon Eclipse E400 с помощью цифровой камеры Nikon DXM1200 и программного обеспечения «Videotest Morphology 5.2». В каждом случае анализировали 5 полей зрения при ×200. Площадь экспрессии рассчитывали как отношение площади, занимаемой иммунопозитивными клетками, к общей площади клеток в поле зрения и выражали в процентах. Статистическую обработку экспериментальных данных выполняли в программе Statistica 7.0. Для сравнения и оценки межгрупповых различий использовали непараметрический U-критерий Манна—Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение.

В опытах на диссоциированных культурах клеток коры головного мозга 14-го пассажа под действием пинеалона площадь экспрессии серотонина возрастала с 1,42 до 2,34 у. е. в культурах 3-го пассажа экспрессия серотонина под действием пинеалона не изменялась.

В органотипических культурах клеток коры головного мозга старых крыс пептид пинеалон увеличивал площадь экспрессии Ki67 и серотонина соответственно в 1,7 и 2,2 раза и не влиял на экспрессию p53, кальмодулина и виментина. Под действием кортексина площадь экспрессии маркеров Ki67 и серотонина соответственно возрастала в 1,6 и 1,7 раза по сравнению с контролем, тогда как для p53, кальмодулина и виментина данный показатель достоверно не изменялся (табл.). Пептид АВ-0 способствовал увеличению синтеза кальмодулина в 2,2 раза по сравнению с контрольной группой, не оказывая влияния на экспрессию остальных изученных сигнальных молекул. Таким образом, пинеалон оказывает более сильный стимулирующий эффект на экспрессию сигнальных молекул в культуре клеток коры головного мозга старых животных по сравнению с кортексином.

Таблица

Влияние пептидов на экспрессию сигнальных молекул в органотипической культуре клеток коры головного мозга старых крыс

Иммуноцитохимический маркер	Группа			
	Контроль	Т-33	кортексин	АВ-0
Ki67	0,0081 ± 0,0010	0,0140 ± 0,0004*	0,0013 ± 0,0003*	0,0064 ± 0,0006*
p53	0,0015 ± 0,0003	0,0017 ± 0,0004	0,0012 ± 0,0003	0,0021 ± 0,0004
Кальмодулин	0,0010 ± 0,0005	0,0110 ± 0,0010	0,0013 ± 0,0004	0,0022 ± 0,0003*
Серотонин	0,0011 ± 0,0002	0,0024 ± 0,0003*	0,0019 ± 0,0003*	0,0014 ± 0,0004
Виментин	0,0020 ± 0,0004	0,0140 ± 0,0004	0,0010 ± 0,0003*	0,0025 ± 0,0010

* $p < 0,05$ — по сравнению с соответствующим показателем в контроле.

Заключение. В основе нейропротекторного действия трипептида пинеалона лежит его способность активировать экспрессию сигнальных молекул — маркеров клеточного обновления (Ki67, p53) и функциональной активности клеток коры головного мозга (кальмодулина, серотонина, ви-

ментина) в культурах клеток коры головного мозга при их старении. Вероятно, эти молекулы являются мишенями действия пинеалона, через них он реализует нейропротекторные эффекты, наблюдаемые у людей старшего возраста и спортсменов, подверженных высоким физическим нагрузкам.

Литература

1. Рыжак Г. А., Малинин В. В., Платонова Т. Н. Кортексин и регуляция функций головного мозга. — СПб.: ИКФ «Фолиант». — 2003. — 208 с.
2. Anisimov V. N., Khavinson V. Kh. Peptide bioregulation of aging: results and prospects // Biogerontology. — 2010. — № 11. — P. 139–149.
3. Khavinson V. Kh., Malinin V. V. Gerontological aspects of genome peptide regulation. — Basel (Switzerland): Karger AG. — 2005. — 104 p.
4. Хавинсон В. Х., Григорьев Е. И., Малинин В. В., Рыжак Г. А. Пептид, стимулирующий регенерацию нейронов центральной нервной системы, фармацевтическая композиция на его основе и способ ее применения. — Патент РФ № 2301678 от 27.06.2007.
5. Хавинсон В. Х., Линькова Н. С., Трофимов А. В., Полякова В. О., Севостьянова Н. Н., Кветной И. М. Морфофункциональные основы пептидной регуляции старения // Успехи современной биологии. — 2011. — Т. 131. — № 2. — С. 115–121.
6. Балашова С. Н., Жернаков Г. Л., Дудков А. В. Применение пептидных биорегуляторов у лиц пожилого возраста с нарушениями психоэмоционального состояния // Успехи геронтологии. — 2008. — Т. 21. — № 3. — С. 448–452.

Контактная информация:

197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3. Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии; miauu@yandex.ru, Линькова Наталья Сергеевна

УДК 616.37-053.9:615.27

ПЕПТИДЕРГИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ВОЗРАСТНОЙ ПАТОЛОГИИ

С. И. Тарновская, В. В. Бенберин

Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, Санкт-Петербург, Россия

PEPTIDERGIC REGULATION OF PATHOLOGICAL PANCREATIC FUNCTION IN AGEING

S. I. Tarnovskaya, V. V. Benberin

Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, St. Petersburg, Russia

© С. И. Тарновская, В. В. Бенберин, 2013 г.

При старении культуры клеток поджелудочной железы наблюдалось снижение экспрессии важных для поддержания функциональной активности панкреатических клеток сигнальных молекул Ptf1a, Ngn3, Pdx1, Pax6, Foxa2, Nkx2.2 и Pax4. Введение пептида H-Lys-Glu-Asp-Trp-NH₂ увеличивало экспрессию сигнальных молекул, восстанавливая их до уровня в «молодых» культурах. Предполагается, что пептид H-Lys-Glu-Asp-Trp-NH₂ осуществляет свое биологическое действие через связывание с промоторной областью генов, что приводит к активации их экспрессии. Полученные в результате молекулярного моделирования модели и взаимодействия пептидов с азотистыми основаниями нуклеотидов подтверждают ранее выдвинутые предположения о возможности и характере образования комплексов пептидов с ДНК.

Ключевые слова: экспрессия генов, факторы дифференцировки, поджелудочная железа, ДНК-пептидные комплексы.

The decrease of main cell differentiation factors expression Ptf1a, Ngn3, Pdx1, Pax6, Foxa2, Nkx2.2 and Pax4 in pancreas was observed during ageing. Under the influence of H-Lys-Glu-Asp-Trp-NH₂ peptide the expression of differentiation factors in ageing cell culture was increased and the level of the expression was conformed to young cell culture. It is supposed that H-Lys-Glu-Asp-Trp-NH₂ peptide realizes its biological effect through binding with promoter region of genes that leads to activation of their expression. The models received as a result of molecular modeling of interaction of peptides with the nitrogenous bases of nucleotides confirm early made assumptions of opportunity and nature of DNA-peptide complexes formation.

Keywords: gene expression, differentiation factors, pancreas, DNA-peptide complexes.

Частота встречаемости сахарного диабета 2-го типа и хронического панкреатита неуклонно возрастает [1]. Причиной ассоциированного с возрастом развития сахарного диабета 2-го типа и хронического панкреатита является уменьшение численности ацинарных и островковых клеток поджелудочной железы. На субклеточном уровне патология поджелудочной железы во многом обусловлена нарушением экспрессии транскрипционных факторов, регулирующих дифференцировку клеток поджелудочной железы. Важнейшими факторами дифференцировки клеток поджелудочной железы являются Ptf1a, Ngn3, Pdx1, Pax6, Foxa2, Nkx2.2 и Pax4 [2, 3]. Белок Pdx1 регулирует пролиферацию и дифференцировку всех типов клеток поджелудочной железы. Белок Ptf1a участвует в дифференцировке ацинарных клеток поджелудочной железы, а также регулирует экспрессию генов ферментов экзокринных клеток поджелудочной железы, включая эластазу-1 и амилазу. Снижение экспрессии гена Ptf1a наблюдается в опухолевых клетках при раке в поджелудочной железе [2]. Белки Pax6, Foxa2, Nkx2.2

и Pax4 активируют экспрессию генов в инсулин-продуцирующих β-клетках, глюкагонпродуцирующих α-клетках и секретирующих панкреатический полипептид РР-клетках островков Лангерганса [4]. Экспрессия Pax6 и Pax4 также обнаружена в соматостатинсодержащих δ-клетках [5]. Известно, что мутации в генах Pax6, Foxa2 и Nkx2.2 являются причиной развития сахарного диабета, вызванного нарушением синтеза инсулина в β-клетках.

В Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии синтезирован пептид H-Lys-Glu-Asp-Trp-NH₂. В экспериментальных исследованиях на животных и у пожилых больных с сахарным диабетом 2-го типа показано, что тетрапептид снижает уровень сахара в крови [6]. Установлено, что при аллоксановом сахарном диабете у крыс тетрапептид способствует достоверному снижению уровня глюкозы в крови на 35%, что коррелирует с уменьшением количества летальных исходов. Клинические испытания тетрапептида показали его эффективность у людей, страдающих сахарным диабетом 1-го и 2-го типов [6].

Так, под влиянием тетрапептида у пациентов снижался уровень глюкозы натощак и при стандартном глюкозотолерантном тесте, также было отмечено уменьшение концентрации инсулина в плазме крови и индекса инсулинорезистентности. Кроме того, установлено, что тетрапептид способен проникать в ядро и ядрышко клеток и модулировать действие эндонуклеаз на ДНК [7]. Однако молекулярный механизм его действия до конца не изучен.

Целью исследования явилось изучение молекулярных механизмов действия пептида H-Lys-Glu-Asp-Trp-NH₂ на дифференцировку ацинарных и островковых клеток поджелудочной железы при старении.

Материалы и методы. Исследование выполняли на культурах эмбриональных клеток поджелудочной железы MIA PaCa-21 и 14 пассажей, полученных в Институте цитологии РАН (Санкт-Петербург). Первый пассаж расценивали как «молодые», а 14-й пассаж — как «старые» культуры в соответствии с рекомендацией Международной ассоциации исследований клеточных культур (США, Сан-Франциско, 2007). Культуры клеток разделили на 3 группы: в 1-ю группу (контрольную) вводили физиологический раствор, во 2-ю группу добавляли контрольный тетрапептид H-Ala-Glu-Asp-Leu-OH в концентрации 20 нг/мл, а в 3-ю группу — тетрапептид H-Lys-Glu-Asp-Trp-NH₂ в концентрации 20 нг/мл. Клетки культивировали во флаконах площадью 25 см² («JetBiofil») в 5 мл ростовой среды при температуре 37 °С в среде ДМЕМ с добавлением L-глутамина («Билот»), 15% сыворотки плодов коровы SC-BIOL («Биолот») и 1% раствора пенициллина-стрептомицина. Исходная концентрация клеток составила 106 клеток/мл. Для иммуноцитохимического исследования использовали первичные моноклональные антитела Rtf1a, Pdx1, Pax6, Foxa2 NKx2.2, Pax4 (1 : 50, «Abcam») и вторичные антитела — биотинилированные антимышинные иммуноглобулины («Novocastra»). Пермеабиллизацию проводили с применением 0,1 % тритона X100. Визуализацию реакции выполняли с применением пероксидазы хрена и диаминобензидина («En Vision Detection System», Peroxidase/DAB, Rabbit, Mouse). Оценку результатов иммуноцитохимического окрашивания проводили морфометрическим методом на микроскопе Nikon Eclipse E400 с помощью цифровой камеры Nikon DXM1200 и программного обеспечения «Videotest Morphology 5.0». В каждом случае анализировали 5 полей зрения при $\times 200$. Площадь экспрессии рассчитывали как отношение площади, занимаемой иммунопозитивными клетками, к общей площади клеток в поле зрения и выражали в процентах. Концентрацию соответствующих мРНК белков Rtf1a, Pdx1, Pax6, Foxa2 NKx2.2, Pax4 оценивали методом количественного ПЦР-анализа. Статистическую обработку экспериментальных данных выполняли в программе Stati-

stica 7.0. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Оптимальные трехмерные структуры тетрапептидов Lys-Glu-Asp-Trp и Ala-Glu-Asp-Leu находили методом конформационного поиска молекулярной динамикой в силовом поле Amber12: EHT [8]. Влияние растворителя учитывали в неявном виде с введением внутренней диэлектрической константы, равной 1, а внешней 80. С конформерами, полученными методом конформационного поиска, в дальнейшем проводился докинг с ДНК. При построении молекулы двухцепочечной ДНК учитывалась В-форма молекулы со стандартными большой (2,1 нм) и малой (1,1 нм) бороздками. Выбирались следующие последовательности: TCTCC, TCCCT, GCCTC, GCCCC, CTCCT, CTCCT, CGGTG, CGCCC, CCTGG, CCTCT, CCCTC, CCAGG, CCAGC, CCACA, CAGGC, CAGCC, AGCTC, AGAAA. После построения молекулы ДНК протонировались при условиях pH 7 и T = 300 K и проводилась оптимизация их геометрии в поле Amber12EHT. Для моделирования комплекса двухцепочечной ДНК с тетрапептидами Lys-Glu-Asp-Trp и Ala-Glu-Asp-Leu использовали метод молекулярного докинга, суть которого состояла в подборе оптимальной взаимной ориентации молекул при их связывании и образовании стабильного комплекса. При расчете оптимальных ориентаций тетрапептидов в дуплексе ДНК учитывали площадь контакта, количество водородных связей, параметры гидрофобных и электростатических взаимодействий. В качестве сайта связывания выбиралась вся молекула ДНК. Решения докинга ранжировались по величинам оценочной функции: чем более отрицательно значение оценочной функции, тем сильнее взаимодействие.

Выраженность взаимодействия пептида с ДНК определяли величиной отрицательных значений ΔE : чем энергия более отрицательна, тем сильнее взаимодействие.

Результаты и обсуждение. При старении культуры клеток поджелудочной железы наблюдалось значительное снижение экспрессии важных для поддержания функциональной активности панкреатических клеток сигнальных молекул. Так, при старении культуры экспрессия факторов дифференцировки Ptf1a и Pdx1, регулирующих развитие клеток — предшественников всех ацинарных и островковых клеток поджелудочной железы, снижалась на 80 и 63%. Такие изменения могут вызвать нарушения экзокринной и эндокринной функций поджелудочной железы и развитие хронического панкреатита и сахарного диабета. Введение пептида H-Lys-Glu-Asp-Trp-NH₂ увеличивало экспрессию белков Ptf1a и Pdx1 в клетке, восстанавливая их до уровня в «молодых» культурах. В созревании α -, β -, δ - и PP-клеток поджелудочной железы участвуют факторы дифференцировки Pax6, Foxa2, Nkx2.2. Их экс-

прессия при старении снижалась на 50, 70 и 74% соответственно. При введении пептида значимый эффект наблюдался для фактора дифференцировки α -клеток Pax6: пептид восстановил его уровень в клетке до «молодых» культур. Пептид также стимулировал экспрессию белка Foxa2, однако не восстановил ее до нормы. Экспрессия белка Pax4, секретируемого предшественниками δ -клеток и β -клеток, при старении культур и введении пептида H-Lys-Glu-Asp-Trp-NH₂ практически не изменялась. Следовательно, пептид H-Lys-Glu-Asp-Trp-NH₂ способствовал разнонаправленной дифференцировке клеток поджелудочной железы. Методом количественной полимеразной цепной реакции было показано, что увеличение экспрессии вышеперечисленных белков при введении пептида H-Lys-Glu-Asp-Trp-NH₂ коррелирует с увеличением их матричной РНК в клетке. Это указывает на эпигенетический механизм действия пептида. Скорее всего, пептид подобно транскрипционным факторам, связывается с промоторными участками специфических генов и запускает их экспрессию.

Исследованы конформационные особенности пептида H-Lys-Glu-Asp-Trp-NH₂ и контрольного пептида H-Ala-Glu-Asp-Leu-OH. Оказалось, что у пептида H-Lys-Glu-Asp-Trp-NH₂ существует 14 энергетически выгодных конформаций, а у контрольного пептида — 160 конформаций. Все найденные конформации пептида H-Lys-Glu-Asp-Trp-NH₂ имеют похожую трехмерную структуру и образуют пи-катионные взаимодействия индольных колец триптофана и аминокислот лизина. Показано, что пи-катионная связь стабилизирует пространственную структуру пептида H-Lys-Glu-Asp-Trp-NH₂. Контрольный пептид H-Ala-

Glu-Asp-Leu-OH более лабильный. Наличие положительных и отрицательных областей в молекуле пептида H-Lys-Glu-Asp-Trp-NH₂ придает ей свойства диполя. Предполагается, что биологический эффект пептида H-Lys-Glu-Asp-Trp-NH₂ реализуется через связывание с участками генов. Проведенный анализ конформаций пептидов H-Lys-Glu-Asp-Trp-NH₂ и H-Ala-Glu-Asp-Leu-OH позволил создать модели взаимодействия пептидов с участками ДНК. В промоторных областях генов факторов дифференцировки клеток поджелудочной железы обнаружено 18 схожих последовательностей нуклеотидов длиной 5 п. н. Результаты докинга пептидов с этими последовательностями нуклеотидов показали, что пептид H-Lys-Glu-Asp-Trp-NH₂ на 1–2 ккал/моль образует более устойчивые комплексы, чем пептид H-Ala-Glu-Asp-Leu-OH. Взаимодействие пептидов H-Lys-Glu-Asp-Trp-NH₂ и H-Ala-Glu-Asp-Leu-OH с нуклеотидами осуществлялось за счет вандерваальсовых электростатических взаимодействий и образования водородных связей между функциональными группами обеих молекул. Оказалось, что пептиды не интеркалируют в азотистые основания ДНК, не разрушая ее вторичную структуру. Пептиды взаимодействуют с большой бороздкой ДНК по нескольким положениям: N7 гуанина, N6 аденина, C5 тимина и N4 цитозина. Полученные в результате молекулярного моделирования структурные модели и выявленные особенности взаимодействия пептидов с азотистыми основаниями последовательностей нуклеотидов подтверждают ранее выдвинутые предположения о возможности и характере образования комплексов пептидов с нуклеиновыми кислотами [9].

Литература

1. Wild S., Roglic G., Green A., Sicree R., King H. Global Prevalence of Diabetes Estimates for the Year 2000 and Projections for 2030 // *Diabetes Care*. — 2004. — Vol. 27. — № 5. — P. 1047–1053.
2. Doyle M. J., Sussel L. Nkx2.2 Regulates β -Cell Function in the Mature Islet // *Diabetes*. — 2007. — Vol. 56. — № 8. — P. 1999–2007.
3. Pedersen J. K., Nelson S. B., Jorgensen M. C., Henseleit K. D., Fujitani Y., Wright C. V. E., Sander M., Serup P. Endodermal expression of Nkx6 genes depends differentially on Pdx1 // *Developmental biology*. — 2005. — Vol. 288. — № 2. — P. 487–501.
4. Коркушко О. В., Шатило В. Б., Хавинсон В. Х., Антонюк-Щеглова И. А. Дополнительный сахароснижающий эффект тетрапептида панкреатина у пожилых больных с сахарным диабетом 2-го типа // *Кровообращение и гемостаз*. — 2009. — № 3–4. — С. 102–106.
5. St-Onge L., Sosa-Pineda B., Chowdhury K., Mansouri A., Gruss P. Pax6 is required for differentiation of glucagon-producing α -cells in mouse pancreas // *Nature*. — 1997. — Vol. 387. — № 6631. — P. 406–409.
6. Sellick G. S., Barker K. T., Stolte-Dijkstra I. et al. Mutations in PTF1A cause pancreatic and cerebellar agenesis // *Nat. Genet.* — 2004. — Vol. 36. — № 12. — P. 1301–1305.
7. Fedoreyeva L. I., Kireev I. I., Khavinson V. Kh., Vanyushin B. F. Penetration of Short Fluorescence-Labeled Peptides into the Nucleus in HeLa Cells and in vitro Specific Interaction of the Peptides with Deoxyribonucleotides and DNA // *Biochemistry*. — 2011. — Vol. 76. — № 11. — P. 1210–1219.
8. Case D. A., Cheatham T. E., Darden T. A. et al. The Amber biomolecular simulation programs. // *J. Computat. Chem.* — 2005. — Vol. 26. — P. 1668–1688.
9. Khavinson V., Shataeva L., Chernova A. DNA double-helix binds regulatory peptides similarly to transcription factors // *Neuroendocrinol. Lett.* — 2005. — Vol. 26. — P. 237–241.

