

**Научное медицинское
общество геронтологов
и гериатров**

Том 13, № 1, 2004

**Научно-практический журнал
Основан в декабре 1990 г.**

Выходит 4 раза в год

**ПРОБЛЕМЫ
СТАРЕНИЯ
И
ДОЛГО
ЛЕТИЯ**

Киев

СОДЕРЖАНИЕ

Биология старения

<u>Полюхов А. М.</u> , Холин В. А., Бачинская Н. Ю., Полетаева К. Н. Возрастные изменения структуры личности	3
Утко Н. А. Влияние ауринтрикарбоновой кислоты на активность каталазы и глутатионредуктазы в печени и миокарде крыс разного возраста	12
Ваградян А. Г., Галоян А. А., Агаджанов М. И., Симонян М. А., Зильфян А. В. Пролин богатый пептид как нейропротектор при остром алюминиевом нейротоксикозе (модель болезни Алтыгеймера)	19
Мальшиева С. П., Благодарова Е. В., Квитницкая-Рыжова Т. Ю. Структурные и ультраструктурные особенности тимуса при старении	28

Гериатрия

Коркушко О. В., Лшиневская В. Ю., Бодрецкая Л. А. Диастолическая функция левого желудочка и ремоделирование левого предсердия у пожилых больных ишемической болезнью сердца с пароксизмальной формой мерцательной аритмии	38
---	----

Петров А. В. Эффективность и безопасность различных видов базисной терапии больных ревматоидным артритом старших возрастных групп	47
---	----

Карнаух Н. Г., Мартынец П. А., Беднарик О. Н., Кривошей Л. А. Роль возраста и стажа в развитии облитерирующего эндарттерита у рабочих горнорудной и угольной промышленности	56
---	----

Социальная геронтология и герогигиена

Войтенко В. П., Ахаладзе М. Г., Колодченко В. П., Кошелев Н. М. Медико-демографічний атлас України	63
--	----

Давиденко Н. В. Особливості харчування в похилому віці	81
--	----

Обзоры

<i>Монастирський В. А.</i> Коагуляційно-гипотрофічна теорія фізіологічного старіння як складова коагуляційно-регенераційної теорії вікового розвитку організму	89
--	----

Хроника

Витяг з указу Президента України про присудження Державних премій України в галузі науки і техніки 2003 року	107
Академику АМН України О. В. Коркушко — 75 лет	108
Нові книги	111

Зав. редакцией В. В. Панюков

04114, Киев-114, ул. Вышгородская, 67,
Институт геронтологии АМН Украины
Тел.: (044) 431 0568, факс: (044) 432 9956
E-mail: admin@geront.kiev.ua

Сдано в набор 10.02.2004. Подп. в печ. 25.02.2004. Формат 70 × 100/16.
Офсетная печать. Печ. л. 6,94. Уч.-изд. 9,43. Зак. 9/1.
ООО "Велес", 03057 Киев, ул. Э. Потье, 14

БИОЛОГИЯ СТАРЕНИЯ

“Пробл. старения и долголетия”, 2004, 13, № 1. – С. 3–11

УДК 615.851.13:612.67

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СТРУКТУРЫ ЛИЧНОСТИ

**А. М. Полюхов, В. А. Холин, Н. Ю. Бачинская,
К. Н. Полетаева**

Институт геронтологии АМН Украины, 04114 Киев

Обследованы 440 жителей Киева (210 мужчин и 230 женщин) трех возрастных групп: 20–39, 60–69 и 70–79 лет. Для оценки их психологических свойств использовали 16-факторный личностный опросник Кэттелла (форма В). Установлено, что с возрастом достоверно изменяются 9 факторов теста: коммуникабельность (*A*), сообразительность (*B*), доминирование (*E*), беззаботность (*F*), совестливость (*G*), подозрительность (*L*), деловитость (*M*), вид индивидуальности (*N*), самоконтроль (*Q₃*). Наибольшие половые различия (по числу достоверно изменяющихся факторов теста) наблюдались в группе 20–39 лет: по 6 факторам — *A*, *G*, чуткости характера (*J*), *N*, тревожности (*O*) и внутренней напряженности (*Q₄*); в возрасте 60–69 лет — по 4 факторам — *J*, *L*, открытости к изменениям (*Q₁*) и *Q₃*; в возрасте 70–79 лет — по 5 факторам — *E*, социальной предприимчивости (*H*), *L* и *O*. Возможные предикторы структуры личности выявлены по 3 факторам — *B*, деловитости (*M*) и *Q₃*, которые в определенной мере позволяют прогнозировать продолжительность жизни мужчин старше 60 лет. Полученные результаты свидетельствуют, что процесс трансформации личности продолжается на протяжении всего жизненного цикла человека.

Специалисты в области возрастной психологии признают важность исследований особенностей изменений личности при старении. Обусловлено это не только интересом к проблеме теории возрастного развития личности, но и собственно геронтологическим аспектом [11]. Суть его в том, влияет ли процесс старения на личность, или личность может каким-то образом влиять на процесс старения? Достаточно полный и убедительный ответ

на данный вопрос позволит понять сложное взаимодействие процесса старения и личности, а также поможет найти возможные практические решения по управлению процессом старения человека. В этой связи следует отметить, что в ряде работ показано, что индивидуумы с низким уровнем нейротизма и высокими значениями показателей доброжелательности живут дольше и характеризуются лучшим состоянием здоровья [6]. Психологические исследования также позволяют определять предикторы возрастзависимой патологии.

Существуют две основные точки зрения на развитие личности. Первая предполагает, что взрослая личность является относительно стабильной. Например, *R. R. McCrae* и *P. T. Costa* [9], не выявили значительных изменений в структуре личности после 25–30-летнего возраста. Авторы полагают, что, подобно физиологическому, личностный рост достигает оптимального уровня зрелости и стабилизируется к 30-ти годам. Согласно второй точке зрения, личность характеризуется пластичностью, или изменяемостью. Так, *P. B. Caspi* [3] и *A. Baltes* [2] утверждают, что, несмотря на высокий уровень постоянства свойств личности, они все же могут изменяться на протяжении всей жизни индивида.

Итак, меняется ли личность при старении? Если рассматривать взаимосвязь личности и процесса старения, используя формальную логику, то, поскольку функционирование организма изменяется с течением времени, а он, в свою очередь, меняется под влиянием взаимоотношений с социальным окружением, в таком случае личность, под которой принято понимать комплекс психологических и поведенческих характеристик человека, также может изменяться с возрастом. Другими словами, поскольку личность человека формируется и развивается под воздействием биологических, социальных и средовых воздействий, то можно ожидать, что в процессе возрастного развития часть факторов структуры личности будет жестко попадать под пресс возрастных изменений, обусловленных биологически, другая часть будет следствием социальных воздействий, а третья часть не обнаружит ни тех, ни других. Все это отразится на структуре личности, особенностях ее функционирования и стабильности. Несмотря на кажущуюся очевидность таких рассуждений, возрастные особенности личности всегда были объектом дискуссий.

Наиболее общим концептуальным подходом в исследованиях возрастных изменений личности является структурная модель. Фактор-аналитические схемы (такие, как кэттеловская) позволяют описывать личностные особенности на данном отрезке времени и обеспечивают точку отсчета, с которой можно сравнивать выявленные различия в структуре личности и теоретических построениях. Большинство работ с использованием этой методики выполнено при исследовании больных с различной патологией для выяснения ее влияния на личность пациента.

Целью настоящего исследования была оценка влияния процесса старения на стабильность структуры личности практически здоровых людей.

Обследуемые и методы. Обследованы 440 жителей Киева (210 мужчин и 230 женщин) без выраженной патологии каких-либо функциональных систем в 3 возрастных группах: 20–39, 60–69 и 70–79 лет.

Для оценки психологических свойств личности использовали 16-факторный личностный тест Кэттелла (форма *B*), адаптированный сотрудниками Ленинградского психоневрологического института им. В. М. Бехтерева. Данная методика выявляет широкий спектр важных особенностей личности по формальному принципу, причем без вмешательства исследователя [5]. Используемый тест позволяет достаточно полно охарактеризовать личностную структуру испытуемого [3, 4]. Кроме того, некоторые факторы содержат информацию не только о личностных свойствах, но и об индивидуально-типологических характеристиках.

Опросник включает в себя 187 суждений. Испытуемому предлагается ответить, как бы он поступил в определенных ситуациях, исходя из трех предлагаемых вариантов. Каждому из ответов соответствует определенное количество баллов, которые затем суммируются по каждому из 16 факторов теста. Каждый фактор характеризует группу близких психологических черт или свойств:

- A* — коммуникабельность (замкнутость — общительность),
- B* — сообразительность (низкий интеллект — высокий интеллект),
- C* — стабильность (невротическая эмоциональность — эмоциональная устойчивость),
- E* — доминирование (подчиненность — власть),
- F* — беззаботность (озабоченность — беспечность),
- G* — совестливость (низкая — высокая),
- H* — социальная предпримчивость (робость — смелость),
- J* — чуткость характера (твердость — мягкость),
- L* — подозрительность (доверчивость — недоверчивость),
- M* — деловитость (практичность — непрактичность),
- N* — вид индивидуальности (простодушие — расчетливость),
- O* — тревожность (спокойствие — беспокойство),
- Q₁* — открытость к изменениям (консерватизм — радикализм),
- Q₂* — социабельность (коллективизм — индивидуализм),
- Q₃* — самоконтроль (низкий — высокий),
- Q₄* — внутренняя напряженность (низкая — высокая).

Полученные результаты оцениваются в баллах, в диапазоне между крайними их альтернативами; количество баллов для факторов *A*, *G*, *I*, *L*, *N*, *Q₁*, *Q₂*, *Q₃* составляет 0–20, для факторов *C*, *E*, *F*, *H*, *M*, *O*, *Q₄* — 0–26, для фактора *B* — 0–13. Отклонения от средних значений факторов характеризуют личность испытуемого на основании интерпретации той из альтернатив, в сторону которой направлено это отклонение.

Достоверность различий оценивали с помощью критерия Стьюдента для несвязанных выборок.

Результаты и их обсуждение. Результаты исследования показывают, что в процессе старения обнаруживаются изменения в организации структуры личности, описываемые 9 факторами теста Кэттелла (таблица): коммуникабельность (*A*), сообразительность (*B*), доминирование (*E*), беззаботность (*F*), совестливость (*G*), подозрительность (*L*), деловитость (*M*), вид индивидуальности (*N*), самоконтроль (*Q₃*); 5 из них свойственны для мужчин и женщин. Крайние по возрасту группы (20–39 лет и 70–79 лет) отличались между собой по 6 факторам: коммуникабельность (*A*), сообразительность (*B*), доминирование (*E*), беззаботность (*F*), совестливость (*G*), вид индивидуальности (*N*); причем значения факторов *B* и *F* отличались как у мужчин, так и у женщин. При сравнении групп 20–39 и 60–69 лет различия были найдены для 8 факторов: коммуникабельность (*A*), сообразительность (*B*), беззаботность (*F*), совестливость (*G*), подозрительность (*L*), деловитость (*M*), вид индивидуальности (*N*), самоконтроль (*Q₃*); в этом случае возрастные отличия факторов *B* и *F* у мужчин и женщин также сохранялись. При сравнении групп 60–69 и 70–79 лет различия наблюдались только у мужчин по факторам *M* и *Q₃*.

При сопоставлении структуры личности мужчин и женщин в пределах одной возрастной группы был выявлен ряд половых отличий. Так, в молодом возрасте мужчины и женщины отличаются по 6 факторам: коммуникабельность (*A*), совестливость (*G*), чуткость характера (*J*), вид индивидуальности (*N*), тревожность (*O*), напряженность (*Q₄*); в возрасте от 60 до 69 лет — по 4 факторам: чуткость характера (*J*), подозрительность (*L*), открытость к изменениям (*Q₁*), самоконтроль (*Q₃*); в возрасте 70–79 лет — по 5 факторам: доминирование (*E*), социальная предприимчивость (*H*), чуткость характера (*J*), подозрительность (*L*), тревожность (*O*). Стабильные половые различия между тремя группами прослеживаются только по фактору *J*.

Были выявлены половые различия, касающиеся тревожно-эмоционального кластера личности. Молодые и старые женщины по сравнению с мужчинами более невротичны, что выражается в их большей робости, беспокойстве и внутренней напряженности (факторы *H*, *O*, *Q₄*). По фактору *L* найдены половые различия при сравнении групп 60–69 и 70–79 лет, а по фактору *Q₃* — в группе 60–69 лет. Таким образом, в каждой возрастной группе были выявлены половые различия, касающиеся тревожно-эмоционального поведения, однако каждый временной отрезок представляет различные паттерны данного поведения.

По фактору *Q₁* половые различия выявлены только в возрасте 60–69 лет — его значения у мужчин смещаются в направлении радикализма, т. е. они обладают большей пластичностью по сравнению с женщинами. Пластичность личности может проявляться и в более легком переключении от привычных способов действий к новым.

**Психологические особенности мужчин и женщин разного возраста
по 16-факторному тесту Кэттлера, баллы**

Фактор	20–39 лет		60–69 лет		70–79 лет	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
A — коммуника- тельность	7,8 ± 0,5	10,5 ± 0,4 ^α	9,5 ± 0,6*	10,1 ± 0,3	9,0 ± 0,6	9,2 ± 0,4*
B — сообрази- тельность	6,6 ± 0,3	6,2 ± 0,3	4,0 ± 0,6*	5,2 ± 0,3*	5,37 ± 0,5*	4,8 ± 0,3*
C — стабильность	14,2 ± 0,6	13,0 ± 0,6	12,8 ± 0,7	12,1 ± 0,4	13,5 ± 0,5	12,1 ± 0,5
E — доминирование	12,8 ± 0,4	12,1 ± 0,6	11,4 ± 0,6	10,9 ± 0,4	12,4 ± 0,5	10,1 ± 0,5 ^α
F — беззаботность	14,0 ± 0,5	13,3 ± 0,5	10,8 ± 0,6*	11,2 ± 0,5*	11,7 ± 0,6*	10,4 ± 0,5*
G — совестливость	11,6 ± 0,4	12,8 ± 0,3 ^α	14,0 ± 0,4*	13,0 ± 0,3	13,9 ± 0,6*	12,3 ± 0,4
H — социальная предприимчивость	13,8 ± 0,8	12,5 ± 0,7	13,0 ± 1,0	12,6 ± 0,7	14,2 ± 0,8	11,5 ± 0,7 ^α
J — чуткость характера	10,6 ± 0,5	13,3 ± 0,3 ^α	8,8 ± 0,5	12,6 ± 0,4 ^α	9,1 ± 0,6	12,6 ± 0,3 ^α
L — подозри- тельность	9,8 ± 0,4	9,3 ± 0,5	11,2 ± 0,7*	8,9 ± 0,4 ^α	10,2 ± 0,5	8,8 ± 0,4 ^α
M — деловитость	11,0 ± 0,5	9,7 ± 0,5	9,1 ± 0,6*	9,1 ± 0,4	11,6 ± 0,7 [#]	10,0 ± 0,5
N — вид индивиду- альности	11,0 ± 0,4	9,8 ± 0,4 ^α	11,6 ± 0,6	11,5 ± 0,3*	12,1 ± 0,4	11,2 ± 0,4*
O — тревожность	11,3 ± 0,6	13,8 ± 0,6 ^α	12 ± 0,9	14,0 ± 0,6	12,7 ± 0,8	15,2 ± 0,6 ^α
Q ₁ — открытость к изменениям	8,8 ± 0,5	7,8 ± 0,4	8,6 ± 0,4	7,4 ± 0,3 ^α	8,2 ± 0,5	7,3 ± 0,4
Q ₂ — социабель- ность	8,2 ± 0,5	7,6 ± 0,3	6,8 ± 0,7	7,0 ± 0,3	7,5 ± 0,6	6,9 ± 0,3
Q ₃ — самоконтроль	11,3 ± 0,4	11,4 ± 0,4	13,8 ± 0,8*	11,3 ± 0,4 ^α	11,7 ± 0,6 [#]	10,7 ± 0,4
Q ₄ — внутренняя напряженность	9,8 ± 0,6	12,4 ± 0,8 ^α	9,4 ± 1,2	11,8 ± 0,5	11,4 ± 0,8	12,8 ± 0,6

Примечания: * — $P < 0,05$ по сравнению с группой 20–39 лет, # — $P < 0,05$ по сравнению с группой 60–69 лет, ^α — $P < 0,05$ по сравнению с мужчинами данной возрастной группы.

Полагают, что в процессе возрастного развития неизменными в структуре личности являются факторы, которые жестко детерминированы генетически. Так, например, психологические факторы C, H и O из кластера тревожности находятся под значительным влиянием наследственности и с возрастом не изменяются. В то же время, на данные факторы незначительно влияет средовой (социальный) компонент. Недавние генетические исследования показали, что существуют по меньшей мере два варианта гена, кодирующие белок, необходимый для обратного захвата серотонина из синаптической щели, и в зависимости от наличия той или иной формы данного гена индивиды будут существенно отличаться в плане тревожного поведения. [8]. Иная картина наблюдается в отношении тех психологических характеристик, которые изменяются с возрастом (факторы B, F, G, N) — генетическое влияние на них статистически не достоверно. Факторы F, G и N совершенно очевидно находятся под сильным влиянием средовых

(социальных) воздействий. Факторы B и F достаточно жестко связаны с процессом старения индивида, поскольку свойственны мужчинам и женщинам старших возрастных групп (60–69 и 70–79 лет); это же можно отнести и к факторам G у мужчин и F — у женщин.

Снижение с возрастом значений показателя, характеризующего характер мышления (фактор B), его отклонение от абстрактно-логического к конкретно-образному, скорее всего обусловлено биологическими процессами, происходящими в мозге стареющего индивида. Потеря нейронов, нейрохимический дисбаланс могут являться основой для наблюдаемых нами изменений [12], которые могут быть также следствием доклинических проявлений патологии когнитивной сферы. Несмотря на то, что изменения данного фактора характерны как для женщин, так и для мужчин, выявлены некоторые половые отличия. У женщин отмечается равномерное снижение его значений с возрастом, тогда как у мужчин имеет место резкое их снижение в период от 60 до 69 лет и нарастание в возрасте 70–79 лет. Последнее, вероятно, обусловлено тем, что в этой группе были лица с высоким уровнем сохранности интеллекта, что, вероятно, давало им возможность дожить до этого возраста.

Фактор F обнаруживает возрастные изменения как у мужчин, так и у женщин. Они проявляются в большей рассудительности, трезвости и здравомыслия. Жизненный опыт, накопленный индивидом на поздних этапах развития, позволяет решать сложные задачи, в некоторой мере компенсируя ухудшение абстрактно-логического компонента мышления. Умение обобщать часто сохраняется дольше, чем анализировать. [1]

В тесте Кэттелла основную нагрузку относительно экстра- и интроверсии несет фактор коммуникабельности (A), который изменяется с возрастом как у мужчин, так и у женщин, но разнонаправленно. Наше исследование свидетельствует о том, что женщины с возрастом становятся менее общительными, в то время как у мужчин отмечается потивоположная тенденция. Мужчины 60–69 и 70–79 лет, сравниваемые по этому фактору с 20–39-летними, находятся в наиболее сбалансированном положении, когда отмечается его отклонение в сторону замкнутости и скрытности. В то же время, у молодых женщин с более сбалансированными значениями данного фактора с возрастом отмечается его отклонение в сторону интроверсии. Возможно, фактор A оказывается под значительным влиянием социальной среды, и результат, полученный нами, может объясняться большей социальной активностью пожилых мужчин в современном обществе.

В процессе возрастного развития ряд факторов структуры личности имеет половые отличия. У женщин при старении отмечается отклонение фактора N в сторону большей опытности и расчетливости, тогда как у мужчин он не подвержен возрастным изменениям, являясь стабильным на всем протяжении развития. Половые различия обнаруживаются только в молодом возрасте, когда значения фактора N у мужчин достовер-

но выше, чем у женщин, что может свидетельствовать о преобладании рационального компонента в структуре личности и внешне реализуемом поведении.

С возрастом фактор *E* у женщин смещается в сторону большей подчиненности и мягкости. Достоверные половые отличия по данному фактору отмечены только в возрасте 70–79 лет, когда мужчины могут характеризоваться меньшей склонностью к конформности. Возрастные изменения в структуре личности мужчин проявляются по 4 факторам: *G*, *M*, *Q₃*, *L*. Возрастные изменения по фактору *G* проявляются в повышенной ответственности за принятие решения, а также в стремлении придерживаться установленных правил и вести себя в соответствии со всеми ценностными ориентациями. Половые различия наблюдаются по данному фактору только в молодом возрасте, однако в дальнейшем они нивелируются.

Мужчины в возрасте 60–69 лет по сравнению 20–39-летними менее реалистичны и практичны (фактор *M*), а в возрасте 70–79 лет значения этого показателя практически такие же, как и у молодых. Вероятно, плохая адаптивность у мужчин является некоторым предиктором их перехода через возрастной рубеж 60–69 лет.

По сравнению с 20–39-летними значения фактора *Q₃* (самоконтроль) у мужчин 60–69 лет изменяются в сторону большей неуверенности в себе: значения этого показателя у 70–79 летних — на уровне молодых мужчин. Следует отметить, что у женщин 60–69 лет значения фактора *Q₃* ниже, чем у мужчин того же возраста, тогда как в группе 70–79 лет половые отличия отсутствуют, что может свидетельствовать о некотором предикторном значении данного фактора для мужчин 60–69 лет. Таким образом, шанс дожить до 70 лет и более достаточно высок для мужчин с большей уверенностью в себе, собственных силах, т. е. с большей способностью контролировать свое поведение, что становится критичным в старости.

Мужчины в возрасте 60–69 лет характеризуются большей недоверчивостью и подозрительностью (фактор *L*), чем молодые. Женщины по сравнению с мужчинами более стабильны в отношении возрастных изменений данного фактора, демонстрируя большую доверчивость в старших возрастных группах.

Значения фактора *H* с возрастом практически не изменяются. Полевые различия проявляются только в группе 70–79 лет, в которой мужчины значительно менее осторожны и робки, чем женщины.

Особый интерес вызывают изменения количества достоверно изменяющихся факторов личности у мужчин и женщин в возрасте 60–69 и 70–79 лет. Так, в группе 60–69-летних у мужчин возрастному изменению подвержены 7 факторов, у женщин — 3, тогда как в группе 70–79 лет соотношение изменяющихся с возрастом факторов почти обратное: 3 фактора у мужчин и 5 — у женщин, т. е. наибольшие изменения в структуре личности женщин происходят в более позднем возрасте по сравнению с муж-

чинами. Возможно, это связано с большей продолжительностью жизни либо “психологическое” время (т. е. субъективная перцепция времени) у мужчин и женщин неодинаково.

Пожилые люди характеризуются худшими способностями к абстрактно-логическому мышлению, однако богатый жизненный опыт позволяет ему быть более рассудительным по сравнению с молодым. В то же время, мужчины больше склонны к абстрактно-логическому типу мышления, чем женщины (причем во всех возрастных группах).

Возрастной период 60–69 лет для мужчин может являться определенным рубежом. В нашем исследовании найдены возможные предикторы, позволяющие в некоторой мере прогнозировать их переход в следующую возрастную группу: способность к самоконтролю и адаптивности, отражающаяся в практичности и реалистичности взглядов, а также высокий интеллект (фактор *B*). Для четкого их выделения необходимы лонгитудинальные исследования с использованием этого же метода оценки структуры личности. Женщины при старении отличаются от мужчин тревожно-аффективным поведением, что выражается в их большей невротичности, а также нарастанием интроверсии (тогда как у мужчин отмечаются противоположные изменения).

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что структура личности не является “кристаллизованной”; она подвержена изменениям, связанным с возрастным развитием индивида. Как и в некоторых исследованиях в области возрастной психологии [10], мы не нашли подтверждения тому, что личностные изменения наиболее выражены до 30-летнего возраста, а затем наблюдается “плато” (причем, сходные результаты получены не только в поперечных, но и лонгитудинальных исследованиях [7]). Следует отметить, что для личности характерна как стабильность, так и изменчивость. Одни исследователи считают, что индивид по мере старения становится более ригидным и ипохондричным; другие работы, напротив, демонстрируют улучшение личностных параметров с возрастом [2]. Основываясь на данных нашего и зарубежных исследований [13], с большой долей вероятности можно полагать, что процесс трансформации личности, как и биологический процесс возрастного развития, не останавливается в 30 лет, а продолжается всю жизнь индивида.

Литература

1. Фролькис В. В. Старение мозга. – Л.: Наука, 1991. – 280 с.
2. Baltes P. B. Theoretical propositions of life-span developmental psychology: On the dynamics between growth and decline // Develop. Psychol. – 1987. – **23**. – P. 611–626.
3. Caspi A. Personality development across the life course // Handbook of child psychology. Vol. 3. Social, emotional, and personality development. – New York: John Wiley & Sons, 1998. – P. 311–388.
4. Cattell R. B. Personality and motivation // Structure and measurement. – New York: Champaing, 1957. – P. 85–254.

5. Cattel R. V., Eber H. W., Tatsuoka M. M. Handbook for the sixteen personality factors questionnaire. – Champaign: Institute personality and ability testing, 1970. – 309 p.
6. Friedman H. S., Hawley P. H. Tucker, J. S. Personality, health, and longevity // Current Directions Psychol. Sci. – 1994. – **3**. – P. 37–41.
7. Jones C. J., Livson N., Peskin H. Longitudinal hierarchical linear modeling analyses of California Psychological Inventory data from age 33 to 75: an examination of stability and change in adult personality // J. Pers. Assess. – 2003. – **80**, № 3. – P. 294–308.
8. Mazzanti C. M., Lappalainen J., Long J. C. et al. Role of the serotonin transporter promoter polymorphism in anxiety-related traits // Arch. Gen. Psychiatry. – 1998. – **55**, № 10. – P. 936–940.
9. McCrae R. R., Costa P. T. Personality in adulthood. – New York: Guilford Press, 1990. – 198 p.
10. Ravenna H., Jones C., Kwan V. S. Personality change over 40 years of adulthood: hierarchical linear modeling analyses of two longitudinal samples // J. Pers. Soc. Psychol. – 2002. – **83**, № 3. – P. 752–766.
11. Roberts B. W., Delvecchio W. F. The rank-order consistency of personality traits from childhood to old age: A quantitative review of longitudinal studies // Psychol. Bull. – 2000. – **126**. – P. 3–25.
12. Schuff N., Amend D. L., Knowlton R. et al. Age-related metabolite changes and volume loss in the hippocampus by magnetic resonance spectroscopy and imaging // Neurobiol. Aging. – 1999. – **20**, № 3. – P. 279–285.
13. Srivastava S., John O. P., Gosling S. D., Potter J. Development of personality in early and middle adulthood: set like plaster or persistent change // J. Pers. Soc. Psych. – 2003. – **84**. – P. 1041–1053.

Поступила 10.06.2003

AGE CHANGES IN THE PERSONALITY STRUCTURE

A. M. Polyukhov, V. A. Kholin, N. Yu. Bachinskaya, K. N. Poletaeva

Institute of Gerontology AMS Ukraine, 04114 Kiev

To assess psychological properties, 440 residents of Kiev (210 men and 230 women) of three age groups (20–39, 60–69 and 70–79 years) were examined using Kattell's 16-factor personality questionnaire (form B). The results obtained revealed significant age-related changes in the following 9 test factors: sociability (A), quick-wittedness (B), insouciance (F), tenderness (G), jealousy (L), efficiency (M), type of individuality (N), self-control (Q3). The most significant sex changes (by number of significantly changing test factors) were observed at the age of 20–29: by 6 factors — A, G, sensitiveness of character (J), N, anxiety (O) and internal tension (Q₄); at the age of 60–69 — by 4 factors: J, L, openness to changes (Q₁) and Q₃; at the age of 70–79 — by 5 factors: E, social enterprise (H), L and O. Possible predictors of personality structure were revealed by 3 factors: B, M and Q₃, which, to some extent, enable to forecast the life expectancy of men aged 60+. The data obtained showed a process of transformation of personality to occur throughout the whole human life cycle.

ВЛИЯНИЕ АУРИНТРИКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ НА АКТИВНОСТЬ КАТАЛАЗЫ И ГЛУТАТИОНРЕДУКТАЗЫ В ПЕЧЕНИ И МИОКАРДЕ КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА

Н. А. Утко

Институт геронтологии АМН Украины, 04114 Киев

В супернатантах печени и миокарда молодых (6–7 мес) и старых (25–26 мес) крыс линии Вистар изучено влияние ауринтрикарбоновой кислоты (АТК) на активность двух ключевых ферментов антиоксидантной системы — каталазы и глутатионредуктазы (ГР). Показано, что добавление к инкубационной среде АТК в диапазоне микромолярных концентраций приводит к подавлению активности каталазы и ГР, тогда как в фемто-наномолярном диапазоне нередко наблюдается повышение активности, которое было особенно выраженным для ГР в печени молодых крыс.

Ауринтрикарбоновая кислота (АТК) является полифенольным соединением, для которого, как и для других полифенолов в целом, характерен широкий спектр защитных (в частности, возможных геропротекторных) эффектов [3–10, 12, 14, 16, 19]. На различных моделях *in vivo* и *in vitro* было показано, что АТК обладает такими важными для стареющего организма свойствами, как антиатерогенный [7], антиканцерогенный [5, 8], антитромбогенный [9], антиangiогенный [4, 12], антиапоптотический [14], антиоксидантный [6] и антиретровирусный [3] эффекты.

Возможное влияние АТК на баланс про- и антиоксидантных факторов было продемонстрировано в опытах, в которых ее добавление способствовало предотвращению гибели клеток в условиях окислительного стресса [10, 19]. Однако при этом оставался невыясненным вопрос о том, повышает ли препарат функциональные возможности самой антиоксидантной системы, или наблюдаемые защитные эффекты обусловлены активацией иных клеточных и надклеточных регуляторных, или адаптивных механизмов. Определенную ясность в разрешении этой альтернативы могли внести исследования в бесклеточных системах. В этом плане представляет особый интерес изучение влияния АТК на активность ключевых ферментов

антиоксидантной системы, в частности каталазы и глутатионредуктазы (ГР). Как известно, каталаза регулирует разрушение такого важного для регуляции перекисных процессов соединения, как перекись водорода, а ГР является основным ферментом, регулирующим уровень восстановленного глутатиона, который считается не только одним из основных низкомолекулярных антиоксидантов, но и индикатором восстановительных процессов клетки в целом [13, 18].

Цель настоящей работы — изучить *in vitro* влияние АТК на активность каталазы и ГР в супернатантах печени и миокарда крыс разного возраста.

Материал и методы. Исследования проводили на молодых (6–7 мес) и старых (25–26 мес) самцах крыс линии Вистар. После декапитации печень и миокард охлаждали и замораживали в глицерине при –20° С. Через 1–3 сут ткань оттаивали, гомогенизировали в фосфатном буфере (0,05 моль/л, pH 7,6) с добавлением ЭДТА (0,1 ммоль/л). Активность ферментов определяли в супернатанте, полученном центрифугированием гомогената при 10000 *g* на протяжении 20 мин.

Активность каталазы определяли методом Н. Аеби [2], а активность ГР — методом *D. Roos* [18] с незначительными модификациями. Инкубационная смесь состояла из NADPH (65 мкмоль/л), окисленного глутатиона (0,25 ммоль/л) и 0,1–0,2 мг белка. Активность ГР измеряли по падению уровня восстановленного NADPH и выражали в нмоль/(мг белка · мин). Количество белка в пробах определяли методом *O. H. Lowry* [11].

Для изучения влияния АТК на активность каталазы и ГР (с учетом разного сродства АТК к каталитическим и регуляторным центрам ферментов) препарат вносили в инкубационную среду в конечной концентрации от 1 фмоль/л до 10 мкмоль/л.

Данные обрабатывали с помощью двухфакторного дисперсионного анализа и критерия Стьюдента для зависимых и независимых выборок; для вычислений использовали программный пакет *Statistica 5.0*.