УДК 617.735:615.27

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕТИНОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ КОРОТКИХ ПЕПТИДОВ

Н. С. Линькова, В. Е. Проняева, А. В. Дудков, С. В. Трофимова
Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, Санкт-Петербург, Россия

MOLECULAR MECHANISM OF SHORT PEPTIDES RETINOPROTECTIVE ACTIVITY

N. S. Linkova, V. E. Pronyaeva, A. V. Dudkov, S. V. Trofimova
Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2013 г.

Ретинопротекторные средства на основе пептидных биорегуляторов (ретиналамин, эпیتالон) успешно применяются в офтальмологии для лечения возрастной макулярной дистрофии, глаукомы, диабетической ретинопатии и другой патологии. Установлено, что молекулярный механизм ретинопротекторного действия тетрапептида эпیتالона и нового ретинопротекторного пептида Т-37 связан с их способностью стимулировать дифференцировку нейронов и клеток пигментного эпителия сетчатки.

Ключевые слова: трипептид, ретинопротектор, патология сетчатки.

Retinoprotective drugs on the base of peptide bioregulators (retinalamin, epithalon) are successfully using in ophthalmology for treatment of age-related macular degeneration, glaucoma, diabetic retinopathy and other pathology. Molecular mechanism of retinoprotective activity of peptides epithalon and T-37 is connected with ability to stimulate neuronal differentiation and pigment epithelium.

Keywords: tripeptide, retinoprotector, retina pathology.

Пептидные геропротекторы являются новым классом лекарственных препаратов [1–4]. Первым пептидным ретинопротекторным препаратом стал ретиналамин. Затем на основе анализа его аминокислотного состава были синтезированы короткие пептиды эпیتالон и Т-37. Тетрапептид эпیتالон способствует регенерации сетчатки при различных дистрофических ее поражениях, уменьшает степень выраженности деструктивных изменений и индуцирует восстановление ее световой чувствительности при зрительной дезадаптации [1].

Клинические эффекты ретинопротекторного действия эпیتالона могут быть обусловлены повышением функциональной активности различных типов клеток сетчатки. Установлено, что эпیتالон и ретиналамин индуцируют дифференцировку соответственно нервной и ретинальной ткани при добавлении в культуру полипотентных клеток [1, 4].

Целью исследования явилась сравнительная оценка влияния пептидов Т-37 и сочетания эпیتالона и Т-37 на молекулярные механизмы дифференцировки клеток сетчатки.

Материалы и методы исследования. Образцы сетчатки 10-дневных цыплят получали из ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава РФ (Санкт-Петербург).

Сразу после извлечения сетчатку помещали в стерильную чашку Петри и разделяли на эксплантаты (фрагменты величиной около 1 мм³). Затем эксплантаты переносили в чашку Петри с коллагеновым покрытием и культивировали в 3 мл питательной среды с рН = 7,2, включающей раствор следующего состава из расчета на 100 мл: раствор Хенкса 41 мл, среда Игла 30 мл, фетальная бычья сыворотка 25 мл, глюкоза 40% 1 мл, инсулин 2,5 мл (100 ЕД) и гентамицин 0,5 мл (20 мг). Продолжительность культивирования в инкубаторе составила 3 сут (36,7 °С, 5% СО₂), так как именно такой временной интервал необходим для формирования зоны роста. Органотипические культуры сетчатки были разделены на 3 группы: контрольную — с добавлением физиологического раствора и 2 экспериментальные — с добавлением трипептида Т-37 в концентрации 0,05 нг/мл и с совместным введением пептидов Т-37 и эпیتالона в концентрации 0,01 нг/мл.

Органотипические культуры фиксировали охлажденным до –20 °С 95% этанолом. Далее проводили окраску методом иммуноцитохимии с использованием моноклональных антител к маркерам Brn3, Pax6, Prox1, Vsx1 и TTP (1 : 50, «Дак»), являющимися ключевыми факторами дифферен-

цировки клеток сетчатки [5–7]. Затем культуры фотографировали в программе АСТ-1. Для оценки результатов иммуноцитохимического окрашивания проводили морфометрическое исследование с использованием системы компьютерного анализа микроскопических изображений, состоящей из микроскопа «Nikon Eclipse» E400, цифровой камеры «Nikon» DXM1200, персонального компьютера на базе Intel Pentium 4 и программного обеспечения «Videotest Morphology 5.2».

Статистическая обработка экспериментальных данных включала в себя подсчет среднего арифметического, стандартного отклонения от среднего и доверительного интервала для каждой выборки и проводилась в программе «Statistica 6.0». Для анализа вида распределения использовали критерий Шапиро—Уилка. Для проверки статистической однородности нескольких выборок бы-

ли использованы непараметрические процедуры однофакторного дисперсионного анализа (критерий Краскела—Уоллиса).

Результаты исследования и их обсуждение. Площадь экспрессии маркера зрелых нейронов Prox1 во 2-й группе возрастала в 1,8, а в 3-й группе — в 3 раза относительно контроля (табл.). Площадь экспрессии маркера конечной стадии дифференцировки ганглиозных клеток Brn3 во 2-й группе возрастала в 5,5, а в 3-й группе — в 8,4 раза по сравнению с контролем (табл.). Пептиды не влияли на экспрессию маркера начального этапа дифференцировки нейронов Pax6. Площадь экспрессии маркера зрелых биполярных клеток Vsx1 во 2-й группе увеличивалась в 2,6 раза по сравнению с контролем, а в 3-й группе этот показатель достоверно не изменялся (табл.). Площадь экспрессии маркера клеток пигментного эпителия

Таблица

Влияние пептидов
на площадь экспрессии маркеров дифференцировки
в культуре клеток сетчатки

Группа	Площадь экспрессии, %				
	Prox1	Brn3	Pax6	Vsx1	TTR
1 группа (контроль)	0,040 ± 0,002	0,031 ± 0,003	0,018 ± 0,001	0,037 ± 0,003	0,022 ± 0,002
2 группа (пептид Т-37)	0,071 ± 0,001*	0,170 ± 0,005*	0,022 ± 0,004	0,14 ± 0,003*	0,047 ± 0,002*
3 группа (пептид Т-37 + эпителин)	0,120 ± 0,003*#	0,260 ± 0,005*#	0,024 ± 0,004	0,035 ± 0,004	0,133 ± 0,003*#

Примечание:

* $p < 0,05$ по сравнению с соответствующим контролем; # $p < 0,05$ по сравнению с соответствующим показателем во 2-й группе.

сетчатки TTR во 2-й группе увеличилась в 2,1 раза, а в 3-й группе данный показатель возрастал в 6 раз. Таким образом, введение в культуру клеток трипептида Т-37 в сочетании с эпителином оказывает наибольший эффект на дифференцировку нейронов и пигментный эпителий сетчатки в сравнении с добавлением только трипептида Т-37.

Результаты иммуноцитохимического исследования свидетельствуют, что пептид КЕ и сочетание пептидов Т-37 и эпителина является индуктором дифференцировки клеток сетчатки, что согласуется с данными других исследователей о стимулирующем влиянии гормонов и пептидов на их функциональную активность. Известно, что изменение уровня экспрессии соматостатина влияет на дифференцировку биполярных клеток [5]. Установлено, что короткие пептиды ADNF-9 и NAP

способствовали увеличению выживаемости культуры ганглиозных клеток, а также стимулировали рост аксонов в эксплантатах сетчатки [7].

Следует отметить, что трипептид Т-37 в большей степени влиял на экспрессию маркеров нейронов сетчатки (Brn3, Prox1, Vsx1) и может в дальнейшем изучаться в качестве ретинопротекторного средства при лечении тапеторетинальной абiotрофии, колбочко-палочковой дистрофии и различных нейродегенеративных заболеваний.

Совместное введение пептидов Т-37 и эпителина оказывало наиболее выраженную стимуляцию на экспрессию маркера клеток пигментного эпителия сетчатки TTR. Таким образом, сочетание указанных пептидов может являться эффективным средством при лечении различной ретинальной патологии.

Литература

1. Хавинсон В. Х. Тетрапептид, стимулирующий функцию сетчатой оболочки глаза, фармакологическое средство на его основе и способ его применения. — Патент РФ № 2161982.2001.
2. Хавинсон В. Х., Земчихина В. Н., Трофимова С. В., Малинин В. В. Влияние пептидов на пролиферативную активность клеток сетчатки и пигментного эпителия // Бюл. эксп. биол. мед. — 2003. — Т. 135. — № 6. — С. 700–702.
3. Хавинсон В. Х., Малинин В. В., Трофимова С. В., Земчихина В. Н. Индукционная активность пептидов сетчатки // Бюл. эксп. биол. мед. — 2002. — Т. 134. — № 11. — С. 560–563.
4. Anisimov V. N., Khavinson V. Kh. Peptide bioregulation of aging: results and prospects. // Biogerontology. — 2010. — № 11. — P. 139–149.
5. Casini G., Catalani E., Dal Monte M., Bagnoli P. Functional aspects of the somatostatinergic system in the retina and the potential therapeutic role of somatostatin in retinal disease // Histol. Histopathol. — 2005. — Vol. 20. — № 2. — P. 615–632.
6. Hewitt A. W., Kearns L. S., Jamieson R. V., Williamson R. A., van Heyningen V., Mackey D. A. PAX6 Mutations May Be Associated with High Myopia // Ophthalmic Genetics. — 2007. — Vol. 28. — № 3. — P. 179–182.
7. Lagreze W. A., Pielen A., Steingart R., Schlunck G., Hofmann H. D., Gozes I., Kirsch M. The peptides ADNF-9 and NAP increase survival and neurite outgrowth of rat retinal ganglion cells in vitro // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2005. — Vol. 46. — № 3. — P. 933–938.

Контактная информация:

197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3. Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии; miauu@yandex.ru, Линькова Наталья Сергеевна; раб. тел.: (812)-230-00-49

УДК 615.27:611-013.385

ГЕРОПРОТЕКТОРНЫЕ ПЕПТИДЫ И ИХ РОЛЬ В ПОДДЕРЖАНИИ ПУЛА МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Е. А. Морозова, С. И. Тарновская, Е. В. Елашкина, Т. Е. Ничик, С. С. Коновалов
Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, Санкт-Петербург, Россия

GEROPROTECTIVE PEPTIDES AND THEIR ROLE IN MAINTENANCE OF MESENCHYMAL STEM CELL POOL

E. A. Morozova, S. I. Tarnovskaya, E. V. Elashkina, T. E. Nitchik, S. S. Konovalov
Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2013 г.

Исследована зависимость пролиферативной активности мезенхимальных стволовых клеток от времени культивирования под влиянием трипептидов H-Glu-Asp-Arg-OH и H-Lys-Glu-Asp-OH по сравнению с контролем. Методом компьютерного моделирования высокотемпературного отжига были найдены биологически активные конформации трипептидов H-Glu-Asp-Arg-OH и H-Lys-Glu-Asp-OH. Также изучены и сопоставлены основные структурные характеристики трипептидов: значение полной энергии, длина основной цепи молекулы, торсионные углы. Проведена оценка зависимости влияния трипептидов на пролиферативный потенциал от их структурных характеристик.

Ключевые слова: мезенхимальные стволовые клетки, трипептиды, компьютерное моделирование, конформационный поиск.

We studied dependence of proliferative mesenchymal stem cells activity on cultivation time under influence of H-Glu-Asp-Arg-OH and H-Lys-Glu-Asp-OH tripeptides in comparison with control. Using computer modeling methods, particularly high-temperature annealing, we found out biologically active conformations of H-Glu-Asp-Arg-OH and H-Lys-Glu-Asp-OH tripeptides. Also the main structural characteristics of tripeptides were studied and compared: total energy, main chain length of the peptide, torsion angles. The assessment of dependence of tripeptide influence on proliferative potential from their structural characteristics was carried out.

Keywords: mesenchymal stem cells, tripeptides, computer modeling, conformational search.

Известно, что некоторые короткие пептиды (до 10 аминокислот) проявляют биологическую активность. Они участвуют в функционировании различных систем в организме. Исследование функциональной активности коротких пептидов и определение механизма их действия открывает новые перспективы для их использования в качестве регуляторов различных биологических процессов, в том числе возрастной патологии [1–5].

Помимо пептидных биорегуляторов другим современным направлением клеточной геронтологии является исследование резервных возможностей стволовых клеток. Известно, что стволовые клетки способны давать начало клеткам гемопоэтического ряда, что было установлено при совместном культивировании эмбриональных клеток человека с линиями стромальных фибробластов, а также при использовании факторов роста гемопоэтических клеток. Помимо этого, в эмбриональных тельцах были обнаружены популяции клеток, обладающих свойствами предшественников гемопоэтических и эндотелиальных клеток [6, 7]. Таким образом, стволовые клетки способны дифференцироваться в направлении различных субпопуляций функционально активных клеток: кардиомиоцитов, нейронов, эндотелиоцитов, капилля-

ров. Оптимальный подбор условий направленной дифференцировки стволовых клеток является важнейшей задачей современной молекулярной биологии и позволяет открыть перспективы их применения в лечении важнейших возрастных заболеваний: болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, ишемической болезни сердца и сердечно-сосудистой патологии. Однако влияние пептидных биорегуляторов на различные свойства стволовых клеток до сих пор недостаточно изучено.

В нашем исследовании были использованы короткие пептиды H-Glu-Asp-Arg-OH (вилон) и H-Lys-Glu-Asp-OH (везуген), полученные на основе анализа аминокислотных последовательностей природных полипептидных экстрактов, выделенных из органов крупного рогатого скота. В опытах на животных и клеточных культурах было установлено, что эти пептиды способствуют индукции синтеза регуляторных белков, влияют на пролиферацию и дифференцировку клеток, проявляют тканеспецифичность [4, 5, 8]. В частности, пептид H-Glu-Asp-Arg-OH способствует регенерации нейронов центральной нервной системы (ЦНС) за счет стимуляции синтеза тканеспецифических антиоксидантных белков, нормализации метаболизма и электрической активности нейро-

нов. Пептид H-Lys-Glu-Asp-OH стимулирует пролиферацию клеток сосудов крыс в органотипической культуре.

В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение влияния коротких синтетических пептидов на пролиферацию мезенхимальных стволовых клеток (МСК) человека.

Первым этапом эксперимента явилось исследование влияния трипептидов H-Glu-Asp-Arg-OH и H-Lys-Glu-Asp-OH на культуру МСК человека. На втором этапе был проведен конформационный поиск трипептидов для оценки влияния H-Glu-Asp-Arg-OH и H-Lys-Glu-Asp-OH на пролиферативный потенциал в зависимости от их структурных характеристик.

Материалами для исследования стали препараты пептидов H-Glu-Asp-Arg-OH и H-Lys-Glu-Asp-OH, полученные в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии, и культура МСК человека.

МСК выделяли из липоаспирата, полученного из абдоминальной жировой ткани человека. После выделения МСК из липоаспирата их культивировали в среде, содержащей 15% фетальной бычьей сыворотки, 82,5% DMEM, 1,5% NERES, L-глутамин и гентамицин, до 3-го пассажа, после чего клетки 1-го пассажа разделяли на 3 группы: 1-я — контроль (введение физраствора), 2-я — введение пептида H-Lys-Glu-Asp-OH и 3-я — введение пептида H-Glu-Asp-Arg-OH и рассаживали в 24-луночный планшет. На 1-е, 3-е, 5-е и 8-е сут клетки подсчитывали в камере Горяева. Под влиянием пептида H-Lys-Glu-Asp-OH на 3-е сут количество МСК возросло на 25% по отношению к контролю. При этом введение пептида H-Glu-Asp-Arg-OH в культуру МСК на 3-е сут приводило к снижению численности клеток на 65%. На 5-е сут полученный эффект был выражен еще сильнее. Так, под действием пептида H-Lys-Glu-Asp-OH численность МСК возросла в 2 раза по отношению к контролю и снижалась под влиянием пептида H-Glu-Asp-Arg-OH в 1,6 раза.

К 8-м сут эффект пептида H-Lys-Glu-Asp-OH сохранялся, а действие пептида H-Glu-Asp-Arg-OH нивелировалось.

Таким образом, пептид H-Lys-Glu-Asp-OH стимулировал пролиферативную активность МСК, а пептид H-Glu-Asp-Arg-OH обладал ингибирующим действием.

Нами был выполнен конформационный поиск оптимальных структурных конформеров пептидов H-Glu-Asp-Arg-OH и H-Lys-Glu-Asp-OH с использованием метода высокотемпературного отжига. В результате были получены структуры трипептидов, соответствующие оптимальному интервалу значений полной энергии. Предполагается, что найденные конформации пептидов обладают наибольшей биологической активностью.

Значения энергий и геометрических параметров найденных конформаций пептидов H-Glu-Asp-Arg-OH и H-Lys-Glu-Asp-OH различались. В частности, оптимальная конформация пептида H-Glu-Asp-Arg-OH соответствовала меньшему значению энергии по сравнению с пептидом H-Lys-Glu-Asp-OH. Аминокислоты пептида H-Glu-Asp-Arg-OH были менее лабильны по сравнению с аминокислотами H-Lys-Glu-Asp-OH.

Поскольку ранее было показано, что короткие пептиды влияют на пролиферативную активность и дифференцировку клеток через регуляцию экспрессии различных транскрипционных факторов, связываясь с промоторными зонами их генов, можно сделать следующее предположение [5].

Вероятно, трипептид H-Glu-Asp-Arg-OH, обладая рассчитанными характеристиками, образует стабильный комплекс с промоторной зоной одного из генов, ответственных за пролиферацию МСК, ингибируя его, тогда как трипептид H-Lys-Glu-Asp-OH обладает обратным действием. Таким образом, короткие пептиды способны активировать пролиферацию МСК, способствуя поддержанию резервных возможностей организма, что особенно важно при ускоренном и естественном старении различных органов и тканей.

Литература

1. Хавинсон В. Х., Соловьев А. Ю., Жилинский Д. В. и соавт. Эпигенетические аспекты пептидной регуляции старения // *Успехи геронтологии*. — 2012. — Т. 25. — № 1. — С. 11–22.
2. Хавинсон В. Х., Тарновская С. И., Линькова Н. С., Проняева В. Е., Шатаева Л. К., Якуцени П. П. Короткие пептиды, проникающие в клетку: модель взаимодействия с промоторными участками генов // *Бюлл. эксп. биол. мед.* — 2012. — № 10. — С. 391–396.
3. Khavinson V. Kh., Malinin V. V. Gerontological aspects of genome peptide regulation. — Basel (Switzerland): Karger AG. — 2005. — 104 p.
4. Khavinson V. Kh., Polyakova V. O., Linkova N. S., Dudkov A. V., Kvetnoy I. M. Peptides Regulate Cortical Thymocytes Differentiation, Proliferation and Apoptosis // *J. of Amino Acids*. — 2011. — <http://dx.doi.org/10.4061/2011/517137>. — Последнее посещение сайта 01.09.2013 г.
5. Lin'kova N. S., Trofimov A. V. and Dudkov A. V. Peptides from the Pituitary Gland and Cortex Stimulate Differentiation of Polypotent Embryonic Tissue // *Bull. Exp. Biol. Med.* — 2011. — Vol. 151. — № 2. — P. 530–531.
6. Dawn B., Bolli R. Bone marrow cells and regeneration // *Basic Research in Cardiology*. — 2005. — Vol. 100. — № 6. — P. 494–501.
7. Ferrari G., Cusella-De Angelis G., Coletta M. et al. Muscle regeneration by bone marrow-derived myogenic progenitors // *Science*. — 1998. — № 279. — P. 1528–1530.
8. Хавинсон В. Х., Соловьев А. Ю., Шатаева Л. К. Плавление двойной спирали ДНК при связывании с геронтопротекторным тетрапептидом // *Биогеронтология*. — 2008. — Т. 146. — № 11. — С. 561–562.

УДК 618.173-053.9:577.1

НЕЙРОИММУНОЭНДОКРИННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПОЛИМОРБИДНОСТИ ПРИ СТАРЕНИИ (НА ПРИМЕРЕ СОСТОЯНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С КЛИМАКСОМ)

К. И. Прощаев^{1,3}, Т. В. Кветная², В. В. Гилева², А. Н. Ильницкий^{1,3}, Л. Н. Аргвлиани¹, В. В. Башук¹¹АНО «Научно-исследовательский медицинский центр “Геронтология”», Москва, Россия²Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, Санкт-Петербург, Россия³ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации ФМБА России», Москва, Россия

NEUROIMMUNOENDOCRINE MECHANISMS OF FORMATION OF POLYMORBIDITY IN ELDERLY (ON THE EXAMPLE OF THE CONDITIONS ASSOCIATED WITH MENOPAUSE)

K. I. Prashchayev^{1,3}, T. V. Kvetnaya², V. V. Gileva², A. N. Ilnitki^{1,3}, L. N. Argvliani¹, V. V. Bashuk¹¹Non-commercial organization «Research Medical Center “Gerontology”», Moscow, Russia²Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, St. Petersburg, Russia³Institute of Improvement of Qualification of Federal Medico-Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

© Коллектив авторов, 2013 г.

В статье приведены результаты собственных исследований, свидетельствующих о том, что диффузная нейроиммуноэндокринная система является задействованной в процессах формирования полиморбидности у женщин пожилого возраста. Патологический климакс, с одной стороны, собственно, сам вызывает нейроиммуноэндокринный дисбаланс, а с другой — способствует реализации уже имеющихся нарушений при наличии и нарастании соматической патологии.

Ключевые слова: старение, климакс, полиморбидность.

The article contains the results of studies showing that the diffuse neuroimmunoendocrine system is involved in the process of forming polymorbidity in older women. Pathologic climax, on the one hand, the fact itself is neuroimmunoendocrine imbalance, and on the other — contributes to the already existing violations and a progressive increase in the presence of somatic pathology.

Keywords: aging, menopause, polymorbidity.

Актуальность. Наличие у человека пожилого возраста различных заболеваний, высокого уровня полиморбидности, которые накладываются на возрастные изменения, приводит к развитию так называемых общих гериатрических синдромов, взаимосочетание которых, в свою очередь, обуславливает развитие такого состояния, как старческая астения, которая сопровождается выраженным угнетением жизнедеятельности и требует постоянного ухода [1, 2]. В последние годы особое внимание уделяется участию в патологических процессах нейроиммуноэндокринной системы [3]. Однако данные вопросы во взаимосвязи с развитием полиморбидной патологии в гендерном аспекте изучались мало, что делает направление настоящего исследования актуальным [4].

Цель исследования — изучить механизмы развития полиморбидной патологии во взаимосвязи с процессами старения женского организма и состоянием нейроиммуноэндокринной системы.

Материалы и методы исследования. В исследование включены 304 пожилые женщины. В их числе было 256 пациенток в возрасте от 60 до 64 лет (средний возраст $62,3 \pm 0,9$ года). Женщины были разделены на 2 основные группы — с физиологическим климаксом и с патологическим климаксом

(т. е. с климактерическим синдромом). В рамках каждой группы были выделены 4 подгруппы: 1 — женщины с отсутствием сердечно-сосудистой и выраженной прочей соматической патологии; 2 — больные артериальной гипертензией (АГ) 1-й или 2-й степени; 3 — больные ишемической болезнью сердца (ИБС) в виде стабильной стенокардии I–II функционального класса (ФК); 4 — женщины с сочетанием артериальной гипертензии 1-й или 2-й степени и ИБС в виде стабильной стенокардии I–II ФК.

Таким образом, было сформировано 8 подгрупп: 1 — женщины с физиологическим климаксом: 1.1 — женщины с физиологическим климаксом и с отсутствием сердечно-сосудистой и выраженной прочей соматической патологии (30 чел.); 1.2 — женщины с физиологическим климаксом, больные артериальной гипертензией 1-й или 2-й степени (34 чел.); 1.3 — женщины с физиологическим климаксом, больные ИБС в виде стабильной стенокардии I–II ФК (31 чел.); 1.4 — женщины с физиологическим климаксом и с сочетанием артериальной гипертензии 1-й или 2-й степени и ИБС в виде стабильной стенокардии I–II ФК (31 чел.); 2 — жен-

щины с патологическим климаксом: 2.1 — женщины с патологическим климаксом и с отсутствием сердечно-сосудистой и выраженной прочей соматической патологией (33 чел.); 2.2 — женщины с патологическим климаксом, больные артериальной гипертензией 1-й или 2-й степени (36 чел.); 2.3 — женщины с патологическим климаксом, больные ИБС в виде стабильной стенокардии I–II ФК (30 чел.); 2.4 — женщины с патологическим климаксом и сочетанием артериальной гипертензии 1-й или 2-й степени и ИБС в виде стабильной стенокардии I–II ФК (31 чел.). Контрольную группу составили 48 женщин среднего возраста (от 46 до 53 лет, средний возраст $50,1 \pm 1,4$ года).

Радиоиммунологическое определение 6-сульфатоксимелатонина (6-СОМТ) осуществляли в лиофилизированных пробах мочи. Анализ проводили в трех порциях мочи с использованием специфических антител к 6-СОМТ, стандартов и радиоактивной метки по йоду, входящих в наборы Stockgrand Ltd. (Guilford, Surrey, UK). Расчет содержания 6-СОМТ (нг/ч) в исследуемых пробах мочи проводили с помощью лицензионной компьютерной программы Radiomarker. Уровни показателей оксидативного стресса (МДА, SH-группы и их соотношение), фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α), интерлейкинов (ИЛ) определяли ферментативным методом с использованием стандартных реактивов на биохимических автоанализаторах FP-901 «Lab system» (Франция), «Harizon» (Канада).

Статистическую обработку материала выполняли на персональном компьютере типа IBM PC (программа Statistica 6.0). Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. *Цитокиновый и оксидативный статус и возрастная полиморбидная патология.* Анализ данных о содержании ФНО- α в сыворотке крови пожилых женщин с физиологическим климаксом показал следующее. В контрольной группе уровень ФНО- α в сыворотке крови составил $79,4 \pm 3,4$ пг/мл. Такие же значения были зарегистрированы и у пожилых женщин с физиологическим климаксом, у которых не было выявлено значимой соматической патологии — $79,7 \pm 4,1$ пг/мл ($p > 0,05$). Также достоверно не отличался уровень ФНО- α в сыворотке крови пожилых женщин, больных артериальной гипертензией, — $81,0 \pm 3,5$ пг/мл ($p > 0,05$). А у больных ИБС этот показатель был достоверно выше по сравнению с двумя предыдущими группами — $108,2 \pm 3,2$ пг/мл ($p < 0,05$). Такая же закономерность повышения ФНО- α касается и женщин с физиологическим климаксом, но имеющих полиморбидную патологию в виде артериальной гипертензии и стенокардии, — $114,4 \pm 5,1$ ($p < 0,05$). При анализе содержания ФНО- α в сыворотке крови пожилых женщин с патологическим климаксом были выявлены следующие закономерности. Если в контрольной группе уровень ФНО- α

в сыворотке крови составил $79,4 \pm 3,4$ пг/мл, то у женщин с патологическим климаксом без значимой соматической патологии этот показатель был выше и составил $103,6 \pm 2,8$ пг/мл ($p < 0,05$). В такой же степени достоверно отличался от контрольной группы уровень ФНО- α в сыворотке крови женщин, больных артериальной гипертензией, — $104,9 \pm 3,7$ пг/мл ($p < 0,05$). В еще большей степени был повышен уровень ФНО- α в сыворотке крови у больных ИБС — этот показатель был достоверно выше по сравнению с двумя предыдущими группами и составил $146,0 \pm 3,1$ пг/мл ($p < 0,05$). Такая же закономерность повышения ФНО- α касалась и женщин с патологическим климаксом, но имевших полиморбидную патологию в виде артериальной гипертензии и стенокардии, — $152,2 \pm 4,0$ пг/мл ($p < 0,05$).

Анализ содержания интерлейкина-8 (ИЛ-8) в сыворотке крови пожилых женщин с нормально наступившим климаксом показал следующее.

В контрольной группе уровень ИЛ-8 составил $40,2 \pm 3,8$ пг/мл. Такие же значения были зарегистрированы и у пожилых женщин с физиологическим климаксом без значимой соматической патологии — $41,1 \pm 5,2$ пг/мл ($p > 0,05$). Также достоверно не отличался уровень ФНО- α в сыворотке крови женщин, больных артериальной гипертензией, — $45,1 \pm 3,3$ пг/мл ($p > 0,05$). А у больных ИБС этот показатель был достоверно выше по сравнению с двумя предыдущими группами — $62,2 \pm 3,2$ пг/мл ($p < 0,05$). Такая же закономерность повышения ИЛ-8 касалась и женщин с физиологическим климаксом, но имевших полиморбидную патологию в виде артериальной гипертензии и стенокардии, — $70,3 \pm 2,5$ ($p < 0,05$).

При анализе данных о содержании ИЛ-8 в сыворотке крови пожилых женщин с патологическим климаксом выявлены следующие закономерности. Если в контрольной группе уровень ИЛ-8 в сыворотке крови составил $79,4 \pm 3,4$ пг/мл, то у женщин с патологическим климаксом без значимой соматической патологии этот показатель, несмотря на наличие климактерического синдрома, не был достоверно выше и составил $44,6 \pm 3,9$ пг/мл ($p > 0,05$). Также мы не выявили достоверных отличий от контрольной группы в уровне ИЛ-8 в сыворотке крови пожилых женщин с патологическим климаксом, больных артериальной гипертензией, — $48,2 \pm 4,0$ пг/мл ($p > 0,05$). Достоверно больше был повышен уровень ИЛ-8 в сыворотке крови у пожилых женщин с ИБС по сравнению с двумя предыдущими группами, он составил $81,3 \pm 1,2$ пг/мл ($p < 0,05$).

Такая же закономерность повышения ИЛ-8 выявлена у женщин с патологическим климаксом, имеющих полиморбидную патологию в виде артериальной гипертензии и стенокардии, — $84,9 \pm 3,0$ пг/мл ($p < 0,05$).

Оксидативный статус. Анализ оксидативного статуса в целом показал, что изолированный

патологический климакс существенно не влияет на оксидативный статус. Однако при наличии сердечно-сосудистой патологии механизмы развития

оксидативного дисбаланса реализуются в большей мере, чем у женщин с физиологическим климаксом. Данные представлены в таблице.

Таблица

Содержание маркеров окислительного стресса в сыворотке крови у женщин с патологическим климаксом

Исследуемый показатель	Средние значения в контрольной группе, $M \pm m$	Средние значения у пациенток 1-й группы, подгрупп 2.1–2.4, $M \pm m$			
		2.1 (без ИБС и АГ)	2.2 (с АГ)	2.3 (с ИБС)	2.4 (с АГ + ИБС)
МДА, мкмоль/л	$31,1 \pm 1,4$	$33,7 \pm 1,4$	$46,1 \pm 1,3^*$	$45,2 \pm 2,0^*$	$55,7 \pm 1,6^*,\#$
SH, мкмоль/л	$315,4 \pm 9,4$	$318,1 \pm 7,2$	$280,1 \pm 4,9^*$	$278,2 \pm 4,2^*$	$236,2 \pm 3,4^*,\#$
SH / МДА	$9,77 \pm 0,3$	$9,70 \pm 0,6$	$6,63 \pm 0,3^*$	$6,75 \pm 0,4^*$	$4,93 \pm 0,9^*,\#$

Примечания: * $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; # $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой и с подгруппами 2.1, 2.2, 2.3.

Экспрессия мелатонина у женщин при различных сочетаниях сердечно-сосудистой патологии. В контрольной группе показатель экскреции 6-сульфатоксимелатонина (6-СОМТ) с мочой составил $1238,0 \pm 68,4$ нг/ч. У всех женщин пожилого возраста наблюдалось закономерно достоверное снижение экскреции 6-СОМТ. У женщин с физиологическим климаксом уровень 6-СОМТ составил $717,2 \pm 41,8$ нг/ч ($p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой). У женщин с патологическим климаксом снижение показателя также произошло, но в достоверно меньшей степени, чем в норме, — $938,2 \pm 22,5$ нг/ч ($p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой и с пожилыми женщинами с физиологическим климаксом). У женщин пожилого возраста с физиологическим климаксом и артериальной гипертензией показатели экскреции мелатонина составили $1021,3 \pm 21,0$ нг/ч, у женщин с патологическим климаксом — $1426,1 \pm 28,4$ нг/ч (различия между подгруппами достоверны). Эти показатели были достоверно выше «возрастной нормы». У женщин пожилого возраста с физиологическим климаксом и артериальной гипертензией показатели экскреции мелатонина составили $1148,3 \pm 34,8$ нг/ч, у женщин с патологическим климаксом — $1400,2 \pm 18,3$ нг/ч (различия между подгруппами достоверны). Эти показатели были достоверно выше «возрастной нормы». У женщин пожилого возраста с физиологическим климаксом и артериальной гипертензией в сочетании с ИБС показатели экскреции мелатонина составили $1262,1 \pm 44,1$ нг/ч, у женщин с патологическим климаксом — $1783,2 \pm 15,2$ нг/ч (различия между

подгруппами достоверны). Следует подчеркнуть, что «накопление» полиморбидности у женщин с физиологическим климаксом не вело к дальнейшему достоверному увеличению экскреции 6-СОМТ ($p < 0,05$). При патологическом климаксе, напротив, «накопление» полиморбидности коррелировало с увеличением уровня экскреции 6-СОМТ ($p < 0,05$).

Выводы

1. Диффузная нейроиммуноэндокринная система задействована в процессах формирования полиморбидности у женщин пожилого возраста. Патологический климакс, с одной стороны, коррелирует с цитокиновыми нарушениями, а с другой — способствует реализации уже имеющихся нарушений при развитии патологии. В формировании полиморбидного континуума самостоятельное значение имеет как патологический климакс, так и нарушение цитокинового статуса при сердечно-сосудистой патологии.

2. Выявлены достоверные корреляционные связи между нарушениями экскреции 6-сульфатоксимелатонина и такими факторами, как патологический климакс, наличие артериальной гипертензии, ИБС, сочетание артериальной гипертензии с ИБС. Наиболее неблагоприятно одновременное развитие артериальной гипертензии и ИБС на фоне патологического климакса.

3. Патологический климакс изолированно существенно не влияет на оксидативный статус. Но при наличии сердечно-сосудистой патологии он является фактором, при котором механизмы развития оксидативного дисбаланса реализуются в большей мере, чем у женщин с физиологическим климаксом.

Литература

1. Ильницкий А. Н., Процаев К. И. Старческая астения (frailty) как концепция современной геронтологии // Геронтология (научно-практический журнал). — 2013. — № 1. — gerontology.esrae.ru/ru/1-2. — Последнее посещение сайта 26.07.2013 г.
2. Cesari M., Onder G., Russo A. Comorbidity and physical function: results from the aging and longevity study in the Sirente geographic area // Gerontology. — 2006. — Vol. 52. — № 1. — P. 24–32.
3. Von der Thussen J. H., Kuiper J. Interleukins in atherosclerosis: molecular pathways and therapeutic potential // Pharmacol. Rev. — 2003. — Vol. 55. — № 2. — P. 133–166.
4. Процаев К. И., Сливкин В. В., Филиппов С. В., Ильницкий А. Н., Гилева В. В., Люцко В. В. Клинико-нейроиммуноэндокринные эффекты доксазозина в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы в пожилом возрасте // Успехи геронтологии. — 2008. — Т. 21. — № 2. — С. 318–321.

Контактная информация: проф. Процаев Кирилл Иванович, prashchayeu@yandex.ru

УДК 612.67:615.825

ПОВЫШЕНИЕ РЕЗЕРВНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ОРГАНИЗМА ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ: РОЛЬ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Е. Ю. Качан, К. О. Ивко, С. В. Трофимова

Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, Санкт-Петербург, Россия

ENHANCEMENT OF VITALITY RESERVES IN ELDERLY PEOPLE: ROLE OF PHYSICAL ACTIVITY

E. Kachan, K. Ivko, S. Trofimova

Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, Saint-Petersburg, Russia

© Е. Ю. Качан, К. О. Ивко, С. В. Трофимова, 2013 г.

Регулярная физическая активность является одним из ключевых факторов, влияющих на снижение риска развития основных хронических возрастных заболеваний. Многочисленные научные данные свидетельствуют о том, что физическая активность оказывает большое влияние на состояние здоровья и качество жизни на протяжении всей жизни человека. Несмотря на это, пожилые люди продолжают представлять собой наиболее неактивную часть населения. В нашем исследовании мы изучили влияние регулярных занятий таким видом физической активности, как финская ходьба, на состояние здоровья и качество жизни лиц пожилого возраста. Такие занятия оказали положительное воздействие на качество жизни лиц пожилого возраста, способствовали преодолению основных причин физической инертности и обеспечили необходимую мотивацию для занятий физической активностью, а значит, способствовали повышению резервных возможностей организма пожилых людей.

Ключевые слова: физическая активность, пожилой возраст, финская ходьба.

Regular physical activity is one of the key factors in reducing the risk of main chronic age related diseases. Numerous scientific studies show that physical activity has a significant impact on health and on life quality throughout life. In spite of this, elderly people still are the most inactive group of the population. In our study we examined the effect of such kind of physical activity as regular Nordic walking on health and quality of life of the elderly people. Regular Nordic walking showed a positive impact on the quality of life of the elderly, helped to overcome main causes for physical inactivity, provided necessary motivation for physical activity, and thus helped to enhance vitality reserves of the elderly.

Keywords: physical activity, elderly people, Nordic walking.

По данным Всемирной организации здравоохранения, в современном мире наблюдается глобальная тенденция развития гиподинамии во всех возрастных группах [1, 2]. Те последствия, которые гиподинамия имеет для здоровья пожилого человека, приводят к необходимости поиска путей повышения уровня ежедневной физической активности с целью повышения резервных возможностей организма, увеличения здорового периода жизни и, следовательно, улучшения качества жизни. При условии, что население всего мира неуклонно стареет, физическая активность становится тем эффективным способом поддержания здоровья, который доступен каждому. Снижение уровня физической активности оказывает негативное воздействие на общее состояние здоровья пожилого человека, приводя к повышению риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, диабета, рака, гипертонии и т. д. [3–5]. Несмотря на то положительное влияние, которое

физическая активность оказывает на состояние здоровья и качество жизни человека на протяжении всей жизни, представители средней и старшей возрастных групп являются самой физически неактивной группой населения [1, 6].

В качестве вида физической активности, подходящего людям пожилого и старшего возраста и обладающего рядом неоспоримых преимуществ, мы рассматривали финскую ходьбу с палками, которая стала популярной в старших возрастных группах в европейских странах.

Это новый вид физической активности, который при соблюдении основных принципов занятий оздоровительной физической активностью, а именно постепенности, посильности и постоянства занятий, может рассматриваться как средство борьбы с гиподинамией и способ повышения резервных возможностей организма в старших возрастных группах. Финская ходьба (ФХ) положительно воздействует на здоровье, функцио-

нальные возможности и психоэмоциональный статус занимающихся.

В результате многочисленных исследований было доказано, что регулярные занятия финской ходьбой улучшают координацию движений и общую подвижность [7] за счет укрепления основных групп мышц и щадящего воздействия на суставы [8], способствуют нормализации обмена веществ [9, 10], повышают общую работоспособность, способствуют большей устойчивости к стрессам, улучшают состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем [9, 11].

Основной целью нашего исследования было изучить влияние регулярных занятий финской ходьбой на состояние здоровья и качество жизни лиц пожилого возраста.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 73 человека в возрасте 73 ± 3 года. В основную группу вошли 53 человека, которые до начала исследования не имели опыта занятий финской ходьбой, были физически неактивны, не имели опыта регулярных занятий физическими упражнениями в прошлом. В рамках исследования им было предложено регулярно заниматься финской ходьбой. Контрольную группу составили 20 человек, которые были недостаточно физически активны, не занимались спортом, не имели опыта регулярных занятий финской ходьбой. Всем участникам исследования было предложено пройти обследование на базе центров здоровья по месту жительства, а также клиники предиктивной медицины «Древо Жизни».