Результаты и их обсуждение. Данные, полученные при анализе возрастных изменений активности каталазы и ГР в интактных супернатантах (без добавления АТК) печени и миокарда молодых и старых крыс приведены в таблице. Они свидетельствуют, что при старении активность изученных ферментов статистически значимо не изменяется.

Следует отметить, что печень и миокард были выбраны не только потому, что они играют важную роль в старении, но и в связи с тем, что соотношение про- и антиоксидантных факторов в этих тканях может существенно отличаться. В гепатоцитах вероятность образования свободных радикалов различного происхождения велика из-за интенсивной детоксикации метаболитов и ксенобиотиков. Миокард же считается органом, особенно уязвимым при окислительном стрессе и старении. Следует

**Активность антиоксидантных ферментов в печени
и миокарде крыс разного возраста**

Показатель	Печень		Миокард	
	Молодые	Старые	Молодые	Старые
Каталаза, мкмоль/(мг · мин)	433,3 ± 38,8	397,7 ± 36,6	9,5 ± 0,8	11,5 ± 0,7
ГР, нмоль/(мг · мин)	50,9 ± 1,3	52,5 ± 0,9	9,5 ± 0,5	10,1 ± 0,5

подчеркнуть, что для этого органа вообще характерно неблагоприятное и, быть может, опасно низкое соотношение скорости окислительных процессов и активности ключевых ферментов антиоксидантной системы. Так, в миокарде активность каталазы примерно в 40, а ГР — в 5 раз ниже, чем в печени. При этом скорость потребления кислорода и, следовательно, вероятность образования оксирадикалов в миокарде существенно выше, чем в печени [15, 17, 20]. Подобное невыгодное про-/антиоксидантное соотношение может быть одним из объяснений того, что возрастные изменения миокарда являются одной из основных причин патологических нарушений и смерти теплокровных животных и человека [1].

В следующей серии опытов *in vitro* было изучено влияние АТК на активность каталазы и ГР в печени и миокарде крыс разного возраста (рис. 1–2). Как показали результаты двухфакторного дисперсионного анализа (*two-way ANOVA*), влияние АТК было достоверно высоким во всех исследованных тканях. Так, судя по критериям Фишера, значимость влияния АТК на активность каталазы в печени ($F = 4,8, P = 0,001$) и миокарде ($F = 3,3, P = 0,004$) вполне соответствовала самым строгим статистическим оценкам. Соответствующие величины для ГР в печени ($F = 8,7, P < 0,001$) и миокарде ($F = 4,2, P = 0,001$) были еще выше, что свидетельствует о существенном влиянии препарата на активность этих ключевых ферментов антиоксидантной системы. Возраст также оказывал существенное влияние на активность каталазы в печени ($F = 7,3, P = 0,008$) и особенно в миокарде ($F = 36,3, P < 0,001$). Для ГР в печени была обнаружена лишь тенденция влияния возраста ($F = 3,4, P = 0,07$), а на ГР в миокарде возраст не оказывал практически никакого влияния ($F = 0,2, P = 0,6$).

Оценка влияния концентраций АТК на активность каталазы сопоставленем активности в контрольных (без АТК) испытуемых супернатантах с помощью *t*-критерия показала, что статистически значимым в печени было только подавление активности при высоких, микромолярных концентрациях АТК. В миокарде, напротив, АТК нередко оказывала стимулирующее влияние на активность каталазы, которое было статистически достоверным при концентрациях 33 пмоль/л и 33 нмоль/л в группе молодых крыс и при концентрации 1 пмоль/л — у старых животных (см. рис. 1). При сравнении же каталазной активности интактных крыс в миокарде оказалось, что у старых животных активность ферmenta была выше, чем у молодых, на 20 %

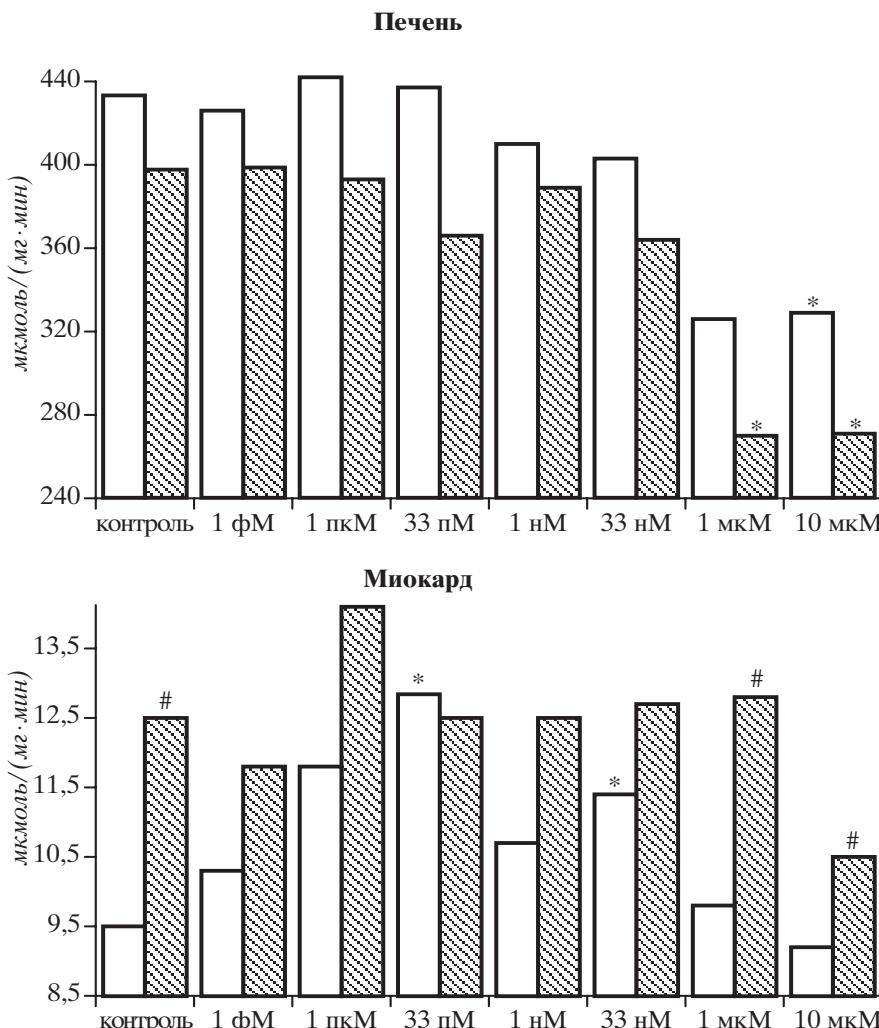


Рис. 1. Влияние АТК на активность каталазы в печени и миокарде молодых (светлые столбики) и старых (заштрихованные столбики) крыс; * — $P < 0,05$ по сравнению с контролем; # — $P < 0,05$ по сравнению с молодыми (в данной концентрации).

($P < 0,05$). В целом более высокая активность каталазы сохраняется и при всех изученных концентрациях АТК. Обращает на себя внимание также то, что каталазная активность старых животных проявляет большую сопротивляемость к ингибирующему эффекту высоких концентраций АТК (1–10 мкмоль/л), а различия между молодыми и старыми крысами становятся достоверными ($P < 0,05$).

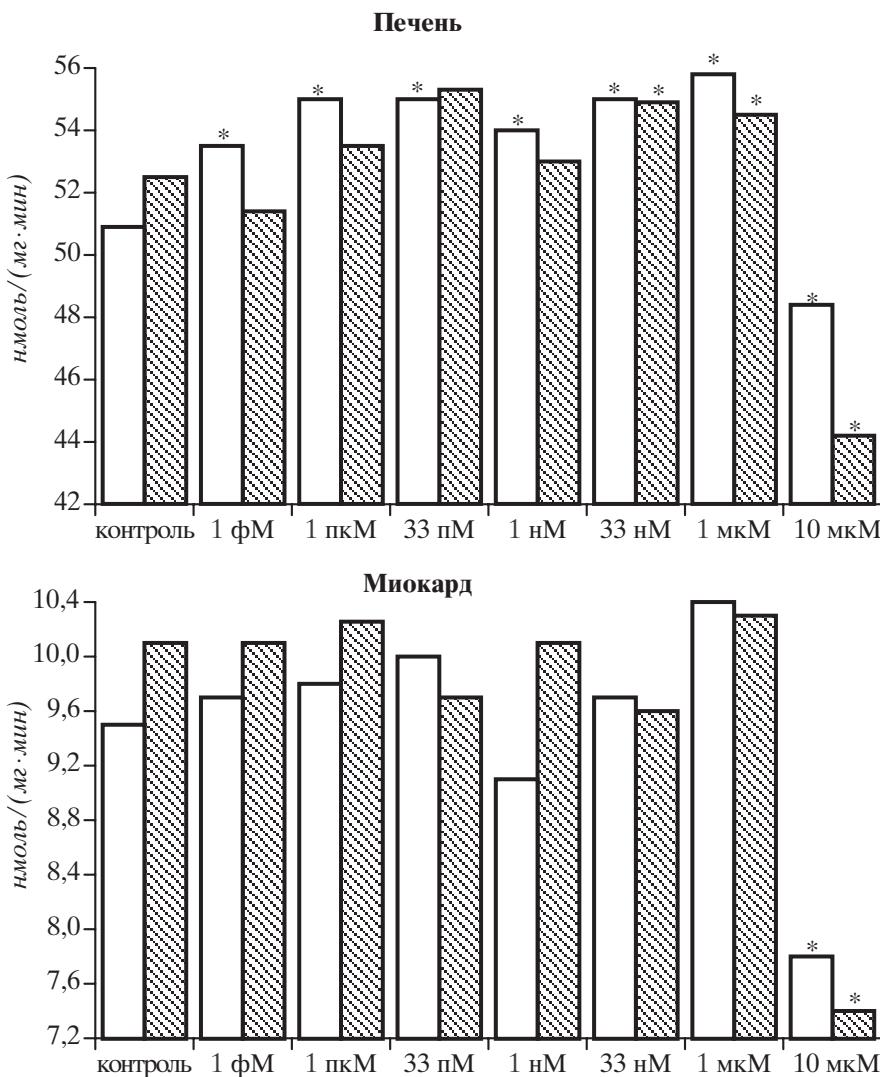


Рис. 2. Влияние ATK на активность ГР в печени и миокарде молодых (светлые столбики) и старых (заштрихованные столбики) крыс; * — $P < 0,05$ по сравнению с контролем.

Для ГР был обнаружен стимулирующий эффект ATK в печени молодых крыс, который наблюдался в широком диапазоне концентраций — от 1 фмоль/л до 1 мкмоль/л. У старых животных активность ГР достоверно увеличивалась при концентрациях 33 нмоль/л и 1 мкмоль/л, тогда как самая высокая концентрация (10 мкмоль/л), как и во всех других случаях, вызывала существенное падение активности ГР. Аналогичное ингибирующее

влияние самой большой концентрации АТК было характерно и для ГР в миокарде взрослых и старых крыс (см. рис. 2).

Таким образом, проведенные исследования позволяют заключить, что добавление АТК к инкубационной среде вызывает существенные дозозависимые изменения активности каталазы и ГР в печени и миокарде крыс разного возраста. При парном сравнении инкубационных сред без и с добавлением разных концентраций АТК обнаружено, что большие концентрации АТК вызывают подавление активности ферментов, тогда как при меньших концентрациях эффект отсутствует или наблюдается повышение активности, которое было особенно выраженным для ГР в печени молодых крыс.

Литература

1. Фролькис В. В., Безруков В. В., Кульчицкий О. К. Старение и экспериментальная возрастная патология сердечно-сосудистой системы. – Киев: Наук. думка, 1994. – 248 с.
2. Aebi H. Catalase *in vitro* // Meth. Enzymol. – 1984. – **105**. – P. 121–126.
3. Balzarini J., Mitsuya H., De Clercq E., Broder S. Aurintricarboxylic acid and Evans blue represent two different classes of anionic compounds which selectively inhibit the cytopathogenicity of human T-cell lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus // Biochem. Res. Common. – 1986. – **136**. – P. 64–71.
4. Benezra M., Ben-Sasson S. A., Regan J. et al. Antiproliferative activity to vascular smooth muscle cells and receptor binding of heparin-mimicking polyaromatic anionic compounds // Arterioscler. Thromb. – 1994. – **14**, № 12. – P. 1992–1999.
5. Benezra M., Vlodavsky I., Yayon A. et al. Reversal of basic fibroblast growth factor-mediated autocrine cell transformation by aromatic anionic compounds // Cancer Res. – 1992. – **52**, № 20. – P. 5656–5662.
6. Davis R. L., Spallholz J. Inhibition of selenite-catalyzed superoxide generation and formation of elemental selenium (Se^0) by copper, zinc, and aurintricarboxylic acid (ATA) // Biochem. Pharmacol. – 1996. – **51**, № 8. – P. 1015–1020.
7. Escargueil B. I., Meilhac O., Pieraggi M. T. et al. Oxidized LDLs induce massive apoptosis of cultured human endothelial cells through a calcium-dependent pathway. Prevention by aurintricarboxylic acid // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 1997. – **17**, № 2. – P. 331–339.
8. Fraifeld V., Seidman R., Sagi O. et al. Aurintricarboxylic acid decreases proliferative potential of SKOV3 and MCF7 human carcinoma cells // Anticancer Res. – 2001. – **21**. – P. 1975–1978.
9. Golino P., Ragni M., Cirilo P. et al. Aurintricarboxylic acid reduces platelet deposition in stenosed and endothelially injured rabbit carotid arteries more effectively than other antiplatelet interventions // Thromb. Haemost. – 1995. – **74**. – P. 974–979.
10. Leanderson P., Tagesson C. Cigarette smoke-induced DNA damage in cultured human lung cells: role of hydroxyl radicals and endonuclease activation // Chem. Biol. Interact. – 1992. – **81**, № 1–2. – P. 197–208.
11. Lowry O. H., Rosenbrough N. H., Farr A. L., Randall J. R. Protein measurement with the Folin phenol reagent // J. Biol. Chem. – 1951. – **193**. – P. 265–275.

12. Lozano R. M., Rivas G., Gimenez-Gallego G. Destabilization, oligomerization and inhibition of the mitogenic activity of acidic fibroblast-growth factor by aurinetricarboxylic acid // Eur. J. Biochem. – 1997. – **248**. – P. 30–36.
13. Mates J. M., Perez-Gomez C., de Castro I. N. Antioxidant enzymes and human diseases // Clin. Biochem. – 1999. – **32**, № 8. – P. 595–603.
14. Mogil R. J., Shi Y., Bissonnette R. P. et al. Role of DNA fragmentation in T-cell activation-induced apoptosis *in vitro* and *in vivo* // J. Immunol. – 1994. – **152**. – P. 1674–1683.
15. Mordrzejewski E., Kolataj A., Gromysz-Kalkowska K. The effect of SH-groups of cysteine on the rate of oxygen uptake by some homogenates of the rabbit tissues // Acta. Physiol. Pol. – 1977. – **28**, № 6. – P. 541–551.
16. Osawa T. Protective role of dietary polyphenols in oxidative stress // Mech. Ageing Dev. – 1999. – **111**. – P. 133–139.
17. Rao G., Xia E., Richardson A. Effect of age on the expression of antioxidant enzymes in male Fisher F344 rats // Mech. Ageing Dev. – 1990. – **53**. – P. 49–60.
18. Roos D., Weening R. S., Voetman A. A. et al. Protection of phagocytic leukocytes by endogenous glutathione:Studies in a family with glutathione reductase deficiency // Blood. – 1979. – **53**. – P. 851–866.
19. Sandstrom B. E. Effect of quin2 acetoxyethyl ester on H₂O₂-induced DNA single-strand breakage in mammalian cells: H₂O₂-concentration-dependent inhibition of damage and additive protective effect with the hydroxyl-radical scavenger dimethyl sulphoxide // Biochem. J. – 1995. – **305**, № 1. – P. 181–185.
20. Sohal R. S., Sohal B. H., Brunk U. T. Relationship between antioxidant defenses and longevity in different mammalian species // Mech. Ageing Dev. – 1990. – **53**. – P. 217–227.

Поступила 23.12.2003

EFFECTS OF AURINETRICARBONIC ACID ON ACTIVITY OF CATALASE AND GLUTATHIONE REDUCTASE IN LIVER AND MYOCARDIUM OF YOUNG AND OLD RATS

N. A. Utko

Institute of Gerontology AMS Ukraine, 04114 Kiev

Effects of aurinetricarbonic acid (ATA) on the activity of two key enzymes of antioxidant system — catalase and glutathione reductase (GR) — were studied in the supernatants of liver and myocardium of young (6–7 mo.) and old (25–26 mo.) Wistar rats. Addition of ATA (in micromolar concentrations) to incubation medium was shown to result in the inhibition of catalase and GR activities, whereas addition of ATA in phemto-nanomolar range frequently led to the increase of activity, which was most expressed for GR in the liver of young rats.

ПРОЛИНБОГАТЫЙ ПЕПТИД КАК НЕЙРОПРОТЕКТОР ПРИ ОСТРОМ АЛЮМИНИЕВОМ НЕЙРОТОКСИКОЗЕ (МОДЕЛЬ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА)

**А. Г. Ваградян, А. А. Галоян*, М. И. Агаджанов,
М. А. Симонян*, А. В. Зильфян**

Государственный медицинский университет им. М. Гераци, 375025 Ереван

* Институт биохимии им. Г. Х. Бунятия НАН РА, 375014 Ереван

В опытах на белых крысах и мышах с острым алюминиевым токсикозом (модель болезни Альцгеймера) исследовали влияние пролинбогатого пептида (ПБП), обладающего иммунотропными и нейропротекторными свойствами, на уровень интерлейкинов-1, -2, -6, пролактина, а также про- и антиоксидантных металлоконъюгатов в крови, целом мозге, гиппокампе, тимусе и печени. Показано, что инъекции хлористого алюминия вызывают существенные изменения значений исследуемых показателей (в частности, повышается уровень про- и антиоксидантных металлоконъюгатов, что указывает на немаловажную роль окислительного стресса в патогенезе болезни Альцгеймера), а введение ПБП нормализует большинство из них.

Нейродегенеративные болезни, в частности болезнь Альцгеймера (БА), характеризуются прогрессирующей дегенерацией нейронов мозга. При этом образуются нейрофибриллярные клубки, амилоидные бляшки, в основном в теле нейрона. Причина заболевания неизвестна; по-видимому, его развитию способствует комбинация ряда факторов, причем преобладание того или иного фактора у разных больных различно. Ключевую роль играет возраст, большое значение придается генетическому фактору. Поэтому нейропротекторные соединения должны войти в арсенал лечебных средств в борьбе с этой тяжелой патологией мозга. В образовании амилоидных бляшек, нейрофибриллярных клубочков в нейронах наряду с генетическими факторами немаловажную роль играют нейротоксические вещества, продукты окислительного стресса, интенсификация перекисного окисления липидов и вследствие этого — радикалообразование, непрерывный вход ионов кальция в клетку и т. д. Не исключается также роль токсикоза, вызванного различными микроорганизмами, глубокое

нарушение гомеостаза пептидных нейрогормонов и нейротрансмиттеров в самом мозге. Лечение БА предусматривает использование нейропротекторов, антирадикальной терапии, ингибиторов входления ионов кальция в нейроны, антиоксидантов и т. д.

Для всестороннего изучения патогенеза и молекулярных механизмов БА большое значение имеет создание адекватных моделей воспроизведения этой сложной патологии. Введение алюминия в определенной мере имитирует эту болезнь, однако, как показывают данные литературы, он не является причиной амилоидного перерождения нейронов, хотя накапливается в указанных нейродегенеративных участках. Иначе говоря, алюминий вторично ассоциируется с нейрофибрillaryными клубочками в нейронах и перинейритах. Последние являются специфическими нейроморфологическими образованиями при БА.

В патогенезе БА важную роль играют активирование клеток микроглии, цитокины и т. д. [13]. Из нейросекреторных гранул гипоталамуса и нейрогоифиза быка А. Галояном и соавт. [12] были выделены новые полипептиды, отличающиеся от известных нейропептидов мозга, являющихся цитокинами; полностью была расшифрована их первичная структура [8]. Более того, из этих гранул были выделены и идентифицированы также интерлейкины (ИЛ) 1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, а также фактор некроза опухолей (ФНО) α , и β [12]. На основании экспериментального материала, накопленного за последние 15 лет, А. Галоян выдвинул концепцию о наличии нейроэндокринной иммунной системы мозга [9]. Согласно этой концепции, нейроэндокринная иммунная система мозга, его основные ядра (*N. Paraventricularis* и *N. Supraopticus*) играют важную роль не только в регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, но и иммунной системы самого мозга.

Один из цитокинов, выделенный автором, так называемый пролин-богатый пептид (ПБП), предотвращает смерть мышей, инфицированных летальными дозами грамм-отрицательных бактерий, обладает иммуно-корректирующими свойствами при макрофагассоциированных бактериальных дисфункциях [8]. ПБП способствует выживанию мышей гибридной линии первой генерации *CCBA XC57 BL/65)F1*, инфицированных следующими микроорганизмами: *S. typhimurium*, *S. cholerae Suis*, *S. typhi*, *E. coli*, *Ps. aeruginosa*, *Sh. flexneri*, *Sh. Sonnei*, *St. aurens*, *Str. pneumoniae*. Он оказывает позитивное воздействие на ферментативные механизмы, обеспечивающие антиоксидантное влияние при акустическом стрессе [4]. Этот полипептид сохраняет электрическую активность нейронов спинного мозга при его повреждении и при воздействии змеиным ядом [11]. Более того, ПБП оказывает влияние на активность цитозольных каспаз, дифференцированных бутиратом нейробластомы 2A клеток мышей. Он активирует каспазы-2 и каспазы-6, угнетая активность каспаз-3 и каспаз-9 [10]. Последние играют важную роль в дегенерации нейронов. Эти данные свидетельствуют

о нейропротекторных свойствах ПБП, приводя к мысли о его возможной роли в борьбе с нейродегенеративными болезнями, в частности с БА [1].

Для всестороннего изучения БА и разработки методов ее лечения была создана модель заболевания на животных [2, 7]. Целью данного исследования было изучение регулирующего влияния нового синтетического ПБП (аналога открытого А. А. Галояном и соавт. гипotalамического полипептида) на уровень про- и антиоксидантных металлопротеинов и иммуноцитокинов и пролактина (играющих, как полагают, немаловажную роль в патогенезе окислительного стресса при БА) в сыворотке крови и внутренних органах мышей при алюминиевом нейротоксикозе (модели БА).

Материал и методы. Опыты ставили на белых беспородных крысах массой 150–180 г. В первой серии экспериментов животные были подразделены на две группы (по 6 крыс в каждой): крысам I группы вводили подкожно (дважды — в 1 и 3 сут) по 0,2 мл 10 % раствора хлорида алюминия; крысам II группы вводили в/бр. 20 мкг ПБП через 6 сут после второго введения хлорида алюминия. Контрольные животные получали 3 раза по 0,2 мл 0,9 % раствора NaCl.

Животных декапитировали под легким эфирным наркозом. Выделение и очистку металлопротеинов крови прооксидантного (цитохромы B_5 из гемолизата, B_{558I} и B_{558II} , а также супрол из сыворотки крови, B_{558III} и B_{558IV} из мембран эритроцитов) и антиоксидантного (церулоплазмин и трансферрин из сыворотки крови, СОД и каталаза из гемолизата) действия осуществляли методом ионообменной хроматографии на целлюлозах ДЭ-52 и KM-52 (*Whatman*, Англия) и сефадексе DEAE A-50 (*Pharmacia*, Швеция) и гель-фильтрации на биогелях P -100 и P -150 (*Reanal*, Венгрия). СОД-активность и супероксидпродуцирующую активность супрола определяли нитротетразолиевым методом [6]. В качестве количественного показателя металлопротеинов использовали величины плотности максимального оптического поглощения. Фракции СОД и каталазы из печени, мозга и гиппокампа получали способом фракционного осаждения и хроматографирования белков [5]. Часть гомогенатов оставляли для определения уровня перекисного окисления липидов (ПОЛ) по количеству малонового диальдегида (МДА) [3].

Во второй серии экспериментов БА моделировали однократным подкожным введением 0,2 мл 3 % хлорида алюминия. В эксперименте использовали 80 белых мышей-самцов массой 30–40 г, подразделенных на три группы: контрольная группа (интактные животные); крысам I опытной группы однократно вводили хлорид алюминия; крысы II группы на 4-е сут после введения хлорида алюминия в/бр. получали ПБП из расчета 15 мкг/40 г массы тела.

Животных всех групп декапитировали на 8-е сут после введения $AlCl_3$. Сыворотку крови и супернатанты, приготовленные из цельного мозга, гиппокампа, тимуса и печени, подвергали иммуноферментному анализу

(ELISA) на предмет определения ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6 и пролактина. Цитокины определяли при помощи Кит-наборов *DRG International Inc.* (США), а пролактин — с использованием Кит-набора *Microwell™ EIA* (США).

Достоверность различий определяли по Стьюденту и Фишеру.

Результаты и их обсуждение. Полученные нами данные показывают, что двукратное введение раствора хлорида алюминия повышает уровень как про-, так и антиоксидантных металлопротеинов в крови крыс (табл. 1). Исключение составляет супротол, количество которого резко снижается, что, очевидно, связано с его деградацией вследствие интенсификации процессов ПОЛ. Повышение уровня суммы сывороточных цитохромов $B_{558\text{I}}$ и $B_{558\text{II}}$ и других прооксидантных металлопротеинов свидетельствует об окислительном стрессе, обусловленном повышенным образованием активных разновидностей кислорода, в частности перекиси водорода. В качестве защитной реакции повышается уровень антиоксидантных металлопротеинов, особенно каталазы, активность которой возрастает в 3,5 раза. Эти сдвиги направлены на предотвращение мембранотоксического действия кислорода. В отличие от крови, в печени и гиппокампе наблюдается снижение активности защитных ферментов СОД и каталазы. В мозге при алюминиевом нейротоксикозе наблюдается некоторое увеличение активности указанных ферментов. Эффективным оказалось использование ПБП с лечебной целью (II группа). Введение ПБП через 6 сут после последней инъекции хлорида алюминия оказалось на уровень ПОЛ и металлопротеинов в крови и тканях выраженное нормализующее влияние. Это также связано с ограничением развития окислительного стресса — одного из важных патогенетических факторов развития нейротоксикоза и БА. Нейропротекторное действие ПБП обусловлено, по-видимому, и его антиоксидантными свойствами. Мало вероятно, что ПБП может выступать в качестве химического антиоксиданта. Однако сложное опосредованное регулирующее воздействие на метаболизм охватывает обмен кислорода и предотвращает развитие деструктивных процессов в мембранных клеток. Возможно, что эффект ПБП при алюминиевом нейротоксикозе связан с регуляцией индукторов и репрессоров синтеза соответствующих металлопротеинов.

Как показали результаты иммуноферментного анализа, после введения AlCl_3 в сыворотке крови мышей определялись следовые количества ИЛ-1, в то время как у животных контрольной группы его выявить не удалось (табл. 2). После однократного введения гипotalамического ПБП уровень ИЛ-1 в крови мышей с алюминиевым нейротоксикозом (модель БА) заметно повышался, (более чем в 2 раза). В супернатанте, приготовленном из гомогената тимуса мышей I группы (с алюминиевым нейротоксикозом), определялись лишь следовые количества указанного цитокина, в то время как введение ПБП сопровождалось тенденцией к нормализации уровня ИЛ-1. Однако его уровень у животных II группы (с применением ПБП) был в 1,3 раза ниже, чем у животных контрольной группы. В печ-

Таблица 1

Влияние пролинбогатого пептида (ПБП) на изменения по сравнению с контролем уровня металлопротеинов и МДА в сыворотке крови и тканях крыс при остром алюминиевом нейротоксикозе (ОАН), %

Показатель	ОАН	ОАН + ПБП
Сыворотка крови		
Цитохром B_5	163,4 ± 4,3	148,1 ± 2,8
Σ цитохромов $B_{558\text{I}}$ и $B_{558\text{II}}$	188,9 ± 4,6	156,4 ± 3,5
Σ цитохромов B мембран эритроцитов	136,6 ± 1,4	115,7 ± 1,2
Цитохром $B_{558\text{III}}$	171,3 ± 4,4	144,8 ± 3,3
Цитохром $B_{558\text{IV}}$	161,1 ± 3,8	138,7 ± 1,7
Супрол	47,6 ± 2,5	67,2 ± 1,6
О ₂ -продуцирующая активность супрола	124,5 ± 0,9	112,2 ± 0,6
Церулоплазмин	125,1 ± 1,6	116,2 ± 0,9
Трансферрин	167,1 ± 4,1	147,5 ± 1,7
СОД	154,1 ± 3,7	456,4 ± 2,2
Катализ	450,8 ± 27,9	305,4 ± 15,4
Печень		
СОД	67,6 ± 1,8	81,7 ± 1,5
Катализ	45,7 ± 2,3	73,6 ± 1,5
МДА	163,8 ± 2,4	131,3 ± 1,9
Мозг		
СОД	116,5 ± 1,0	109,1 ± 0,5
Катализ	105,1 ± 0,4	105,5 ± 0,3
МДА	111,4 ± 0,8	105,1 ± 0,4
Гиппокамп		
СОД	78,9 ± 0,89	87,9 ± 0,7
Катализ	24,9 ± 4,49	61,3 ± 2,7
МДА	132,3 ± 1,23	117,5 ± 0,7

Примечания: различия по сравнению с контролем во всех случаях достоверны; различия по сравнению с ОАН во всех случаях (кроме каталазы мозга) достоверны.

ни животных с алюминиевым токсикозом содержание ИЛ-1 понижалось, в то время как введение ПБП способствовало заметному повышению его уровня. В гомогенатах мозга мышей контрольной группы ИЛ-1 выявить не удалось. При введении хлорида алюминия выявлено значительное количество ИЛ-1 в супернатанте мозга. Введение ПБП почти в 2 раза понижало уровень ИЛ-1 в мозговой ткани. В гиппокампе животных контрольной и опытной групп ИЛ-1 определить не удалось.

Уровень ИЛ-2 в сыворотке крови, печени и мозге у опытных мышей резко снижался (более чем в 2 раза). Введение гипоталамического нейропептида сопровождалось нормализацией уровня ИЛ-2. Так, в тимусе мышей

Таблица 2

Влияние пролинбогатого пептида (ПБП) на уровень иммуноцитокинов и пролактина в сыворотке крови и тканях крыс при остром алюминиевом нейротоксикозе (ОАН), $M \pm SD$

Показатель	Контроль	ОАН	ОАН + ПБП
Сыворотка крови			
ИЛ-1, нг/л	2,4 ± 0,7	59,6 ± 4,8	129,5 ± 7,47
ИЛ-2, нг/л	232,0 ± 17,6	109,6 ± 17,8	286,4 ± 10,5
ИЛ-6, нг/л	1661,0 ± 109,9	326,9 ± 134,0	302,1 ± 17,6
Пролактин, мкг/л	5,3 ± 1,2	1,4 ± 0,7	1,9 ± 0,7
Тимус			
ИЛ-1, нг/л	131,2 ± 14,1	2,2 ± 0,13	97,8 ± 7,6
ИЛ-2, нг/л	6543,0 ± 182,3	359,3 ± 14,9	1120,6 ± 115,2
ИЛ-6, нг/л	1013,0 ± 51,0	422,3 ± 16,8	448,1 ± 13,6
Пролактин, мкг/л	0,1 ± 0,03	с.к.	с.к.
Печень			
ИЛ-1, нг/л	146,0 ± 14,9	84,9 ± 7,0	197,3 ± 11,4
ИЛ-2, нг/л	399,0 ± 21,05	120,6 ± 13,5	105,4 ± 12,7
ИЛ-6, нг/л	415,9 ± 33,0	103,6 ± 11,5	96,1 ± 18,2
Пролактин, мкг/л	2,5 ± 0,5	с.к.	с.к.
Мозг			
ИЛ-1, нг/л	с.к.	176,4 ± 14,1	88,3 ± 13,6
ИЛ-2, нг/л	1590,0 ± 105,0	624,0 ± 25,3	1090,0 ± 145,7
ИЛ-6, нг/л	526,7 ± 23,6	1230 ± 126,9	928,1 ± 25,5
Пролактин, мкг/л	19,6 ± 3,8	2,9 ± 0,9	48,3 ± 7,5
Гиппокамп			
ИЛ-1, нг/л	с.к.	с.к.	с.к.
ИЛ-2, нг/л	с.к.	с.к.	с.к.
ИЛ-6, нг/л	203,4 ± 18,3	435,1 ± 29,4	309,6 ± 31,3
Пролактин, мкг/л	с.к.	с.к.	с.к.

Примечания: с.к. — следовые количества; различия по сравнению с контролем во всех случаях достоверны; различия по сравнению с ОАН во всех случаях (кроме пролактина в сыворотке крови и ИЛ-6 в печени) достоверны.

I группы его уровень был снижен более чем в 18 раз по сравнению с контрольной группой. Введение животным ПБП сопровождалось повышением уровня ИЛ-2 в тимусе (более чем в 3 раза по сравнению с I группой), однако он оставался ниже значений контрольных показателей в 6 раз.

В сыворотке крови, тимусе и печени животных обеих опытных групп резко снижался уровень ИЛ-6, однако в гиппокампе и мозге животных с алюминиевым нейротоксикозом и в условиях введения ПБП выявлен высокий уровень Ил-6, который превышал исходный контрольный более чем в 2 и 1,5 раза, соответственно.

Таким образом, при модели БА экзогенно вводимый цитокин ПБП, несомненно, обладает иммуномодуляторным действием, избирательно стимулируя или тормозя конкретные цитокины. В этом аспекте заслуживает внимания то обстоятельство, что введение ПБП сопровождалось заметным повышением уровня ИЛ-1 в печени. Учитывая то обстоятельство, что в тимусе и мозге животных II группы уровень ИЛ-1 оставался низким, можно предположить, что его высокий уровень в сыворотке крови крыс II группы обусловлен избирательным стимулирующим действием ПБП на клетки моноцитарно-фагоцитарного ряда печени, в первую очередь на купферовские клетки. Поскольку ИЛ-1, вырабатываемый в мозговой ткани, выступает в качестве провоцирующего фактора при БА (стимулирует синтез предшественника амилоидного белка в первичных нейронах), можно допустить, что ПБП на уровне нейрональных структур частично ингибирует процессы синтеза атипичных нейрональных белков. Об этом свидетельствует тот факт, что уровень ИЛ-1 в мозговой ткани в условиях введения ПБП снижался в 2 раза. Результаты исследования свидетельствуют также о высокой биологической активности ИЛ-2, поскольку, как было показано нами, во всех изучаемых органах четко прослеживалась тенденция к нормализации его уровня. Не исключено, что иммуномодулирующее действие ПБП опосредовано также стимуляцией синтеза ИЛ-2 в лимфоидных клетках тимуса. Аналогичное допущение приемлемо и в отношении клеток нейронального генеза, поскольку подобная тенденция наблюдалась и в мозговой ткани.

Особый интерес, на наш взгляд, представляют результаты определения ИЛ-6. Введение хлорида алюминия сопровождалось резким снижением уровня ИЛ-6 как в сыворотке крови, так и в тимусе, и печени. Однако ПБП в дозе 15 мкг, по-видимому, не обладает модулирующим действием на ИЛ-6 во всех изучаемых тканях. В то же время, особо следует отметить, что в мозге, особенно в гипокампе модельных животных, уровень ИЛ-6 повышался более чем в 2 раза. Учитывая то обстоятельство, что гиперпродукция вырабатываемых *in situ* иммуноцитокинов 1 и 6 обуславливает синтез атипичных амилоидных белков нейрональных клеток при БА (ИЛ-1 обладает прямым стимулирующим эффектом, а эффект ИЛ-6 реализуется опосредованно, путем ингибиции синтеза инсулиноподобного фактора роста-1), с определенной уверенностью можно заключить, что используемая нами модель в целом воспроизводит наиболее существенные иммuno-патогенетические звенья развития и течения БА у человека. Особо следует отметить, что введение ПБП заметно снижало уровень цитокинов ИЛ-1 и ИЛ-6 в мозговой ткани по сравнению с I группой, что в известной степени свидетельствует о важной модулирующей роли указанного нейропептида в процессах нейро-эндокринной регуляции ЦНС и его иммuno-модуляторной роли в условиях патологии, в том числе в аспекте торможения каскада региональных иммунопатологических реакций, обу-

словливающих в конечном итоге синтез аномальных пептидов при нейродегенеративных болезнях типа БА, Паркинсона и т. п.

Не исключено, что направленный иммуномодуляторный эффект ПБП реализуется также нейро-эндокринными механизмами. В этом аспекте особое внимание, на наш взгляд, должно быть уделено гипофизарному пролактину, который как в ЦНС, так и в органах иммуногенеза, обладает иммуномодуляторным действием, обуславливая направленный синтез широкого спектра цитокинов.

Полученные результаты свидетельствуют, что иммуномодуляторный эффект пролактина на периферии отсутствует. Во всех изучаемых группах выявлена зависимость между низким уровнем пролактина в сыворотке крови, тимусе и печени. Особо следует подчеркнуть то обстоятельство, что в мозге у опытных мышей уровень пролактина также понижался (более чем в 6 раз), однако введение ПБП способствовало резкому его повышению (в 2,7 по сравнению с контролем). Можно предположить, что ПБП обладает модулирующим действием на нейроэндокринные структуры гипофиза, прямо и/или косвенно стимулируя направленный синтез пролактина.

Таким образом, в данном эксперименте ПБП проявляется себя как универсальный регулятор, адаптоген с широким спектром действия. Полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего его испытания в качестве нейропротектора при БА.

Литература

1. Агаджанов М. И., Ваградян А. Г., Симонян М. А., Галоян А. А. Влияние обогащенного пролином синтетического пептида на содержание металлопротеинов и перекисное окисление липидов у крыс при алюминиевом нейротоксикозе // Нейрохимия. – 2000. – **17**, № 4. – С. 294–297.
2. Ваградян А. Г. Введение пролинбогатого пептида нормализует биохимические сдвиги в тканях крыс при экспериментальном остром алюминиевом нейротоксикозе // Пробл. старения и долголетия. – 2003. – **12**, № 1. – С. 27–34.
3. Владимиров Ю. А., Арчаков А. И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранных. – М.: Мир, 1972. – 272 с.
4. Мелконян М. М., Симонян М. А., Овеян Г. А. и др. Влияние нового полипептида из нейросекреторных гранул нейрогипофиза на уровень металлопротеинов крови крыс при остром шумовом стрессе // Нейрохимия. – 1999. – **16**, № 1. – С. 26–28.
5. Симонян М. А. Способ получения СОД из животного сырья // Открытия и изобр. (СССР). – 1988. – № 28. – С. 107.
6. Симонян М. А., Симонян Г. М., Мелконян Р. В. Способ получения металлопротеинов // Офиц. бюл. Арм. патента. – 1997. – **3**, № 1. – С. 34.
7. Aghajanov M. I., Galoyan A. A., Vahradyan H. G. Aluminous model of Alzheimer's disease and its neurohormonal correction // J. Neurochemistry. – 2001. – **77**, Suppl. 1. – P. 19–20.

8. *Galoyan A. A.* Biochemistry of novel cardioactive hormones and immunomodulators of the functional system neurosecretory hypothalamus-endocrine heart. – Moscow: Nauka, 1997. – 240 p.
9. *Galoyan A. A.* Neurochemistry of brain neuroendocrine immune system; Signal molecules // Neurochem. Res. – 2000. – **25**, № 9. – P. 1343–1355.
10. *Galoyan A. A., Terio N., Berg M. J., Marks N.* Effects of proline-rich peptide derived from neurophysin-II on caspases of murine neuroblastoma: evidences for caspase-2 and -6 activation // Neurochem. – 2000. – **17**, № 3. – P. 185–188.
11. *Galoyan A. A., Kipriyan T. K., Sarkissian J. S. et al.* The protection of snake venom (Vipera Raddei Boettger 1898) neuronal injury by the new hypothalamic neurohormone // Neurochem. Res. – 2000. – **25**, № 8. – P. 791–800.
12. *Markossian K. A., Gurvits B. Ya., Galoyan A. A.* Isolation and identification of novel peptides from secretory granules of neurohypophysis // Neurochem. – 1999. – **16**. – P. 22–25.
13. *Selkoe D. J.* Alzheimer's disease: genotypes, phenotypes and treatments // Science. – 1997. – **275**. – P. 950–968.

Поступила 11.11.2003

PROLINE-RICH PEPTIDE AS NEUROPROTECTOR IN ACUTE ALUMINUM NEUROTOXICOSIS (ALZHEIMER'S DISEASE MODEL)

**A. G. Vagradyan, A. A. Galoyan*, M. I. Agadzhanov,
M. A. Simonyan, A. V. Zilfyan**

M. Heracy State Medical University, 375025 Yerevan

* G. H. Bunyatyan Institute of Biochemistry NAS Republic of Armenia,
375014 Yerevan

Effects of proline-rich peptide (PRP), which has immunotropic and neuroprotecting properties, upon the level of interleukins-1, -2, -6, prolactine, as well as pro- and antioxidant metalloproteins in the blood, whole brain, hippocampus, thymus and liver, have been studied in experiments on albino rats and mice with acute aluminum toxicosis (model of Alzheimer's disease). Injections of aluminum chloride were shown to induce significant changes in the values of indices under study (particularly, the level of pro- and antioxidant metalloproteins increased, thus testifying to a special role played by oxidative stress in pathogenesis of Alzheimer's disease), while administration of PRP normalized most of them.

СТРУКТУРНЫЕ И УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТИМУСА ПРИ СТАРЕНИИ

**С. П. Малышева, Е. В. Благодарова*,
Т. Ю. Квитницкая-Рыжова**

Институт геронтологии АМН Украины, 04114 Киев

*Национальный педагогический университет им. М. Драгоманова, 01030 Киев

Изучены структурные и ультраструктурные изменения в тимусе крыс-самцов линии Вистар четырех возрастных групп (2, 7, 13 и 26 мес). С возрастом соотношение площадей лимфоидной и жировой ткани уменьшается в 24 раза. Плотность капиллярной сети уменьшается только в 3 раза, что свидетельствует о сохранности высокого уровня васкуляризации тимуса при старении. Происходит перераспределение клеточных элементов тимуса: уменьшается количество тимоцитов и эпителиоцитов, возрастают количество макрофагов, тучных и плазматических клеток. Происходит разобщение клеток, вакуолизация эпителиоцитов, уменьшение в них количества органелл. Структурная неоднородность капилляров тимуса позволила выделить два их типа. Капилляры первого типа локализуются в корковом веществе, имеют хорошо развитый эндотелий, четкую базальную мембрану. Капилляры второго типа локализуются в мозговом веществе, имеют тонкий эндотелий, нечеткую базальную мембрану. Возрастные изменения капилляров первого типа охватывают в основном эндотелий — обеднение эндотелиоцитов органеллами, вакуолизация митохондрий, усложнение формы ядра. В капиллярах второго типа нарушается структура базальной мембранны, расширяется перикапиллярное пространство, в нем накапливаются коллагеновые фибриллы. Таким образом, несмотря на сохранность высокого уровня васкуляризации тимуса, капилляры претерпевают значительные возрастные изменения.

Тимус является центральным органом иммуногенеза, в котором происходит дифференциация и созревание *T*-лимфоцитов; гормоны тимуса помимо иммунорегуляторных эффектов оказывают влияние на нервную и эндокринную системы [5]. С возрастом реактивность иммунной системы под воздействием различных физиологических и патологических стимулов

значительно изменяется. Это обусловлено прежде всего возрастной инволюцией тимуса. Атрофические изменения тимуса при старении вызывают нарушение нормальных иммунологических реакций, приводят к повышению количества инфекционных, аутоиммунных и онкологических заболеваний. Поэтому изучение структурных и ультраструктурных аспектов старения тимуса имеет существенное значение для понимания механизмов многих процессов, происходящих в старости.

Последние несколько десятилетий тимус активно исследовали на светооптическом и электронномикроскопическом уровнях с привлечением иммуногистохимических методов. Были изучены особенности строения клеточных элементов тимуса различных экспериментальных животных и человека [1], описаны их возрастные изменения [9, 11], активно изучалась роль тимуса в нейроиммуноэндокринных взаимодействиях [6–8]. Однако ряд возрастных морфометрических характеристик тимуса, а также ультраструктурные изменения гемато-тимического барьера, имеющего сложное и разнообразное строение в разных зонах тимуса, остаются практически не изученными.

Целью работы явилось исследование структурных, ультраструктурных и морфометрических особенностей старения тимуса, в том числе изучение ультраструктурных и морфометрических изменений во всех компонентах гемато-тимического барьера.

Материал и методы. Светооптические, электронномикроскопические и морфометрические исследования выполнены на неполовозрелых (2 мес), молодых (7 мес), взрослых (13 мес) и старых (26 мес) самцах крыс линии Вистар (по 5 животных в каждой группе).

Препараты для световой микроскопии готовили по методу *G. Saint-Maries* [12]. Кусочки тимуса фиксировали в 70 % этаноле (3 ч при +4 °C), обезвоживали в 96 % этаноле (в течение ночи), холодном абсолютном этаноле (2 ч 30 мин) и холодном ксиоле (1 ч 30 мин). Затем пропитывали их в парафине в термостате (3 ч при 56 °C), заключали в парафин с добавлением пчелиного воска, окрашивали гематоксилином-эозином, проводили ШИК-реакцию. Срезы толщиной 4–5 мкм изучали в световом микроскопе *Axiolab* (*Zeiss*, ФРГ).

Препараты для электронной микроскопии готовили по методу *S. Taizan* [13]. Кусочки тимуса фиксировали в 2,5 % растворе забуференного глютаральдегида (2 ч при +4 °C), промывали в течение ночи в промывочном растворе, обезвоживали в спиртах восходящей концентрации и ацетоне (по общепринятой методике), пропитывали в смеси смол с ацетоном (1:3 — 1 ч 30 мин, 1:1 — 1 ч 30 мин, 3:1 — в течение ночи). Заливка в смолы, приготовление ультратонких срезов на ультратоме *LKB III* и контрастирование проводили по общепринятой методике. Срезы исследовали в электронном микроскопе ПЭМ-125K.

Соотношение площадей лимфоидной и жировой ткани, площади коллагена в перикапиллярном пространстве и толщины базальной мембранны определяли с помощью пакета программ для морфометрии *Promorph-Paradise* (НВК “Ева”, Киев). Степень васкуляризации рассчитывали как количество капилляров на тестовую площадь, за которую принимали площадь дольки тимуса. Количество телец Гассаля подсчитывали в каждой дольке мозгового вещества тимуса. Статистические данные обрабатывали с использованием критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Для тимуса 2-месячных животных характерна плотная упаковка клеток, как в кортикальной, так и в медуллярной зонах (рис. 1). Плотность расположения клеток очень велика, межклеточные щели едва различимы. В эпителиоцитах хорошо развита гранулярная эндоплазматическая сеть, аппарат Гольджи; много рибосом, митохондрий. Отростки ретикулоэпителиоцитов незначительно вакуолизированы. Тельца Гассаля обычной структуры, в среднем 6 телец на дольку. Эпителиоциты медуллярной зоны содержат крупные секреторные вакуоли. Они могут формировать межклеточные кисты, железистоподобные структуры [2].

У 7-месячных животных сохраняется подобная структурная организация органа, однако площадь лимфоидной ткани уменьшается по сравнению с 2-месячными крысами в 2,5 раза (рис. 2). Плотность капиллярной сети уменьшается пропорционально уменьшению площади лимфоидной ткани (см. рис. 2), т. е. степень васкуляризации органа остается неизменной. Прогрессирует вакуолизация ретикулоэпителиоцитов, обусловленная появлением в эпителиальных клетках вакуолизированных митохондрий.

Начиная с 13-месячного возраста, в тимусе происходят значительные изменения. Уменьшается количество клеток, они располагаются более рыхло. Площадь лимфоидной ткани продолжает уменьшаться, а жировой — увеличиваться. При этом плотность капиллярной сети сохраняется на прежнем уровне. Количество телец Гассаля в дольках мозгового вещества тимуса уменьшается в 1,5 раза. Чаще можно наблюдать плазматические клетки, локализованные преимущественно в перикапиллярной области. Ретикулоэпителиоциты очень сильно вакуолизированы.

Жировое перерождение тимуса, до этого проявлявшееся в накоплении отдельных липидных капель, неуклонно прогрессирует и достигает максимума у 26-месячных животных. Соотношение площадей лимфоидной и жировой ткани уменьшается по сравнению с 2-месячными животными в 24 раза, а степень васкуляризации — приблизительно в 3 раза. Таким образом, в небольших участках функционирующей ткани, которая не подверглась инволюции, сохраняется довольно высокий уровень васкуляризации. Количество телец Гассаля уменьшается до двух на одну дольку, т. е. уменьшается в 3 раза по сравнению с 2-месячными животными, что может

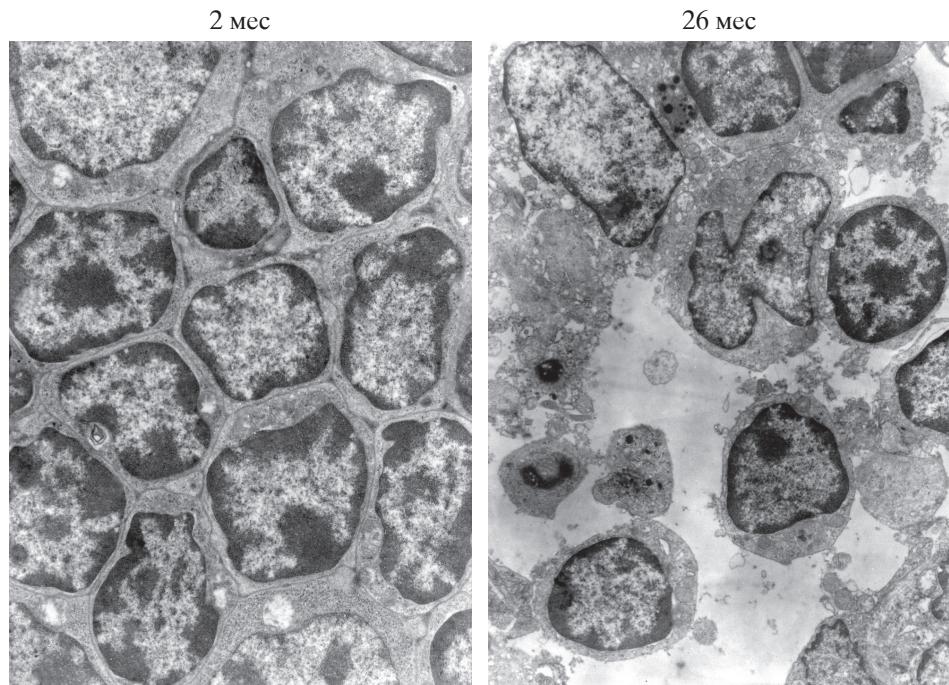


Рис. 1. Характер упаковки клеточных элементов тимуса крыс разного возраста ($\times 4000$): плотная — 2-месячные, рыхлая — 26-месячные.

свидетельствовать о разбалансировке системы дифференцировки и пролиферации T -лимфоцитов [3].

Клетки очень сильно разобщены, контакты нарушены (см. рис. 1). Большинство эпителиоцитов значительно вакуолизированы, в митохондриях происходят деструктивные изменения, проявляющиеся в их набухании и дискомплексации крист (рис. 3), происходит фрагментация каналцев эндоплазматической сети, накопление вторичных лизосом. Уменьшается количество тимоцитов и эпителиоцитов, а макрофагов и плазматических клеток, напротив, увеличивается.

Структурная организация капилляров тимуса оказалась довольно неоднородной, что позволило нам выделить два их типа (рис. 4). Капилляры первого типа локализуются преимущественно в корковом веществе тимуса. Гемато-тимический барьер здесь состоит из эндотелия капилляра, окруженного базальным слоем, перикапиллярного пространства и окружающих его эпителиоцитов [10]. Стенка капилляра обычно сформирована 2–3 крупными эндотелиальными клетками, которые соединены при помощи сложных удлиненных стыков с длинной, извитой межклеточной щелью [4]; в области контакта часто формируются десмосомы. В цитоплазме эпителиоцитов хорошо развита эндоплазматическая сеть, много рибосом. Митохондрии

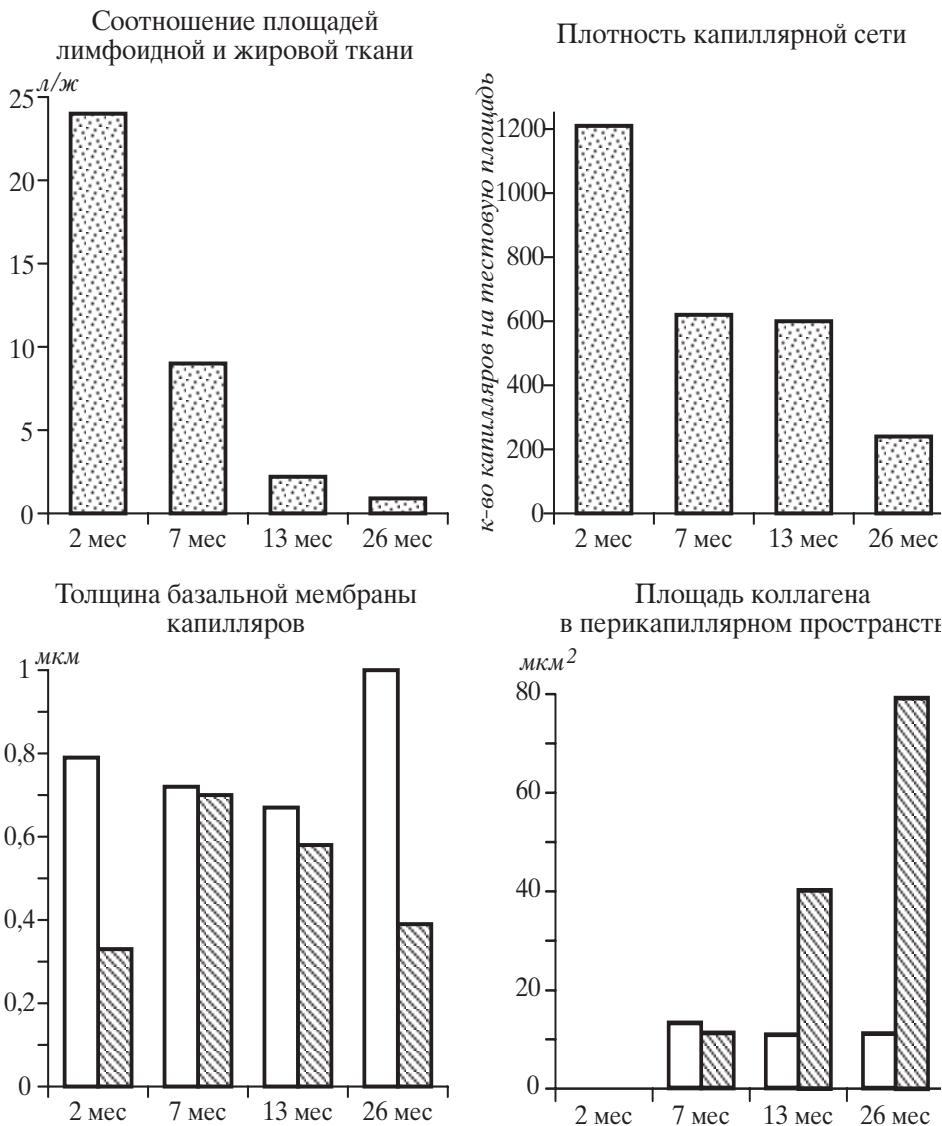


Рис. 2. Морфометрические характеристики тимуса крыс разного возраста: светлые столбики — первый тип, заштрихованные — второй тип.

преимущественно мелкие, с плохо различимыми кристаллами; в отдельных капиллярах наряду с мелкими можно увидеть 1–2 крупные митохондрии. Эндотелиоциты формируют большое количество микровыростов в просвет капилляра. В капиллярах первого типа происходит активный транспорт веществ, что морфологически проявляется в виде большого количества

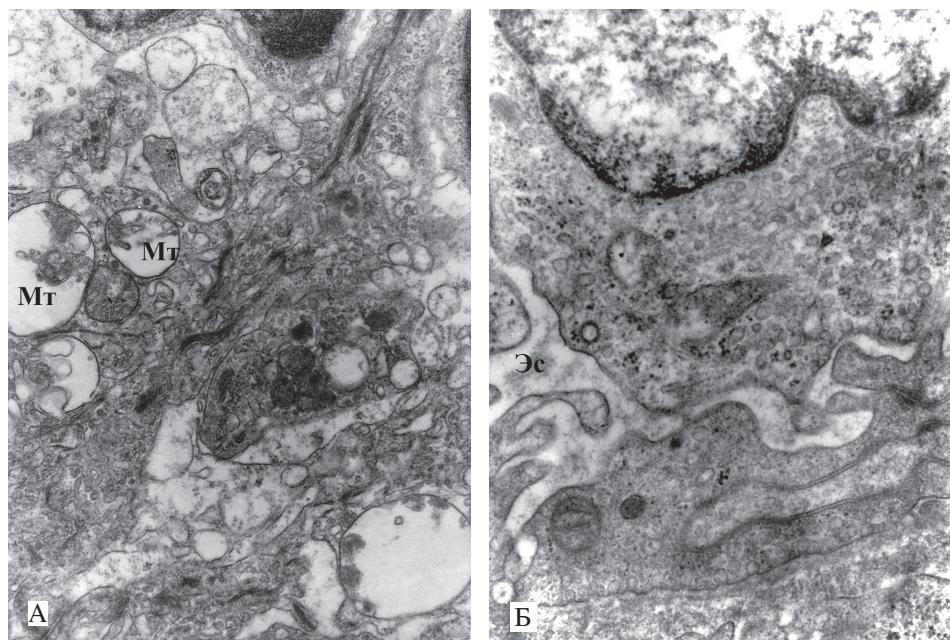


Рис. 3. Деструктивные изменения в эпителиоцитах 26-месячной крысы ($\times 12000$): А — деструктивные изменения в митохондриях (Mt), Б — расширение каналцев эндоплазматической сети (Эс).

пиноцитозных везикул в цитоплазме эндотелиоцитов. Базальная мембрана непрерывная, с четкими контурами. Перикапиллярное пространство может быть незначительно расширено, содержать коллагеновые фибриллы.

Капилляры второго типа локализованы преимущественно в мозговом веществе тимуса. Они имеют больший диаметр, чем капилляры первого типа, но их эндотелий истончен и беден органеллами. Эндотелиоциты соединены при помощи простых контактов (см. рис. 4). Базальная мембрана тонкая, плохо различима.

Различная структура капилляров коркового и мозгового вещества связана с их разным функциональным предназначением. Капилляры первого типа, локализующиеся в корковом веществе, должны обеспечивать нормальную трофику дифференцирующихся лимфоцитов и предупреждать попадание в кровь незрелых форм T -лимфоцитов. Капилляры второго типа имеют тонкий эндотелий и тонкую базальную мембрану для облегчения миграции лимфоцитов мозгового вещества, которые являются рециркулирующими.

С возрастом капилляры обоих типов претерпевают как общие, так и различные, характерные для каждого типа изменения. В капиллярах первого типа цитоплазма эндотелиоцитов остается хорошо развитой, однако

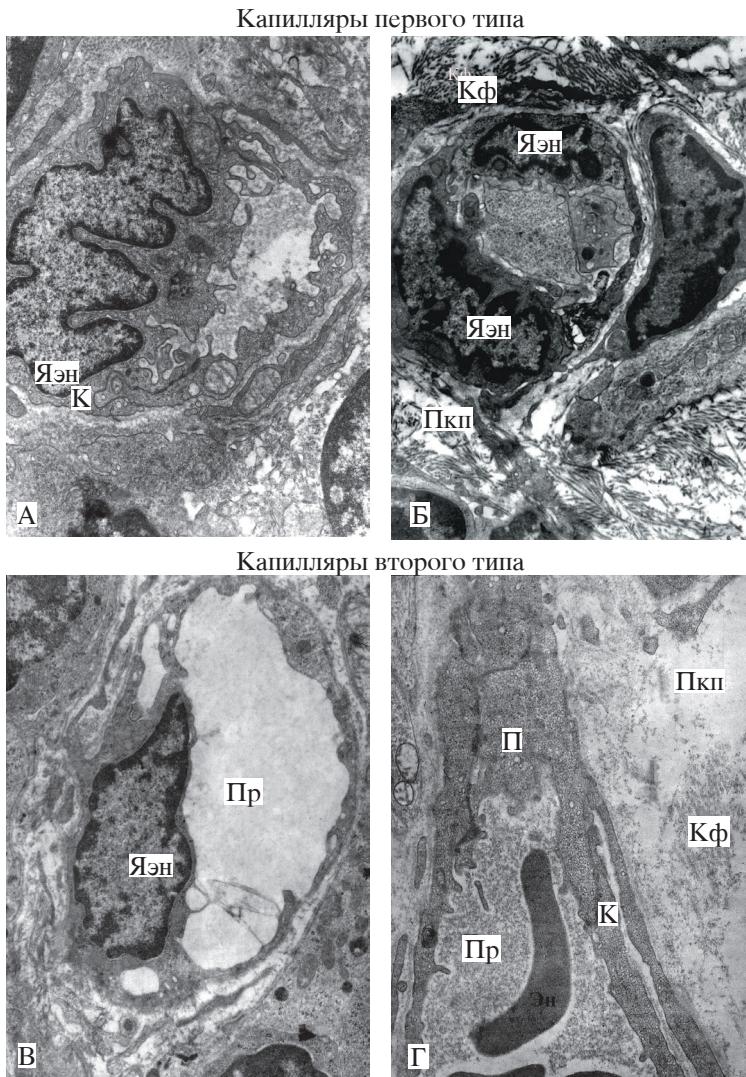


Рис. 4. Характеристика капилляров тимуса 2 мес (А, В) и 26 мес (Б, Г) крыс:
А — крупный эндотелиоцит с большим количеством органелл; эндотелий образует большое количество микрорыстков в просвет капилляра, перикапиллярное пространство незначительно расширено, содержит коллагеновые фибриллы ($\times 4000$); Б — перикапиллярное пространство расширено, содержит большое количество коллагеновых фибрилл; ядра эндотелиоцитов инвагинированные, один из эндотелиоцитов деструктивно изменен ($\times 9600$); В — эндотелий истончен, беден органеллами ($\times 4800$); Г — контакт двух эндотелиоцитов в виде прямой короткой щели; в цитоплазме эндотелиоцитов большое количество пиноцитозных везикул ($\times 3200$).
К — область контакта эндотелиоцитов, Кф — коллагеновые фибриллы, П — пиноцитозные везикулы, Пкп — перикапиллярное пространство, Пр — просвет капилляра, Э — эритроцит, Яэн — ядро эндотелиоцита.

среди митохондрий возрастает доля вакуолизированных, встречаются миеллиноподобные структуры. Ядра эндотелиальных клеток у 26-месячных животных по сравнению с 7-ми месячными становятся более инвагинированными (см. рис 4). У старых крыс возрастает количество пиноцитозных везикул в цитоплазме эндотелиальных клеток. Контакты между эндотелиоцитами остаются четкими, с небольшими щелями. Базальная мембрана расширяется, становясь более рыхлой (см. рис. 2). Перикапиллярное пространство расширяется незначительно, содержит коллагеновые фибриллы; площадь коллагена в перикапиллярном пространстве остается неизменной (см. рис. 2).