Для объективной оценки состояния здоровья пациентов и определения параметров биологического возраста проводились оценка состояния сердечно-сосудистой системы с использованием кардиовизора; измерения массы тела, систолического и диастолического артериального давления, жизненной емкости легких, частоты сердечных сокращений в состоянии относительного мышечного покоя; биохимический анализ крови.

Для субъективной оценки качества жизни проводился опрос с использованием опросника SF-36. С целью получения дополнительной информации о субъективной оценке индивидуального уровня физической активности, а также причинах, определяющих недостаточный уровень физической активности, в опросник были добавлены соответствующие вопросы открытого и закрытого типа. Обследование проводилось 2 раза: до исследования и через 6 мес после начала исследования. Занятия финской ходьбой проводились на базе комплексных центров социального обслуживания Санкт-Петербурга, геронтологического санатория «Детскосельский», РОО «Общество любителей финской ходьбы», клиники предиктивной медицины «Древо Жизни», муниципальных образований Санкт-Петербурга. Участникам основной груп-

пы было предложено регулярно заниматься финской ходьбой в группе с инструктором. Занятия проходили 3 раза в неделю по 90 мин.

Результаты и их обсуждение. Анализ результатов, полученных с помощью опросника SF-36 до начала исследования, выявил низкие показатели по шкале физического функционирования и у респондентов основной, и у респондентов контрольной группы. Это свидетельствовало о том, что повседневная деятельность респондентов была значительно ограничена состоянием их здоровья. Респонденты обеих групп давали низкую оценку своему здоровью.

Результаты повторного опроса через 6 мес после начала исследования показали, что в основной группе достоверно возросли значения показателей всех шкал, особенно шкал «Физическое функционирование» и «Жизненная активность». У респондентов основной группы через 6 мес занятий значительно возросли показатели социального функционирования (по сравнению с показателями до начала занятий), что говорит о том, что их физическое или эмоциональное состояние стало меньше ограничивать общение и социальную активность. Данные повторного анкетирования, проведенного в контрольной группе через 6 мес после начала исследования, показали, что в данной группе не произошло статистически достоверного изменения значений показателей по всем 8 шкалам опросника. Это говорит о том, что респонденты не поменяли субъективного отношения к своему здоровью и продолжали ощущать значительные ограничения повседневной деятельности, физической активности, социальных контактов и общения.

Анализ результатов опроса участников основной группы, проведенного через 6 мес регулярных занятий, касающегося их восприятия ФХ, показал, что всем респондентам понравилось заниматься ФХ, причем большинство из них (85%) указали, что финская ходьба улучшает настроение. Более того, они отметили, что она проста, доступна и не требует покупки дорогостоящего инвентаря. Все респонденты отметили положительное воздействие занятий ФХ на здоровье и самочувствие, что подтверждалось и данными, полученными в ходе обследований в центрах здоровья. Большинство респондентов (98%) планировало продолжать регулярно заниматься ФХ, 96% респондентов отметили, что посоветуют заниматься своим друзьям.

Сравнительный анализ субъективных оценок на фоне занятий финской ходьбой выявил, что респонденты стали значительно выше оценивать свое здоровье, жизненные силы и уровень активности. Более того, финская ходьба положительно воздействовала и на психоэмоциональный статус респондентов. Она позволила преодолеть основ-

ные причины, препятствовавшие поддержанию необходимого уровня физической активности.

Заключение. Исследование показало, что регулярные занятия финской ходьбой оказывают положительное воздействие на качество жизни по-

жилых, способствуют преодолению основных причин физической инертности, обеспечивают нужную мотивацию для занятий физической активностью, а значит, способствуют повышению резервных возможностей организма пожилых людей.

Литература

1. *Глобальные рекомендации по физической активности для здоровья*, Всемирная организация здравоохранения. — Женева, 2010. — 58 с.
2. *World Health Organization. The Heidelberg Guidelines for promoting physical activity among older persons // J. Aging and Phys. Act.* — 1997. — Vol. 5. — P. 1–8.
3. *Бутченко Л. А., Большагин В. В., Королева И. М., Осокин М. В.* Медицинские вопросы физической культуры. — СПб. [б. и.], 1994. — 36 с.
4. *Качан Е. Ю., Терехина Р. Н., Винер-Усманова И. А., Трофимова С. В.* Роль умеренной физической активности в пожилом возрасте: медико-социальные аспекты занятий финской ходьбой с палками // Ученые записки университета имени П. Ф. Лесгафта. — 2013. — № 1 (95). — С. 68–71.
5. *Трахтенберг И. М., Поляков А. А.* Очерки физиологии и гигиены труда пожилого человека. — Киев: Авиценна, 2007. — 272 с.
6. *Bauman A., Lewicka M., Schöppe S.* The Health Benefits of Physical Activity in Developing Countries. — Geneva: World Health Organization, 2005. — 38 p.
7. *Karvonen E., Mörsky T., Tolppala M., Varis S.* The effects of stick walking on neck and shoulder pain in office workers // Mik. Polytech. — Mikkeli, 2001. — Vol. 19. — P. 112–119.
8. *Parkkari J., Kannus P., Natri A., Lapinleimu I., Palvanen M., Heiskanen M., Vuori I., Järvinen M.* Active living and Injury Risk // International Journal of Sports Medicine. — 2004. — Vol. 25. — № 3. — P. 209–216.
9. *Fritz T., Caidahl K., Krook A.* Effects of Nordic walking on cardiovascular risk factors in overweight individuals with type 2 diabetes, impaired or normal glucose tolerance // Diabetes Metab. — Res. Rev. — 2012. — Vol. 12. — P. 238–240.
10. *Venojärvi M., Wasenius N., Manderöos S., Heinonen O., Hernelahti M., Lindholm H., Surakka J., Lindström J., Aunola S., Atalay M., Eriksson J.* Nordic walking decreased circulating chemerin and leptin concentrations in middle-aged men with impaired glucose regulation // Ann. Med. — 2013. — Vol. 45. — № 2. — P. 162–170.
11. *Mikalacki M., Cokorilo N., Katić R.* Effect of Nordic walking on functional ability and blood pressure in elderly women // Coll. Antropol. — 2011. — Vol. 35. — № 3. — P. 889–894.

Контактная информация: Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3, Качан Елизавета Юрьевна; ms.e.kachan@gmail.com

УДК 616.411:612.017.1:612.67

ПЕПТИДЫ ВОССТАНАВЛИВАЮТ ИММУНОГЕНЕЗ В СЕЛЕЗЕНКЕ ПРИ ЕЕ СТАРЕНИИЕ. П. Кузнецова, А. В. Костылев, Н. А. Червякова
Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, Россия**PEPTIDES RESTORE IMMUNOGENESIS IN SPLEEN DURING AGEING**E. P. Kuznetsova, A. V. Kostylev, N. A. Cherviakova
Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, St. Petersburg, Russia

© Е. П. Кузнецова, А. В. Костылев, Н. А. Червякова, 2013 г.

Показано увеличение количества лимфоцитов в селезенке крыс с возрастом, что отражает ее значимость в возрастной инволюции иммунной системы. Синтетические пептиды H-Lys-Glu-OH и H-Lys-Glu-Asp-OH стимулируют пролиферацию В-лимфоцитов и недифференцированных Т-лимфоцитов в органо-типических культурах клеток селезенки молодых и старых крыс, что свидетельствует об их выраженном иммуномодулирующем действии.

Ключевые слова: пептиды, старение, селезенка, иммуногенез.

The number of lymphocytes is increased in rat's spleen during ageing, which confirmed it significant in immune system involution. Synthetic peptides H-Lys-Glu-OH and H-Lys-Glu-Asp-OH stimulate proliferation B-cells and naïve T-cells in organotypic spleen cell cultures of young and old rats. Thus, these peptides have immunoprotective activity.

Keywords: peptides, ageing, spleen, immunogenesis.

Введение. Старение организма человека характеризуется постепенной гетерогенной инволюцией всех органов и тканей. С возрастом в норме наблюдается небольшая атрофия тканей, замена функциональной ткани на жировую или соединительную. Снижение эффективности иммунной системы приводит к повышению уровня заболеваемости [1].

Возрастные изменения в селезенке характеризуются как морфологической, так и функциональной картиной инволюции. В старческом возрасте в селезенке наблюдается атрофия белой и красной пульпы, вследствие чего ее трабекулярный аппарат вырисовывается более четко. Количество лимфатических узелков в селезенке и размеры их центров с возрастом уменьшаются. Ретикулярные волокна белой и красной пульпы грубеют и становятся более извилистыми, формируются узловатые утолщения волокон. При возрастной атрофии селезенки количество макрофагов и лимфоцитов в пульпе уменьшается, тогда как число зернистых лейкоцитов и тучных клеток возрастает. Как в старческом, так и в детском возрасте в селезенке обнаруживаются гигантские многоядерные клетки — мегакариоциты. С возрастом в селезенке возрастает количество гибнущих эритроцитов, что выражается в увеличении массы железосодержащего пигмента, имеющего межклеточную локализацию [2, 3]. Увеличение количества таких эритроцитов в кровяном русле, в свою оче-

редь, является одной из причин недостаточности газообменных процессов в тканях при старении. Сходные инволютивные изменения в селезенке наблюдаются и при ее ускоренном старении, индуцированном γ -излучением.

Показано, что после облучения мышей в тканях селезенки наблюдались сокращение площади белой пульпы и атрофия периартериальных муфт. Лимфоидные фолликулы были замещены центральными артериями, окруженными тонким слоем перифолликулярной ретикулярной ткани, где обнаруживались единичные скопления распадающихся лимфоцитов, плазматических и ретикулярных клеток. При ускоренном старении в стенках кровеносных сосудов белой пульпы и соединительнотканых трабекулах наблюдалась отечность, они были частично гомогенизированы за счет плазматического пропитывания. Периферические синусы в селезенке переполнялись кровью, а строма в субкапсулярной зоне была практически оголена. Более чем в 2 раза снизилась клеточность в субкапсулярной зоне, в то время как пролиферативная активность клеток на периферии селезенки возрастала [4].

Важную роль в процессах старения селезенки играют кейлоны — высокомолекулярные белки, угнетающие пролиферацию иммунных клеток селезенки. С помощью хроматографического анализа из кейлонов были выделены низкомолекулярные пептиды — супрессоры активности иммун-

ных клеток — тафцин и спленин. Предшественник тафцина синтезируется в лимфоцитах селезенки в виде лейкоина, который путем ограниченного протеолиза преобразуется в активную форму. Спленин по функциям и структуре напоминает гормон тимуса тимопоэтин, что свидетельствует о сходстве иммунологических процессов, а возможно, и механизмов старения указанных органов. Так, активные центры спленина и тимопоэтина различаются лишь одним аминокислым остатком [5, 6].

Важную роль в механизмах старения селезенки, подобно другим органам иммунной системы, играет пептидная регуляция [7].

Наиболее выраженный геропротекторный эффект в отношении функциональной активности селезенки оказывает синтетический пептид H-Lys-Glu-Asp-OH, сконструированный в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии.

В работе проф. В. Х. Хавинсона и соавт. (2010) были изучены геропротекторные свойства пептида H-Lys-Glu-Asp-OH. Исследования были выполнены на крысах в возрасте 2,5 мес, которым после облучения был введен пептид T-38. В исследовании селезенки крыс в модели ускоренного старения, индуцированного γ -облучением, были получены следующие эффекты. По сравнению с контрольной группой под действием пептида H-Lys-Glu-Asp-OH у таких крыс наблюдалось относительное увеличение содержания белой пульпы и появление крупных гемопоэтических островков. Содержание крупных лимфобластов в лимфатических фолликулах и парафолликулярной зоне также повышалось, многие из которых находились в состоянии митотического деления, что косвенно предполагает активацию процессов репаративной регенерации в селезенке. В паренхиме селезенки верифицировались группы PCNA⁺-клеток, причем в зонах гемопоэза они формировали скопления [8].

Таким образом, пептидные биорегуляторы играют важную роль в поддержании функциональной активности селезенки при старении. Приведенные данные свидетельствуют о возможности повышения функциональной активности селезенки и замедлении ее старения под действием пептидных биорегуляторов.

Помимо морфофункциональных признаков старения селезенки как органа было показано изменение количества иммунных клеток в ней при старении. В Гуандунском медицинском колледже было проведено исследование иммунных клеток селезенки CD4⁺, CD25⁺ и выделяемого ими транскрипционного фактора Foxp3⁺ и концентрации интерлейкина-10 (IL-10). Методом количественной ПЦР в режиме реального времени на мышцах различного возраста было установлено, что уро-

вень экспрессии Foxp3⁺ и IL-10 в селезенке при старении возрастает. При этом количество клеток CD4⁺, CD25⁺ в селезенке при старении также возрастало [9].

В Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии было проведено исследование соотношения Т-хелперов в шишковидной и вилочковой железах у людей старше 60 лет. Реакцию иммуногистохимии проводили авидин-биотиновым методом на аутопсийном материале людей пожилого, старческого возрастов и долгожителей. Установлено, что с возрастом количество Т-хелперов в тимусе снижалось, а в шишковидной железе возрастало. У долгожителей соотношение регуляторных Т-клеток в шишковидной и вилочковой железах составляло 2 : 1, что свидетельствовало о выраженной компенсаторной роли шишковидной железы в поддержании пула Т-лимфоцитов при возрастной атрофии тимуса [10].

Целью исследования явилось сравнительное изучение влияния пептидов H-Lys-Glu-OH и H-Lys-Glu-Asp-OH на экспрессию маркеров иммунных клеток в селезенке при старении.

Материалы и методы. Фрагменты селезенки, полученные от молодых (3 мес) и старых (20–24 мес) крыс линии Wistar культивировали в питательной среде (45% раствора Хенкса, 45% среды Игла, 10% FBS, глюкоза 10 мг/мл, гентамицин 0,5 мг/мл) в стандартных условиях. Органотипические культуры были разделены на 3 группы — контрольную, с введением физиологического раствора, и 2 экспериментальных — с добавлением пептидов H-Lys-Glu-OH и H-Lys-Glu-Asp-OH в концентрации 10 нг/мл. Культуры помещали в CO₂-инкубатор (37 °C, 9% CO₂) и через 3 сут фиксировали 95% этанолом для проведения иммуноцитохимического исследования. В ходе исследования добавляли 5% Triton X-100 для улучшения пермеабилзации и использовали моноклональные мышинные антитела к недифференцированным Т-лимфоцитам CD5 и В-лимфоцитам CD20 (1 : 30, Novocastra). Окрашенные культуры фотографировали и затем анализировали полученные изображения по показателю площади экспрессии (%) в программе Video Test-Morphology 5.2. Площадь экспрессии отражает количество клеток, экспрессирующих исследуемый маркер, она была рассчитана как отношение площади окрашенных клеток к площади зоны роста.

Результаты. В контрольной группе в культурах, полученных от старых животных, экспрессия CD5 составила $8,43 \pm 0,80\%$, что в 20 раз больше по сравнению с молодыми культурами ($0,42 \pm 0,08\%$) (рис. 1).

Площадь экспрессии CD20 в контроле в старых ($0,79 \pm 0,04\%$) и молодых ($0,7 \pm 0,16\%$) культурах достоверно не различалась. Дипептид H-Lys-Glu-OH стимулировал увеличение числа

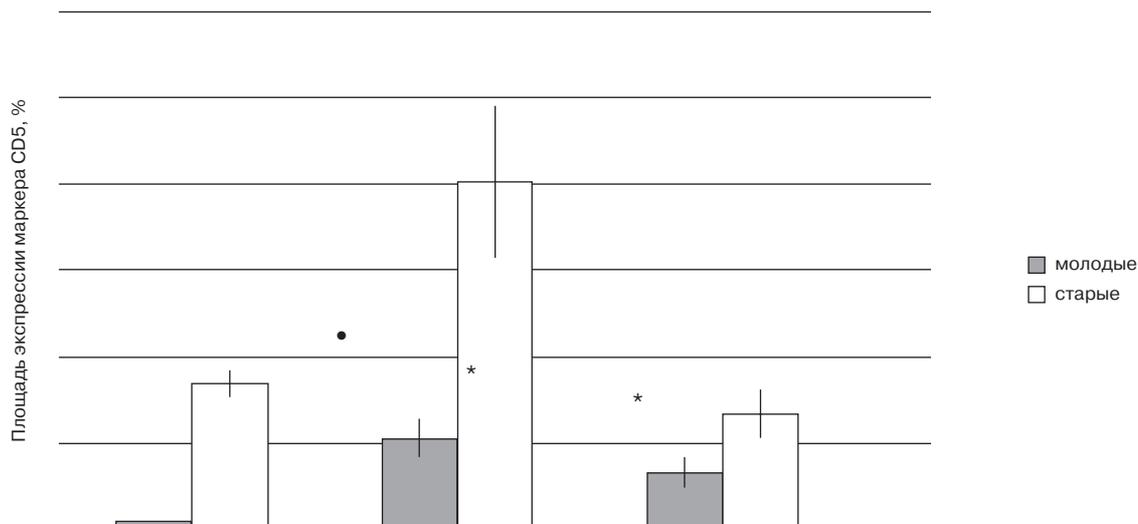


Рис. 1. Площадь экспрессии маркера CD5 в селезенке молодых и старых крыс: * $p < 0,05$ по сравнению с аналогичным показателем у молодых животных; • $p < 0,05$ по сравнению с аналогичным показателем в контроле

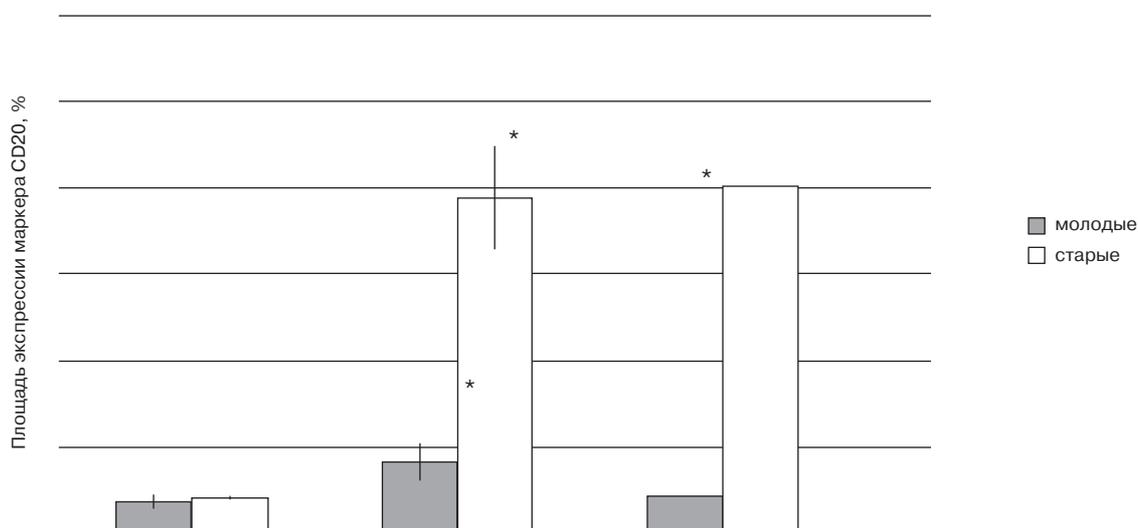


Рис. 2. Площадь экспрессии маркера CD20 в селезенке молодых и старых крыс: * $p < 0,05$ по сравнению с аналогичным показателем у молодых животных

CD5⁺-клеток в старых культурах в 2,4 раза ($20,14 \pm 4,40\%$), а в молодых культурах — в 12,6 раз ($5,28 \pm 1,1\%$) и увеличение числа CD20⁺-клеток в старых культурах в 9,8 раза ($7,76 \pm 1,21\%$), а в молодых культурах — в 2,3 раза ($1,62 \pm 0,43\%$) (рис. 1 и 2).