Структура эндотелия капилляров второго типа практически не изменяется с возрастом, однако в области межэндотелиальных контактов наблюдаются расширения, могут образовываться межэндотелиальные щели, что свидетельствует о нарушении проницаемости капилляров. Количество пиноцитозных везикул в цитоплазме эндотелиальных клеток также возрастает (см. рис. 4). Базальная мембрана нередко становится истонченной, прерывистой. Ее толщина при старении в среднем не изменяется (см. рис. 2). К наиболее характерным возрастным изменениям капилляров второго типа относятся значительное расширение перикапиллярного пространства, явления отека и фиброза. Площадь коллагеновых фибрилл заметно возрастает (см. рис. 2). В перикапиллярном пространстве старых животных часто встречаются тучные и плазматические клетки, фибробlastы.

Таким образом, основным структурным проявлением возрастной инволюции тимуса является уменьшение площади лимфоидной ткани и соответствующее увеличение площади жировой ткани. Их соотношение уменьшается при старении почти в 24 раза. Вместе с тем, в тимусе старых крыс сохраняется довольно высокий уровень васкуляризации и высокая активность эндотелия. Электронномикроскопически было выявлено, что до 13-месячного возраста структура тимуса относительно сохранна. В дальнейшем наблюдается перераспределение клеточных элементов тимуса: уменьшается количество тимоцитов и эпителиоцитов, возрастает количество макрофагов, тучных и плазматических клеток. Происходит разобщение клеток, вакуолизация эпителиоцитов, уменьшение в них количества органелл. Капилляры тимуса по структуре и функциональному значению можно отнести к двум типам. Они отличаются по локализации, площади и активности эндотелия, структуре базальной мембранны. Возрастные изменения капилляров первого типа охватывают преимущественно эндотелий — обеднение эпителиоцитов органеллами, вакуолизация митохондрий, усложнение формы ядра, утолщение базальной мембранны; второго типа — нарушение структуры базальной мембранны, расширение перикапиллярного пространства и его отек, увеличение площади расположенных в нем коллагеновых фибрилл.

Литература

1. Агеев А. К. Гистопатология вилочковой железы человека. – М: Медицина, 1973. – 128 с.
2. Зайратьянц О. В. Патология вилочковой железы и аутоиммунные болезни: Дис. ... д.м.н. – М., 1992. – 398 с.
3. Одинокова В. А., Гуревич Л. Е., Санович Е. Я. и др. Иммуноморфологические и ультраструктурные особенности вилочковой железы при миастении // Советская медицина. – 1990. – № 11. – С. 17–21.
4. Физиология гисто-гематических барьера. – М.: Наука, 1977. – 575 с.
5. Ярилин А. А., Беляков И. М. Тимус как орган эндокринной системы // Иммунология. – 1996. – № 1. – С. 4–10.
6. Bodey B., Bodey B. Jr., Siegel S. E., Kaiser H. E. The role of the reticulo-epithelial (RE) cell network in the immuno-neuroendocrine regulation of intrathymic lymphopoiesis // Anticancer Res. – 2000. – 20, № 3A. – P. 1871–1878.
7. Cavalotti D., Artico M., Ianetti G., Cavalotti C. Quantification of acetylcholinesterase-positive structures in human thymus during development and aging // Neurchem. Int. – 2000. – 36, № 1. – P. 75–82.
8. Dardenne M. Role of thymic peptides as transmitters between the neuroendocrine and immune systems // Ann. Med. – 1999. – 31, № 2. – P. 34–39.
9. Hirokawa K., Utsuyama M., Kasai M., Kurashima C. Aging and immunity // Acta Pathol Jpn. – 1992. – 42, № 8. – P. 537–548.
10. Kato S. Thymic microvascular system // Microsc. res. tech. – 1997. – 38, № 3. – P. 287–299.
11. Nabarra B., Andrianarison I. Ultrastructural study of thymic microenvironment involution in aging mice // Experimental gerontology. – 1996. – 31, № 4. – P. 489–506.
12. Saint-Maries G. A method of fixation and embedding for light microscopy (for immunohistochemistry) // J. Histochem. Cytochem. – 1962. – № 10. – P. 250.
13. Taizan S., Mikihiro Sh. A simple rapid polychrome stain for epoxy-embedded tissue // Stain Technol. – 1973. – 48, № 5. – P. 22.

Поступила 16.11.2003

STRUCTURAL AND ULTRASTRUCTURAL PECULIARITIES OF THYMUS DURING AGING

S. P. Malysheva, E. V. Blagodarova*, T. Yu. Kvintnitskaya-Ryzhova

Institute of Gerontology AMS Ukraine, 04114 Kiev

*. Drahomanov National Pedagogical University, 01030 Kiev

A study of structural and ultrastructural changes that occurred in thymus of male Wistar rats of four age groups (2, 7, 13 and 26 mo. old) revealed 24-fold age-related decrease in the lymphoid/lipid tissue ratio, while the density of capillary network decreased by 3 times only, thus testifying to the preservation of high level of thymus vascularization during aging. There occurred a redistribution of thymic cellular elements: the number of thymocytes and epithe-

liocytes decreased and that of macrophages and corpulent and plasmic cells increased. There occurs cell uncoupling, vacuolization of epitheliocytes, and decrease of the number of organelles in them. Structural heterogeneity of capillaries of thymus enabled to distinguish the two types of these. Type 1 capillaries are localized in the cortical substance, have thin endothelium, illegible basement membrane. Age-related changes of type 1 capillaries involve mainly the endothelium, i.e. depletion of organelles in endotheliocytes, vacuolization of mitochondria, complication of the form of nucleus. In type 2 capillaries, the structure of basement membrane is disturbed, pericapillary space widens with collagen fibrils being accumulated in it. Thus, despite preservation of high-level vascularization of thymus, capillaries undergo significant age-related changes.

ГЕРИАТРИЯ

“Пробл. старения и долголетия”, 2004, **13**, № 1. – С. 38–46

УДК 616.132.2–008.64+616.12–008.313]-053.9

ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФОРМОЙ МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИИ

О. В. Коркушко, В. Ю. Лишневская, Л. А. Бодрецкая

Институт геронтологии АМН Украины, 04114 Киев

С целью профилактики, прогнозирования и улучшения качества лечения больных с пароксизмальной мерцательной аритмией (МА) исследовали влияние диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) на морфо-функциональные изменения миокарда левого предсердия (ЛП) у 147 больных ИБС со стенокардией II ФК в возрасте 60–74 лет (46 из них — с пароксизмальной формой МА). Установлено, что размеры ЛП у больных ИБС с пароксизмальной МА были достоверно больше во всех локализуемых позициях, чем у больных без нарушений ритма; причем у больных с частыми пароксизмами МА они были больше, чем у больных с редкими пароксизмами. У больных с пароксизмальной МА функциональный вклад предсердий в наполнение ЛЖ в диастолу был меньше, чем у больных без нарушений ритма; наиболее высокий индекс сферичности, позволяющий судить об объемной перегрузке предсердия, выявлен у лиц с частыми пароксизмами МА, у которых преобладают более выраженные нарушения диастолической функции миокарда ЛЖ.

Основными факторами риска развития мерцательной аритмии (МА) являются возраст и наличие органических заболеваний сердца. Так, по данным Фремингемского исследования, МА встречается у 0,5 % населения в возрасте 50–59 лет и у 8,8 % — в возрасте 80–89 лет [9, 20]. У людей пожилого возраста основными органическими заболеваниями миокарда, провоцирующими развитие МА, являются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и гипертоническая болезнь (ГБ). Значительное увеличение числа

больных ИБС и ГБ в последнее десятилетие привлекает все большее внимание к возможности неинвазивной диагностики электрической нестабильности миокарда предсердий с целью профилактики, прогнозирования и улучшения качества лечения больных с пароксизмальной МА (ПМА). Доказано что ИБС удваивает риск развития ПМА у мужчин и на 25 % — у женщин в связи с нарушением кровоснабжения миокарда предсердий [9, 17]. A.Cameron и соавт. [14] расценивают ГБ как фактор риска поражения коронарных артерий. В исследованиях N. Takahachi и соавт. (цит. по [12]) ИБС в сочетании с ГБ приводила к МА в 24,5 % случаев, а изолированная ИБС — в 13,8 % случаев.

Частота развития МА при ГБ имеет тесную корреляцию с выраженной гипертрофией левого желудочка (ЛЖ) [15]. В связи с этим можно полагать, что основной причиной развития ПМА при ИБС является диастолическая дисфункция ЛЖ с вторичными нарушениями трансмитрального кровотока (ТМК), значительно повышающими гемодинамическую нагрузку на левое предсердие (ЛП). Высказанное предположение основывается на том, что частота нарушений диастолической функции ЛЖ при ИБС у лиц пожилого возраста достигает 87 %. В развитии диастолической дисфункции у больных ИБС пожилого и старческого возраста имеют значение не только возрастные изменения, обусловливающие снижение эластичности миокарда (увеличение содержания соединительной ткани, в основном за счет коллагеновых волокон и изменения его состава, нарушения Ca^{++} -обмена в кардиомиоцитах, снижение растяжения актомиозинового комплекса), но и развитие гипертрофии миокарда в связи с увеличением постнагрузки.

Как это было показано нами ранее, нарушения диастолической функции ЛЖ при ИБС проявляются в снижении скорости и объема раннего диастолического наполнения, компенсаторного увеличения скорости кровотока во время систолы предсердия, уменьшении соотношения E/A , увеличении периода изоволюмического расслабления, что характеризует первый тип диастолической дисфункции [8]. В таких условиях возникает повышенная нагрузка на ЛП, что вызывает его структурные и функциональные изменения, и это может являться субстратом для возникновения предсердных нарушений ритма [2, 10].

Цель работы — изучение морфо-функциональных особенностей ЛП и диастолической функции ЛЖ у пожилых больных ИБС с пароксизмальной МА.

Обследуемые и методы. Обследовано 147 больных ИБС в возрасте 60–74 лет (57 мужчин и 120 женщин), находящихся на долговременном наблюдении в Институте геронтологии АМН Украины.

У 101 больного зарегистрирована стабильная стенокардия II–III функционального класса без нарушений сердечного ритма и признаков сердечной недостаточности. Длительность заболевания в среднем составляла

12,5 лет. Диагноз устанавливали согласно критериям ВОЗ, на основании данных анамнеза, суточного мониторирования ЭКГ и нагрузочных тестов (VELOЭРГОМЕТРИЯ, пробы с дипиридамолом или чреспищеводная электростимуляция).

У 46 больных зарегистрирована стабильная стенокардия II–III функционального класса с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. Длительность заболевания в среднем составляла 5,6 лет. Диагноз устанавливали на основании данных анамнеза, ЭКГ и холтеровского мониторирования. У всех больных этой группы пароксизмы фибрилляции предсердий сопровождались клинической симптоматикой — одышкой, учащенным сердцебиением, давящей болью за грудиной. У 18 больных частота развития пароксизмов была менее 1 раза в 3 мес, у 31 — чаще 1 раза в 3 мес (поклассификации Американской ассоциации кардиологов — цит. по [12]). Пароксизмы купировали таблетированными либо инъекционными формами антиаритмических препаратов.

Из обследования исключались лица с сопутствующей патологией, которая могла бы повлиять на результаты исследования.

Всем больным проводили эхокардиографическое обследование в одномерном, двухмерном и импульсноволновом допплеровском режиме на аппарате “Sonoline Versa Pro” фирмы “Siemens” (Германия) по стандартной методике с использованием датчика 3,5 МГц. Больных обследовали в положении на левом боку во время спокойного дыхания. Все измерения проводили, как минимум, в трех сердечных циклах с последующим усреднением данных.

Определяли следующие показатели: конечно-sistолический и конечно-диастолический размер и объем левого желудочка (КСР, КДР, КСО, КДО, соответственно), толщину межжелудочковой перегородки (МЖП), задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) в диастолу. КСО, КДО, ударный объем (УО) рассчитывали по формуле *L. Teicholtz* и соавт., массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) — по формуле *R. Devereux* (цит. по [12]). Определяли также фракцию выброса ЛЖ (ФВ), скорость циркулярного сокращения волокон миокарда (V_{cf}), переднезадний размер ЛП в параптернальной позиции, поперечный и верхненижний размер ЛП в верхушечной четырехкамерной позиции при максимальном наполнении ЛП (перед началом диастолы ЛЖ, что соответствует концу зубца *T* ЭКГ), а также перед (восходящий отдел зубца *P* ЭКГ) и в конце (конец диастолы ЛЖ, уровень зубца *R* ЭКГ) sistолы ЛП.

Все измерения проводили под контролем синхронно записываемой ЭКГ. На основании этих измерений рассчитывали максимальный (V_{max}), предсистолический (V_{os}) и минимальный (V_{min}) объемы ЛП по формуле эллипсоида

$$V = \frac{4\pi}{3} \cdot \frac{D_1}{2} \cdot \frac{D_2}{2} \cdot \frac{D_3}{2},$$

где V — объем ЛП, D_1 , D_2 , и D_3 — переднезадний, попречный и верхне-нижний размеры ЛП, соответственно.

Фракцию выброса (ФВ) ЛП рассчитывали по следующей формуле: $\text{ФВЛП} = (V_{os} - V_{min})/V_{os} \cdot 100\%$. Для оценки диастолической функции сердца определяли показатели ТМК: максимальную скорость и длительность раннего (E) и позднего предсердного (A) наполнения ЛЖ, их соотношение (E/A), время замедления скорости раннего наполнения (DTE) а также время изоволюмического расслабления ЛЖ ($IVRT$). Рассчитывали также длительность волны A ТМК (длительность систолы ЛП), время предвыброса ЛП (от начала волны P ЭКГ до начала волны A ТМК), время нарастания пика A ТМК и соотношение ЛП/КДР [1] как показатель диастолической функции ЛЖ.

Данные обработаны методами вариационной статистики с помощью компьютерной программы “EXEL”, а также проведен корреляционный анализ.

Результаты и их обсуждение. Согласно полученным данным, у больных с пароксизмальной формой МА и у больных без нарушений ритма показатели структуры и функции ЛП существенно различаются (табл. 1). Так, размеры ЛП у больных с пароксизмальной МА были достоверно больше во всех лоцируемых позициях, чем у больных без нарушений ритма; причем у больных с частыми пароксизмами МА размеры ЛП были больше, чем у больных с редкими пароксизмами. Это согласуется с данными литературы о том, что увеличение размеров ЛП более чем на 4 см свидетельствует о развитии процессов ремоделирования его миокарда, выражающихся в изменениях его формы и величины, структуры и ультраструктуры волокон, а также в изменениях метаболизма, возникающих в ответ на изменившиеся гемодинамические условия. Это, в свою очередь, приводит к развитию склеротических процессов в миокарде предсердий, формируя морфологический субстрат для локальной циркуляции импульса в миокарде предсердий, и развитию фибрилляции предсердий [3, 4, 16].

У больных с пароксизмальной МА функциональный вклад предсердий в наполнение ЛЖ в диастолу был меньше, чем у больных без нарушений ритма, а индекс сферичности, позволяющий судить об объемной перегрузке предсердия, оказался выше у больных с частыми пароксизмами МА. У больных последней группы объем ЛП перед систолой предсердий был больше, а УО и ФП ЛП — меньше. Представленные данные свидетельствуют об объемной перегрузке ЛП в результате повышенного давления наполнения ЛЖ и, как следствие, более выраженной, чем у больных с редкой фибрилляцией предсердий, диастолической дисфункции ЛЖ [5].

В пользу последнего предположения свидетельствует более выраженная гипертрофия ЛЖ (увеличение толщины стенок и ММЛЖ) у больных с фибрилляцией предсердий, причем в большей степени в группе с частыми пароксизмами МА, чем в группе без нарушения ритма (табл. 2), а также увеличение размеров правого желудочка и правого предсердия.

Таблица 1

Структура и функция левого предсердия у больных ИБС 60–74 лет с различными формами суправентрикулярных нарушений ритма (по данным эхокардиографии)

Показатель	Без нарушения ритма	С редкими пароксизмами МА (реже 1 раза в 3 мес)	С частыми пароксизмами МА (чаще 1 раза в 3 мес)
Размеры ЛП, см			
парастернальная позиция, длинная ось	3,81 ± 0,04	4,15 ± 0,10*	4,38 ± 0,07**
верхушечная позиция, длина	5,71 ± 0,05	5,96 ± 0,10*	6,15 ± 0,03**
верхушечная позиция, ширина	3,63 ± 0,05	3,87 ± 0,09*	4,15 ± 0,11**
Индекс сферичности ЛП	1,57 ± 0,02	1,55 ± 0,04	1,68 ± 0,02**#
Объем ЛП, мл			
максимальный	38,1 ± 1,3	54,6 ± 2,2**	70,2 ± 4,3***##
перед систолой ЛП	33,5 ± 1,2	32,1 ± 1,2	42,6 ± 1,5***#
минимальный	21,3 ± 0,7	23,2 ± 0,9	28,6 ± 1,5**#
УО ЛП, мл	11,8 ± 0,4	12,2 ± 1,1	8,89 ± 0,5**#
ФВ ЛП, %	36,3 ± 0,1	36,8 ± 0,1	27,2 ± 0,1***##

Примечания (здесь и в табл. 2–3): * — $P < 0,05$, ** — $P < 0,01$ по сравнению с больными без нарушения ритма; # — $P < 0,05$, ## — $P < 0,01$ по сравнению с редкими пароксизмами МА.

Таблица 2

Состояние центральной гемодинамики у больных ИБС 60–74 лет с МА (по данным эхокардиографии)

Показатель	Без нарушения ритма	С редкими пароксизмами МА (реже 1 раза в 3 мес)	С частыми пароксизмами МА (чаще 1 раза в 3 мес)
КСР, см	3,39 ± 0,04	3,74 ± 0,10**	3,60 ± 0,14
КДР, см	4,89 ± 0,03	5,27 ± 0,10**	5,25 ± 0,12*
КСО, мл	48,31 ± 1,25	62,5 ± 2,3**	57,5 ± 2,6*
КДО, мл	112,5 ± 2,1	135,8 ± 3,1**	134,9 ± 2,5*
УО, мл	66,1 ± 1,3	73,3 ± 1,1*	78,3 ± 1,2**#
ФВ, %	58,2 ± 0,7	56,2 ± 1,2	59,1 ± 1,1
ΔS, %	34,3 ± 1,7	31,0 ± 1,2	31,7 ± 1,5
V_{cf} , c^{-1}	0,84 ± 0,02	0,80 ± 0,04	0,82 ± 0,05
МЖП, см	1,03 ± 0,01	1,07 ± 0,03	1,14 ± 0,03*
ЗСЛЖ, см	1,01 ± 0,01	1,05 ± 0,03	1,11 ± 0,03*
ММЛЖ, г	145,2 ± 2,5	142,0 ± 4,6	163,0 ± 3,7**#
стенка ПЖ, см	0,42 ± 0,01	0,42 ± 0,01	0,40 ± 0,01
размер ПЖ, см	2,84 ± 0,03	3,15 ± 0,05*	3,47 ± 0,02**#
ЛП/КДР	0,78 ± 0,03	0,79 ± 0,02	0,83 ± 0,02

Это позволяет утверждать, что у больных с пароксизмальной МА в большей степени изменено морфо-функциональное состояние не только предсердий, но и желудочков.

Как известно, эхокардиографическими критериями преимущественно диастолической дисфункции ЛЖ сердца являются такие показатели, как $\Phi\text{B} > 45\text{--}50\%$, отсутствие дилатации ЛЖ, дилатация ЛП, ЛП/КДР $> 0,75$, утолщение стенок ЛЖ и гипертрофический или псевдонормальный тип ТМК. В нашем исследовании увеличение индекса ЛП/КДР до 0,83 было отмечено у больных с частыми пароксизмами МА, что достоверно выше, чем у больных без нарушения ритма и с редкими пароксизмами МА. Все это свидетельствует о более выраженной диастолической дисфункции у больных ИБС с частыми пароксизмами МА.

Согласно современным представлениям, важная роль в развитии суправентрикулярных нарушений сердечного ритма в частности МА, принадлежит ремоделированию миокарда желудочков, усугубляющему уже имеющиеся органические и функциональные изменения предсердий из-за увеличения нагрузки на них [19]. Таким усугубляющим фактором является диастолическая дисфункция ЛЖ, характеризующаяся нарушением процесса расслабления миокарда в диастолу. Как известно, кровенаполнение венечных артерий происходит в диастолу, и поэтому снижение релаксации является одной из ведущих причин нарушения адекватного кровоснабжения сердца, развития ишемизации миокарда и сердечной недостаточности [11–13, 19]. Нарушение активного расслабления миокарда часто является единственным проявлением ИБС и ранним признаком повреждения миокарда при этом заболевании [11, 13].

При эхокардиографической оценке диастолической дисфункции ЛЖ по ТМК определяют три основных варианта нарушения, которые могут рассматриваться в качестве этапов его развития [11]: 1) “риgidный”, наблюдаемый при изолированном замедлении активного расслабления; 2) “псевдонормальный”, наблюдаемый при замедленном активном расслаблении, сопровождающемся повышением давления наполнения; 3) “рестриктивный”, наблюдаемый при повышении давления наполнения и ограничении наполнения желудочка.

Согласно полученным нами данным, нарушение диастолической функции ЛЖ имеет место у всех обследуемых, однако у больных ИБС без нарушений ритма преобладает “риgidный” тип, который может быть расценен как начальные проявления диастолической дисфункции (табл. 3). У больных с пароксизмальной формой фибрillationи предсердий появляются признаки “превдонормализации” ТМК, что свидетельствует о повышении давления в ЛП.

Нарушение расслабления миокарда у пожилых больных может быть обусловлено несколькими причинами:

во-первых, возрастными изменениями структуры миокардиальных волокон, характеризующимися увеличением количества коллагена в экстракеллюлярном пространстве, что повышает жесткость и снижает податливость (растяжимость) миокарда и затрудняет наполнение ЛЖ в диастолу;

Таблица 3

**Диастолическая функция левого желудочка у больных ИБС 60–74 лет с МА
(по данным эхокардиографии)**

Показатель	Без нарушения ритма	С редкими пароксизмами МА (реже 1 раза в 3 мес)	С частыми пароксизмами МА (чаще 1 раза в 3 мес)
<i>IVRT, мс</i>	$111,2 \pm 2,1$	$95,2 \pm 1,4^*$	$124,3 \pm 1,1^{*\#}$
<i>DTE, мс</i>	$192,3 \pm 1,9$	$200,1 \pm 3,9$	$182,5 \pm 2,8^{*\#}$
<i>Time E, мс</i>	$224,3 \pm 3,0$	$239,5 \pm 2,2^{**}$	$219,5 \pm 1,9^{\#}$
<i>Time A, мс</i>	$136,2 \pm 1,6$	$140,7 \pm 2,5$	$145,1 \pm 1,8^*$
<i>VE, м/с</i>	$0,62 \pm 0,02$	$0,57 \pm 0,03$	$0,55 \pm 0,04$
<i>VA, м/с</i>	$0,73 \pm 0,02$	$0,62 \pm 0,04^*$	$0,69 \pm 0,02$
<i>E/A</i>	$0,87 \pm 0,03$	$0,91 \pm 0,02$	$0,69 \pm 0,05^{*\#}$

во-вторых, увеличением массы, толщины стенок и объема миокарда, что приводит к большему нарастанию давления на единицу объема во время диастолы;

в-третьих, особенностями течения ИБС, проявляющимися в диффузном поражении миокарда, нарушении перфузии на уровне микроциркуляторного русла, что приводит к выраженным нарушениям метаболизма миокарда.

Учитывая, что процесс расслабления является энергозависимым и на него затрачивается до 15 % энергетических ресурсов миокарда, хроническая гипоксия является важной причиной развития диастолической дисфункции у пожилых больных ИБС [6, 7, 18]. Диастолическая дисфункция ЛЖ приводит к тому, что для достаточного его наполнения необходимо большее давление и увеличение интенсивности систолы в ЛП, что вызывает его гипертрофию и дилатацию.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о наличии достоверных структурных и функциональных различий миокарда у больных ИБС без нарушений ритма и у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. При этой обращает на себя внимание то, что у больных с частыми пароксизмами фибрилляции предсердий преобладают более выраженные их структурные изменения, являющиеся результатом выраженной диастолической дисфункции миокарда ЛЖ.

Литература

1. Воронков Л. Г. Хроническая сердечная недостаточность. – Киев: Ин-т кардиологии АМН Украины, 2002. – 136 с.
2. Денисюк В. И., Иванов В. П. Эффективность антиаритмической терапии у больных с пароксизмальной формой фибрилляции и трепетания предсердий при разных типах нарушения внутрисердечной гемодинамики // Кардиология. – 1998. – 10. – С. 32–36.

3. Егоров Д. Ф., Лещинский Л. А., Недоступ А. В., Тюлькина Е. Е. Мерцательная аритмия: стратегия и тактика на пороге XXI века. – СПб.: Алфавит, 1998. – 413 с.
4. Истомина Т. А., Говша Ю. А., Воронин И. М. и др. Роль увеличения левого и правого предсердия в генезе поздних потенциалов предсердий // Кардиология. – 2000. – № 4. – С. 26–31.
5. Канорский С. Г., Скибицкий В. В. Диастолическая функция левого желудочка у больных с пароксизмальной фибрилляцией предсердий: влияние профилактической антиаритмической терапии // Кардиология. – 1998. – 38, № 10. – С. 25–31.
6. Кондратьев Б. Ю., Антонченко И. В., Алеев В. В. и др. Фибрилляция предсердий и морфофункциональное состояние сердца // Progress in Biomedical Research. – 1999. – 4, № 1. – С. 59–64.
7. Коркушко О. В. Сердечно-сосудистая система и возраст. – М.: Медицина, 1983. – 176 с.
8. Коркушко О. В., Долот I. B. Вікові зміни структурно-функціонального стану серця // Фізіол. журн. – 2001. – 47, № 1. – С. 26–33.
9. Кушаковский М. С. Аритмии сердца: Руководство для врачей. – СПб.: Гиппократ, 1992. – 544 с.
10. Ланг Ф., Шальдах М. Развитие электрической турбулентности в предсердиях: электрофизиологические предпосылки // Progress in Biomedical Research. – 1999. – 4, № 1. – С. 42–48.
11. Новиков В. И., Новикова Т. Н., Кузьмина-Крутецкая С. Р., Ироносов В. Е. Оценка диастолической функции сердца и ее роль в развитии сердечной недостаточности // Кардиология. – 2001. – № 2. – С. 78–85.
12. Подлесов А. М., Бойцов А. С., Егоров Д. Ф. и др. Мерцательная аритмия / Под ред. С. А. Бойцова. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2001. – 335 с.
13. Преображенский Д. В., Сидоренко Б. А., Шатунова И. М., Александрова А. Ю. Застойная сердечная недостаточность с нормальной систолической функцией левого желудочка // Кардиология. – 2001. – № 1. – С. 85–91.
14. Cameron A., Shwartz M. J., Kronmal R. A., Kosinski A. S. Prevalence and significance of atrial fibrillation in coronary artery disease // Amer. J. Cardiol. – 1998. – 61, № 10. – P. 401–416.
15. Campbell R. W. F., Smish R. A., Gallagher J. J. et al. Atrial fibrillation in the preexcitation syndrome // Am. J. Cardiol. – 1977. – 40. – P. 514–520.
16. Godtfredsen J. Physiology and pathophysiology of the atria: its role in atrial fibrillation // J. Thromb. Thrombolysis. – 1999. – 7, № 1. – P. 13–19.
17. Kannel W. B., Wolf P. A., Benjamin E. J., Levy D. Prevalence, incidence, prognosis and predisposing condition for atrial fibrillation: population-based estimates // Am. J. Cardiol. – 1998. – 82, № 8A. – P. 2N–9N.
18. Lye M., Wisniacki N. Heart failure in the elderly: a diastolic problem? // Eur. J. Heart Failure. – 2000. – 2, № 2. – P. 133–136.
19. Mazzone C., Pandullo C., Scardi S. et al. Left atrial and appendage mechanical function after pharmacological or electrical cardioversion in patients with chronic atrial fibrillation a multicenter, randomized study // Ital. Heart. J. – 2000. – 1, № 2. – P. 128–136.
20. Wolf P. A., Abbott R. D., Kannel W. B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study // Stroke. – 1991. – 22. – P. 983–988.

Поступила 15.10.2003

**DIASTOLIC FUNCTION OF LEFT VENTRICLE
AND REMODELLING OF LEFT ATRIUM
IN THE GERIATRIC IHD PATIENTS
WITH PAROXISMAL FIBRILLATION**

O. V. Korkushko, V. Yu. Lishnevskaya, L. A. Bodreetskaya

Institute of Gerontology AMS Ukraine, 04114 Kiev

To prevent, forecast and improve quality of treatment the effects of diastolic dysfunction of left ventricle (LV) on morpho-functional changes of the myocardium of left atrium (LA) were investigated in 147 IHD patients aged 60–74 with stenocardia functional class II, of whom 46 had paroxysmal fibrillation. The dimensions of LA of IHD patients with paroxysmal fibrillation were found to be significantly bigger in all studied positions compared to patients without arrhythmia; in patients with frequent paroxysms of fibrillation they were bigger compared to patients with rare paroxysms. In patients with paroxysmal fibrillation the atria's functional contribution to filling of LV to diastole was smaller compared to patients without arrhythmia; the highest sphericity index, which enables to assess the volumic overload of atrium, was registered in patients with frequent paroxysms of fibrillation, who are peculiar for more marked disturbances of diastolic function of LV myocardium.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

А. В. Петров

Крымский государственный медицинский университет
им. С. И. Георгиевского МЗ Украины, 95050 Симферополь

Проведено клинико-лабораторное и иммунологическое обследование 79 больных ревматоидным артритом (РА) в возрасте 55–74 лет, в течение 12 мес принимавших различные базисные препараты: метотрексат (МТ), сульфасалазин (СФ) и аминохинолоновые производные (АХ). Наиболее высокая клиническая эффективность была достигнута при применении МТ и СФ, в то время как наиболее безопасным было лечение АХ и СФ. При использовании МТ у больных отмечалась высокая частота развития (45,5 %) серьезных побочных явлений (в основном лейкопения и инфекционные осложнения), что связано с выраженным депрессивным влиянием препарата на активность натуральных киллеров и цитотоксических *T*-лимфоцитов, пролиферативный ответ мононуклеарных лейкоцитов (МЛ) на ФГА, а также со значительным повышением частоты развития спонтанного апоптоза и *Fas*-индуцированного апоптоза МЛ наличием ФГА.

Общепринятым подходом к лечению больных ревматоидным артритом (РА) является раннее и длительное назначение базисных препаратов, обладающих выраженным иммуносупрессивным действием, с целью торможения костно-деструктивного процесса в суставах [4, 6, 10, 13]. В то же время, вопрос о назначении базисной терапии больным старших возрастных групп с повышенным риском развития побочных эффектов, в частности миелосупрессии, гепатотоксичности и инфекционных осложнений, не имеет однозначного решения [2, 4, 6]. Острота этого вопроса усугубляется медленным проявлением лечебного действия большинства базисных препаратов (от 2 до 6 мес), после которого можно оценить их эффективность и изменить схему лечения [3, 5, 10]. Кроме того, в настоящее время клинических исследований безопасности и эффективности базисных препаратов

крайне недостаточно для выработки тактики лечения больных РА старших возрастных групп.

Целью исследования была сравнительная оценка клинической эффективности, выраженности влияния на функциональную активность клеточного иммунитета аминохинолоновых производных (АХ), метотрексата (МТ) и сульфасалазина (СФ), а также частоты побочных реакций при лечении больных РА старших возрастных групп.

Обследуемые и методы. Обследованы 79 больных РА (20 мужчин и 59 женщин) в возрасте 55–74 лет с длительностью заболевания от 3 мес до 17 лет, а также 20 лиц того же возраста без тяжелых сопутствующих заболеваний, составивших контрольную группу.