Трипептид H-Lys-Glu-Asp-OH увеличивал количество клеток CD5⁺ в молодых культурах в 7,9 раза ($3,3 \pm 0,09\%$) и количество CD20⁺-клеток в старых культурах в 10,2 раза ($8,02 \pm 2,31\%$), но достоверно не влиял на количество CD5⁺-клеток в старых культурах ($6,68 \pm 1,38\%$) и количество CD20⁺-клеток в молодых культурах ($0,83 \pm 0,21\%$) по сравнению с контролем (рис. 1, 2).

Заключение. Увеличение площади экспрессии маркера CD5 в старых культурах в контроле отражает повышение количества недифференцированных Т-лимфоцитов в селезенке старых крыс. Таким образом, с возрастом в селезенке иммуно-

генез усиливается, что свидетельствует о ее выраженной компенсаторной роли в старении иммунной системы. Было показано, что пептид H-Lys-Glu-OH имеет выраженный иммуномодулирующий эффект. Данный пептид стимулировал пролиферацию недифференцированных Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов в органотипических культурах молодых и старых крыс. Трипептид H-Lys-Glu-Asp-OH также оказывал стимулирующее воздействие на рост иммунных клеток, однако его эффективность была ниже, чем у дипептида. Трипептид стимулировал пролиферацию недифференцированных Т-лимфоцитов в молодых культурах и В-лимфоцитов в старых культурах. Таким образом, дипептид H-Lys-Glu-OH можно рассматривать как перспективный лекарственный препарат, предназначенный для повышения активности иммуногенеза в селезенке.

Литература

1. Линькова Н. С., Полякова В. О., Трофимов А. В., Севостьянова Н. Н., Кветной И. М. Влияние пептидов эпифиза на функции тимуса при старении // Успехи геронтологии. — 2010. — Т. 23. — № 4. — С. 543–546.
2. Perez S. D., Silva D., Millar A. B., Molinaro C. A., Carter J., Bassett K., Lorton D., Garcia P., Tan L., Gross J., Lubahn C., Thyagarajan S., Bellinger D. L. Sympathetic innervation of the spleen in male Brown Norway rats: a longitudinal aging study // Brain Res. — 2009. — Vol. 1302. — P. 106–117.
3. Yamate J., Izawa T., Kuwamura M., Mitsunaga F., Nakamura S. Vasoformative disorder, resembling littoral cell angioma, of the spleen in a geriatric Japanese macaque (*Macaca fuscata*) // Vet. Pathol. — 2009. — Vol. 46. — № 3. — P. 520–525.
4. Хавинсон В. Х. Тканеспецифическое действие пептидов // Бюл. exper. биол. и мед. — 2001. — Т. 132. — № 8. — С. 228–229.
5. Севостьянова Н. Н., Трофимов А. В., Линькова Н. С., Полякова В. О., Кветной И. М. Индуцированное старение тимуса: радиационная модели перспективы применения низкоинтенсивного лазерного излучения // Успехи геронтологии. — 2010. — Т. 23. — № 4. — С. 547–553.
6. Khavinson V. Kh., Linkova N. S., Polyakova V. O., Dudkov A. V., Kvetnoy I. M. Age-Specific Dynamics of Human Thymus Immune Cell Differentiation // Bulletin of Experimental Biology and Medicine — 2011. — Vol. 151. — № 5. — P. 631–633.
7. Рыжак Г. А., Севостьянова Н. Н., Кветная Т. В., Трофимов А. В., Линькова Н. С., Гусельникова Е. А., Грабежев Л. А., Коновалов С. С. Репаративное действие пептида везугена на структуру двенадцатиперстной кишки в модели ускоренного старения // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. — 2010. — Т. 22. — № 93. — С. 53–56.
8. Хавинсон В. Х., Линькова Н. С., Кветной И. М., Полякова В. О., Трофимов А. В., Севостьянова Н. Н., Абдулагимов Р. И. Пептидная регуляция репаративных процессов в органах иммунной системы при ускоренном старении // Научные ведомости. Серия: Медицина. Фармация. — 2010. — Т. 22. — № 93. — С. 57–61.
9. Zhao Y., Wang Y., Liu J. Z., Cai K. R. Changes of Foxp3 and IL-10 and TGF-beta in aging of mice // Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi. — 2010. — Vol. 26. — № 9. — P. 842–845.
10. Линькова Н. С. Баланс числа Т-хелперов в пинеальной и вилочковой железе у людей старше 60 лет // Сборник трудов юбилейной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы геронтологии и гериатрии». — СПб., 2011. — С. 201–202.

УДК 616.8-009.17-053.9:577.17

СТАРЧЕСКАЯ АСТЕНИЯ (FRAILITY): ОКСИДАТИВНЫЕ И НЕЙРОИММУНОЭНДОКРИННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ

А. Н. Ильницкий, К. И. Прощаев, Л. Ю. Варавина, В. В. Кривецкий
 РОО «Белорусское республиканское геронтологическое общественное объединение»,
 Новополоцк, Республика Беларусь

FRAILITY: OXIDATIVE AND NEUROIMMUNOENDOCRINOLOGICAL CHANGES

A. N. Ilnitski, K. I. Prashchaeu, L. U. Varavina, V. V. Krivetski
 RCO Byelorussian association of gerontology and geriatrics, Novopolotsk, Republic of Belarus

© Коллектив авторов, 2013 г.

В статье представлены результаты собственных исследований, раскрывающих роль оксидативных и нейроиммуноэндокринных изменений в развитии синдрома старческой астении. Показано, что по мере старения и нарастания процессов возрастспецифической астенизации происходит повышение продукции прооксидантных факторов с одновременным ослаблением антиоксидантных. Кроме того, по мере развития старческой астении имеет место усиление процессов провоспалительной активации. Полученные данные позволили прийти к выводу, что формирование синдрома старческой астении обусловлено прооксидантными процессами и усилением хронического иммунного воспаления.

Ключевые слова: старческая астения, оксидативные изменения, нейроиммуноэндокринные изменения.

The article presents the results of own research revealing the role of oxidative and neuroimmunoendocrinological changes in the development of frailty. It is shown that the aging and processes of age-specific asthenia increase the production of prooxidant factors with simultaneous weakening of antioxidant. Moreover, as the development of frailty, is strengthening processes of proinflammatory activation. The obtained data allowed to come to the conclusion that the formation of frailty caused by prooxidant processes and strengthening of chronic immune inflammation.

Keywords: frailty, oxidative changes, neuroimmunoendocrinological changes.

В современной гериатрии старческая астения (frailty) расценивается как клиническое состояние, для которого характерны следующие компоненты [1]:

— постепенное снижение у человека пожилого и старческого возраста массы тела на 5 кг или более на протяжении не менее чем 6 мес;

— наличие у человека пожилого и старческого возраста ощущения слабости, астении.

При этом в мировой практике для выявления этого компонента используются два вопроса из опросника Center for Epidemiologic Studies-Depression scale (CES-D) — «Я чувствую, что для всего, что я делаю, требуется прилагать усилия» и «Я не могу просто взять и пойти». При этом у пациента необходимо спросить, сколько раз на протяжении последней недели у него имело место такое состояние. Возможны следующие варианты ответов: 0 баллов — не испытывал подобного состояния вообще; 1 балл — испытывал подобное состояние крайне мало и в небольшой степени; 2 балла — такое состояние имело место, но относительно нечасто; 3 балла — такое состояние было часто. Для того чтобы данный компонент имел диагностическую значимость в выявлении старческой

астении, необходимо, чтобы ответы пациента соответствовали 2 или 3 баллам;

— наличие у пациента низкого уровня физической активности. Для этого могут быть применены различные опросники и шкалы, например The Physical Activity Scale for the Elderly questionnaire (PASE);

— снижение скорости передвижения. Для объективизации данного компонента диагностики старческой астении при сборе анамнеза можно использовать следующие вопросы: «Имеются ли у вас проблемы с передвижением по коридору?», «Способны ли вы подняться на несколько ступенек лестницы без отдыха?»;

— наличие у пациента пожилого и старческого возраста снижения мышечной силы и выносливости. Для объективизации данного компонента возможно применять вопрос: «Способны ли вы поднимать и переносить сумку весом более 5 кг?».

Считается, что диагноз старческая астения может быть поставлен при наличии у пациента не менее трех ее описанных компонентов. Старческая преастения имеет место при наличии одного или двух компонентов [2].

Материалы конференции

Важной проблемой современной гериатрии является поиск путей профилактики синдрома старческой астении, что возможно при четком знании механизмов его патогенеза.

В этой связи нами было проведено исследование, цель которого состояла в изучении оксидативных и иммунонейроэндокринных изменений в процессе старения и формирования синдрома старческой астении.

Материалы и методы. Сформированы три группы пациентов старческого возраста с отсутствием старческой астении ($n = 31$), со старческой преастенией ($n = 30$) и старческой астенией ($n = 32$). Средний возраст испытуемых составлял $77,6 \pm 4,2$ года. При отборе пациентов были применены описанные критерии диагностики старческой астении. У всех пациентов были взяты образцы венозной крови для изучения оксидативных и нейроиммуноэндокринных изменений.

Для изучения оксидативных изменений оценивалось содержание про- (малоновый диальдегид — МДА) и антиоксидативных факторов (сульфгидрильные SH-группы). Комплексная оценка оксидативного стресса дана по величине коэффициента SH/МДА.

Провоспалительные изменения выявлены с помощью анализа уровней наиболее значимых сигнальных молекул в отношении формирования иммуновоспалительных реакций — интерлейкинов-1, 2, 6 (IL-1, IL-2, IL-6) и фактора некроза опухоли (TNF- α).

Состояние оксидативного статуса было определено на спектрофотометре Gilford Mold 250 (США). Для оценки нейроиммуноэндокринного статуса, в том числе эндогенных опиоидов, провоспалительных цитокинов их уровень определялся ферментативным методом с использованием стандартных реактивов на биохимических автоанализаторах FP-901 «Lab system» (Франция), «Harizon» (Канада).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием специализированного пакета прикладных программ для медико-биологических исследований (Statistica 5.0).

Результаты и обсуждение. *Оксидативный статус.* Нами было выявлено, что при развитии возрастспецифичной астенизации отмечалось усиление прооксидантных процессов с одновременным ослаблением антиоксидантных, причем наиболее иллюстративно эти закономерности отражал коэффициент SH/МДА. Результаты приведены в табл. 1.

Таблица 1

Динамика оксидативных процессов на фоне развития старческой астении

Группа пациентов	Показатель оксидативного статуса		
	МДА, мкмоль/л	SH, мкмоль/л	SH/МДА
Без старческой астении	$45,7 \pm 1,4$	$267,4 \pm 6,8$	$5,9 \pm 0,4$
Старческая преастения	$56,1 \pm 1,1^*$	$231,3 \pm 6,8^*$	$4,1 \pm 0,4^*$
Старческая астения	$55,1 \pm 1,2^*$	$202,1 \pm 7,3^*$	$3,7 \pm 0,4^*$

* $p < 0,05$ для пациентов со старческой преастенией и астенией.

Нейроиммуноэндокринный провоспалительный статус. Мы также получили данные, согласно которым развитие возрастспецифичной астенизации было достоверно ассоциировано с повышением содержания цитокинов IL-1, IL-2, IL-6, а также TNF- α (табл. 2).

низации было достоверно ассоциировано с повышением содержания цитокинов IL-1, IL-2, IL-6, а также TNF- α (табл. 2).

Таблица 2

Провоспалительные нейроиммуноэндокринные процессы по мере развития возрастспецифичной астенизации

Состояние пациента	Показатель провоспалительного статуса			
	IL-1	IL-2	IL-6	TNF- α
Без старческой астении	$321,2 \pm 8,6$	$110,3 \pm 2,0$	$2,1 \pm 0,1$	$145,1 \pm 2,5$
Старческая преастения	$351,2 \pm 7,9^*$	$123,5 \pm 2,1^*$	$2,6 \pm 0,1^*$	$165,2 \pm 2,0^*$
Старческая астения	$367,3 \pm 7,7^*$	$141,1 \pm 2,4^*$	$3,5 \pm 0,1^*$	$197,1 \pm 2,0^*$

* $p < 0,05$ для пациентов разных групп.

В основе развития старческой астении и возрастспецифичной астенизации находятся три возрастзависимых состояния: синдром недостаточности питания (мальнутриция), саркопения и снижение метаболического индекса и физической активности.

Процесс старения, как правило, сопряжен со множественной патологией полости рта, снижением вкусовой чувствительности к потребляемой пище, отмечаются частые повторные госпитализации, тревожно-депрессивный синдром, деменция. Физиологическое старение ассоциировано

с синдромом «быстрого насыщения», при котором значительно снижается объем потребляемой пищи вследствие повышенной чувствительности центров насыщения продолговатого мозга. Все это, вместе взятое, приводит к снижению аппетита, снижению объема и качества принимаемой пищи и синдрому недостаточности питания. Его основные клинические проявления — снижение мышечной силы и выносливости, уменьшение объема физической активности, активности повседневной жизни, снижение массы тела [3, 4].

Процесс старения сопряжен с провоспалительной цитокинемией, оксидативным стрессом, которые совместно с мальнутрицией обуславливают формирование возраст-ассоциированной мышечной слабости или саркопении. Данное заболевание является пусковым патогенетическим фактором формирования нарушений баланса с синдромом падений; остеопении; снижается чувствительность периферических тканей к инсулину, интенсивность метаболических процессов [5].

При старении также происходит снижение интенсивности метаболических процессов и физической активности. Данное состояние является закономерным следствием синдрома мальнутриции, саркопении, а также характерных для пожилого и старческого возраста острых и хронических заболеваний, полипрагмазии. Данные процессы приводят к нарушению функционирования всех ор-

ганов и систем, в том числе снижают когнитивные способности [6].

Таким образом, синдром мальнутриции, саркопении и снижение метаболического индекса и уровня физической активности представляют собой замкнутый патогенетический круг формирования старческой астении. При минимальных внешних или внутренних воздействиях к этому кругу присоединяются другие патогенные факторы, что способно в минимальные сроки приводить к ухудшению состояния, инвалидности и смерти [7].

Формирование описанных изменений, как показано в проведенном нами исследовании, происходит при активном участии оксидантных и провоспалительных процессов, интенсивность которых увеличивается по мере формирования синдрома старческой астении.

Выводы

1. Формирование старческой астении связано с усилением прооксидантных и нейтроиммуновоспалительных процессов, их интенсивность возрастает при переходе от старения с устойчивым здоровьем к синдрому старческой преастении и достигает максимума при синдроме старческой астении.

2. Полученные результаты могут быть применены при дальнейших исследованиях в области гериатрии для поиска патогенетически обоснованных методов профилактики синдрома старческой астении.

Литература

1. *Fried L. P., Tangen C. M., Walston J., Newman A. B., Hirsch C., Gottdiener J.* Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype // *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* — 2001. — № 56 (3). — P. 146–157.
2. *Elon R. D.* Perspectives on the future of geriatric medicine // *J. Am. Med. Dir. Assoc.* — 2006. — № 7(3). — P. 197–200.
3. *Biein B.* An older person as a subject of comprehensive geriatric approach // *Rocz. Akad. Med. Białymst.* — 2005. — № 50. — P. 189–192.
4. *Duursma S. A., Overstall P. W.* Geriatric medicine in the European Union: future scenarios // *Z. Gerontol. Geriatr.* — 2003. — № 36(3). — P. 204–215.
5. *Fedarko N.* The biology of aging and frailty // *Clin. Geriatr. Med.* — 2011. — № 27 (1). — P. 27–37.
6. *Espinoza S., Walston J. D.* Frailty in older adults: insights and interventions // *Cleveland Clinic Journal of Medicine.* — 2005. — № 72 (12). — P. 1105–1112.
7. *Fisher A. L.* Just what defines frailty? // *Journal of the American Geriatrics Society.* — 2007. — № 53 (12). — P. 2229–2230.

Контактная информация: 211440, Республика Беларусь, Витебская обл., г. Новополоцк, ул. Блохина, д. 29, Полоцкий государственный университет, проф. Ильницкому А. Н.; e-mail: a-ilnitski@yandex.ru

УДК 616.12-053.9:612.766.1

ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННАЯ САРКОПЕНИЯ КАК МАРКЕР ИНВОЛЮТИВНОЙ ХРУПКОСТИ И ПРЕДИКТОР МИОКАРДИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ СТАРЕНИИ

Н. В. Медведев, Н. К. Горшунова

ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия

AGE-ASSOCIATED SARCOPENIA AS A MARKER OF AN INVOLUTIVE FRAILTY AND PREDICTOR OF MYOCARDIAL DYSFUNCTION IN AGING

N. V. Medvedev, N. K. Gorshunova

Kursk State Medical University, Kursk, Russia

© Н. В. Медведев, Н. К. Горшунова, 2013 г.

Для оценки выраженности инволютивной саркопении, ее влияния на развитие миокардиальной дисфункции при старении обследованы 84 больных гипертонической болезнью II стадии $66,9 \pm 0,7$ года и 22 практически здоровых человека аналогичного возраста. Выявлено, что структурно-функциональные изменения сердца у больных артериальной гипертонией пожилого возраста, приводящие к формированию миокардиальной дисфункции, снижению толерантности к физической нагрузке, достоверно более выражены в группе пациентов с низким индексом мышечной массы. Установлено, что легкая степень снижения индекса мышечной массы предрасполагает к развитию относительно благоприятного типа диастолической дисфункции, более выраженная саркопения способствует формированию неблагоприятного сочетанного варианта дисфункции миокарда.

Ключевые слова: старение, артериальная гипертония, саркопения, миокардиальная дисфункция.

For assessment of the involutive sarcopenia severity and its influence on the myocardial dysfunction development in aging examined 84 patients with arterial hypertension II stage $66,9 \pm 0,7$ years and 22 healthy people of similar age. It was revealed that the structural and functional changes of the heart in patients with arterial hypertension elderly, leading to the formation of myocardial dysfunction, reduced exercise tolerance was significantly greater in the group of patients with a low index of muscle mass. It was found that mild reduction of the index of muscle mass predisposes to the development of relatively favorable type of diastolic dysfunction; more severe sarcopenia contributes to the formation of the combined adverse variant of myocardial dysfunction.

Keywords: aging, hypertension, sarcopenia, myocardial dysfunction.

Сердечно-сосудистые заболевания занимают ведущее место среди причин инвалидизации и смертности людей старшего возраста. Решение стратегической задачи увеличения продолжительности жизни требует поиска маркеров прогрессирования дисфункции сердца на фоне кардиоваскулярной патологии и инволютивных изменений.

Старение человеческого организма приводит к постепенному сокращению резерва адаптационных возможностей, формированию состояния хрупкости — повышенной уязвимости к воздействию различных факторов. Одним из ее критериев выступает саркопения — возрастное атрофическое дегенеративное изменение скелетной мускулатуры, постепенная потеря мышечной массы и снижение силы мышц [1, 2], признаваемая одним из пяти основных факторов риска серьезных заболеваний и высокой смертности людей старше

65 лет [3, 4]. Средняя ежегодная потеря мышечной массы составляет около 1% у лиц старше 35–40 лет, ее значительное ускорение отмечается после 60 лет [5].

Инволютивные изменения в сердечной мышце, проявляющиеся в форме кардиосклероза, очаговой атрофии мышечных волокон, разрастания соединительной ткани в интерстиции, снижения энергетического и минерального обмена, эффективности механизма Франка—Старлинга, положительного инотропного влияния эндогенных катехоламинов приводят к развитию феномена «уязвимости сердца», в результате которого снижается сократительная способность миокарда, ограничивается функциональный резерв сердечного выброса при стрессовых воздействиях. Морфологические и функциональные изменения сердца и сосудов при старении обусловлены сочетанием миокардиального стресса вследствие увеличения

пред- или постнагрузки, активации окислительного повреждения и нейрогуморальных сдвигов, вызывающих развитие компенсаторной гипертрофии и ремоделирования миокарда, предопределяя формирование его дисфункции и в дальнейшем хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Определение интенсивности возраст-ассоциированной саркопении как патогенетического фактора развития и прогрессирования миокардиальной дисфункции при старении ранее не проводилось.

Целью исследования послужила оценка выраженности инволютивной саркопении, ее связи с развитием миокардиальной дисфункции у больных артериальной гипертензией пожилого возраста.