Диагноз РА верифицировали по критериям Американского колледжа ревматологов [9]. Серопозитивный по ревматоидному фактору вариант заболевания был диагностирован у 46 больных. Активность РА оценивали по числу болезненных суставов (не менее 7, из них припухших — не менее 3), продолжительности утренней скованности (> 60 мин), значениям СОЭ (> 23 мм/ч). У 17 обследованных системные проявления болезни выявлены в виде ревматоидных узелков, лимфоаденопатии,uveита, полимиалгического синдрома и синдрома Рейно.

Все больные принимали нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), преимущественно селективные и специфические ингибиторы циклооксигеназы-2. 25 больных в течение длительного времени до обследования принимали внутрь низкие дозы глюкокортикоидов (ГК) (5–15 мг/сут в пересчете на преднизолон). Только двум больным суточная доза метилпреднизолона была повышена на 4–6 мг на короткий срок (3–4 недели). Однократное введение бетаметазона (дипроспана) в наиболее болезненные суставы в суммарной дозе до 2 мл было проведено 19 пациентам.

Все больные были подразделены на четыре группы в зависимости от длительности заболевания, ревматоидного фактора, степени активности и рентгенологической стадии РА [8, 11]: 1) 22 больных, которым был назначен МТ по 7,5 мг в неделю; 2) 17 больных, которые получали СФ (салазопирин со специальным кишечно-растворимым покрытием) в начальной дозе 0,5 г/сут с постепенным переходом на 1,5–2 г/сут; 3) 22 больных, принимавших АХ: 14 больных — хлорохин (делагил, 250 мг/сут), 8 — гидроксихлорохин (плаквенил, 400 мг/сут); 4) 18 больных, которые принимали только ИПВС). Все больные в течение последних 6 мес до начала обследования не принимали каких-либо базисных препаратов.

Результаты лечения больных оценивали через 6 и 12 мес после начала приема препаратов, согласно критериям Американской ревматологической коллегии (ACR) [12], включающим в себя число болезненных и припухших суставов, оценку пациентом болевых ощущений и своих физических возможностей с применением Стенфордской анкеты, оценку

врачом и больным общей активности заболевания по 10-сантиметровой визуальной шкале, изменения значений СОЭ. Регистрировали 20 %-е, 50 %-е и 70 %-е клиническое улучшение (*ACR20*, *ACR50* и *ACR70*). Для оценки степени прогрессии эрозивного процесса и сужения суставных щелей рассчитывали индексы Ларсена и Шарпа [14] по рентгенограммам суставов кистей и стоп до и через 12 мес после лечения.

Мононуклеарные лейкоциты (МЛ) периферической крови больных выделяли центрифугированием на градиенте плотности фиколл-триомбрата. Жизнеспособность клеток оценивали с помощью трипанового синего. Уровень в крови лимфоцитов с различным фенотипом (*CD4⁺*, *CD8⁺*, *CD16⁺*, *CD19⁺*) определяли с помощью непрямой иммунофлюоресценции и способа, разработанного на нашей кафедре и основанного на избирательном связывании лимфоцитов с эритроцитами барана нагруженными моноклональными антителами (МКАТ) против дифференцировочных мембранных *CD*-маркеров [1]. В работе использовали МКАТ серии ИКО производства НПК “Препарат” (Россия). Размеры ядер лимфоцитов различного *CD*-фенотипа, косвенно указывающие на интенсивность синтеза РНК в клетке [7], определяли при микроскопии после окраски по Романовскому — Гимзе с использованием окуляра-микрометра. РБТЛ оценивали морфологически после трехсуточного культивирования МЛ при наличии ФГА (10 мкг/мл) и КонА (10 мкг/мл) в питательной среде при 37 °C во влажной атмосфере с 10 %-м содержанием СО₂. В качестве питательной использовали среду 199 с добавлением 10 %-й сыворотки эмбрионов телят, гентамицина (100 мкг/мл) и глутамина (300 мкг/мл). Апоптозные клетки идентифицировали при люминесцентной микроскопии после обработки МЛ флюоресцирующим красителем *Noeuchst* 33342, избирательно связывающимся с ДНК в местах разрывов. Показатели спонтанного апоптоза определяли непосредственно после выделения МЛ из крови, *Fas*-индуцированного апоптоза — после трехсуточной инкубации МЛ в питательной среде при наличии МКАТ к *CD95* (НПО “Препарат”, Россия) и митогенов (ФГА или КонА в концентрации 10 мкг/мл). Экспрессию *Fas*-рецептора (*CD95*) на мембранах МЛ определяли с помощью непрямой иммунофлюоресценции. Повторное иммунологическое обследование больных РА проводили через 6 мес после терапии базисными препаратами или при ее прерывании.

Полученные данные обрабатывали методами вариационной статистики с применением критерия Пирсона.

Результаты и их обсуждение. При оценке клинической эффективности 6-месячного лечения установлено, что наилучшие результаты были достигнуты у больных РА принимавших МТ (*ACR20* — у 27,3 %, *ACR50* — у 4,5 %) и СФ (*ACR20* — у 41,2 %, *ACR50* — у 5,9 %). У больных, принимавших АХ, *ACR20* составила 13,6 % и была достоверно ниже, чем у больных двух первых групп ($P < 0,05$). У больных, которые принимали

только НПВС, *ACR20* составила лишь 5,6 %. В двух последних группах не было отмечено случаев улучшения по критериям *ACR50*. Клиническое улучшение по критериям *ACR70* в течение 6 мес не было достигнуто ни у одного из наблюдавшихся больных.

Через 12 мес эффективность лечения заметно повысилась: в 1 группе больных (прием МТ) *ACR20* составила 36,4 %, *ACR50* — 18,2 %, *ACR70* — 4,5 %; во 2 группе (прием СФ) *ACR20* составила 52,9 %, *ACR50* — 11,8 %, *ACR70* — 0 %. в 3 группе (прием АХ) *ACR20* составила 36,4 %, *ACR50* — 0 %, *ACR70* — 0 %. У больных 4 группы процент *ACR* остался прежним. При этом клиническая эффективность МТ и СФ была практически одинаковой, но достоверно превышала таковую у больных, принимавших АХ ($P < 0,05$).

Как показал анализ рентгенограмм, наименьший прирост индексов Ларсена и Шарпа за 12 мес лечения наблюдался у больных 1 и 2 групп (табл. 1). Полученные данные о влиянии изучаемых базисных препаратов на течение РА у больных старших возрастных групп принципиально не отличаются от результатов лечения больных более молодого возраста [3, 6, 10, 13].

При анализе побочных реакций было установлено, что терапия базисными препаратами больных РА старших возрастных групп сопряжена с низкой переносимостью лечения: в течение 12 мес его пришлось прервать у 25 больных (42,6 %). Если число больных, прервавших лечение из-за его неэффективности, было практически одинаковым (4 — в 1 группе, 3 — во 2, 4 — в 3), то процент больных, прекративших прием МТ из-за развития серьезных побочных реакций (45,5 %), было достоверно выше ($P < 0,05$), чем больных, принимавших СФ (17,6 %) и АХ (9,1 %).

Из побочных реакций при лечении больных РА преобладали диспептические, частота развития которых достоверно не отличалась: 63,6 % — в 1 группе, 70,6 % — во 2-й, 50,0 % — в 3-й, 66,7% — в 4-й. Практически все они проходили сами по себе либо при назначении симптоматических средств или смене НПВС. Только у 1 больного, получавшего СФ, боль в эпигастрии и тошнота послужили причиной отказа от продолжения приема препарата. Повышение активности печеночных ферментов было зарегистрировано у 4 больных, принимавших МТ (18,2 %), 2 больных, принимавших СФ (11,8 %), 1 больного при приеме АХ (4,5 %) и у 2 больных 4 группы (11,1 %).

Лейкопения достоверно чаще ($P < 0,05$) встречалась у больных РА, принимавших МТ (4 больных — 18,2 %), и всегда служила причиной отмены препарата. В 2-й, 3-й и 4-й группах было зафиксировано по одному случаю лейкопении (соответственно, 5,9 %, 4,5 % и 5,6 %). У больных, принимавших МТ, достоверно чаще ($P < 0,05$) встречались также интеркуррентные инфекции (9 больных — 40,9 %); у 6 больных эти осложнения потребовали отмены препарата. Интеркуррентные инфекции были зафиксированы у 3 больных принимавших СФ (17,6 %); у 2 из них прием препарата был прекращен. На фоне приема АХ был зафиксирован лишь один

Таблица 1

**Сдвиги значений рентгенологических показателей прогрессии
костно-деструктивного процесса у больных РА старшего возраста
через 12 мес после лечения базисными препаратами**

Группа	Индекс Ларсена		Индекс Шарпа	
	до лечения	сдвиг после лечения	до лечения	сдвиг после лечения
1. Метотрексат	88,7 ± 36,5	1,7 ± 0,2	124,5 ± 51,4	5,7 ± 1,1
2. Сульфасалазин	81,5 ± 32,7	1,9 ± 0,2	127,8 ± 56,9	5,5 ± 1,0
3. Аминохинолоновые производные	90,2 ± 41,8	3,5 ± 0,4*	118,3 ± 49,3	9,3 ± 1,4*
4. Нестероидные противовоспалительные средства	84,2 ± 28,5	6,7 ± 0,8**	128,1 ± 56,7	14,8 ± 1,8**

Примечания: * — $P < 0,05$ по сравнению с предыдущими группами, ** — $P < 0,01$ по сравнению с предыдущими группами по индексу Ларсена и с 1 и 2 группами — по индексу Шарпа.

случай обострения латентного очага инфекции (4,5 %), не потребовавший отмены препарата. Это позволяет считать АХ наиболее безопасными базисными препаратами для лечения больных РА старшего возраста. В 4 группе было зафиксировано два побочных явления, связанных с инфекционным процессом (11,1 %). Отмеченные инфекционные осложнения были представлены синуситом (у 4 больных), острым отитом (у 1 больного), острой пневмонией (у 1 больного), обострением хронического бронхита (у 5 больных), обострением хронического пиелонефрита (у 4 больных), рожистым воспалением (у 1 больного).

За период наблюдения за больными были также отмечены следующие серьезные побочные реакции: у 1 больной 1 группы наблюдалось прогрессирование хронической сердечной недостаточности (с II до IV ФК), у 1 больного 4 группы развился крупноочаговый инфаркт миокарда, у 1 пациента 2 группы диагностирован рецидив рака мочевого пузыря, у 1 больной 3 группы диагностирован рак молочной железы. Частота возникновения этих побочных реакций не превышала уровня заболеваемости в этой возрастной группе.

Состояние клеточного иммунитета у больных РА по сравнению с контрольной группой характеризовалось достоверным снижением абсолютного и относительного количества $CD4^+$ - и $CD8^+$ -лимфоцитов, повышением относительного количества $CD19^+$ -лимфоцитов и абсолютного количества $CD16^+$ -лимфоцитов, увеличением среднего диаметра ядер $CD4^+$ -, $CD8^+$ - и $CD19^+$ -лимфоцитов, повышением степени выраженности пролиферативного ответа МЛ на ФГА и КонА, снижением способности МЛ к Fas-индукционному апоптозу при стимуляции ФГА и КонА (табл. 2–3).

Как следует из данных этих таблиц, применение базисных препаратов способствует восстановлению клеточного иммунитета у больных РА стар-

Таблица 2

Сдвиги значений уровня в крови лимфоцитов различного CD-фенотипа и среднего диаметра их ядер у больных РА старшего возраста через 12 мес после лечения базисными препаратами

Показатель	Контр. группа	До лечения	Метотрексат	Сульфасалазин	Аминохинолоновые производные
<i>CD4⁺</i>	10%/л %	0,77±0,08 36,7±2,8	0,31±0,04* 26,5±1,3*	0,56±0,05**## 43,8±4,7##	0,52±0,06**## 44,0±5,7#
	Ср. диаметр ядра, мкм	4,7±0,2	5,8±0,3*	4,7±0,3#	4,8±0,4#
<i>CD8⁺</i>	10%/л %	0,5±0,06 24,3±3,0	0,24±0,03* 18,5±1,9*	0,36±0,03**# 27,6±2,2#	0,28±0,03* 24,0±2,1#
	Ср. диаметр ядра, мкм	4,9±0,3	6,3±0,4*	4,8±0,6#	5,3±0,5
<i>CD16⁺</i>	109/л %	0,43±0,05 18,3±1,4	0,22±0,02* 15,3±1,1*	0,08±0,008**## 6,3±0,5**##	0,15±0,01**## 12,5±0,9**##aa
	Ср. диаметр ядра, мкм	5,4±0,4	5,3±0,3	4,2±0,5**#	4,7±0,7
<i>CD19⁺</i>	109/л %	0,4±0,05 20,8±3,4	0,4±0,04 39,7±3,0*	0,29±0,03**## 22,3±2,6##	0,29±0,03**## 24,1±2,9#
	Ср. диаметр ядра, мкм	5,1±0,4	6,5±0,5*	5,6±0,4	5,7±0,5
					5,2±0,4#

Примечания (здесь и в табл. 3): * — $P < 0,05$, ** — $P < 0,01$ по сравнению с контрольной группой, # — $P < 0,05$, ## — $P < 0,01$ по сравнению со значениями до лечения; α — $P < 0,05$, aa — $P < 0,01$ по сравнению с лечением метотрексатом.

Таблица 3

Сдвиги значений функциональных показателей лимфоцитов у больных РА старшего возраста через 12 мес после лечения базисными препаратами

Показатель	Контр. группа	До лечения	Метотрексат	Сульфасалазин	Аминохинолоновые производные
РБТЛ, %	ФГА	16,2±1,3	31,1±2,0**	19,5±1,2**##	23,6±2,2**#
	КонА	10,2±0,9	22,7±2,2**	16,7±1,4**#	17,8±1,3**#
Спонтанный апоптоз, %	ФГА	2,3±0,4	2,4±0,4	3,8±0,5**#	2,9±0,5
	КонА	32,3±1,4	21,4±2,3**	29,8±1,7#	28,5±2,1#
апоптоз, %	ФГА	26,8±1,4	20,6±1,8*	22,7±1,6	23,0±1,7
	КонА				23,0±1,6
Экспрессия Fas-рецепторов, %		9,7±1,2	7,1±0,6*	10,6±1,4#	14,4±2,0**#
					8,8±0,7

ших возрастных групп. Наиболее выраженным воздействием на иммунные клетки обладает МТ, применение которого содействует значимому снижению большинства исходно повышенных значений иммунных показателей. В то же время, под влиянием МТ изменялись значения и тех показателей, которые были у больных РА при первичном обследовании в пределах нормы: снижались уровень в крови и значения среднего диаметра ядер натуральных киллеров, повышались значения показателей спонтанного апоптоза. СФ не уступает МТ по супрессивному влиянию на пролиферативный ответ МЛ, способности повышать значения показателей *Fas*-индукции апоптоза МЛ и уменьшать размеры ядер *T*-хелперов. Уменьшение размеров ядер *CD8⁺*, *CD16⁺*- и *CD19⁺*-лимфоцитов под влиянием СФ не было статистически значимым. Особенностью воздействия СФ на апоптоз лимфоцитов, по-видимому, является повышение экспрессии *Fas*-рецептора на поверхности лимфоцитов, что ассоциируется с повышением способности *T*-лимфоцитов к *Fas*-индукции апоптозу при отсутствии изменений значений показателей спонтанного апоптоза лимфоцитов. Иммуносупрессивное влияние АХ на клеточный иммунитет больных РА старшего возраста было менее значительно по сравнению с МТ и СФ. При его применении наблюдались тенденция к нормализации содержания и снижение размеров ядер *T*-хелперов и *B*-лимфоцитов, а также снижение пролиферативного ответа *B*-лимфоцитов на КонА при отсутствии достоверных изменений значений других показателей.

С целью выявления особенностей состояния клеточного иммунитета при развитии инфекционных осложнений, в наибольшей степени лимитирующих базисную терапию больных РА старшего возраста, был проведен сравнительный анализ результатов повторного иммунологического обследования 14 больных, у которых в разные сроки лечения развились инфекционные осложнения, и у 47 больных без инфекционных осложнений. У больных с инфекционными осложнениями была установлена более выраженная депрессия клеточного иммунитета, проявляющаяся достоверным снижением абсолютного и относительного количества *CD16⁺*-лимфоцитов — $(0,06 \pm 0,005) \cdot 10^9/\text{л}$ и $(6,2 \pm 0,5) \%$ по сравнению с $(0,18 \pm 0,01) \cdot 10^9/\text{л}$ и $(11,9 \pm 0,7) \%$ у больных без осложнений ($P < 0,01$), уменьшением среднего диаметра ядер *CD16⁺*-лимфоцитов — $(4,1 \pm 0,3) \text{ мкм}$ по сравнению с $(5,2 \pm 0,4) \text{ мкм}$ ($P < 0,05$), *CD8⁺*-лимфоцитов — $(4,7 \pm 0,3) \text{ мкм}$ по сравнению с $(5,8 \pm 0,3) \text{ мкм}$ ($P < 0,05$), снижением выраженности пролиферативного ответа МЛ на ФГА — $(18,8 \pm 1,0) \%$ по сравнению с $(24,8 \pm 1,4) \%$, увеличением частоты спонтанного апоптоза МЛ — $(4,0 \pm 0,3) \%$ по сравнению с $(2,8 \pm 0,5) \%$ ($P < 0,05$) и снижением *Fas*-индукции апоптоза МЛ при наличии ФГА — $(25,8 \pm 1,8) \%$ по сравнению с $(30,8 \pm 1,1) \%$ ($P < 0,05$).

Таким образом, для больных старших возрастных групп при невысокой степени активности и медленно прогрессирующем течении РА наиболее

целесообразно назначение в качестве базисной терапии АХ, хотя и уступающих по эффективности МТ и СФ, но достоверно улучшающих клинические результаты лечения и редко приводящих к развитию тяжелых побочных явлений за счет более мягкого и избирательного иммуносупрессивного действия (на *T*-хелперы и *B*-лимфоциты). Для лечения больных с более тяжелым течением РА целесообразно использовать СФ, применение которого характеризуется лучшей переносимостью и сопровождается меньшей частотой возникновения интеркуррентных инфекций по сравнению с МТ при отсутствии достоверных различий во влиянии этих препаратов на основные показатели клинической эффективности. Назначение МТ больным РА старшего возраста ограничено из-за частого развития острых инфекционных процессов и обострения хронических очагов латентной инфекции, что связано со значительным угнетением клеточных факторов антиинфекционного иммунитета: натуральных киллеров и цитотоксических *T*-лимфоцитов. При этом такие показатели, как уровень в крови и средний диаметр ядер *CD16⁺*-лимфоцитов, средний диаметр ядер *CD8⁺*-лимфоцитов, а также спонтанный апоптоз МЛ, могут служить в качестве прогностических критериев развития инфекционных осложнений при иммуносупрессивной терапии больных РА старших возрастных групп.

Литература

1. Дударь Л. В., Петров А. В., Малахова О. Ю., Алиева М. И. Способ оценки состояния клеточного иммунитета человека // Пром. собственность. – 2001. – № 6. – С. 1.129.
2. Иевлева Л. В., Сатыбалдыев А. М. Особенности ревматоидного артрита, начавшегося у лиц в возрасте 50 лет и старше // Ревматоидный артрит / Под ред. В. А. Насоновой и В. Лайне. – М.: Медицина. – 1983. – С. 103–105.
3. Насонов Е. Л. Противовоспалительная терапия ревматических болезней. – М.: Медицина, 1996. – 345 с.
4. Насонов Е. Л., Соловьев С. К. Применение метотрексата в ревматологии. – М.: Медицина, 2000. – 128 с.
5. Насонова В. А., Астапенко М. Г. Клиническая ревматология. – М.: Медицина, 1989. – 592 с.
6. Ревматоидный артрит. Диагностика и лечение / Под ред. В. Н. Коваленко. – К.: МОРИОН, 2001. – 272 с.
7. Робинсон М. В., Топоркова Л. Б., Трубакин В. А. Морфология и метаболизм лимфоцитов. – Новосибирск: Наука, 1986. – 128 с.
8. Anderson J., Wells G., Verhoeven A., Felson D. T. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: the importance of disease duration // Arthritis Rheum. – 2000. – **43**. – P. 22–31.
9. Arnett F. C., Edworthy S. M., Bloch D. A. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. – 1988. – **31**. – P. 315–324.
10. Capell H. A., Maiden N., Madhok R. Staying on DMARD treatment suppresses RA activity even after 12 years // J. Rheumatol. – 1998. – **25**. – P. 1880–1886.

11. Carson D. A., Pasquali J. L., Tsoukas C. D. et al. Physiology and pathology of rheumatoid factors // Springer Semin. Immunopathol. – 1981. – **4**. – P. 161–179.
12. Felson D. T., Anderson J. J., Boers M. American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. – 1995. – **38**. – P. 727–735.
13. Felson D. T., Anderson J. J., Meenan R. F. The comparative efficacy and toxicity of second line drugs in rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. – 1990. – **33**. – P. 1449–1457.
14. Van der Heijde D. Plain X-rays in rheumatoid arthritis: overview of scoring methods, their reliability and applicability // Baillieres Clin. Rheumatol. – 1996. – **10**. – P. 435–453.

Поступила 30.09.2003

EFFICACY AND SAFETY OF VARIOUS TYPES OF BASIC THERAPY OF GERIATRICS PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

A. V. Petrov

S. I. Heorhievsky Crimean State medical University,
Ministry of Health of Ukraine, 95050 Simferopol

Clinical-laboratory and immunological investigation of 79 patients aged 55–74 with rheumatoid arthritis (RA), who had been taking during 12 months various basic drugs: metotrexat (MT), sulphasalazin (SP) and aminochilic derivatives (AD), revealed the most significant clinical efficacy with the use of MT and SP, whereas using AD and SP turned out to be most safe. Treatment with MT resulted in a high occurrence (45,5 %) of development of serious side effects (mainly, leucopenia and infectious complications), which may be accounted for by marked depressive effect of the drug on the activity of natural killers and cytotoxic T-lymphocytes, proliferative response of mononuclear leukocytes (ML) to PHA, as well as by significant increase in the occurrence of development of spontaneous apoptosis and Fas-induced apoptosis of ML in presence of PHA.

**Н. Г. Карнаух, П. А. Мартынец,
О. Н. Беднарик, Л. А. Кривошней**

РОЛЬ ВОЗРАСТА И СТАЖА В РАЗВИТИИ ОБЛИТЕРИРУЮЩЕГО ЭНДАРТЕРИИТА У РАБОЧИХ ГОРНОРУДНОЙ И УГОЛЬНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

Украинский НИИ промышленной медицины МЗ Украины, 50096 Кривой Рог

С целью изучения влияния возраста и стажа работы, а также рабочей зоны на развитие облитерирующего эндартериита был произведен скрининг 1276 горнорабочих забойной группы, 478 — вспомогательной службы и 163 работников поверхностной службы шахт. Показана довольно четкая зависимость развития облитерирующего эндартериита от возраста и стажа работы, что необходимо учитывать при решении лечебно-экспертных вопросов.

Вопросы профилактики неблагоприятных воздействий на организм физических и нервных нагрузок наряду с влиянием производственных факторов требуют особого внимания гигиенистов, физиологов и профпатологов, которые считают целесообразным учитывать не только величину показателей физической и нервной нагрузки, сопутствующих вредных факторов, но длительность их воздействия как в течение смены, так и в течение трудового стажа. Кроме того, рабочее напряжение организма определяется не только величиной рабочих нагрузок, но и функциональными резервами человека, зависящими также от возраста [4, 6]. В качестве критериев при нормировании целесообразно принимать оптимальные и допустимые значения физиологических показателей для лиц в возрасте 30–39 лет, так как именно эта возрастная группа имеет наибольшую не только рабочую, но и внерабочую нагрузку. По-видимому, по этой причине у рабочих данной возрастной группы выявлена наибольшая связь временной утраты трудоспособности с субъективной оценкой рабочего переутомления.

Целью работы было изучение влияния возраста и стажа на развитие облитерирующего эндартериита (ОЭ) у рабочих горнорудной и угольной промышленности.

Обследуемые и методы. Обследованы 1276 горнорабочих забойной группы (бурильщики, взрывники, проходчики, скреперисты, горнорабочие очистного забоя) и 478 специалистов вспомогательной группы (электрослесари, горные мастера, начальники участков, механики, машинисты подъема и электровоза). Контрольную группу составили 163 работника поверхностных служб шахт (инженеры, сотрудники административного аппарата).

Для выявления ранних признаков ОЭ проводили анкетирование по М. П. Вилянскому и соавт. [2], включающее в себя 24 вопроса и 88 взаимоисключающих ответов. В анкету включены также критерии ОЭ, предложенные А. В. Покровским [10], А. С. Сыновцом и соавт. [12], И. И. Сухаревым [11].

Систолическое регионарное артериальное давление (СРАД) измеряли на бедре, а системное — на плече [3, 6]. Системное АД у всех обследуемых было в пределах нормы.

При анализе данных анкетирования обследуемых подразделяли на возрастные группы (20–29 лет, 30–39, 40–49, 50 лет и более), по стажу работы (до 10 лет, от 10 до 20, 20 и более лет), а также по степени выраженности профпатологии (разработанные нами четыре синдрома [9]).

Первый синдром (отягощающий, СРАД на бедре в пределах нормы) включал в себя обусловливающие ОЭ факторы производственной вредности, возраст, рабочий стаж, вредные привычки (курение, употребление алкоголя) и материально-бытовые условия.

Второй синдром (эпидемиологический, СРАД на бедре до 200 мм рт. ст.) помимо уже перечисленных признаков отягощающего синдрома включал в себя перенесенные заболевания позвоночника, пояснично-крестцовую радикулопатию, сердечно-сосудистые заболевания (расширение вен нижних конечностей, ревматологические заболевания), а также наличие ангиопатий нижних конечностей у родителей обследуемого.

Третий синдром (малых признаков ОЭ, СРАД на бедре от 200 до 250 мм рт. ст.) помимо признаков 1 и 2 синдромов включал в себя судороги и боли в икроножных мышцах, перемежающуюся хромоту через каждые 500–200 м, боли в суставах нижних конечностей, потливость стоп.

Четвертый синдром (больших признаков ОЭ, СРАД на бедре от 250 до 300 мм рт. ст.) помимо признаков 1–3 синдромов включал в себя облысение голени и багровый цианоз, коричневую пятнистую пигментацию после заживления язв и травм, трещины пяток, сухость стоп, перемежающуюся хромоту через каждые 200 — 80 м, трофические язвы голеней и стоп. В эту группу включались также больные, состоящие на диспансерном учете по поводу ОЭ, с более выраженной симптоматикой 4 синдрома: перемежающаяся хромота через каждые 80 — 30 м, варикозное расширение вен, тромбофлебит глубоких вен (вариант Бюргера ОЭ) или без него. У этих больных при нормальных значениях АД на плече пульсация артерий стоп и АД на бедре не определяются.

Результаты и их обсуждение. С увеличением тяжести производственных факторов и возраста нарастает число лиц, имеющих признаки ОЭ.

Так, в возрасте 20–29 лет в контрольной группе отсутствуют симптомы ОЭ, тогда как у всех горнорабочих вспомогательной (ГВГ) и забойной групп (ГЗГ) были отмечены первые три синдрома ОЭ (табл. 1).

В возрасте 30–39 лет у 75 % лиц контрольной группы был отмечен эпидемиологический синдром ОЭ, а среди ГВГ и ГЗГ были выявлены все синдромы ОЭ. При этом частота встречаемости эпидемиологического синдрома была выше у ГВГ, а синдромов малых и больших признаков ОЭ — у ГЗГ (см. табл. 1).

Если в возрасте 40–49 лет частота встречаемости малых и больших признаков ОЭ у ГЗГ почти в два раза выше, чем у ГВГ, то в следующей возрастной группе (50 лет и старше) эти различия нивелируются.

С увеличением стажа работы увеличивается, соответственно, изменяется распределение синдромов ОЭ в каждой обследованной группе. Среди ГВГ и ГЗГ при этом уменьшается процент лиц с отягощающим синдромом и увеличивается — с синдромами малых и больших признаков ОЭ (табл. 2).

Благодаря проведенному скринингу удалось выяснить, что возраст является не только методом дифференциальной диагностики ОЭ нижних конечностей и атеросклероза, которые могут нередко сочетаться [9], но и определяющим фактором оценки функционального резерва [4, 5], т. е., насколько достаточно способен справиться организм с воздействием вредных факторов, вызывающих развитие ангиопатии. Результаты исследования показывают, что с увеличением возраста ГЗГ и ГВГ функциональный резерв организма уменьшается, а вместе с этим — и сопротивление вредным факторам, которые вызывают ОЭ. Полученные данные свидетельствуют также о том, что с увеличением стажа рабочих этих групп признаки ОЭ отмечались чаще. В то же время, у работников поверхностных служб зависимости между синдромами ОЭ и рабочим стажем не выявлено. Эти данные позволяют предположить, что наряду с производственными факторами (обводненность, неблагоприятный микроклимат рабочей зоны и тяжелый физический труд [4, 13]) возрастной фактор способствует уменьшению функционального резерва организма, его работоспособности [1] и развитию ОЭ (а в последующем атеросклероза) [10]. ОЭ проявляется чаще малым синдромом, при котором, как и при атеросклерозе сосудов нижних конечностей, развивается клиническая картина ишемии, регионарная артериальная гипертензия сосудистого бассейна нижних конечностей [10, 12]. Это, в свою очередь, приводит к увеличению периферического сопротивления сосудов ног, раннему уменьшению количества артериол, выключению значительной части капилляров и нарушениям гемодинамики [7, 8], в результате чего развиваются нарушения трофики тканей, нередко заканчивающиеся гангреной [1, 10] (т. е. приводит либо к снижению трудоспособности, либо

Таблица I

Распределение синдромов облитерирующего эндартериита у горнорабочих шахт разного возраста

	Показатель	20–29 лет	30–39 лет	40–49 лет	50 лет и старше
Всего обследованных	Работники поверхностных служб (контроль) — 163 чел.				
Отсутствие синдромов ОЭ	7 (100%)	28	53	75	
Синдром					
Отягощающий	—	21 ($75,0 \pm 8,2\%$)	—	—	
Эпидемиологический	—	—	17 ($32,0 \pm 6,4\%$) [#]	29 ($38,7 \pm 5,6\%$) [*]	
Малых признаков ОЭ	—	—	3 ($5,7 \pm 3,2\%$)	13 ($17,3 \pm 4,4\%$) ^α	
Больших признаков ОЭ	—	—	—	—	
Горнорабочие вспомогательной группы — 478 чел.					
Всего обследованных	45	146	200	87	
Отсутствие синдромов ОЭ	—	—	—	—	
Синдром					
Отягощающий	27 ($6,0,0 \pm 7,3\%$)	28 ($19,2 \pm 3,3\%$) [*]	80 ($40,0 \pm 3,5\%$) [*]	8 ($9,2 \pm 3,1\%$) [*]	
Эпидемиологический	15 ($7,0\%$)	90 ($61,6 \pm 4,0\%$) [*]	71 ($35,5 \pm 3,4\%$) [*]	31 ($35,6 \pm 5,1\%$) [#]	
Малых признаков ОЭ	3 ($6,7 \pm 3,7\%$)	20 ($13,7 \pm 2,8\%$) [*]	33 ($16,5 \pm 2,3\%$) [*]	30 ($34,5 \pm 5,1\%$) ^{*#α}	
Больших признаков ОЭ	—	8 ($5,5 \pm 1,5\%$)	16 ($8,0 \pm 1,9\%$)	18 ($20,7 \pm 2,2\%$) [#]	
Горнорабочие забойной группы — 1276 чел.					
Всего обследованных	195	570	449	62	
Отсутствие синдромов ОЭ	—	—	—	—	
Синдром					
Отягощающий	128 ($65,6 \pm 3,4\%$)	90 ($15,8 \pm 1,5\%$) [*]	88 ($19,6 \pm 1,9\%$) [*]	8 ($12,9 \pm 4,3\%$) [*]	
Эпидемиологический	61 ($31,3 \pm 3,0\%$)	243 ($42 \pm 2,1\%$) [*]	166 ($37,0 \pm 2,3\%$) [*]	22 ($35,5 \pm 6,1\%$)	
Малых признаков ОЭ	6 ($3,1 \pm 1,2\%$)	187 ($32,8 \pm 2,0\%$) [*]	126 ($28,0 \pm 2,6\%$) [*]	20 ($33,0 \pm 6,0\%$) [*]	
Больших признаков ОЭ	—	50 ($8,8 \pm 1,4\%$)	69 ($15,4 \pm 1,7\%$) [#]	12 ($19,4 \pm 5,0\%$) [#]	

Причелания: * — $P < 0,05$ по сравнению с соответствующей группой 20–29 лет, [#] — $P < 0,05$ по сравнению с соответствующей группой 40–49 лет.
30–39 лет, ^α — $P < 0,05$ по сравнению с соответствующей группой 40–49 лет.