Материалы и методы исследования. В случайным образом сформированной рандомизированной выборке, состоящей из 84 пациентов пожилого возраста (76 женщин и 8 мужчин, средний возраст $68,3 \pm 1,8$ года), страдающих гипертонической болезнью II стадии, и 22 практически здоровых человек $67,6 \pm 2,6$ года, составивших группу сравнения, давших информированное согласие на участие в исследовании, проведено клинико-инструментальное и лабораторное обследование. Длительность АГ у больных основной группы — $8,6 \pm 1,4$ года. Из исследования исключались пациенты с вторичными формами АГ, гипертонической болезнью III стадии, сахарным диабетом, заболеваниями щитовидной железы, внутренних органов в стадии обострения, системными заболеваниями соединительной ткани, анемиями, злокачественными новообразованиями.

Для определения мышечной массы в организме использовалась биоимпедансметрия с помощью анализатора Tanita (Япония). Рассчитывался индекс мышечной массы (ИММ) — отношение мышечной массы к общему весу тела. Мышечную силу кистей (кг) определяли методом динамометрии.

Миокардиальную дисфункцию и ее типы верифицировали эхо- и доплеркардиографическими методами с применением УЗ-сканера MyLab15 (Esoate/PieMedical, Италия) в М- и В-режимах по методике Американского общества по эхокардиографии (ASE). Измеряли толщину межжелудочковой перегородки, задней стенки левого желудочка, конечный систолический (КСР) и диастолический (КДР) размеры левого желудочка (ЛЖ), рассчитывали конечный диастолический и конечный систолический (КСО) объемы ЛЖ, массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и ее индекс (ИММЛЖ).

Систолическая дисфункция ЛЖ устанавливалась по негативным изменениям показателей КСО ЛЖ, ударного объема сердца, фракции выброса ЛЖ, рассчитываемой по методу Teicholtz, по фракции укорочения передне-заднего размера ЛЖ в систо-

лу. Допплерографически проанализированы показатели, характеризующие трансмитральный диастолический поток: скорости раннего (V_E) и позднего (V_A) диастолического наполнения ЛЖ, их отношение — диастолический индекс (V_E/V_A), а также время изоволюмического расслабления, позволяющие диагностировать диастолическую дисфункцию ЛЖ.

Всеми пациентами выполнен тест 6-минутной ходьбы — функциональная проба с привычным видом нагрузки, хорошо воспроизводимая в амбулаторных условиях [6], по его результатам определен функциональный класс ХСН.

Статистический анализ полученных результатов, представленных как $M \pm m$ (среднее арифметическое и его стандартная ошибка), проведен с помощью параметрических методов описательной статистики в программе Statistica 6.0. Достоверность различий между сравниваемыми группами вычислялась по критерию Стьюдента и признавалась значимой при $p < 0,05$. Для оценки сопряженности между исследуемыми показателями рассчитывали критерий χ -квадрат.

Результаты и их обсуждение. Содержание мышечной массы у пациентов основной группы, определенное по результатам биоимпедансметрии, составило в среднем — $43,5 \pm 1,1$ кг, достоверно ниже, чем у лиц группы сравнения, — $47,8 \pm 1,5$ кг ($p < 0,05$). Показатели индекса мышечной массы (ИММ) у больных колебались от 0,43 до 0,76 у. е., в группе сравнения его среднее значение равнялось $0,6 \pm 0,1$ у. е. Уровень мышечной силы кистей практически здоровых людей значимо превышал таковой в подгруппе как с относительно нормальным — $12,3 \pm 1,4$ кг, так и с низким ИММ — $8,5 \pm 1,2$ кг, $p < 0,05$.

Для оценки влияния выраженности инволютивной саркопении на развитие миокардиальной дисфункции все больные были разделены на две подгруппы: с нормальным ИММ — менее 0,55 у. е., в которую вошли 28 человек, и 56 пациентов с высоким ИММ — более 0,55 у. е. Эхокардиографическое исследование, выполненное у пациентов выделенных групп, позволило установить структурно-функциональные различия в зависимости от выраженности саркопении, его результаты представлены в таблице.

У значительной доли лиц основной группы (93%) выявлены отклонения эхокардиографических показателей от возрастной нормы, что согласуется с результатами других исследователей [7].

Высокие значения показателей КСР ($3,25 \pm 0,1$ см) и КДР ($4,7 \pm 0,2$ см) левого желудочка больных с низким ИММ свидетельствовали о выраженных морфофункциональных изменениях их сердца. Гипертрофическая перестройка миокарда у больных с нормальным ИММ, сформировавшаяся вследствие гемодинамической перегрузки на фоне длительной артериальной гипертензии,

Эхокардиографические маркеры больных АГ пожилого возраста с различным индексом мышечной массы и лиц группы сравнения

Показатель	Группы		
	ИММ < 0,55 (n = 28)	ИММ > 0,55 (n = 56)	сравнения (n = 22)
Индекс мышечной массы, у. е.	0,42 ± 0,05	0,64 ± 0,07 $p_{1-2} < 0,05$	0,6 ± 0,1 $p_{1-3} < 0,05$
Конечный систолический размер левого желудочка, см	3,25 ± 0,1	2,85 ± 0,12 $p_{1-2} < 0,05$	2,7 ± 0,14 $p_{1-3} < 0,01$
Конечный диастолический размер левого желудочка, см	4,7 ± 0,2	4,55 ± 0,2	4,3 ± 0,1
Конечный систолический объем левого желудочка, мл	46 ± 4,2	37 ± 3,5	33 ± 4,1 $p_{1-3} < 0,05$
Конечный диастолический объем левого желудочка, мл	108 ± 5,2	93,6 ± 4,2	85,4 ± 3,4 $p_{1-3} < 0,01$
Толщина межжелудочковой перегородки, см	1,1 ± 0,04	1,2 ± 0,03	0,95 ± 0,05 $P_{2-3} < 0,01$
Толщина задней стенки левого желудочка, см	1,1 ± 0,03	1,25 ± 0,05	0,9 ± 0,03 $P_{2-3} < 0,01$
Ударный объем, мл	40,1 ± 3,4	42,2 ± 4,1	51,5 ± 2,2 $p_{1-3} < 0,05$
Фракция выброса левого желудочка, %	43,5 ± 1,8	51,4 ± 3,2	59,2 ± 3,1 $p_{1-3} < 0,001$
Фракция укорочения левого желудочка, %	33,2 ± 3,4	31 ± 2,2	36 ± 3,5
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м ²	110,3 ± 4,1	126,3 ± 4,5 $p_{1-2} < 0,05$	83,6 ± 5,1 $p_{1-3} < 0,01$
Скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка, м/с	0,56 ± 0,05	0,68 ± 0,07	0,85 ± 0,06 $p_{1-3} < 0,001$
Скорость позднего диастолического наполнения левого желудочка, м/с	0,36 ± 0,08	0,45 ± 0,04	0,6 ± 0,02 $p_{1-3} < 0,05$
Диастолический индекс, у. е.	1,75 ± 0,06	1,6 ± 0,06	1,4 ± 0,08 $p_{1-3} < 0,001$
Время изоволюмического расслабления левого желудочка, мс	118 ± 3,7	110,6 ± 2,4	97,5 ± 4,5 $p_{1-3} < 0,001$

подтверждена значительным утолщением межжелудочковой перегородки ($1,2 \pm 0,03$ см), задней стенки ЛЖ ($1,25 \pm 0,05$ см), повышенным ИММЛЖ ($p < 0,05$), что можно расценить как компенсаторную реакцию на сокращение количества функционально активных волокон и клеток миокарда.

Легкая степень снижения ИММ предрасполагала к развитию относительно благоприятного типа диастолической дисфункции, установленной у 50 лиц (89%) с ИММ > 0,55; более выраженная степень саркопении способствовала формированию неблагоприятного сочетанного варианта систолодиастолической дисфункции миокарда, найденной у 23 (82%) пожилых больных АГ с низким ИММ.

Вычисление критерия χ -квадрат между подгруппами пациентов с низкой и нормальной мышечной массой и типом инструментально верифицированной миокардиальной дисфункции, который составил 39,03 ($p < 0,001$), послужило математическим подтверждением сопряженности инволю-

тивной саркопении и формированием типа миокардиальной дисфункции на фоне артериальной гипертонии у больных пожилого возраста.

Функциональный класс ХСН ассоциирован с индексом мышечной массы, свидетельствующим о степени саркопении, что подтверждено критерием χ -квадрат = 27,6; $p < 0,001$. В подгруппе пациентов без выраженной саркопении у 42 человек установлен I ФК, а у 14 — II ФК ХСН; в подгруппе с низким ИММ — I ФК диагностирован у 5, II ФК — у 19 и III ФК — у 4 больных. Таким образом, прослежена тенденция снижения толерантности к физической нагрузке по мере уменьшения содержания мышечной массы в организме.

Выводы

1. Структурно-функциональные изменения сердца при гипертонической болезни у больных пожилого возраста, клинически проявляющиеся миокардиальной дисфункцией, снижением толерантности к физической нагрузке, более выра-

жены у пациентов с низким индексом мышечной массы.

2. Степень выраженности инволютивной саркопении предопределяет формирование и прогрессирование миокардиальной дисфункции.

3. Динамический контроль показателей индекса мышечной массы необходим для оценки прогноза хронической сердечной недостаточности у больных артериальной гипертензией пожилого возраста.

Литература

1. Ундрицов В. М., Ундрицов И. М., Серова Л. Д. Саркопения — новая медицинская нозология // Физкультура в профилактике, лечении и реабилитации. — 2009. — Т. 4. — № 31. — С. 7–16.

2. Stephen W. C., Janssen I. Sarcopenic-obesity and cardiovascular disease risk in the elderly // J. Nutr. Health Aging. — 2009. — Vol. 13. — № 5. — P. 460–466.

3. Kamimoto L. A., Easton A. N., Maurice E. et al. Surveillance for five health risks among older adults — United States, 1993–1997 // MMWR CDC Surveill Summ. — 1999. — 48(8). — P. 89–130.

4. Lin J., Lopez E. F., Yufang J. et al. Age-related cardiac muscle sarcopenia. Combining experimental and mathematical modeling to identify mechanisms // Exp. Geront. 2008. — Vol. 43. — № 4. — P. 296–306.

5. Morley J. E., Baumgartner R. N., Roubenoff R. et al. Sarcopenia // J. Lab. clin. Med. — 2001. — Vol. 137. — № 4. — P. 231–243.

6. Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т. Хроническая сердечная недостаточность. — М.: Гэотар-Медиа, 2006. — 432 с.

7. Таджибаев П. Д., Фролова Е. В., Гурина Н. А., Дегриз Я. М. Характеристика функции миокарда у пожилых людей по данным эхокардиографического популяционного исследования // Вестн. Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. — 2011. — Т. 3. — № 3. — С. 82–89.

Контактная информация: 305041, Курск, ул. К. Маркса, д. 3; e-mail: gorsh@kursknet.ru; nickolmed@rambler.ru

УДК 616.12-053.9:612.761

СКОРОСТЬ ПОХОДКИ И ДИСФУНКЦИЯ МИОКАРДА КАК ПРЕДИКТОРЫ СМЕРТНОСТИ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

П. Д. Таджикибаев¹, Е. В. Фролова¹, Я.-М. Дегриз², Б. Ваес²

¹ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

²Лёвенский католический университет, Бельгия

GAIT SPEED AND MYOCARDIAL DYSFUNCTION AS MORTALITY PREDICTORS IN THE ELDERLY

P. D. Tadzhibaev¹, E. V. Frolova¹, J.-M. Degryse², B. Vaes²

¹North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov

²Université Catholique de Louvain (UCL), Louvain-la-Neuve, Belgium

© Коллектив авторов, 2013 г.

Частота дисфункции миокарда левого желудочка у лиц пожилого и старческого возраста составляет, по данным различных исследований, 3–21% случаев. Замедление скорости походки является показателем функциональной недостаточности у пожилых, в том числе и у лиц со структурными нарушениями миокарда. Цель исследования: оценить частоту дисфункции миокарда и скорости походки как показателя уровня физического функционирования у лиц пожилого и старческого возраста и их влияние на выживаемость и смертность. Материалы и методы: случайная выборка из базы данных поликлиники № 95 Колпинского района Санкт-Петербурга в две возрастные группы: 65–74 лет — 144 человек и 75 лет и старше — 140 человек. Обследование включало антропометрию, ЭхоКГ с помощью портативного ультразвукового сканера и определение скорости походки. Результаты: установлена высокая частота дисфункции миокарда (22,8%), которая независимо от типа ухудшала выживаемость. У 45% участников исследования в возрасте 65–74 лет и у 49% в возрасте 75 лет и старше скорость походки была снижена. Выживаемость у участников исследования старшей возрастной группы со сниженной скоростью походки была достоверно хуже, чем у лиц той же возрастной группы, но с нормальной скоростью походки. Заключение: дисфункция миокарда является независимым предиктором смерти как у пожилых участников исследования, так и у лиц старческого возраста. Снижение скорости походки являлось предиктором смерти у лиц старческого возраста.

Ключевые слова: дисфункция миокарда, сердечная недостаточность, скорость походки, пожилые пациенты.

The prevalence of left ventricular dysfunction in elderly patients, according to various studies, is from 3% to 21% of cases. Low gait speed is indicator of functional impairment in the elderly, including those with myocardial dysfunction and structural abnormalities. Objective: to evaluate the frequency of myocardial dysfunction and gait speed as an indicator of the level of physical functioning in elderly patients and their impact on survival and mortality. Methods: the participants were selected randomly into two age groups, 65–74 years and 75 years and older from a database of policlinic № 95 of Kolpino district of St. Petersburg (144 and 140 pts). The methods of investigation included anthropometry, echocardiography with a portable ultrasound scanner, and gait speed assessment. Results: the prevalence of myocardial dysfunction was 22,8%. The myocardial dysfunction regardless of its type was independent predictor of mortality. In 45% of study participants aged 65 to 74 years and 49% aged 75 years and older the gait speed was less than normal, and in the older age group low gait speed significantly influenced on survival. Conclusion: myocardial dysfunction was an independent predictor of mortality in both age groups. The low gait speed was an independent predictor of mortality in the elderly patients.

Keywords: myocardial dysfunction, heart failure, elderly patients, gait speed.

Актуальность. Одним из самых частых осложнений сердечно-сосудистых заболеваний является сердечная недостаточность, которая развивается вследствие дисфункции миокарда. Распространенность сердечной недостаточности увеличивается с возрастом. Дисфункция миокарда левого желудочка встречается примерно с той же частотой, что и

сердечная недостаточность [1–3]. По данным различных исследований, распространенность систолической дисфункции левого желудочка у пациентов 65–74 лет составляет 3–6% [2], а 75 лет и старше — 7,5% [4, 5]. В результате исследования в графстве Ольмстед штата Миннесота, США, было установлено, что 6,0% обследованных имели систолическую

дисфункцию [3], у 20,8% была выявлена незначительная диастолическая дисфункция, у 6,6% — умеренная и у 0,7% тяжелая. Сердечная недостаточность не только увеличивает риск смертности, но также негативно влияет на функциональный статус и качество жизни пожилых людей [6].

Функциональный статус лиц пожилого и старческого возраста оценивается с помощью измерения скорости походки. Скорость походки является важным прогностическим показателем длительности госпитализации и смертности во время сердечно-сосудистых вмешательств. Метаанализ S. Studensky и соавт. показал, что в 9 исследованиях скорость походки ассоциировалась с выживаемостью [7]. P. Green et al. в своем исследовании показали, что замедленная походка появляется у пожилых, страдающих патологией сердечных клапанов, и она ассоциируется с зависимостью от посторонней помощи у таких лиц [8]. Пожилые люди с замедленной скоростью походки, по данным другого проспективного исследования, имели в 3 раза более высокий риск смерти, чем те, у кого скорость походки была нормальной [9]. Таким образом, замедление скорости походки является показателем функциональной недостаточности у пожилых, в том числе и у лиц со структурными нарушениями миокарда.

Цель исследования — оценить частоту дисфункции миокарда и сниженной скорости походки у лиц пожилого и старческого возраста и их влияние на выживаемость и смертность.

Материалы и методы. Участники исследования были отобраны методом простой случайной выборки из базы данных населения, территориально прикрепленного к поликлинике № 95 Колпинского р-на, в две возрастные группы: от 65 до 74 лет и от 75 лет и старше. Всего в исследовании приняли участие 284 человека — 144 в первой и 140 во второй возрастной группе.

Все пациенты дали информированное согласие, исследование было одобрено этическим комитетом СЗГМУ им. И. И. Мечникова.

Эхокардиография. Все больные были обследованы с помощью портативного цифрового ультразвукового сканера Mindray M5 с ультразвуковым датчиком 2,5–3,5 МГц. Исследования проводили в соответствии с рекомендациями Комитета по номенклатуре и стандартизации Американского общества эхокардиографии (ASE) [10]. Полученные изображения сохранялись на внешнем носителе, 30 случайно отобранных предоставлялись для экспертизы двум независимым экспертам. Больным, которые не могли быть обследованы в условиях поликлиники, эхокардиография выполнялась на дому.

Измерение фракции выброса (ФВ) проводилось в В-режиме, с использованием количественного метода Симпсона [3, 10]. Критериями систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) считали

значение ФВ ЛЖ меньше или равное 50% [3, 11].

Для суждения о наличии и степени тяжести диастолической дисфункции ЛЖ использовалась оценка общепринятых доплеровских показателей трансмитрального диастолического потока: соотношение пиковых скоростей раннего (Е) и позднего (А) диастолического наполнения (Е/А) и время замедления (ВЗ) раннего наполнения ЛЖ. На основании оценки соотношения Е/А выделялись четыре типа наполнения ЛЖ: нормальный (Е/А — 0,75–1,5), с замедленной релаксацией (Е/А < 0,75), псевдонормальный (Е/А 0,75–1,5) и рестриктивный (Е/А > 1,5), которые соответствуют незначительной, умеренной и тяжелой диастолической дисфункции [11, 12]. Псевдонормальный тип наполнения ЛЖ отличается от нормального повышением давления в левом предсердии, что вызывает увеличение его объема [10]. Объем левого предсердия измеряли двухплоскостным методом Симпсона [10], значение объема левого предсердия, нормализованное по отношению к площади поверхности тела > 28 мл/м², расценивалось как расширение левого предсердия.

Фибрилляция предсердий и клапанная патология умеренной и тяжелой степени при диагностике диастолической дисфункции не позволяют оценить трансмитральный доплеровский поток [3], поэтому таких пациентов исключали при оценке диастолической дисфункции.

С помощью М-модальной ЭхоКГ оценивали размер левого предсердия (ЛП), конечный диастолический объем левого желудочка (ИКДО) и индекс массы миокарда левого желудочка (ИММ).

Толерантность к физическим нагрузкам оценивали по стандартному протоколу теста 6-минутной ходьбы [13]. Дистанцию менее 300 м считали прогностически неблагоприятной при СН [14].

Скорость походки определяли с помощью деления расстояния длиной 3 м, которое проходил пожилой человек туда и обратно, на время в секундах (с) [9].

Методы статистической обработки материалов исследования. Основные статистические расчеты проводили с помощью программы SPSS 18.0 и MedCalc 11.2 for Windows. Обработка результатов исследования проведена методами параметрической и непараметрической статистики. При нормальном распределении величин (возраст и скорость походки) рассчитывали среднее (m) и его стандартное отклонение (СО), в других случаях рассчитывали медиану (Me) и интерквартильный размах [ИР25–ИР75]. Для оценки межгрупповых различий применялись: при сравнении двух групп — Т-тест Стьюдента и U-тест Манна–Уитни. Для анализа связи признаков применялись ранговая корреляция по Спирмену и линейная регрессия.

Для визуализации анализа выживаемости использованы кривые Каплана–Майера, достовер-

Материалы конференции

ность оценивали с помощью лог-рангового теста.

Критической границей достоверности была принята величина α , равная 0,05.

Результаты. По данным эхокардиографии распространенность дисфункции миокарда составила

22,8% ($n = 65$) (табл. 1). При этом доля лиц с систо-лодиастолической дисфункцией миокарда (СДДМ) составила 7,7% ($n = 22$). Доля участников с тяжелой изолированной диастолической дисфункцией миокарда (ИДДМ) была 15,1% ($n = 43$) (см. табл. 1).

Таблица 1

Характеристика эхокардиографических показателей у пациентов различных возрастных групп

Фракция выброса (ФВ)	Возраст и число обследованных		
	65–74 года n = 144	75 лет и старше n = 140	итого n = 284
ФВ $\leq 50\%$, n (%)	8 (5,6)	14 (10,0)	22 (7,7)
ФВ $> 50\%$ и нарушение трансмитрального кровотока, n (%):			
— легкой степени;	82 (56,9)	81 (57,9)	163 (57,4)
— тяжелой степени	21 (14,6)	22 (15,7)	43 (15,1)
ФВ $> 50\%$ и нормальный тип трансмитрального кровотока, n (%)	23 (16,0)	11 (7,9)*	34 (12,0)
Пациенты, исключенные из анализа из-за невозможности оценки, n (%)	10 (6,9)	12 (8,6)	22 (7,7)

Примечания: ФВ — фракция выброса; * — уровень значимости $p < 0,05$.

В целом у всех обследованных отмечено выра-женное снижение показателей физического функционирования. Средняя скорость походки составила $0,55 \pm 0,27$ м/с. Скорость походки у участников младшей возрастной группы была значительно выше ($0,6 \pm 0,2$ м/с), чем в старшей ($0,5 \pm 0,2$ м/с), $p < 0,001$. Однако она достоверно не различалась у участников с разными типами дисфункции миокарда или без нее.

Показатели скорости походки были скоррек-тированы по возрасту и полу и разделены на квар-тили. Если значения скорости походки попадали в два нижних квартиля, т. е. низшие 50%, то эти показатели определялись как снижение скорости походки (табл. 2).

В возрасте 65–74 лет 44,5% ($n = 61$) участников исследования имели снижение скорости походки, а в возрасте 75 лет и старше — 49,0% ($n = 72$).

Таблица 2

Ранжирование скорости походки у лиц пожилого и старческого возраста

Возраст	Пол	Скорость походки, м/с	Ранжирование
65–74 года	Женщины	0,60–1,2	Верхние 50%
		0,0–0,55	Снижение скорости
	Мужчины	0,60–1,0	Верхние 50%
		0,0–0,55	Снижение скорости
75 лет и старше	Женщины	0,46–1,2	Верхние 50%
		0,0–0,43	Снижение скорости
	Мужчины	0,60–1,2	Верхние 50%
		0,0–0,55	Снижение скорости

С помощью кривых Каплана—Майера мы оце-нили выживаемость участников исследования в зависимости от различной скорости походки (рис. 1).

Выживаемость пациентов в группе со снижени-ем скорости походки была достоверно хуже. Ана-лиз выживаемости в разных возрастных группах показал, что участники исследования в возрасте 75 лет и старше демонстрировали достоверно бо-лее низкую выживаемость, если скорость их по-ходки была снижена.

У участников от 65 до 74 лет снижение скоро-сти походки не оказывало влияния на выживае-мость (рис. 2).

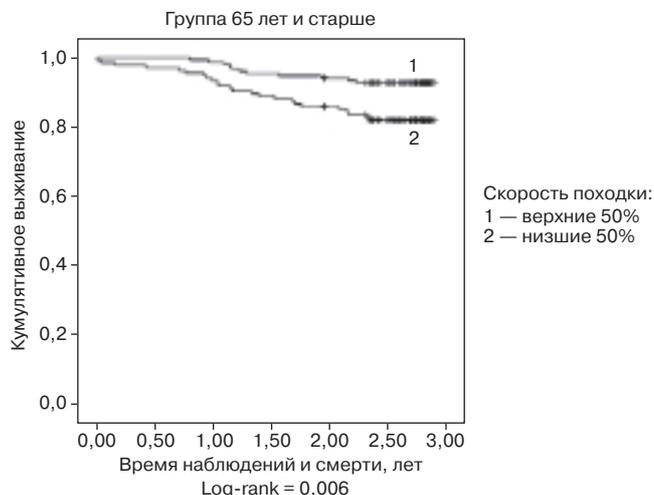


Рис. 1. Выживаемость участников исследования в зависимости от скорости походки

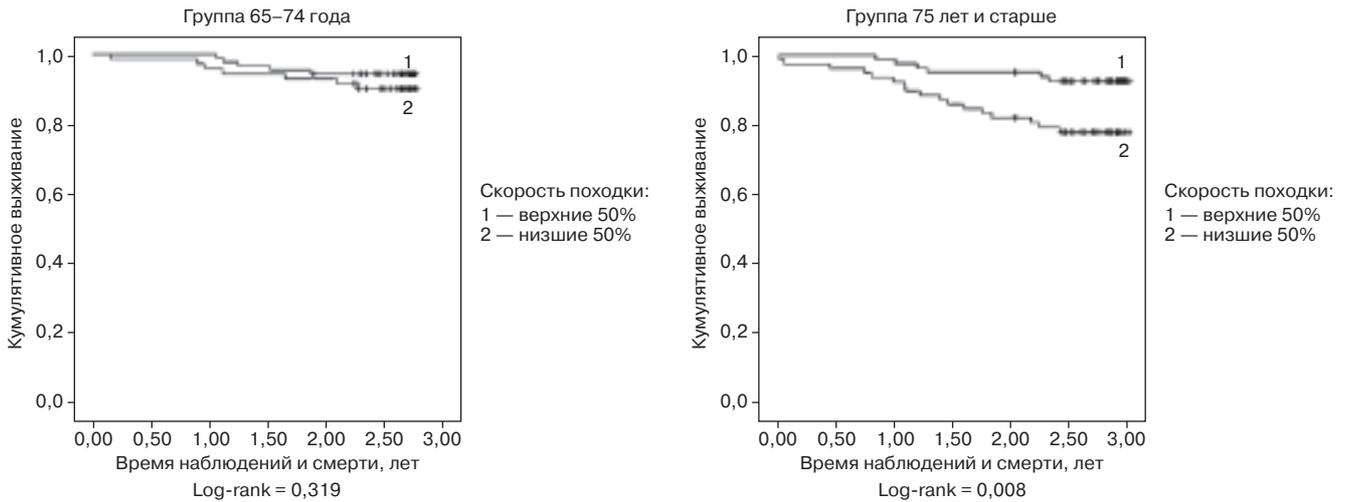


Рис. 2. Влияние скорости походки на выживаемость в двух возрастных группах

Анализ выживаемости у участников исследования в зависимости от наличия дисфункции миокарда показал ее достоверное отрицательное влияние. Так, выживаемость у лиц 65 лет и старше, имеющих как систолидиастолическую, так и тяжелую изолированную диастолическую дисфункцию, была достоверно хуже, чем у лиц той же возрастной категории, но не имеющих нарушения функции миокарда (рис. 3).

Однако в отличие от скорости походки, дисфункция миокарда снижала выживаемость в обеих возрастных группах (рис. 4).

Линейная регрессия с коррекцией по полу, возрасту, количеством сердечно-сосудистых заболеваний и площадью поверхности тела продемонстрировала, что дисфункция миокарда является предиктором смертности у лиц пожилого и старческого возраста (табл. 3). В то же время низкая скорость походки является предиктором смертности только в группе 75 лет и старше.

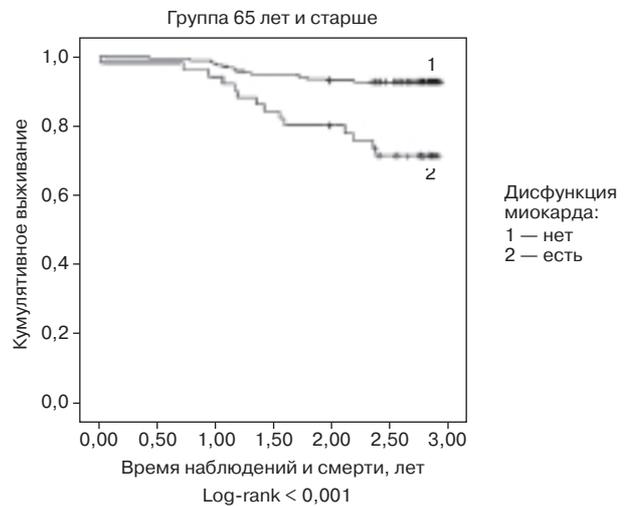


Рис. 3. Влияние дисфункции миокарда на выживаемость участников исследования

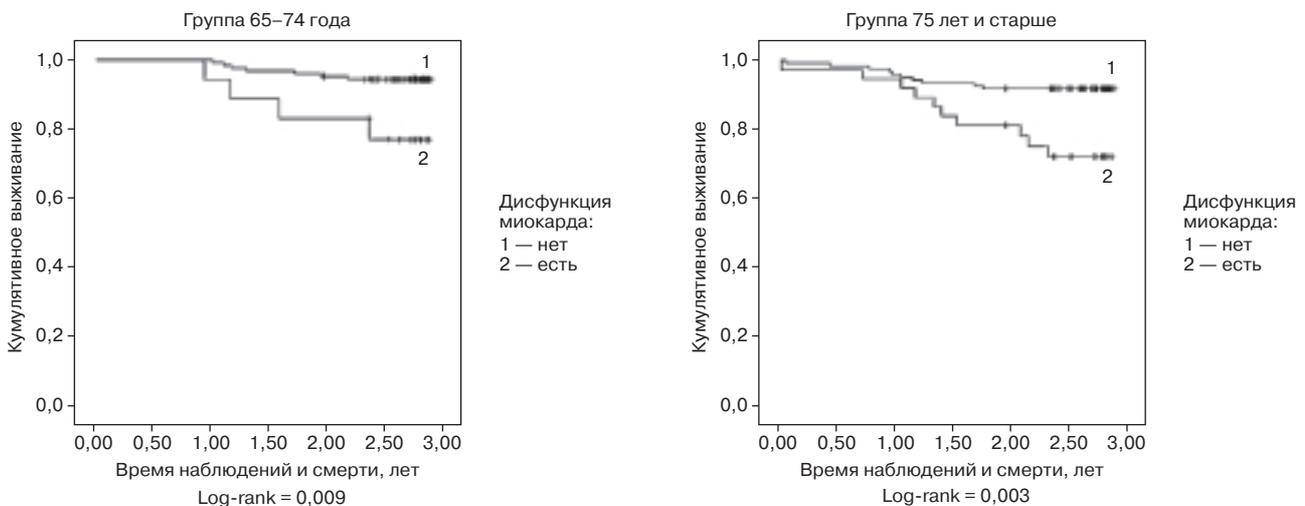


Рис. 4. Влияние дисфункции миокарда на выживаемость участников исследования в двух возрастных группах

Обсуждение результатов. Почти половина участников исследования (44,5% в возрасте 65–74 лет и 49% в возрасте 75 лет и старше) имела наруше-

ние скорости походки. По данным Oberг T. et al., показатель скорости походки, являющийся индикатором прогноза, считается нормальным, если со-

Общий риск смертности в зависимости от наличия дисфункции миокарда и нарушения скорости походки в возрастных группах

Характеристики	65–74 лет		75 лет и старше	
	ОШ (95% ДИ)	P	ОШ (95% ДИ)	P
Пол	1,4 (0,4–4,9)	0,6	2,5 (0,9–6,9)	0,08
Количество ССЗ	1,1 (0,7–1,7)	0,6	1,1 (0,8–1,5)	0,6
Дисфункции миокарда	4,8 (1,4–16,7)	0,013	2,9 (1,2–7,3)	0,021
Снижение скорости походки	1,6 (0,5–5,2)	0,5	4,3 (1,2–15,3)	0,023

Примечания: ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

ставляет от 1,8 до 1 м/с. Если скорость походки менее 0,8 м/с, то это означает снижение мобильности и развитие зависимости в течение ближайших двух лет; скорость походки ниже 0,6 м/с означает в ближайшее время наступление смерти, госпитализации, развитие тяжелой ИБС [15]. Таким образом, можно заключить, что лица пожилого и старческого возраста из неорганизованной популяции, участвовавшие в нашем исследовании, имеют неблагоприятный прогноз в отношении развития зависимости от окружающих, снижения качества жизни и потери мобильности. Это же подтвердила и оценка выживаемости у лиц с низкой скоростью походки.

Мы сравнили показатели физического функционирования: скорость походки и показатели теста 6-минутной ходьбы. Участники исследования, проходившие менее 300 м за 6 мин, имели достоверно более низкую скорость походки ($p = 0,009$) в тестах физического функционирования, чем те участники, которые проходили за 6 мин более 300 м. Корреляционный анализ показал, что существует достоверная корреляция между тестом 6-минутной ходьбы и скоростью походки ($R = 0,5$, $p < 0,01$). Возможно, следует рекомендовать для оценки степени толерантности к физической нагрузке и ФК СН у лиц пожилого и старческого возраста измерение скорости походки вместо теста 6-минутной ходьбы, если пациенты не могут его выполнить.

Несмотря на высокую ценность показателя скорости походки, до сих пор нет единого мнения о его нормальных значениях. Так, некоторые авторы предполагают использовать значение 1,0 м/с как показатель быстрой ходьбы, а скорость менее 0,6 м/с связывают с плохим прогнозом и плохой функцией [16]. Еще одно исследование [7] показало, что уровень скорости походки ниже 0,8 м/с предсказывает плохую выживаемость, а скорость более 1,0 м/с является показателем хорошего прогноза. Другие авторы предлагают использовать как показатель плохого прогноза значение ниже 0,8 м/с [17].

В нашем исследовании также была установлена высокая частота дисфункции миокарда у лиц пожилого и старческого возраста. В целом эти по-

казатели несколько выше, чем описано в зарубежных исследованиях. В нашей стране эпидемиологических исследований, посвященных изучению распространенности дисфункции миокарда у лиц пожилого возраста, не проводилось, поэтому сравнить данные не представляется возможным. Но в условиях высокой распространенности сердечно-сосудистых заболеваний и высокой смертности от них представляет особый интерес выяснение причин подобных явлений. Как показало наше исследование, наличие дисфункции миокарда снижает выживаемость как лиц пожилого, так и старческого возраста. Это требует ранней диагностики и коррекции структурно-функциональных нарушений миокарда, даже при отсутствии клинических проявлений.

Другой важной находкой является обнаруженное нами негативное влияние на выживаемость низкой скорости походки. Это говорит о том, что снижение функциональных возможностей лиц старческого возраста вносит дополнительный вклад в смертность. Это требует также полноценного обследования пожилых людей уже на амбулаторном этапе, с выполнением полного комплекса тестов на физическое функционирование. Согласно имеющимся в настоящее время данным, реабилитация с помощью физических упражнений позволяет улучшить не только качество жизни, но и выживаемость пожилых пациентов [7].

Выводы

1. У лиц пожилого и старческого возраста установлена высокая частота дисфункции миокарда (22,8%), причем доля систолодиастолической дисфункции составила 7,7% ($n = 22$), а тяжелой изолированной диастолической дисфункции — 15,1% ($n = 43$).

2. Наличие дисфункции миокарда независимо от ее типа ухудшало выживаемость лиц пожилого и старческого возраста.

3. Средняя скорость походки у участников исследования составила $0,55 \pm 0,27$ м/с, что является плохим прогностическим показателем. У 49% участников исследования в возрасте 75 лет и старше и у 45% в возрасте 65–74 лет скорость походки была сниженной.

4. Снижение скорости походки у лиц старческого возраста ухудшало выживаемость.
5. Дисфункция миокарда являлась независимым предиктором смерти как у пожилых участников исследования, так и у лиц старческого возраста. Сниженная скорость походки была независимым предиктором смерти у лиц в возрасте 75 лет и старше.

Литература

1. *Davies M., Hobbs F., Davis R.* et al. Prevalence of left-ventricular systolic dysfunction and heart failure in the Echocardiographic Heart of England Screening study: a population based study // *Lancet*. — 2001. — Vol. 358. — P. 439–444.
2. *McDonagh T. A., Morrison C. E., Lawrence A.* et al. Symptomatic and asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in an urban population // *Lancet*. — 1997. — Vol. 350. — № 9081. — P. 829–833.
3. *Redfield M. M., Jacobsen S. J., John C.* et al. Burden of Systolic and Diastolic Ventricular Dysfunction in the Community: Appreciating the Scope of the Heart Failure Epidemic // *JAMA*. — 2003. — Vol. 289. — № 2. — P. 194–202.
4. *Morgan S., Smith H., Simpson I.* et al. Prevalence and clinical characteristics of left ventricular dysfunction among elderly patients in general practice setting: cross sectional survey // *BMJ*. — 1999. — Vol. 318. — P. 368–372.
5. *Wang T. J., Levy D., Benjamin E. J.* et al. The Epidemiology of «Asymptomatic» Left Ventricular Systolic Dysfunction: Implications for Screening. // *Ann. Intern. Med.* — 2003. — Vol. 138. — № 11. — P. 907–916.
6. *Mosterd A., Hoes A. W., de Bruyne M. C.* et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population: the Rotterdam study // *Eur. Heart J.* — 1999. — Vol. 20. — P. 447–455.
7. *Studenski S., Perera S., Patel K.* et al. Gait speed and survival in older adults // *JAMA*. — 2011. — Vol. 305. — № 1. — P. 50–58.
8. *Green P., Woglom A. E., Genereux P.* et al. Gait Speed and Dependence in Activities of Daily Living in Older Adults With Severe Aortic Stenosis // *Clin. Cardiol.* — 2012. — Vol. 35. — P. 307–314.
9. *Dumurgier J., Elbaz A., Ducimetière P.* et al. Slow walking speed and cardiovascular death in well functioning older adults: prospective cohort study // *BMJ*. — 2009. — Vol. 339. — № 4460. — P. 10.
10. *Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology* // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* — 2005. — Vol. 18. — № 12. — P. 1440–1463.
11. *Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) // Сердечная недостаточность.* — 2010. — Т. 11. — № 1. — С. 1–58.
12. *Khouri S. J., Maly G. T., Suh D. D., Walsh T. E.* A practical approach to the echocardiographic evaluation of diastolic function // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* — 2004. — Vol. 17. — P. 290–297.
13. *Crapo R. O., Casaburi R., Coates A. L.* et al. ATS Statement: Guidelines for the six-minute walk test // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2002. — Vol. 166. — P. 1111–1117.
14. *Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group.* Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease // *Lancet*. — 1997. — Т. 349. — P. 375–380.
15. *Oberg T., Karsznia A., Oberg K.* Basic gait parameters: reference data for normal subjects, 10–79 years of age // *J. Rehabil. Res. Dev.* — 1993. — Vol. 30. — № 1. — P. 210–223.
16. *Cesari M., Kritchevsky S. B., Penninx B. W.* et al. Prognostic value of usual gait speed in well-functioning older people // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 2005. — Vol. 53. — № 10. — P. 1675–1680.
17. *Abellan van Kan G., Rolland Y., Andrieu S.* et al. Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in community-dwelling older people // *J. Nutr. Health Aging.* — 2009. — Vol. 13. — № 10. — P. 881–889.

Контактная информация:

Фролова Елена Владимировна — д. м. н., профессор кафедры семейной медицины ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия; e-mail: efrolovamd@yandex.ru
Таджибаев Пулодджон Джахонгирович — аспирант ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия; e-mail: pulod82@gmail.com

УДК 616.31-053.9:311.212

СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ В ГЕРИАТРИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ОПРОСНИКОВ: СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА

Г. Т. Арьева

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

STOMATOLOGIC TESTING IN GERIATRICS WITH USE OF SPECIALIZED QUESTIONNAIRES: CONDITION OF A QUESTION

G. T. Arieva

North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

© Г. Т. Арьева, 2013 г.

Представлен краткий обзор основных существующих методов стоматологического тестирования с использованием специализированных опросников. Сделано заключение, что колоссальный международный опыт по оценке стоматологического здоровья и определению качества жизни пациентов пожилого и старческого возраста должен быть адаптирован к отечественной модели и может найти широкое применение в геронтостоматологической практике.

Ключевые слова: геронтостоматология, тестирование, специализированные опросники.