Таблица 2

Распределение синдромов облитерирующего эндартерита у горнорабочих шахт разного стажа

Показатель	Рабочий стаж		
	до 10 лет	от 10 до 20 лет	от 20 лет и более
Работники поверхностных служб (контроль) — 163 чел.			
Всего обследованных	29	58	76
Отсутствие синдромов ОЭ Синдром	16 ($55,2 \pm 9,2\%$)	49 ($84,5 \pm 4,8\%$)*	46 ($60,5 \pm 5,6\%$)#
Отягощенный Эпидемиологический Малых признаков ОЭ Больших признаков ОЭ	13 ($44,8 \pm 9,2\%$) — —	9 ($15,5 \pm 4,7\%$)* — —	30 ($39,5 \pm 5,6\%$)# — —
Всего обследованных Отсутствие синдромов ОЭ Синдром	113 —	238 —	127 —
Отягощенный Эпидемиологический Малых признаков ОЭ Больших признаков ОЭ	73 ($64,6 \pm 4,5\%$) 37 ($32,7 \pm 4,4\%$) 3 ($2,6 \pm 1,5\%$) —	106 ($44,5 \pm 3,2\%$)* 72 ($30,3 \pm 3,0\%$) 40 ($16,8 \pm 2,4\%$)* 20 ($8,4 \pm 1,8\%$)	5 ($3,9 \pm 1,7\%$)# 57 ($44,8 \pm 4,4\%$)# 43 ($33,8 \pm 4,2\%$)# 22 ($17,4 \pm 3,4\%$)#
Всего обследованных Отсутствие синдромов ОЭ Синдром	420 —	682 —	174 —
Отягощенный Эпидемиологический Малых признаков ОЭ Больших признаков ОЭ	251 ($59,8 \pm 2,4\%$) 134 ($31,8 \pm 2,2\%$) 25 ($6,9 \pm 0,9\%$) 10 ($3,0 \pm 0,2\%$)	221 ($32,4 \pm 1,8\%$)* 244 ($35,8 \pm 1,8\%$) 165 ($24,2 \pm 1,6\%$)* 52 ($7,6 \pm 1,0\%$)*	6 ($3,4 \pm 1,4\%$)# 64 ($36,8 \pm 3,6\%$)# 69 ($39,6 \pm 3,7\%$)# 35 ($20,1 \pm 3,0\%$)#

Примечания: * — $P < 0,05$ по сравнению со стажем работы до 10 лет, # — $P < 0,05$ по сравнению со стажем работы от 10 до 20 лет.

к инвалидизации рабочего). В связи с этим нередко приходиться решать сложные медико-социальные вопросы.

В дифференциальной диагностике ОЭ высоко информативными являются предложенные нами подсчет суммарных лимфоцитов в пробах крови, взятых с ноги и руки, и определение времени свертывания крови [8]. Они были включены в обследование как диагностические тесты на наличие воспалительного и предгеморботического процесса в артериях нижних конечностей. Эти тесты просты и доступны любой медсанчасти и поликлиническому отделению.

Значительное влияние на частоту ОЭ оказывают возраст и профессия, то есть условия рабочего места. По данным Н. Г. Карнауха и соавт. [5, 6], А. Г. Чеботарева и соавт. [13], работы забойной и вспомогательной групп выполняются на горизонтах на глубине 500–1000 м при температуре 14–20 °С, относительной влажности 83–98 % и скорости движения воздуха в забое 0,2–0,7 м/с (а около ствола и в штреках — 4–5 м/с) в зависимости от работы вентиляционной системы. Кроме того, на рабочем месте нередко имеется обводненность, и чем глубже шахта, тем она больше [5]. Иначе говоря, условия рабочего места не везде и не всегда являются нормальными и зависят от времени года с учетом глубины горизонта, на котором выполняются работы, что не позволяет исключить наличия переохлаждения отдельных частей тела, в частности нижних конечностей, а также перенапряжения терморегуляторных механизмов и в целом всех защитных механизмов организма.

Таким образом, при нормировании трудовых нагрузок следует учитывать не только главные гигиенические факторы условий труда, но и возраст рабочих.

Литература

1. Бузунов В. А. Введение // Производственные факторы и возрастная работоспособность. – Киев: Здоров'я, 1991. – С. 3–8.
2. Вилянский Н. П., Кибрик Б. С., Чумаков А. А. и др. Использование системы автоматизированного скрининга с целью повышения эффективности профилактических осмотров и раннего активного выявления заболевания // Скрининг массовых профилактических осмотров. Автоматизированная система. – М.: Медицина, 1987. – С. 3–40.
3. Власов Ю. А., Окунева Г. Н. Биологические даты здорового человека. Физиологическое развитие // Кровообращение и газообмен. – Новосибирск: Наука, 1993. – С. 16–20.
4. Карнаух Н. Г., Шевцова В. М. Проблема совершенствования гигиенической классификации тяжести и напряженности труда // Гигиена, токсикология, физиология труда и профессиональная патология промышленности. – Кривой Рог, 1995. – С. 9–15.
5. Карнаух Н. Г., Алферов В. П., Бойченко А. А. Гигиеническое обоснование нормирования микроклимата в шахтах Кривбасса // Вопросы гигиены, физиологии труда и профпатологии в черной металлургии. – Киев: Здоровье, 1974. – С. 94–99.

6. Карнаух Н. Г., Вищипан В. Ф., Беднарик О. Н. и др. Состояние професиональной заболеваемости трудящихся Днепропетровской области//Навколошне середовище і здоров'я населення. – Дніпропетровськ, 1998. – С. 83–85.
7. Мартынець П. А. Діагностика порушень мікроциркуляції крові в нижніх кінцівках при облітеруючому ендarterіті // Одеський мед. журн. – 2001. – № 6. – С. 60–63.
8. Мартынець П. А. Професійні ангіопатії нижніх кінцівок у гірників//Навколошне середовище і здоров'я населення. – Дніпропетровськ, 1998. – С. 76–78.
9. Мартынець П. А., Науменко Б. С., Ковалъчук А. А. Діагностика, лікування та профілактика облітеруючого ендarterіту нижніх кінцівок у робочих вугільної та гірничурудної промисловості: Метод. рекомендації. – Кривий Ріг, 1996. – 20 с.
10. Покровский А. В. Облитерирующий тромбангит // Клиническая ангиология.-М.: Медицина, 1979. – С. 250–256.
11. Сухарев И. И. Классификация // Хирургия атеросклероза сосудов у больных сахарным диабетом. – К., 1992 – С.12–15.
12. Сыновец А. С., Кенц В. В., Морозов Б. Д. Классификация хронических и ишемических расстройств кровообращения в конечностях // Хронические ишемические расстройства в конечностях. – Киев: Здоровье, 1978. – С. 3–34.
13. Чеботарев А. Г., Афанасьева Р. Ф. Гигиеническая оценка микроклиматических условий в подземных выработках рудных и россыпных шахт // Мед. труда и пром. экологии. – 1998. – № 10. – С. 8–12.
14. Isley I. K., Akin R .B. A community-based colon and rectal cancer screening program // J. Florida med. ass. – 1981. – **68**, № 7. – Р. 500–504.

Поступила 16.04.2003

ROLE OF AGE AND RECORD OF SERVICE IN DEVELOPMENT OF OBLITERATING ENDARTERITIS IN WORKERS OF MINING AND COAL INDUSTRY

N. G. Karnaukh, P. A. Marynets, O. N. Bednarik, L. A. Krivoshey

Ukrainian Research Institute of Industrial Medicine,
Ministry of Health Ukraine, 50096 Krivoi Rog

1276 miners of working face groups, 478 workers of auxiliary service and 163 workers of superficial service of mines were screened to study the effects of age, seniority and working zone on development of obliterating endarteritis. Development of obliterating endarteritis was found to be clearly dependent on workers' age and record of service, which needs to be taken into account while resolving treatment-and expert evaluation issues.

СОЦИАЛЬНА ГЕРОНТОЛОГІЯ І ГЕРОГІГІЕНА

“Пробл. старения и долголетия”, 2004, 13, № 1. – С. 63–80

УДК 614.1:314.18

МЕДИКО-ДЕМОГРАФІЧНИЙ АТЛАС УКРАЇНИ

**В. П. Войтенко, М. Г. Ахаладзе,
В. П. Колодченко, Н. М. Кошель**

Інститут геронтології АМН України, 04114 Київ

Медико-демографічний атлас України складено в рамках досліджень за темою 0102U001419 “Розробка багатовимірної математичної моделі смертності, що залежить від віку, і аналіз на цій основі регіональних особливостей медико-демографічної ситуації в Україні”. У таблицях наведені статистичні матеріали, які характеризують ситуацію в Україні в цілому. Карти відзеркалюють регіональні коливання значень окремих медико-демографічних показників; з метою їх уніфікації наведений цифровий матеріал унормовано за стандартним відхиленням (сігмою) від середньої для всіх регіонів величини. Умовні позначення (штрихування) дозволяють уточнити регіональні відмінності.

Умовні позначення:

- середній рівень
- дуже низький рівень
- низький рівень
- високий рівень
- дуже високий рівень

Використана література

1. Статистичний щорічник України за 2002 рік. – К.: Держкомстат України, 2003. – 664 с.
2. Основні показники інвалідності та діяльності медико-соціальних експертних комісій України за 2002 рік. – Дніпропетровськ: Пороги, 2003. – 98 с.

ЗМІСТ

	Таблиці	Карти
Кількість населення, його етнічний та віковий розподіл	1, 2	I, VI
Природний рух населення	4	II, III, VIII
Очікувана тривалість життя	4	IV, V
Смертність	3, 4	VII, VIII, XI, XIV, XVII
Інвалідність	4	IX, X, XII, XIII, XV, XVI, XVIII, XIX
Організація медичної допомоги		XX, XXI, XXII
Рангові місця адміністративних тери- торій за основними показниками	5	

*Таблиця 1***Кількість наявного населення за місцем проживання, тис.**

Адміністративна територія	1959 р.	1979 р.	2003 р.
Кримська АР	1201,5	1848,1	2018,4
Вінницька область	2132,4	2046,3	1753,9
Волинська область	892,8	1015,6	1054,7
Дніпропетровська область	2704,9	3639,4	3532,8
Донецька область	4263,2	5160,6	4774,4
Житомирська область	1605,8	1596,8	1373,9
Закарпатська область	920,2	1154,4	1253,9
Запорізька область	1463,9	1946,3	1909,3
Івано-Франківська область	1094,6	1331,9	1403,7
Київська область	1714,6	1920,3	1808,3
Кіровоградська область	1250,4	1250,9	1115,7
Луганська область	2452,0	2786,7	2507,3
Львівська область	2111,4	2583,9	2611,0
Миколаївська область	1011,5	1241,9	1251,5
Одеська область	2038,0	2543,9	2448,2
Полтавська область	1626,9	1742,8	1609,4
Рівненська область	921,2	1120,8	1168,3
Сумська область	1486,3	1462,6	1279,9
Тернопільська область	1085,6	1163,1	1134,2
Харківська область	2518,8	3058,0	2887,9
Херсонська область	824,1	1164,1	1161,4
Хмельницька область	1605,6	1558,4	1414,9
Черкаська область	1486,6	1547,2	1386,6
Чернівецька область	774,1	889,9	918,5
Чернігівська область	1572,7	1501,9	1225,2
м. Київ	1109,9	2143,9	2621,7
м. Севастополь	—	334,9	378,5
Україна	41869,0	49754,6	48003,5

Таблиця 2

**Розподіл постійного населення у віці 100 років і старше
по регіонах (на 5 грудня 2001 р.)**

Адміністративна територія	Абсолютна кількість, осіб	На 100 тис. чоловіків	На 100 тис. жінок
Кримська АР	36	0	3
Вінницька область	94	2	8
Волинська область	82	2	13
Дніпропетровська область	93	1	4
Донецька область	110	1	4
Житомирська область	41	0	5
Закарпатська область	12	1	1
Запорізька область	36	1	3
Івано-Франківська область	54	2	6
Київська область	58	1	5
Кіровоградська область	35	1	5
Луганська область	48	1	3
Львівська область	114	2	7
Миколаївська область	30	1	4
Одеська область	64	1	4
Полтавська область	75	1	8
Рівненська область	95	2	14
Сумська область	33	1	4
Тернопільська область	80	1	12
Харківська область	77	1	4
Херсонська область	22	1	3
Хмельницька область	63	1	8
Черкаська область	58	0	7
Чернівецька область	43	2	7
Чернігівська область	47	1	6
м. Київ	44	1	2
м. Севастополь	5	1	1
Україна	1549	1	5

Таблиця 3

Основні причини смертності в Україні (2002 р.)

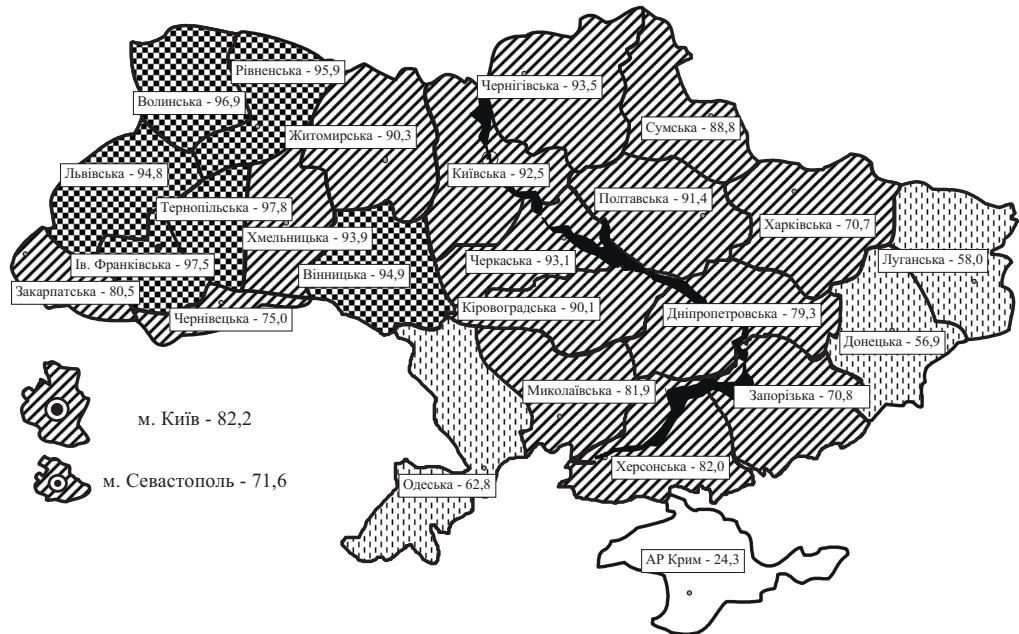
Причини смертності	На 100 тис. населення	Внесок у сукупну смертність, %
Хвороби кровообігу	964,6	61,64
в т. ч. інфаркт міокарда	17,9	1,14
судинні ураження мозку	222,9	14,24
Деякі інфекційні та паразитарні хвороби	26,7	1,71
Туберкульоз	26,7	1,71
Злюкісні новоутворення	195,5	12,59
Хвороби органів дихання	65,9	4,21
Хвороби органів травлення	48,3	3,09
Несчастні випадки, отруєння та травми	158,2	10,11
в т. ч. отруєння алкоголем	21,4	1,37
Самогубства	26,0	1,66
Вбивства	11,8	0,75
Утоплення	9,2	0,59
Померло від усіх причин	1564,9	100

Таблиця 4

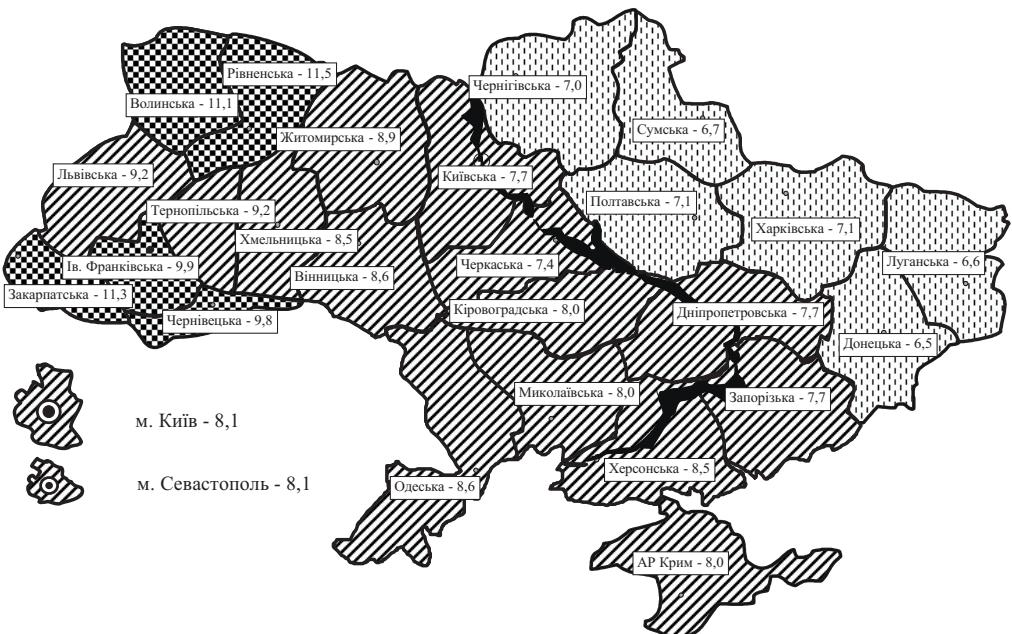
**Коефіцієнти міжрегіональної варіації значень
 медико-демографічних показників в Україні**

Показник	%
Кількість українців серед постійного населення, 2001 р.	20,54
Кількість народжених, 2002 р.	16,40
Природний приріст населення, 2002 р.	46,00
Очікувана тривалість життя при народженні (жінки, 1998–1999 рр.)	1,27
Очікувана тривалість життя при народженні (чоловіки, 1998–1999 рр.)	2,78
Кількість пенсіонерів, початок 2003 р.	9,34
Дитяча смертність (померло дітей до одного року на 1000 народжених), 2002 р.	12,16
Смертність від усіх причин, 2002 р.	14,11
Кількість осіб, первинно визнаних інвалідами (усі причини, доросле населення), 2002 р.	15,06
Кількість осіб, первинно визнаних інвалідами (усі причини, населення працездатного віку), 2002 р.	17,11
Смертність від хвороб системи кровообігу, 2002 р.	18,09
Кількість осіб, первинно визнаних інвалідами внаслідок захворювань системи кровообігу (доросле населення), 2002 р.	28,93
Кількість осіб, первинно визнаних інвалідами внаслідок захворювань системи кровообігу (населення працездатного віку), 2002 р.	25,43
Смертність від новоутворень, 2002 р.	12,89
Кількість осіб, первинно визнаних інвалідами внаслідок новоутворень (доросле населення), 2002 р.	25,95
Кількість осіб, первинно визнаних інвалідами внаслідок новоутворень (населення працездатного віку), 2002 р.	14,63
Смертність від нещасних випадків, отруєнь і травм, 2002 р.	26,02
Кількість осіб, первинно визнаних інвалідами внаслідок нещасних випадків, отруєнь і травм (доросле населення), 2002 р.	26,16
Кількість осіб, первинно визнаних інвалідами внаслідок нещасних випадків, отруєнь і травм (населення працездатного віку), 2002 р.	27,07
Кількість лікарів усіх спеціальностей, 2002 р.	22,80
Кількість лікарняних ліжок, 2002 р.	10,33
Планова ємність амбулаторно-поліклінічних закладів, 2002 р.	17,67

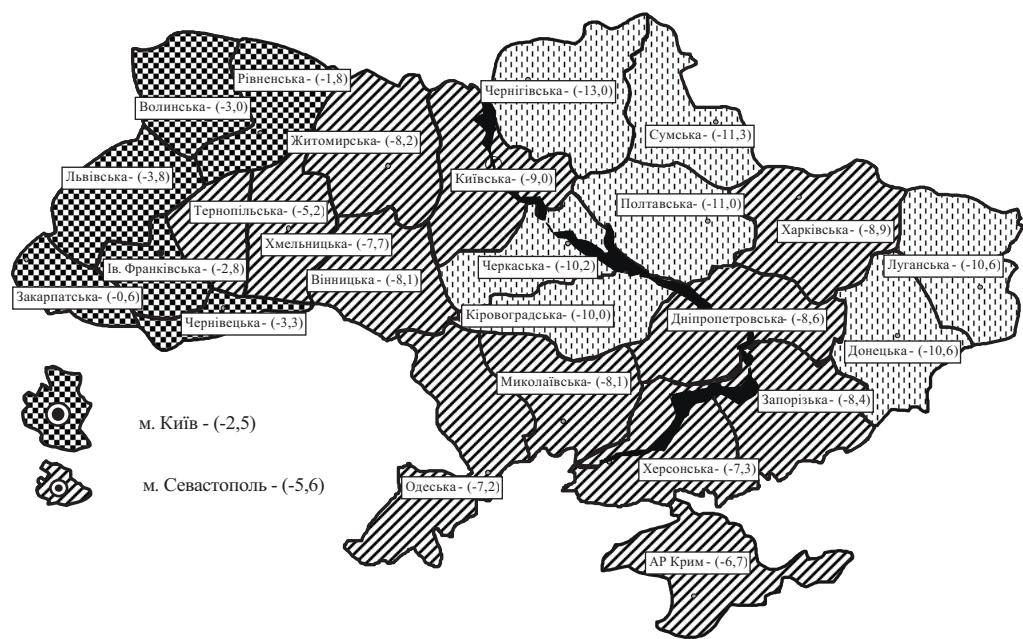
Карта І. Кількість українців серед постійного населення (2001 р.), %



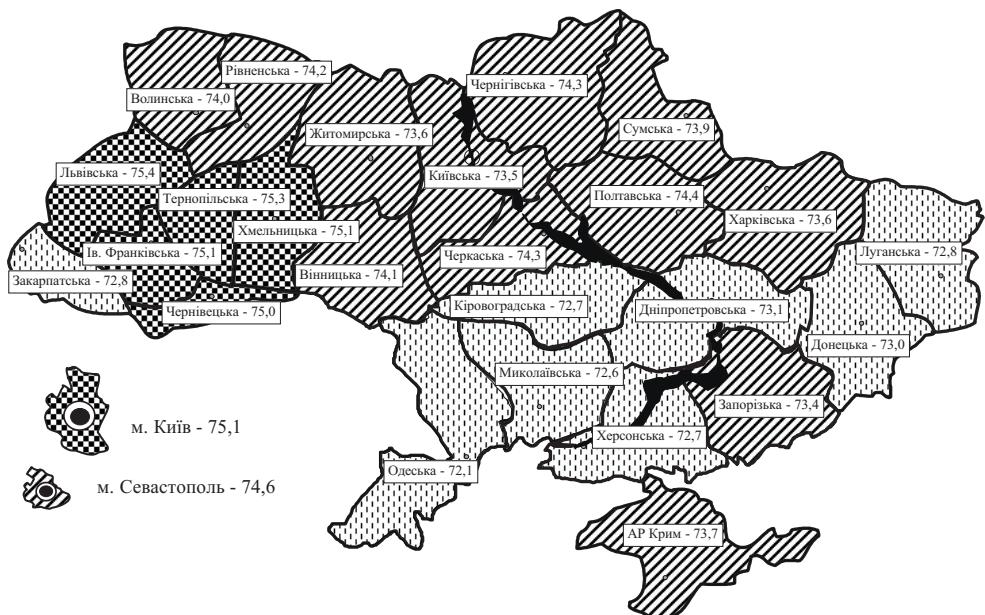
Карта ІІ. Кількість народжених (2002 р.), на 1000 наявного населення



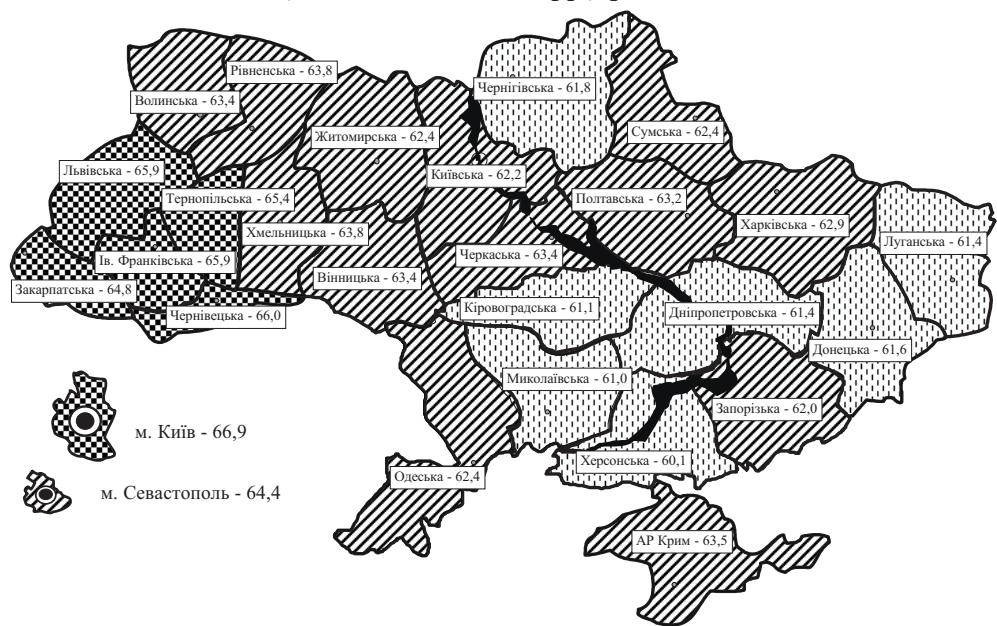
**Карта III. Природний приріст населення (2002 р.),
на 1000 наявного населення**



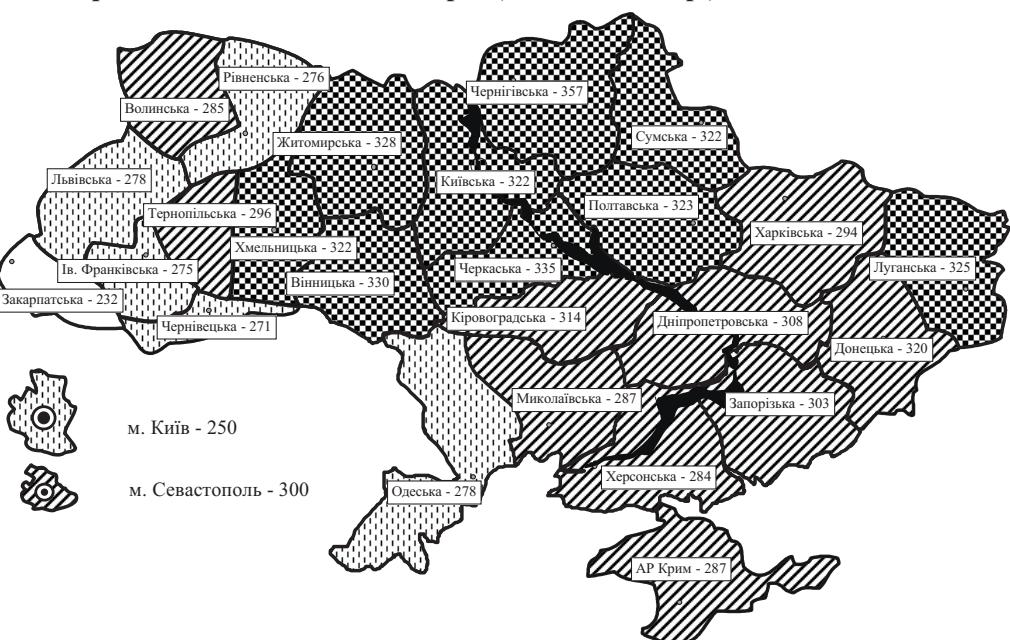
**Карта IV. Очікувана тривалість життя при народженні
(жінки, 1998-1999 pp.), роки**



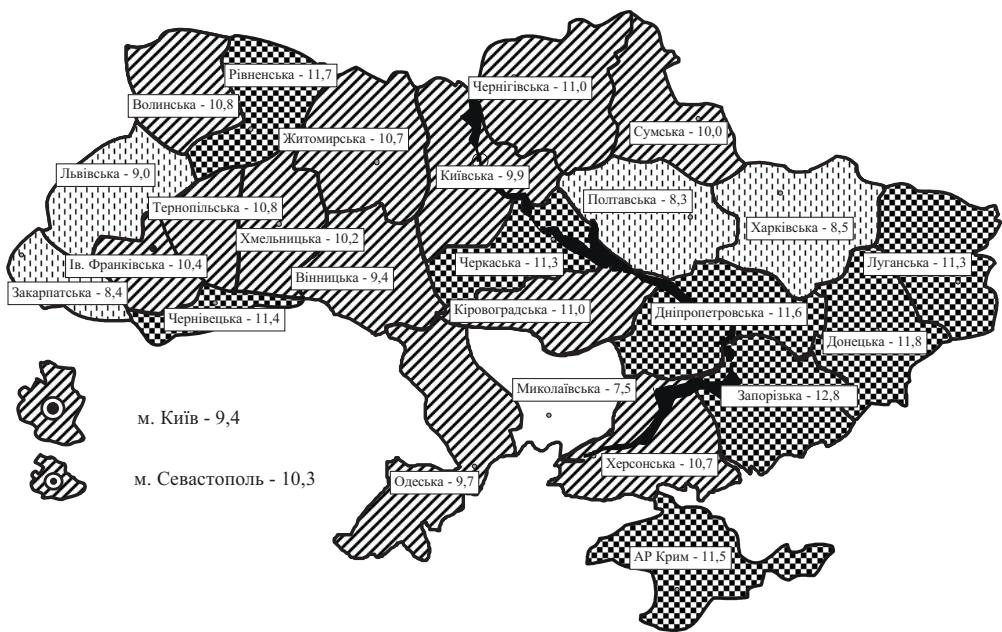
**Карта V. Очікувана тривалість життя при народженні
(чоловіки, 1998-1999 рр.), роки**



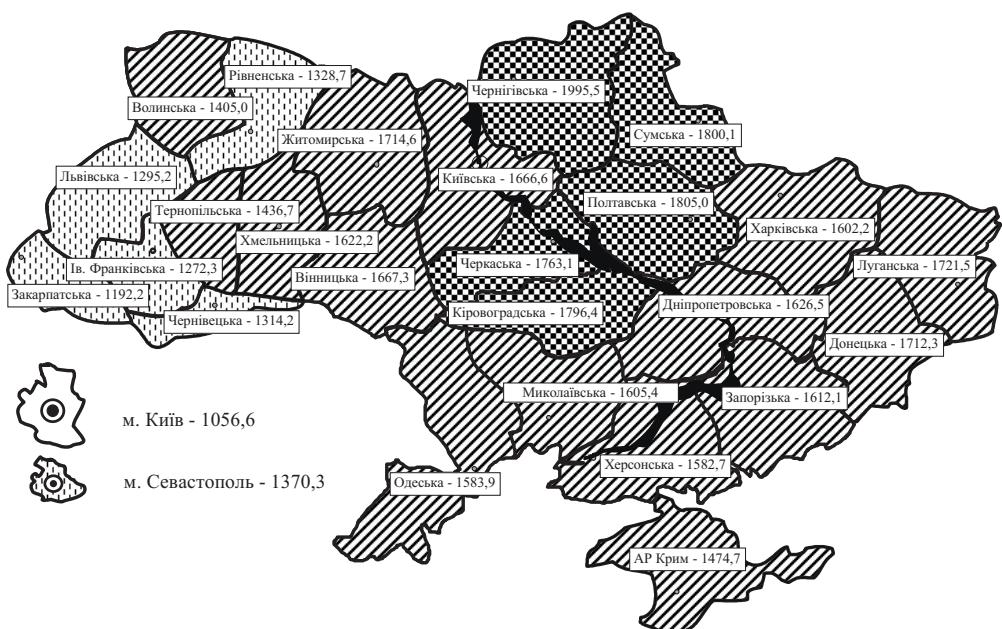
Карта VI. Кількість пенсіонерів (початок 2003 р.), на 1000 населення