The short review of existing main methods of stomatologic testing with use of specialized questionnaires is submitted. The conclusion becomes that available enormous international experiment by an assessment of stomatologic health and determination of quality of life of patients of specifically advanced and senile age has to be adapted under domestic model and find broad application in gerontostomatology practice.

Keywords: gerontostomatology, testing, specialized questionnaires.

Введение. Стоматологическое тестирование с использованием опросников — это метод измерения и оценки индивидуальных восприятий пациентом уровня стоматологического здоровья с помощью специальных методик. Предметом тестирования является индивидуальное восприятие пациентом состояния здоровья его зубочелюстной системы и отношение пациента к имеющимся у него проблемам зубочелюстной области. Основой стоматологического тестирования является тест — стандартизированная система испытаний, позволяющая обнаружить и измерить качественные и количественные индивидуально психологически воспринимаемые различия по состоянию здоровья зубочелюстной системы.

Обычно для определения качества жизни используют анкеты (опросники). Интервьюирование базируется на субъективной информации (жалобы пациента) и на ее сочетании с объективными данными (результаты осмотра, данные клинических исследований). Известно, что психологическая диагностика — это наука о способах выявления и измерения индивидуально-психологических и индивидуально-психофизиологических особенностей человека. Таким образом, психодиагности-

ка является экспериментально-психологическим разделом дифференциальной психологии. Тестология — это наука о разработке, конструировании тестов. Использование тестов является неотъемлемой частью научно-исследовательских работ и клинично-диагностической составляющей современной медицины [1].

Экстраполируя данное положение на стоматологическую дисциплину, можно говорить о том, что стоматологическое тестирование с использованием опросников является инструментом выявления и измерения индивидуально-психологических и индивидуально-психофизиологических особенностей человека в аспекте субъективной оценки собственного стоматологического здоровья. Однако до настоящего времени в отечественной стоматологической практике специализированные опросники для пациентов старших возрастных групп практически не используются.

Оценка стоматологического здоровья. Критерий определения качества жизни широко используется в зарубежной стоматологии, включая гериатрическую стоматологическую практику.

В отечественной стоматологии разработано большое количество клинических стоматологиче-

ских показателей и индексов (РМА, ОНI-s, СРI, РI и др.). Однако данные критерии оценивают лишь клиническую стоматологическую составляющую. Такая оценка не позволяет оценивать влияние стоматологического заболевания на повседневную жизнь человека и не дает информации о влиянии стоматогенных патологических процессов на общее функциональное и психосоциальное благополучие пациента, особенно если пациент — пожилой человек.

Качество жизни — это показатель восприятия субъектом своего состояния в конкретных условиях, позволяющий объективно оценивать субъективное мнение индивидуума о своем состоянии. Качество жизни в стоматологии — оценка не только физических, но и социальных, психологических составляющих здоровья.

Концептуальная структура измерения статуса стоматологического здоровья была описана D. Locker (1988) [2]. Она базируется на классификации нарушений, недееспособности, инвалидности. За последние годы в мире разработано более десяти основных индексов, позволяющих оценить влияние стоматологического здоровья на качество жизни. Наиболее применяемыми и информативными индексами в стоматологии считаются:

1) профиль влияния стоматологического здоровья — Oral Health Impact Profile (OHIP) «Степень важности стоматологического здоровья» [3]. Опросник содержит 49 вопросов (или 14 — в укороченном варианте), разделенных на 7 субшкал в зависимости от изучаемого параметра: функциональные ограничения, болевые ощущения, психологический дискомфорт, невозможность находиться в обществе и др. Пример вопроса: «Возникали ли у вас проблемы с пережевыванием пищи из-за состояния полости рта/зубов/протезов?» Имеется 5 вариантов ответа от «Очень часто» до «Никогда». В Российской Федерации в последние годы преимущественно используется валидизированная русскоязычная версия индекса OHIP-14 [4–6];

2) влияние стоматологического статуса на повседневную жизнь — Dental Impact on Daily Living (DIDL) «Влияние стоматологического здоровья на повседневную жизнь» [7]. Опросник включает 36 вопросов по следующим разделам: дискомфорт, внешняя эстетика, болевые ощущения, социальная активность, функция жевания. Пример вопроса: «Насколько в целом вы удовлетворены состоянием своих зубов последние 3 месяца?» Варианты ответов различные, в зависимости от типа вопроса;

3) взаимосвязь стоматологического здоровья и качества жизни — Oral Health-Related Quality of Life (OHQoL) — «Стоматологическое качество жизни для детской практики» [8]. Опросник был разработан во время международного исследования и валидизирован одновременно в США, Великобритании, Испании, Португалии, Китае, Франции

и Голландии. Опросник состоит из 54 вопросов, ответы разделены на 5 шкал. Опросник может применяться для детей в возрасте 10–14 лет. Эти методы оценки стоматологического качества жизни применяются для определения эффективности и результативности медицинского вмешательства; оценки качества медицинской помощи; оценки медико-санитарных потребностей населения; для улучшения клинических решений и понимания причин и последствий различных заболеваний [9].

По мнению D. Locker [2], использование этих инструментов для измерения стоматологического качества жизни важно и по политическим причинам (распределение ресурсов), а также теоретическим и практическим причинам (для научных исследований, общественного здоровья и клинической практики);

4) и только один гериатрический индекс стоматологического здоровья — Geriatric Oral Health Assessment Index (GOHAI) — «Общий гериатрический индекс здоровья полости рта» [Atchison K. A., Dolan T. A., 1990]. Опросник содержит 12 вопросов по следующим разделам: функция жевания, функция речи, социальное поведение, внешняя эстетика, болевые ощущения, дискомфорт, уверенность в себе.

Пример вопроса: «Как часто вы ограничивали себя в каких-либо продуктах из-за проблем с зубами или протезами?» Имеется 6 вариантов ответа от «Всегда» до «Никогда». Принцип использования опросника заключается в построении шкал, определяющих выраженность различных функциональных стоматологических нарушений. Опросник содержит двенадцать конкретных вопросов, на которые представлены ответы на выбор в пяти различных вариантах. Полученная (по ответам) сумма баллов является суммарной характеристикой и выражается в числах от 0 до 60.

По мнению В. В. Кан и соавт. [11], опросник GOHAI отражает в первую очередь влияние функциональных нарушений и боли на качество жизни пациентов старших возрастных групп.

Необходимо подчеркнуть, что каждый из перечисленных индексов адаптируется под конкретную страну. Данные индексы являются объективными оценками, отражающими стоматологическое здоровье и его влияние на качество жизни. Каждый из этих индексов предназначен для измерения частоты, степени влияния стоматологических проблем на функциональное и социально-психологическое благополучие, а также для экспертной оценки в нуждаемости и эффективности стоматологической помощи.

Оценка качества жизни — новое и перспективное направление гериатрии, которое дает возможность точнее оценить нарушения в состоянии здоровья пожилого пациента, яснее представить суть клинической проблемы, определить наиболее ра-

циональный метод лечения, а также оценить ожидаемые результаты. Определение качества жизни особенно важно при хронических стоматологических заболеваниях в сочетании с мультиморбидными состояниями, что является характерным для людей старшей возрастной группы, для которых не существует и не может существовать стандартного метода лечения.

Заключение. Задача отечественной стоматологии заключается в том, чтобы колоссальный международный опыт по оценке стоматологического здоровья и определению качества жизни пациентов пожилого и старческого возраста был адаптирован к отечественной (русской) модели и внедрен в повседневную геронтостоматологическую практику.

Литература

1. Коновалова М. Д. Экспериментальная психология: конспект лекций. — М.: Высшее образование, 2009. — 180 с.
2. Locker D. Measuring oral health: a conceptual framework // Community Dent. Health. — 1988.— № 5. — P. 3–18.
3. Slade G. D., Spencer A. J. Development and evaluation of the oral health impact profile // Community Dent. Health. — 1994. — № 11. — P 3–11.
4. Барер Г. М., Гуревич К. Г., Смирнягина В. В., Фабрикант Е. Г. Валидация русскоязычной версии опросника ОНП у пациентов с диагнозом хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести // Стоматология. — 2007. — № 5. — С. 27–30.
5. Кирсанова С. В., Базикян Э. А., Гуревич К. Г., Фабрикант Е. Г. Клинико-социальная характеристика пациентов с частичным отсутствием зубов и внедрение критериев качества жизни для оценки эффективности // Институт стоматологии. — 2007. — № 4. — С. 24.
6. Тарасова Ю. Г. Значимость социальных факторов в определении качества жизни у больных с хроническим генерализованным пародонтитом // Институт стоматологии. — 2011. — № 2. — С. 23.
7. Leao A. T., Sheilam A. The development of a socio-dental measure of dental impacts on daily living // Community Dent. Health. — 1996. — № 13. — P. 22–26.
8. Jokovic A., Locker D., Stephens M., Kenny D., Tompson B., Guyatt G. Validity and reliability of a questionnaire for measuring child oral-health-related quality of life // Dent. Res. — 2002. — № 81. — P. 459–463.
9. Ware J. E., Brook R. H., Davies A. R., Lohr K. N. Choosing measures of health status for individuals in general populations // Am. J. of Public Health. — 1981. — № 71. — P. 620–625.
10. Atchison K. A., Dolan T. A. Development of the Geriatric Oral Health Assessment Index // J. Dent. Educ. — 1990. — № 54. — P. 680–687.
11. Кан В. В., Лазаренко А. В., Капитонов В. Ф. Методы оценки качества жизни у пациентов стоматологического профиля. Современные исследования социальных проблем (электронный научный журнал). — 2012. — №10 (18). — <http://sisp.nkras.ru/e-ru/issues/2012/10/kan.pdf>. — Последнее посещение сайта 01.09.2013 г.

Контактная информация:

Арьева Галина Тарасовна — доцент кафедры геронтологии и гериатрии ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России

Адрес для контактов: ariev_al@mail.ru

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ В ЖУРНАЛ «РОССИЙСКИЙ СЕМЕЙНЫЙ ВРАЧ»

Уважаемые авторы!

Представляемые для публикации статьи должны соответствовать тематике журнала и вносить вклад в развитие общей врачебной практики в России.

Рукопись представляют в редакцию на электронных носителях. Статью также можно прислать только в электронном виде на адрес редакции: fammedmaro@yandex.ru.

В электронном варианте статья должна быть выполнена в редакторе Microsoft Word 97, 2000, Me или XP, набрана шрифтом Times New Roman кегль 12 через 1 или 1,5 интервала с полями. Статья на бумажном носителе прилагается в одном экземпляре.

Объем обзора литературы или лекции не должен превышать 10 стр., проблемной статьи — 5–6 стр., оригинального научного исследования — 4 стр., случая из практики — 2–3 стр., рецензий, хроники — 2 стр. Количество страниц указано с учетом списка использованной литературы.

Рукопись должна иметь следующие разделы на русском и английском языках: название прописными буквами, инициалы и фамилии авторов, какое учреждение они представляют; реферат (не более 200 слов), отражающий основные положения статьи. Далее следует основной текст рукописи. В конце статьи указывается официальный адрес для контакта, который будет опубликован в журнале, а также фактическая контактная информация автора, ответственного за публикацию, с которым редакция будет разрешать вопросы, возникшие при работе с текстом.

Основной текст оригинальных научных исследований должен включать разделы, расположенные в следующем порядке: 1) введение или актуальность; 2) материалы и методы исследования; 3) результаты и их обсуждение; 4) выводы или заключение; 5) библиографический список.

В оригинальных научных исследованиях рекомендуется приводить таблицы, рисунки и схемы только при обоснованной необходимости. При приведении результатов исследования необходимо указывать статистическую достоверность (цифровое значение p) или доверительный интервал (95% ДИ).

Таблицы. Каждая таблица должна иметь номер, название и ссылку в тексте. Таблицы выполняют в редакторе Word с помощью команды «Таблицы».

Рисунки. Рисунки должны иметь подрисуночные подписи без сокращений и быть выполнены в дискетном и бумажном вариантах. Предпочтение отдается рисункам, выполненным в форматах с расширениями eps, wmf, tiff (разрешение 300 dpi).

Схемы. Их выполняют в редакторе Word с помощью команды «Рисование» и снабжают подписью под схемой.

Количество таблиц, рисунков, схем должно быть не более 2.

Библиографический список. Библиографические описания источников располагают в порядке упоминания их в тексте статьи и нумеруют арабскими цифрами. В лекции можно давать список рекомендуемой литературы, и тогда в тексте ссылаться на источники не обязательно. Ссылки на цитируемые работы в тексте дают в виде порядковых номеров, заключенных в квадратные скобки.

Примеры оформления списка литературы:

Ананьев В. А. Введение в психологию здоровья. — СПб.: СПбМАПО, 1998. — 146 с.

Остапенко В. А. К патогенезу синдрома эндогенной интоксикации // Эндогенные интоксикации: Тезисы международного симпозиума 14–16 июня 1994 г. — СПб., 1994. — С. 43.

Актуальные вопросы диагностики и лечения остеопороза: Методическое пособие для врачей / Под ред. В. И. Мазурова, Е. Г. Зоткина. — СПб.: СПбМАПО, 1998. — 17 с.

Александров А. А., Розанов В. Б. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний с детства: подходы, успехи, трудности // Кардиология. — 1995. — № 7. — С. 4–8.

Икоева Г. А. Ранняя диагностика и варианты течения гидроцефалии у детей (клинико-сонографическое исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 1999. — С. 20.

Саччи И., Савельева И. С. Вопросы планирования семьи — неотъемлемый компонент улучшения репродуктивного здоровья женщин. Интегрированный подход проекта «Мать и дитя». — http://www.consilium-medicum.com/media/gynecology/03_04/136.shtml. — Последний визит на сайт 29.12.03.

Rose G. The strategy of preventive medicine. — New York: Oxford University press, 1999. — 138 p.

Heeschen C., Hamm C. W. Difficulties with oral platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists // Lancet. — 2000. — Vol. 355. — № 9201. — P. 330–331.

Все термины, употребляемые в статье, должны строго соответствовать действующим номенклатурам (анатомической, гистологической и др.), названия лекарственных средств — Государственной фармакопее, единицы физических величин — системе единиц (СИ).

Редакция организует рецензирование, научное и литературное редактирование рукописей статей.

ВНИМАНИЮ ЗАКАЗЧИКОВ РЕКЛАМЫ!

Журнал помещает на коммерческой основе информационные и рекламные материалы отечественных и зарубежных фирм.

Стоимость размещения рекламы в одном номере:

Рекламный модуль, черно-белый, размером 6×9 (1/8 полосы)	— 20 у. е.
Рекламный модуль, черно-белый, размером 6×18 (1/4 полосы)	— 30 у. е.
Рекламный модуль, черно-белый, размером 12×18 (1/2 полосы)	— 40 у. е.
Рекламный модуль, черно-белый, размером 24×18 (одна полоса)	— 70 у. е.

Рекламный модуль на обложке, цветной:

2-я, 3-я стороны 6×9 (1/8 полосы)	— 70 у. е.,
6×18 (1/4 полосы)	— 140 у. е.,
12×18 (1/2 полосы)	— 280 у. е.,
24×18 (одна полоса)	— 560 у. е.,
4-я сторона 6×9 (1/8 полосы)	— 80 у. е.,
6×18 (1/4 полосы)	— 160 у. е.,
12×18 (1/2 полосы)	— 320 у. е.,
24×18 (одна полоса)	— 640 у. е.

При размещении рекламы в двух номерах предоставляются скидки 10%, в трех номерах — 15%, в четырех номерах — 20%.

**По вопросам размещения рекламы обращаться по телефонам:
8 (812) 598-93-20, 598-52-22 (ответственный секретарь И. Е. Моисеева).**

«Российский семейный врач»

Свидетельство о регистрации № 017794 от 22.06.98

Подписной индекс по каталогу «Роспечать» 29950

По вопросам приобретения журнала обращаться по тел. (812) 598-52-22

Редактор В. П. Медведев

Санкт-Петербург, издательство Северо-Западного государственного медицинского университета имени И. И. Мечникова.

Подписано в печать 11.10.2013 г. Формат 60×90 1/8. Бумага офсетная. Гарнитура Journal. Печать офсетная.

Усл. печ. л. . Тираж 1000 экз. Заказ № . Цена договорная.

193015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41.

Отпечатано в типографии



Реклама

Подгузники-трусы ТЕНА *Пантс* Комфорт и свобода движения, как при использовании обычного белья



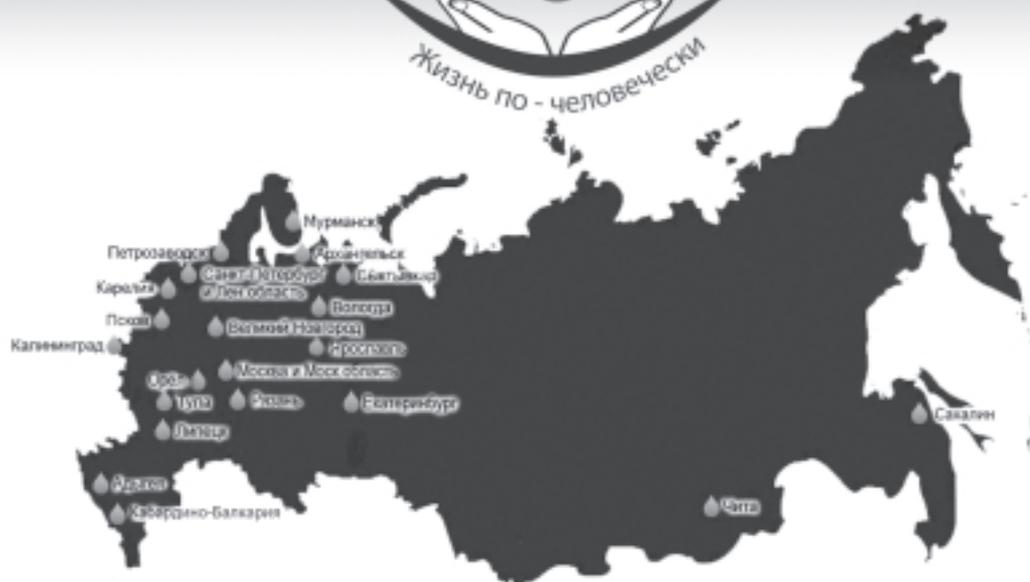
www.TENA.ru



ТЕНА *Пантс*
Нормал

ТЕНА *Пантс*
Плюс

* Международный форум «Старшее поколение – 2013» состоялся 27-30 марта 2013 г. в г. Санкт-Петербурге. Его цель – привлечь внимание общественности к актуальным вопросам помощи людям, достигшим пожилого возраста. Компания ООО «ЭсСиЭй Хайджин Продакт Раша», представившая продукцию торговой марки ТЕНА, стала призером конкурса «Лучший производитель товаров и услуг для пожилых людей», проведенного в рамках данного форума.



Медицинская техника
Одноразовые пеленки
Подгузники для взрослых
Подгузники для детей
Урологические прокладки
Противопролежневые матрасы
Средства для уборки
Массаж и гимнастика
(гимнастические мячи, массажеры,
масло для массажа)
Уход за телом
(косметика Тера, масла
и крема других фирм)
Средства поддержки
(ходунки, трости, костыли,
кресла-коляски,
кресла-стулья с санитарным
оснащением)

интернет-магазин
www.amk-russia.ru

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ и Ленинградская область
пр.Новоизмайловский д.22 к.2
ул. Академика Байкова, д.25 к.1
(поликлиника 112, 1-й этаж)
ул. Балтийская, д.12 к.2
Косая линия, д.5
(МСЧ №3, 1 этаж, вход с торца здания)
пр. Энергетиков, д.19
(БЦ "Стройхаус" 1-й этаж оф.111)
пр. Удельный, д.35
Сестрорецк, ул. Борисова, д.9
(больница №40)
МОСКВА (Московская область)
ул. Южнопортовая, д.21, стр.20
НОВОМОСКОВСК
ул. Мира, д.14
АРХАНГЕЛЬСК
ул. Северодвинская, д.63, оф.1
СЕВЕРОДВИНСК (Архангельская область)
ул. Южная, д.134, оф.14
ЛИПЕЦК (Липецкая область)
Бульвар Есенина, д.5
(ортопедический салон "Здоровье")

телефон
(812) 655-04-55