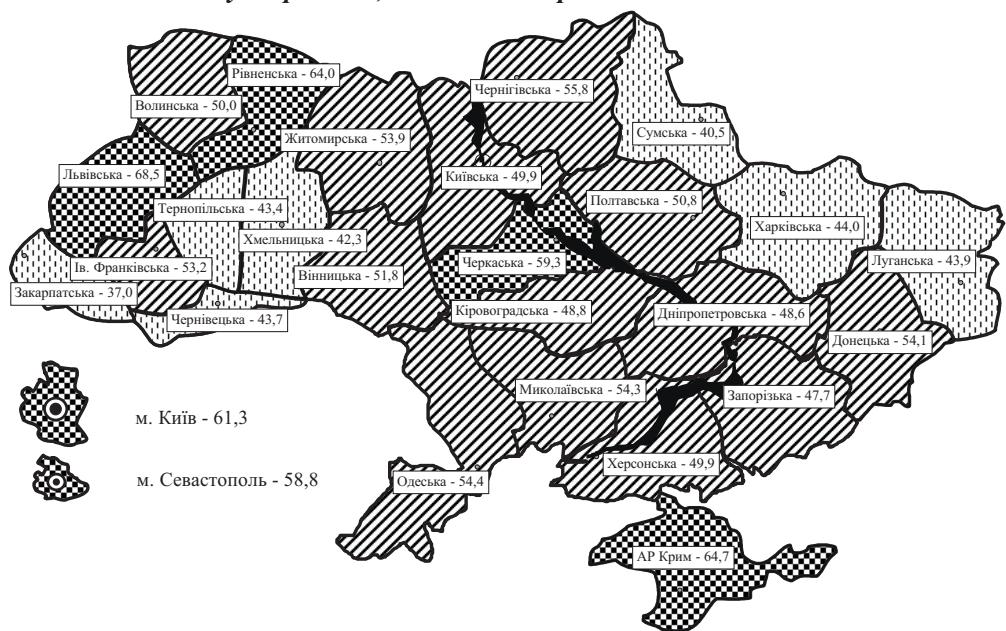
**Карта VII. Дитяча смертність (2002 р.),
померло дітей до одного року на 1000 народжених**



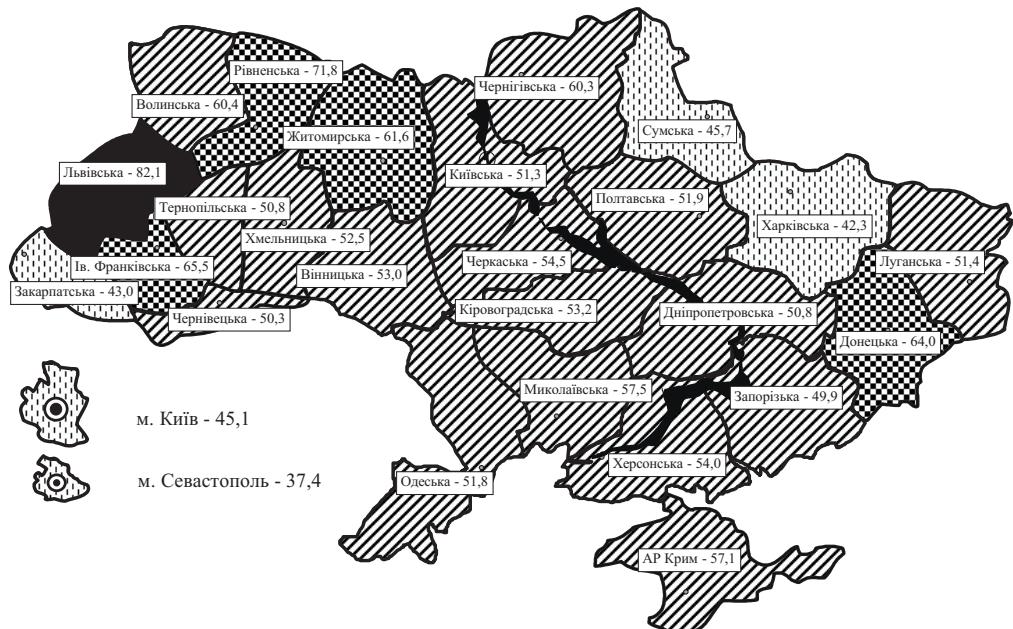
**Карта VIII. Смертність від усіх причин (2002 р.),
на 100 тис. наявного населення**



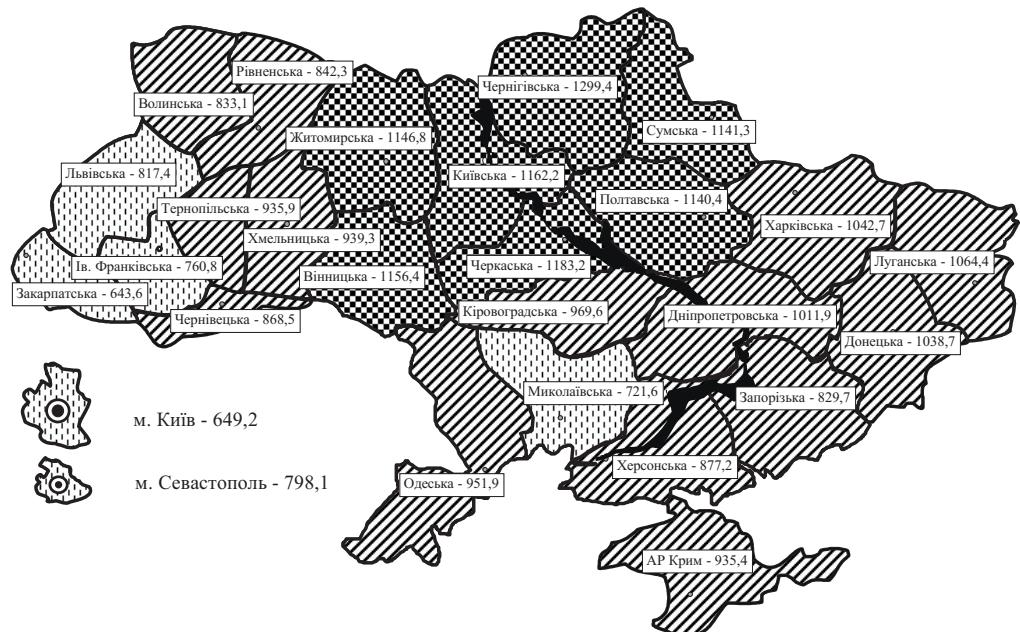
**Карта IX. Кількість осіб, первинно визнаних інвалідами (2002 р.),
усі причини, на 10 тис. дорослого населення**



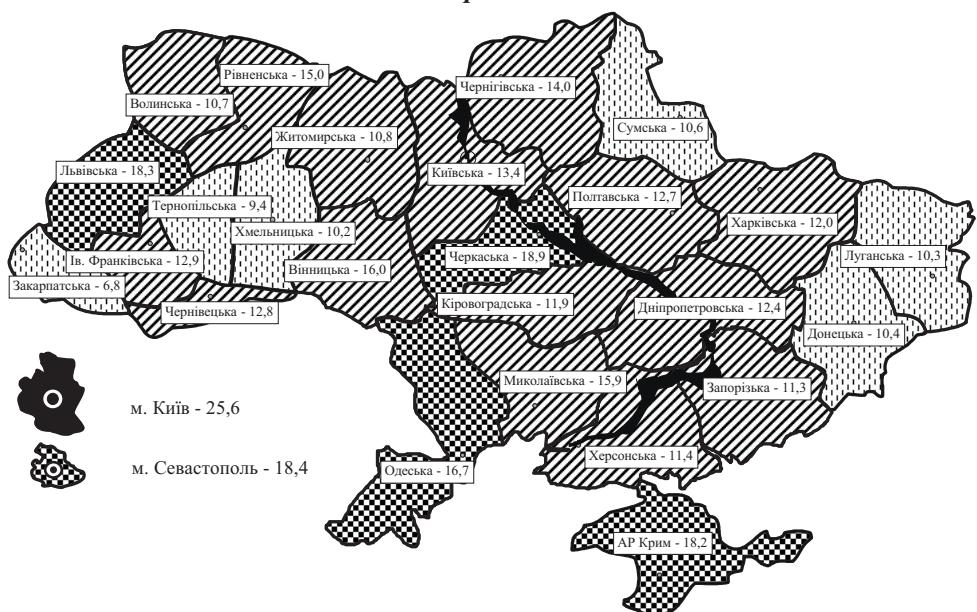
**Карта X. Кількість осіб, первинно визнаних інвалідами (2002 р.),
усі причини, на 10 тис. населення працездатного віку**



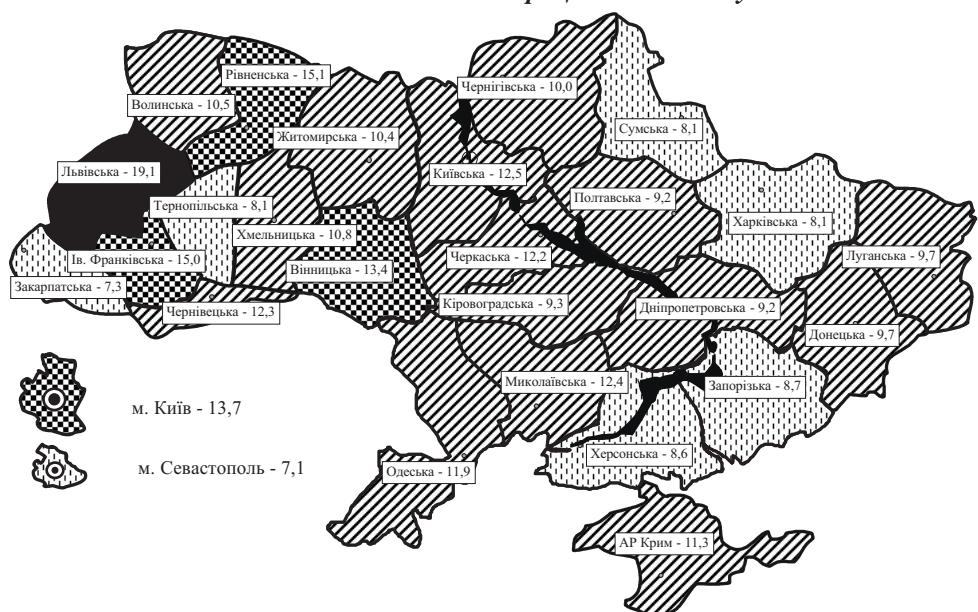
**Карта XI. Смертність від хвороб системи кровообігу (2002 р.),
на 100 тис. наявного населення**



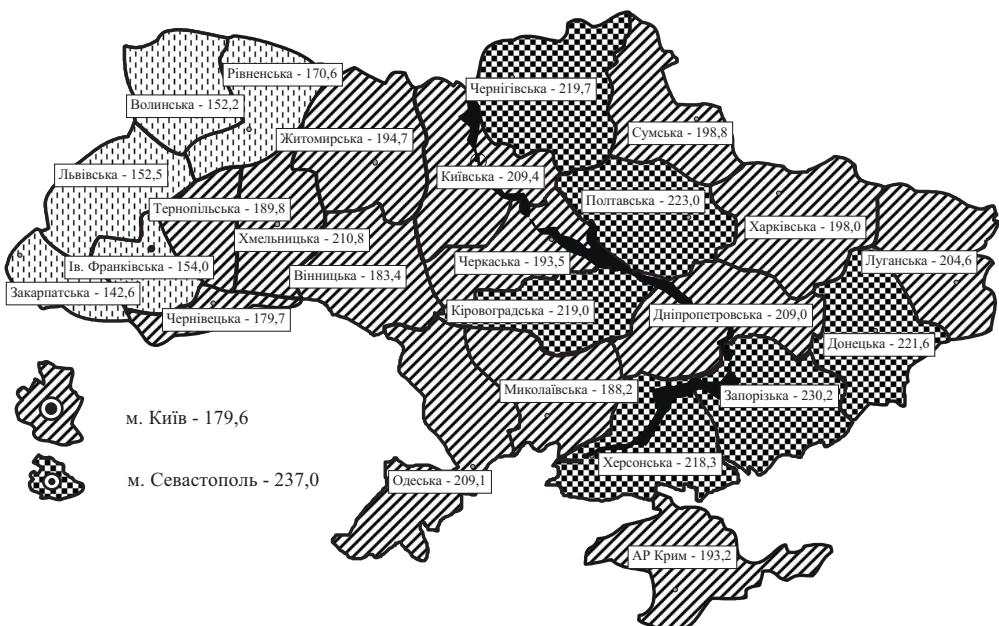
**Карта XII. Кількість осіб, первинно визнаних інвалідами внаслідок
захворювань системи кровообігу (2002 р.),
на 10 тис. дорослого населення**



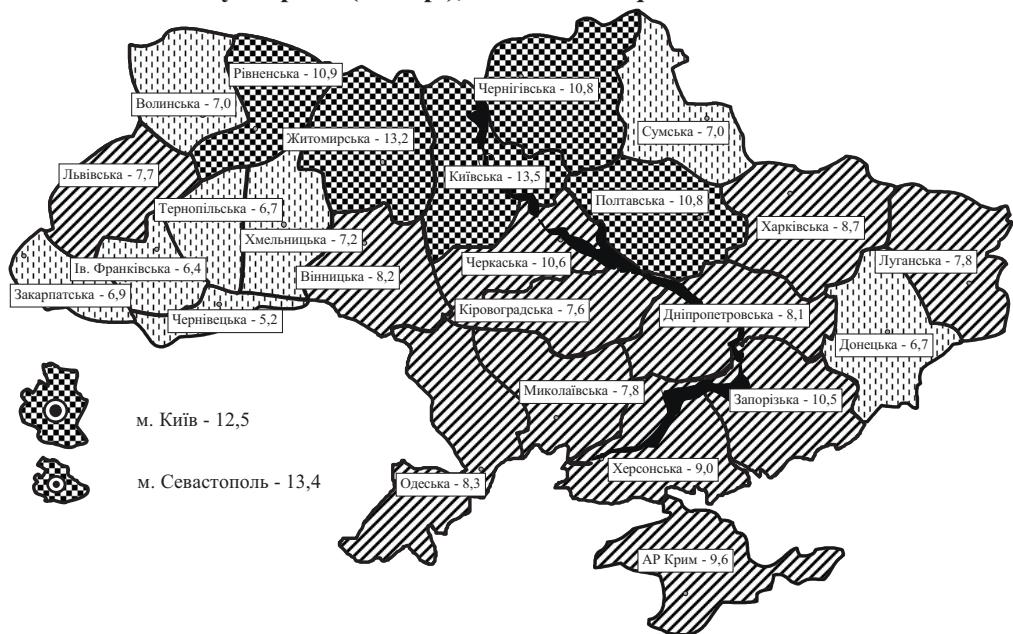
**Карта XIII. Кількість осіб, первинно визнаних інвалідами внаслідок захворювань системи кровообігу (2002 р.),
на 10 тис. населення працездатного віку**



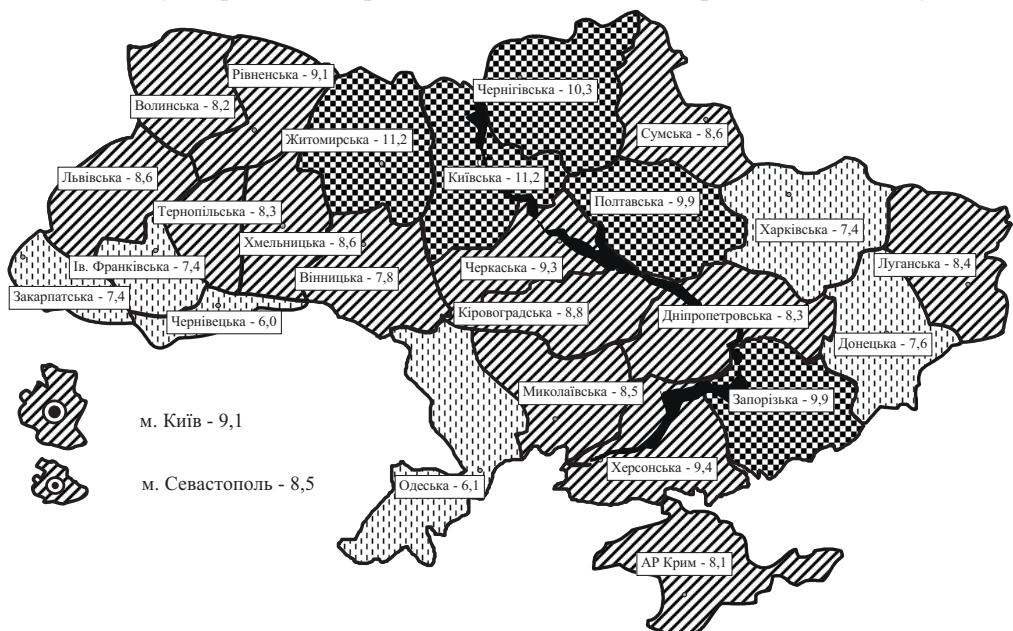
**Карта XIV. Смертність від новоутворень (2002 р.),
на 100 тис. наявного населення**



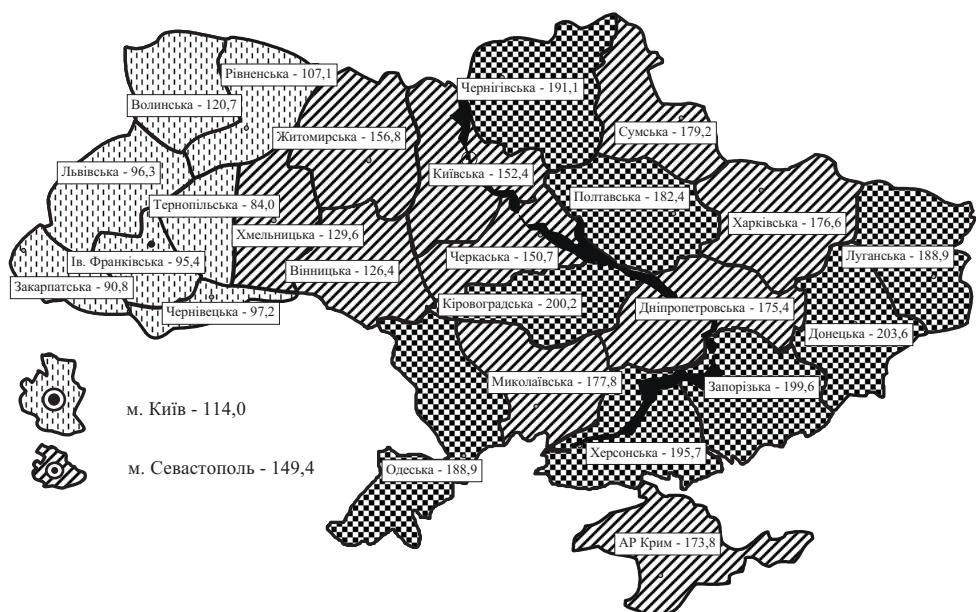
Карта XV. Кількість осіб, первинно визнаних інвалідами внаслідок новоутворень (2002 р.), на 10 тис. дорослого населення



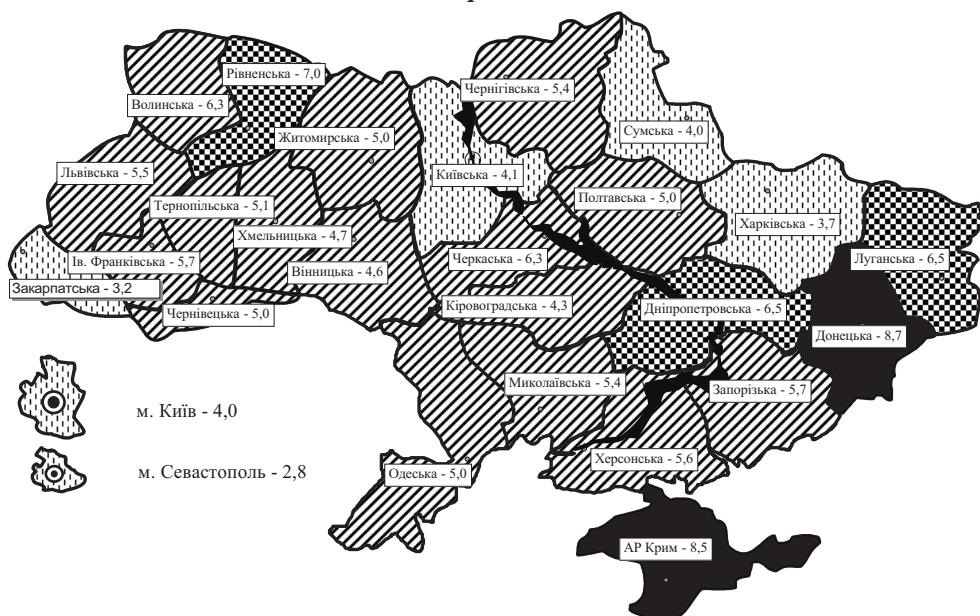
Карта XVI. Кількість осіб, первинно визнаних інвалідами внаслідок новоутворень (2002 р.), на 10 тис. населення працездатного віку



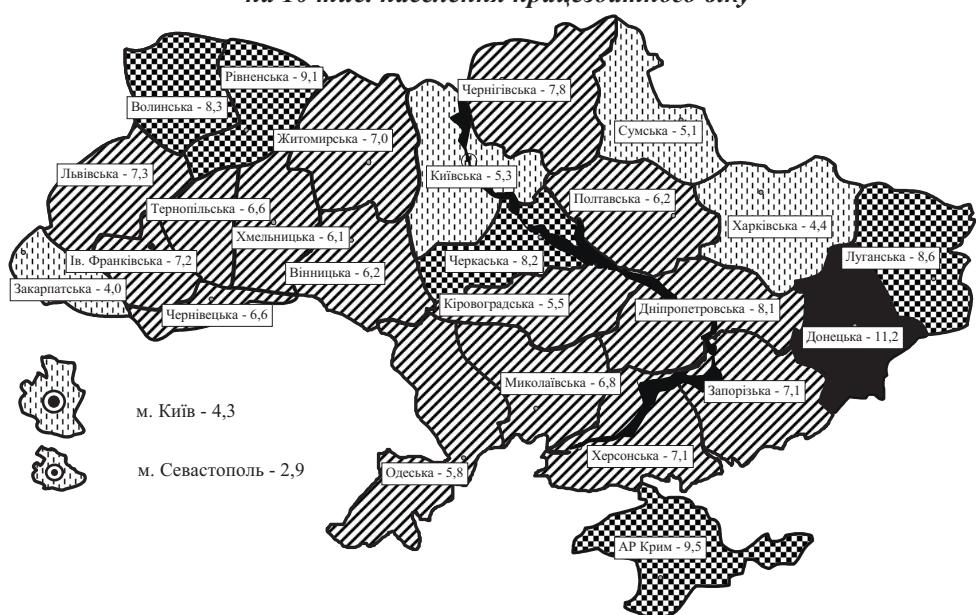
**Карта XVII. Смертність від нещасних випадків, отруєнь і травм (2002 р.),
на 100 тис. наявного населення**



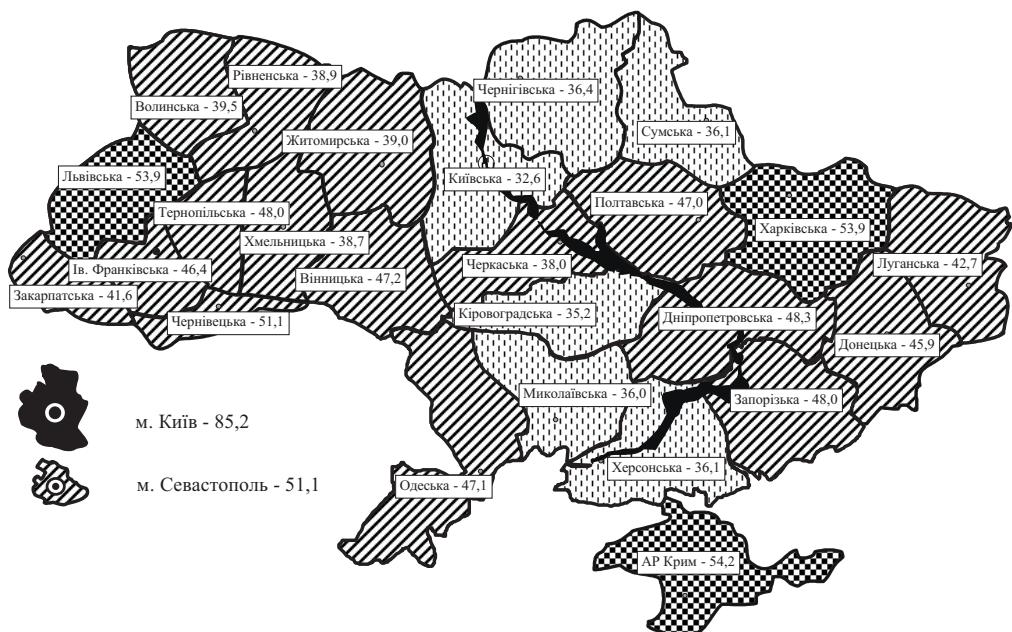
**Карта XVIII. Кількість осіб, первинно визнаних інвалідами внаслідок
ущасних випадків, отруєнь і травм (2002 р.),
на 10 тис. дорослого населення**



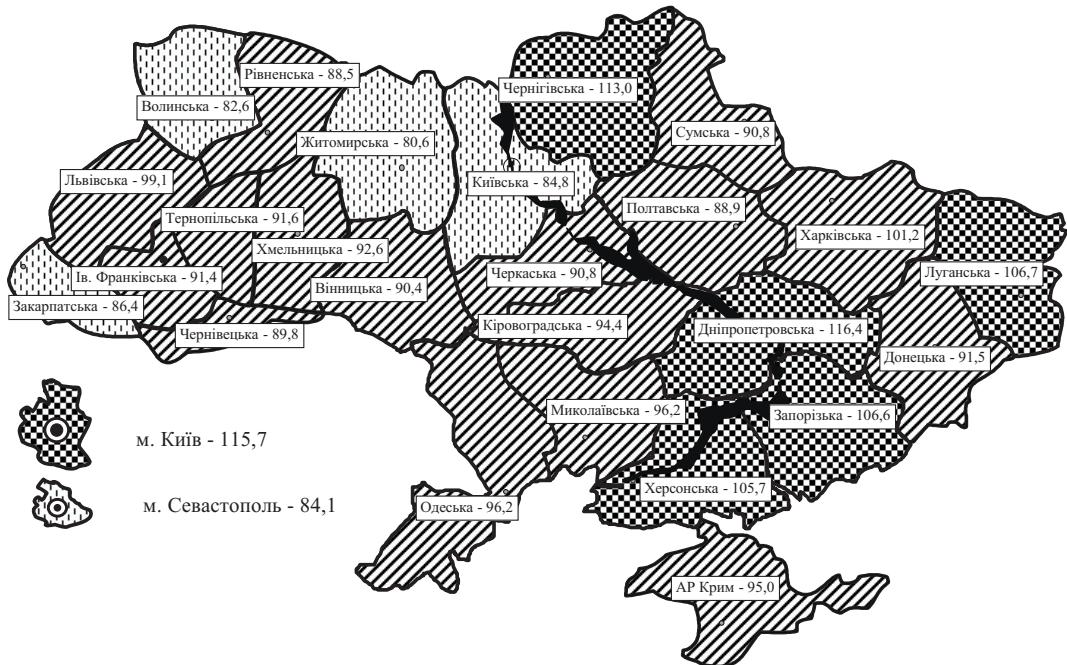
Карта XIX. Кількість осіб, первинно визнаних інвалідами внаслідок нещасних випадків, отруєнь і травм (2002 р.), на 10 тис. населення працездатного віку



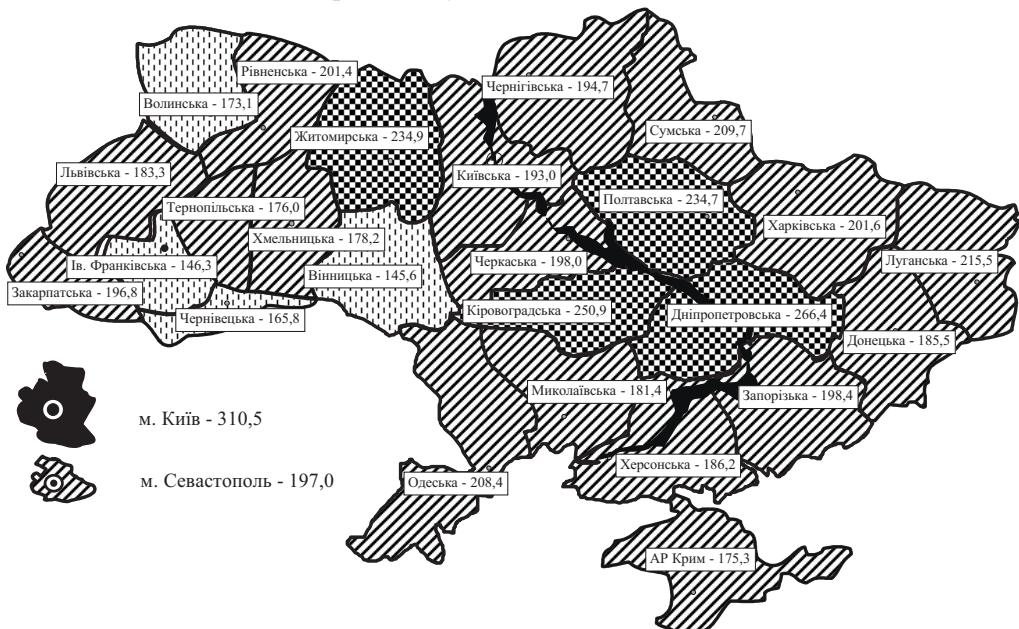
Карта XX. Кількість лікарів усіх спеціальностей (2002 р.), на 10 тис. населення



Карта ХХI. Кількість лікарняних ліжок (2002 р.), на 10 тис. населення



Карта ХХII. Планова ємність амбулаторно-поліклінічних закладів (2002 р.), відвідувань на 10 тис. населення



Таблиця 5

**Рангові місця адміністративних територій
за основними показниками**

Адміністративна територія	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>e</i>	<i>f</i>	<i>g</i>
Кримська АР	10	15	23	10	12	11	15
Вінницька область	11	12	6–7	19	24	8	9
Волинська область	13	13	16–17	8	8	2	8
Дніпропетровська область	23	20	24	17	17	17	16
Донецька область	22	21	26	20	18	24	27
Житомирська область	16	17	14–15	21	23	13	14
Закарпатська область	6	22	3	2	1	1	2
Запорізька область	20	19	27	15	7	26	25
Івано-Франківська область	4	3	13	3	4	4	3
Київська область	19	18	9	18	25	19	13
Кіровоградська область	25	24	18–19	24	16	22	26
Луганська область	24	23	20	22	20	16	21–22
Львівська область	3	1	5	4	6	3	4
Миколаївська область	26	26	1	14	3	9	18
Одеська область	17	27	8	12	15	18	21–22
Полтавська область	14	8	2	26	21	25	20
Рівненська область	8–9	11	25	6	9	5	6
Сумська область	18	14	10	25	22	15	19
Тернопільська область	5	2	16–17	9	13	10	1
Харківська область	15	16	4	13	19	14	17
Херсонська область	27	25	14–15	11	11	21	24
Хмельницька область	8–9	5	11	16	14	20	10
Черкаська область	12	10	21	23	26	12	12
Чернівецька область	2	6	22	5	10	7	5
Чернігівська область	21	9	18–19	27	27	23	23
м. Київ	1	4	6–7	1	2	6	7
м. Севастополь	7	7	12	7	5	27	11

Примітки: *a* — тривалість життя (чоловіки), *b* — тривалість життя (жінки), *c* — дитяча смертність *d* — смертність від усіх причин, *e* — смертність від хвороб системи кровообігу, *f* — смертність від новоутворень, *g* — смертність від нещасних випадків, отруєнь і травм.

ОСОБЛИВОСТІ ХАРЧУВАННЯ В ПОХИЛОМУ ВІЦІ

Н. В. Давиденко

Інститут кардіології ім. М. Д. Стражеска АМН України, 03151 Київ

Вивчені особливості харчування неорганізованої популяції чоловіків і жінок віком 60 років і старше методом “добового відтворення” (1982–2002 рр.) і визначені основні чинники ризику, що необхідне для цілеспрямованого проведення профілактичних заходів. Виявлено несприятливі зрушенні балансу основних харчових речовин, зниження споживання валіну, метіонину, вітамінів A і C, клітковини, збільшення вмісту в раціонах тваринних жирів і холестерину. В осіб похилого віку з чинниками ризику кількість вказаних порушень харчування була значно вище.

Проблеми харчування такі ж стародавні, як і саме людство. Їх соціальне, економічне, політичне значення очевидне. Раціональне харчування — основа здоров'я і довголіття. Враховуючи постійне старіння сучасного суспільства (число пенсіонерів в Україні досягло 11,6 млн.), стає зрозумілим зростаюче значення правильного харчування осіб похилого віку, а також харчування, яке сприяє збереженню здоров'я та молодості. Раціоналізація харчування дозволяє не тільки зберегти здоров'я, але і в певній мірі замінити лікарські препарати при деяких захворюваннях. За даними зарубіжних авторів, за допомогою профілактичного та лікувального харчування реально знизити кількість захворювань діабетом і артритами на 50 %, серця — на 25 %, судин — на 10 %, органів зору — на 20 %, попереditи передчасне старіння — на 80 % [1].

Старіння характеризується поступовим зниженням інтенсивності процесів обміну, які лежать в основі життєдіяльності організму. і це частіше всього проявляється енергетичним дисбалансом, що супроводжується появою надлишкової маси тіла, зниженням рухливості, порушеннями нейрогуморальної регуляції обміна речовин, а також інших фізіологічних функцій організму. Частіше всього енергетичний дисбаланс впливає на ліпідний обмін, порушення якого безпосередньо пов'язано з етіопатогенезом атеросклерозу, а також є одним із головних чинників ризику найбільш розповсюджених хронічних неінфекційних захворювань (ХНІЗ).

Мета дослідження — вивчення особливостей фактичного харчування неорганізованого населення (чоловіків та жінок похилого віку) та аналіз впливу аліментарних показників на розповсюдженість чинників ризику ХНІЗ.

Обстежувані та методи. Протягом 20 років (1982–2002 рр.) періодично проводили стандартизовані епідеміологічні обстеження неорганізованої популяції чоловіків та жінок у віці від 60 років і старше. Особливості харчування вивчали стандартизованим методом “добового відтворення”, який застосовують в усіх країнах під час проведення подібних епідеміологічних обстежень населення. В Інституті кардіології ім. М. Д. Стражеска АМН України даний метод застосовується протягом 20 років при проведенні популяційних досліджень. Він адаптований до місцевих особливостей харчування і проводиться за допомогою муляжів продуктів і страв, заповнення та кодування спеціальних анкет, дані яких обробляються на комп’ютері з визначенням фактичного вмісту в раціонах білків, жирів, вуглеводів, вітамінів та мікроелементів за спеціально складеною програмою [7].

Для визначення розповсюдженості чинників ризику захворювань приймалися такі критерії: артеріальна гіпертензія (системічний артеріальний тиск перевищував 160 мм рт. ст. або 21,3 кПа, діастолічний — 94 мм рт. ст. або 12,6 кПа, або якщо пацієнти приймали гіпотензивні препарати в період обстеження); дисліпопротеїдемія, яка включала в себе гіперхолестеринемію (рівень холестерину (ХС) перевищував 2,2 г/л), гіпертригліциридемію (рівень тригліциридів перевищував 2 г/л) та рівень ХС ліпопротеїдів високої густини (ХС ЛПВГ) був нижчий за 340 мг/л; надлишкова маса тіла — індекс маси тіла (маса тіла в кг/зріст в м²) перевищував 29.

Результати та їх обговорення. До основних вимог корекції харчування з віком належить постійне зниження енергетичної цінності (калорійності) раціонів. Так, якщо за 100 % у віці 20–29 років прийняти не фактичну (часто перевищує верхню межу потрібного), а рекомендовану енергетичну цінність, то після 70 років вона має складати не більше 69 % цієї величини. Але у нашому дослідженні відзначалося перебільшення енергетичної цінності раціонів: у чоловіків віком 50–59 років — на 4,9 %, 60–69 років — на 10,3 %, старше 70 років — на 17,5 %. У жіночій популяції ці порушення менш виражені і перевищують нормативи на 3,5 %, 6,1 % та 11,8 %, відповідно (табл. 1).

Аналіз середньодобової калорійності раціонів харчування неорганізованої популяції чоловіків і жінок у віці 60 років і старше виявив порушення головного правила життєдіяльності, сформульованого О. О. Покровським як “енергетична збалансованість раціонів харчування за фактичними енерготратами” [цит. за 1]. Енергетичний дисбаланс раціонів людей похилого віку пов’язаний з тим, що в силу консервативності звичок вони найбільш суверо додержуються традиційних особливостей харчування, характерних для стереотипу, який виробився ще в молодому віці. Саме тому медичні

Таблиця 1

Фактична енергетична цінність раціонів у різних вікових групах неорганізованої популяції чоловіків та жінок (% від прийнятої за 100% рекомендованої калорійності в 20–29 років)

Група, роки	Рекомендована	Чоловіки (n = 406)	Жінки (n = 344)
20–29	100	100	100
30–39	97	97,5	88,6
40–49	94	91,1	87,1
50–59	86	90,9*	89,5
60–69	79	89,3*	85,1
70 і старше	69	86,5*	80,8*

Примітка: * — P < 0,05 у порівнянні з рекомендованою.

працівники мають давати практичні поради щодо правильного харчування і впроваджувати міжнародно визнані рекомендації.

Для осіб похилого віку особливо корисні раціони, в яких при достатній енергетичній цінності забезпечені збалансованість основних харчових компонентів і життєво необхідних речовин. Проведені нами епідеміологічні дослідження показали, що за останні 15 років в українській популяції літніх людей відзначається зниження енергоцінності на 13,1 % серед чоловіків та на 17,3 % — серед жінок. Негативною рисою є те, що зниження калорійності відбувається за рахунок зменшення в раціонах білкового компоненту: в чоловічій популяції — на 29,9 %, в жіночій — на 46,9 % (табл. 2–3); кількість таких незамінних амінокислот, як валін, ізолейцин, метіонин, в раціонах осіб похилого віку в 1,5–2 рази нижче рекомендованих норм (табл. 4). Але ж відомо, що білки та амінокислоти, які входять до їхнього складу, — це “будівельний матеріал” для формування та відновлення клітин тканин і органів, що є особливо необхідним у похилому віці.

При старінні відбуваються істотні зрушення в інтенсивності азотистого обміну, які є наслідком вікових особливостей його саморегуляції; вони збільшують чутливість старіючого організму до підвищеного рівня білка — тому змінюється підхід до нормування цього нутрієнту [4, 6]. Так у людей старше 60 років синтез білка знижений на 40 % у порівнянні з 30-річним віком, а у 70- і 80-річних — ще на 5 % та 8 %, відповідно; одночасно знижується інтенсивність катаболізму білка [1].

По мірі старіння організму маса функціонуючих тканин (м'язи, печінка, нирки) та синтез білка зменшується, що потребує поступового обмеження його споживання. Вміст білка в раціонах людей похилого віку не має перевищувати 1,2–1,8 г на 1 кг ідеальної маси тіла, або 13 % енергетичної цінності за добу. В нашому обстеженні кількість загального білка в раціонах людей похилого віку майже відповідає нормі і дорівнює 12,4 % загальної калорійності (ІІ обстеження) та має тенденцію до зменшення — 10,9 % (ІІІ обстеження).

Таблиця 2

Середньодобове споживання компонентів їжі неорганізованою популяцією чоловіків віком 60 років і старше ($n = 260$)

Харчовий компонент, енергоцінність	I обстеження (1982 р.)	II обстеження (1990 р.)	III обстеження (2002 р.)
Білок, г	$98,5 \pm 1,5$	$69,1 \pm 2,4^*$	$64,4 \pm 1,8^*$
у т. ч. тваринний	$56,9 \pm 1,3$	$45,3 \pm 1,7^*$	$41,5 \pm 1,6^*$
Жири, г	$128,0 \pm 5,1$	$109,2 \pm 6,1^*$	$128,6 \pm 6,7^*$
у т. ч. НЖК	$50,4 \pm 0,8$	$43,5 \pm 1,8^*$	$45,1 \pm 2,0^*$
ПНЖК	$17,5 \pm 0,6$	$25,1 \pm 2,2^*$	$20,4 \pm 1,9^*$
Холестерин, мг	$480,9 \pm 12,7$	$401 \pm 20,1^*$	$350,0 \pm 18,9^*$
Вуглеводи, г	$266,0 \pm 16,7$	$235,5 \pm 15,9$	$262,4 \pm 6,1$
у т. ч. цукор	$99,8 \pm 4,1$	$90,2 \pm 3,6$	$53,1 \pm 3,8^{*\#}$
крохмаль	$128,9 \pm 5,5$	$131,4 \pm 6,5$	$153,9 \pm 10,1^*$
харчові волокна	$16,4 \pm 4,1$	$10,1 \pm 3,8$	$12,7 \pm 8,9$
алкоголь	$8,9 \pm 1,8$	$10,1 \pm 0,9$	$8,1 \pm 1,1$
Енергетична цінність, ккал	$2567 \pm 20,0$	$2231,7 \pm 17,4^*$	$2522,8 \pm 20,7^*$

Примітки: * — $P < 0,05$ у порівнянні з I обстеженням, # — $P < 0,05$ у порівнянні з II обстеженням.

Таблиця 3

Середньодобове споживання компонентів їжі неорганізованою популяцією жінок віком 60 і старше ($n = 202$)

Харчовий компонент, енергоцінність	I обстеження (1982 р.)	II обстеження (2002 р.)
Білок, г	$71,7 \pm 2,3$	$48,8 \pm 1,9^*$
у т. ч. тваринний	$38,8 \pm 1,3$	$29,8 \pm 1,2^*$
Жири, г	$81,1 \pm 7,7$	$69,3 \pm 5,0^*$
у т. ч. НЖК	$31,1 \pm 1,2$	$23,1 \pm 4,4^*$
ПНЖК	$10,8 \pm 0,9$	$12,9 \pm 3,7$
Холестерин, мг	$360,0 \pm 17,4$	$297,8 \pm 18,9^*$
Вуглеводи, г	$230,1 \pm 17,2$	$190,4 \pm 9,2^*$
у т. ч. цукор	$70,1 \pm 3,9$	$57,9 \pm 2,0^*$
крохмаль	$114,5 \pm 6,9$	$97,7 \pm 2,8^*$
харчові волокна	$17,4 \pm 3,2$	$12,5 \pm 2,9$
алкоголь	$0,08 \pm 0,07$	$0,1 \pm 0,08$
Енергетична цінність, ккал	$1934,7 \pm 21,7$	$1599,5 \pm 19,6^*$

Примітка: * — $P > 0,05$ у порівнянні з I обстеженням.

Для забезпечення оптимального співвідношення в їжі всіх амінокислот важливо, щоб квота тваринних білків складала не менше 50 %, бажано за рахунок молочних продуктів та риби. Нераціонально повністю переходити на рослинну їжу, але не можна і обмежувати її вживання. За даними нашого дослідження, кількість калорій, які надходять до організму людей старших вікових категорій з вуглеводистою їжею, зросла в середньому на 18,0 % за рахунок збільшення в раціонах цукру та цукровмішуючих продуктів, а також хлібобулочних виробів. Прості цукри, що постійно надходять до організму у великий кількості, крім змін у метаболізмі вуглеводів порушують ліпідний

Таблиця 4

Вміст незамінних амінокислот у добовому раціоні харчування неорганізованої популяції населення віком 60 років і старше, мг

Амінокислота	Рекомендовано (мін. – макс.)	Фактично	
		I обстеження (1982 р.)	II обстеження (2002 р.)
Валін	3349 ± 4306	2046 ± 58	3024 ± 49
Ізолейцин	2870 ± 3827	1693 ± 38	2518 ± 33
Лейцин	3827 ± 5741	3029 ± 45	4342 ± 40
Лізін	2870 ± 4784	2412 ± 48	3859 ± 39
Метионін	1913 ± 3827	834 ± 10	1214 ± 14
Треонін	1913 ± 2870	1528 ± 20	2405 ± 19
Трептофан	669 ± 1243	521 ± 17	744 ± 18
Фенілаланін	1913 ± 3827	1765 ± 33	2569 ± 29

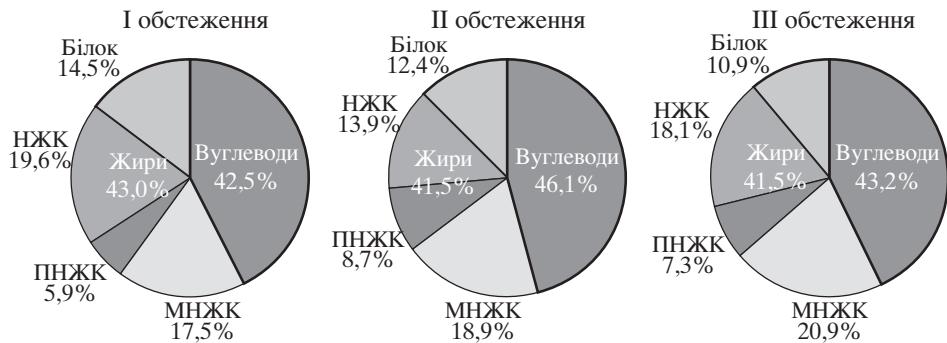
Примітка: $P < 0,05$ у порівнянні з усіма показниками I обстеження.

обмін (розвиток гіперліпідемій, ендогенна нестача ПНЖК, підвищення зсілості крові, зрушення в синтезі простогландинів). Тобто метаболічний ефект простих вуглеводів дуже близький до дії надлишкової кількості насищених жирів в їжі, і це особливо проявляється у людей похилого віку.

Протилежний ефект притаманний полісахаридам (рослинним — крохмаль, тваринним — глікоген), особливо харчовим волокнам, клітковині (рекомендована величина не менше 20–25 г/добу), які є лікувально-профілактичним засобом при атеросклерозі. В нашому обстеженні харчування людей похилого віку характеризується недостатньою кількістю в раціонах загальних вуглеводів (41,2 % калорійності раціонів у чоловіків та 48,8 % — у жінок); при цьому збільшилась кількість простих вуглеводів, яка перевищує рекомендовані норми на 5–7 %, особливо серед чоловіків. До речі, низька частота виявлення атеросклерозу серед народностей, які вживають переважно рослинну їжу, в значній мірі пояснюється високим вмістом у раціонах харчових волокон, що адсорбують ХС їжі і жирні кислоти та сприяють швидкому виведенню їх із організму, тобто стимулюють метаболізм ХС і нормалізують ліпідний обмін. Рекомендована величина вмісту харчових волокон в їжі для населення України складає 20–25 г/добу [2, 3]. Кількість харчових волокон у раціонах обстежених зменшилась і є в 2 рази меншою від потрібної (див. табл. 2).

Рівні загальних жирів, в тому числі насищених жирних кислот, у харчуванні цієї кагорти населення за останній час декілька знизилися, проте вони залишаються значно вищими (44,0 % і 17,5 %, відповідно) рекомендованих (менше 30,0 % і 10,0 %, відповідно) у чоловічій популяції (рисунок).

Відомо, що високий вміст у харчуванні жирів тваринного походження, до складу яких входять в основному довголанцюгові насищені кислоти, призводить до порушення ліпідного обміну та розвитку атеросклерозу



Співвідношення компонентів у раціонах харчування неорганізованої популяції населення віком 60 років і старше (середні дані).

[3]. Цьому сприяють також зміни амінокислотного складу аполіпопротеїнів (білкова частина ліпопротеїнового комплексу), тому що починають вироблятися їхні антитіла. В результаті складаються умови не тільки для осідання ліпідів у стінці судин, але і для порушень імунітету.

Тривале вживання жирної їжі призводить до підвищення зсіlostі крові на фоні неадекватно низького рівня активації протизісідних систем. Це, у свою чергу, може привести до розвитку передтромботичних станів у людей старшого віку [5]. Велике значення в складі їжі має співвідношення жирних кислот (ПНЖК/НЖК має бути в межах 0,6), а кількість ПНЖК має складати 10 % загальної калорійності. Друге обстеження виявило покращення та приближення до норми цих співвідношень.

Кількість вживаного ХС особами похилого віку залишається високою (401 мг/добу — чоловіками та 297 мг/добу — жінками), що пояснюється значною кількістю в раціонах (у зв'язку з економічними особливостями часу) дешевих та багатих на ХС субпродуктів. Вживання ХС у похилому віці необхідно обмежувати до 250–300 мг/добу.

Співвідношення білків, жирів і вуглеводів у харчуванні обстежуваних нами чоловіків складає, відповідно, 1:1,6:3,4, а у жінок — 1:1,4:3,9, що значно відрізняється від загальноприйнятих рекомендацій для людей похилого віку (1:0,8:3,5), а саме надмірним споживанням жирів (табл. 5).

Аналіз цих показників у чоловічій популяції похилого віку виявив тенденцію до негативних відхилень у бік більш значної частки жирів у раціоні (більш до жирів і до вуглеводів як 1:2,0:4,1). Крім надлишкової кількості жирів, ХС та простих вуглеводів (пукор) відзначається недостатня кількість харчових волокон, вітамінів C, A, B₁, B₂ та деяких мікроелементів — K, Ca, Mg і Mn. Порушені також співвідношення Ca і Mg (1:0,5), Fe і Cu (1:0,1), Ca і P (1:2,2), Cu і Zn (1:6,0). Всі вказані порушення носять атерогенний характер, причому в чоловічій популяції більш несприятлива аліментарна ситуація.

При вивчені джерел харчових речовин привертає увагу те, що у добовому раціоні людей похилого віку половина НЖК (50,1 %) і третина ХС

Таблиця 5

**Середньодобове споживання харчових компонентів неорганізованою
популяцією чоловіків та жінок віком 60 років і старше,
% загальної енергоцінності раціонів**

Харчовий компонент, енергоцінність	Чоловіки			Жінки	
	I обстеження (1982 р., n = 179)	II обстеження (1990 р. n = 81)	III обстеження (2002 р., n = 90)	I обстеження (1982 р., n = 124)	II обстеження (2002 р., n = 78)
Білок	14,7	12,6	10,6	14,3	12,5
у т. ч.					
тваринний	11,6	8,3	6,6	7,8	7,6
рослинний	3,1	4,3	4,0	6,5	4,9
Жири	46,1	44,0	45,9	39,9	38,9
у т. ч.					
НЖК	22,3	17,5	16,1	16,5	10,3
ПНЖК	5,7	10,1	7,3	6,5	7,3
ПНЖК/НЖК	0,3	0,6	0,5	0,4	0,7
Вуглеводи	39,2	43,3	41,2	45,8	48,8
у т. ч.					
цукор	13,0	16,6	16,6	14,6	14,8
крохмаль	20,9	24,9	24,4	22,9	25,0
Співвідношення білки:жири:вуглеводи	1:1,3:2,7	1:1,6:3,4	1:2,0:4,1	1:1,1:3,2	1:1,4:3,9

(35,2 %) надходять з молоком та продуктами його переробки; стільки ж — із субпродуктами (45,5 % та 44,6 %, відповідно). Популяція похилого віку дуже мало вживає риби та рибних продуктів: з ними надходять лише 3,5 % білка та 1,2 % жиру. Відомо, що саме ці продукти є одним із джерел ПНЖК, а саме кислот сімейства ω-3, які відіграють істотну роль в лікуванні та профілактиці атеросклерозу, онкологічної патології, підвищенні імунного статусу організму. Ці компоненти включені в число нормових нутрієнтів, і для людей похилого віку їх вміст в їжі має бути не менш 1,5–2 г/добу. За нашими розрахунками, вміст ω-3 ПНЖК у харчуванні обстеженої популяції дорівнює 0,2–0,4 г/добу, тобто значно менше рекомендованих норм ($P < 0,01$). Вуглеводи у раціонах людей похилого віку на 40,5 % забезпечуються за рахунок зернових, на 23,8 % — цукру та солодощів і на 28,1 % — картоплі та овочів. Таким чином, більша частина білків і жирів надходить із продуктів тваринного походження, а вуглеводів — із зернових та картоплі.

За допомогою методу квартильного аналізу було визначено частоту розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) та чинників її ризику серед осіб з високим і низьким вживанням основних нутрієнтів харчування, тобто в групах осіб верхньої та нижньої квартилі. Розповсюдженість ІХС, дисліпопротеїдемії, надлишкової маси тіла і артеріальної гіпертензії була в 2–3 рази вища в квантілях, харчування яких містить максимальну кількість НЖК, цукру, ХС, і мінімальну — ПНЖК, харчових волокон, вітаміну С і магнію. Інші компоненти раціонів не корелювали з розповсюдженістю ІХС і чинників її ризику [3, 8]. На підставі одержаних даних можна зробити висновок, що харчування неорганізованої популяції населення похилого віку має ряд недоліків, які впливають на розповсюдженість аліментарних

чинників ризику ІХС і є важливим важілем у формуванні епідеміологічної ситуації щодо чого захворювання.

Враховуючи, що в Україні зареєстровано більше 20,5 % людей похилого віку, а в 2050 р. їх буде 38,1 % [9], необхідно при плануванні і здійсненні заходів профілактики і лікування найбільш розповсюджених хвороб зважати на особливості харчування даної категорії населення [1, 6]. Без наукового обґрунтування і належної організації харчування, зокрема оптимального харчування людей старшого віку, неможливо вирішити проблему здоров'я і довголіття нашого народу.

Література

- Григоров Ю. Г. Состояние питания людей старших возрастов // Журн. АМН України. – 2002. – **8**, № 4. – С. 703–715.
- Давиденко Н. В. Аліментарна корекція основних факторів ризику ішемічної хвороби серця та деяких інших хронічних неінфекційних захворювань. – К.: Ін-т кардіології АМН України, 1998. – 24 с.
- Коваленко В. М., Давиденко Н. В., Карнацький В. М. Харчування в профілактиці та лікуванні хвороб системи кровообігу. – К.: Ін-т кардіології АМН України, 2003. – 52 с.
- Медовар Б. Я. Питание и особенности азотистого обмена при старении: Автoref. дис. ... д.м.н. – Киев, 1989. – 36 с.
- Ненова Л. Н. Изменения в питании и их связь с состоянием свертывающей системы крови при физиологическом старении организма: Автореф. дис. ... к.м.н. – Киев, 1974. – 26 с.
- Петров А. Н., Григоров Ю. Г., Козловская С. Г., Ганина В. И. Геродиетические продукты функционального питания. – М.: Колос-пресс, 2001. – 96 с.
- Халтаев Н. Г., Денис Б. Количественная оценка потребления пищевых веществ в эпидемиологическом исследовании сердечно-сосудистых заболеваний // Кардиология. – 1976. – **9**. – С. 112–118.
- Liu S., Lee I. M., Ajani U. et al. Intake of vegetables risk in carotenoids and risk of coronary heart disease in men: the physicians health study // Int. J. Epidemiol. – 2001. – **30**, № 1. – Р. 130–135.
- World population ageing 1950–2050. – New York: United Nations, 2002. – 484 p.

Надійшла 09.10.2003

PECULIARITIES OF DIET IN THE ELDERLY AGE

N. V. Davidenko

N. D. Strazhesko Institute of Cardiology AMS Ukraine, 03151 Kiev

Study of peculiarities of diet of non-organized population of men and women aged 60 years and over by method of “24-hour reproduction” (1982–2002) and identification of main risk factors aimed at choosing proper preventive measures revealed unfavourable shifts in the balance of essential nutrient substances, decrease of intake of valine, methionine, vitamins A and C, fiber, increase of contents of animals fats and cholesterol in the diet. The number of the above dietary disturbances was more significant in the elderly subjects.

ОБЗОРЫ

“Пробл. старения и долголетия”, 2004, 13, № 1. – С. 89–106

УДК 612.67.001.11

КОАГУЛЯЦІЙНО-ГІПОТРОФІЧНА ТЕОРІЯ ФІЗІОЛОГІЧНОГО СТАРІННЯ ЯК СКЛАДОВА КОАГУЛЯЦІЙНО- РЕГЕНЕРАЦІЙНОЇ ТЕОРІЇ ВІКОВОГО РОЗВИТКУ ОРГАНІЗМУ

В. А. Монастирський

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького
МОЗ України, 79010 Львів

Показано, що сучасні досягнення біокоагулогії відкривають принципово нові можливості для вивчення вікового розвитку, в тому числі й фізіологічного старіння організму. Встановлено, що біокоагуляція — це фізіологічний процес, але під впливом різних хвороботворних агентів він може перетворитися на патофізіологічний і спричинити розвиток пошкоджень структур доорганного рівня організації організму (молекул, надмолекулярних структур, клітинних органел і клітин), що проявляється у вигляді дегенеративно-дистрофічних пошкоджень органів (коагуляційна дистрофія). Процес біорегенерації, навпаки, спричиняє відновлення структури і функцій пошкоджених органів (ліквідує всі прояви коагуляційної дистрофії). Ці два процеси функціонують як єдиний коагуляційно-регенераційний механізм, за допомогою якого генний апарат здійснює свою програму вікового розвитку організму і прикінцевого його етапу — фізіологічного старіння. Процес фізіологічного старіння організму фактично є процесом біокоагуляції (цитогісто-гемокоагуляції), але він стає процесом старіння лише за умови генетично детермінованого його посилення та істотного переважання над процесом біорегенерації, що має місце тільки в похилому і старечому віці. Переважання біокоагуляції спричиняє накопичення пошкоджень структур організму на різних рівнях його організації, що й проявляється у вигляді вікової коагуляційної дистрофії (старіння організму).

Незважаючи на величезні досягнення геронтології, механізм старіння організму залишається не з'ясованим. Це породжує різні пессимістичні твердження, зокрема, що встановити механізм старіння неможливо тому, що його причини є зовсім невловимі [2]. Однак існуючі труднощі очевидно зумовлені іншим, відомо, що старіння організму є загальнобіологічною проблемою, вирішення якої значною мірою залежить від досягнень інших біологічних наук, а вони до останнього часу були такими, що не давали ще можливості розкрити причину та механізм старіння організму.

За останні роки ситуація змінилася, досягнення нової науки — біологічної коагулології, яка вивчає два фундаментальні, протилежні, внутрішньо суперечливі процеси — біокоагуляцію та біорегенерацію, відкривають принципово нові можливості для розкриття механізму не тільки старіння організму, але й вікового розвитку взагалі. Висвітленню цих можливостей і присвячена наша робота.

Старіння організму — це генетично детермінований процес [20], тому його слід вважати фізіологічним (фізіологічне старіння), однак в реальних умовах життя на нього практично завжди накладаються патологічні нашарування різної етіології і патогенезу. Вони істотно прискорюють процес накопичення пошкоджень і значною мірою перетворюють старіння на патологічний процес (патологічне старіння) [24].

Отже, старіння організму майже завжди є процесом одночасно і фізіологічним, і патологічним. Виявити причини і встановити механізми розвитку такого своєрідного міксту практично неможливо. Цим, очевидно, й пояснюються переконання деяких геронтологів у тому, що старіння є безмірно складним процесом, пізнання якого рівнозначне пізнанню суті життя [20].

У зв'язку з цим існуючий мікст необхідно хоча б уявно розділити на частини та знайти можливості для вивчення кожної з них окремо. Передусім потрібно чітко розрізняти процес фізіологічного старіння і патологічні нашарування на нього. Крім того, необхідно окремо вивчати причину (етіологію), механізм розвитку, результати та наслідки процесу фізіологічного старіння організму і окремо кожного з тих патологічних процесів, які спричиняють розвиток патологічних нашарувань.

У даній роботі ми не будемо торкатися патологічних нашарувань, а розглянемо тільки механізм фізіологічного старіння організму. Оскільки старіння організму є лише фрагментом проблеми його вікового розвитку [20], то спочатку необхідно дати визначення терміну “віковий розвиток”. Відомо, що без структури немає функції, структура створює ту матеріальну базу, на якій відбуваються всі функції органів і систем організму та його компенсаторно-пристосувальні реакції; тому дослідження вікового розвитку організму має відображати в першу чергу розвиток його структури.

Отже, віковий розвиток — це процес кількісних змін структур організму, а саме: а) в період росту — поступово значно збільшує кількість структур на всіх рівнях організації організму; б) у зрілому віці — забезпечує

відносну стабільність кількості його структур; в) у похилому і старечому віці — повільно, але неухильно зменшує кількість структур. Зрозуміло, що зазначені кількісні зміни структур організму можуть відбуватися тільки за умови здійснення вікового розвитку двома протилежними процесами: один із них повинен здійснювати пошкодження і розпад структур доорганного рівня організації організму — молекул і надмолекулярних структур, клітинних органел і клітин (дегенерація), а другий, навпаки, має забезпечувати збільшення кількості цих структур за рахунок їх утворення (регенерація, а точніше біорегенерація). Єдність і взаємодія цих двох процесів безперервно оновлюють структури організму, що є тією базою, на якій може відбуватися його віковий розвиток, оскільки при генетично детермінованому переважанні регенерації кількість структур буде збільшуватися, що проявиться у вигляді росту органів і організму в цілому; при зрівноваженні цих процесів маса органів буде відносно стабільною, а при переважанні дегенерації кількість структур буде зменшуватися внаслідок їх пошкодження і розпаду, що проявиться у вигляді старіння організму.

Сьогодні вже відомо, що дегенерація і регенерація є ферментнозалежними процесами, що здійснює складна ферментна система, яку ми описали під назвою “тромбін-плазмінова система” (ТПС); вона функціонує в усіх основних біологічних середовищах (ОБС) — в цитоплазмі різних клітин організму, в проміжній сполучній тканині (ПСТ), в крові [10]. Встановлено, що процес дегенерації здійснює підсистема тромбіну, а процес біорегенерації — підсистема плазміну. Однак виявилося, що дегенерація не є окремим процесом, вона є складовою здійснованого підсистемою тромбіну процесу біокоагуляції (цито-гісто-гемокоагуляції). Отже, ми встановили, що ТПС здійснює в організмі два протилежні, внутрішньо суперечливі процеси — біокоагуляцію, складовою якої є дегенерація, та біорегенерацію [26].

Вчення про біокоагуляцію та біорегенерацію. Процеси біокоагуляції та біорегенерації, функціонуючи в тісному взаємозв'язку і взаємозалежності як єдиний коагуляційно-регенераційний механізм, забезпечують безперервне оновлення структур клітин, підтримують їх структурно-функціональний гомеостаз, модулюють структуру клітин для ефективного здійснення компенсаторно-пристосувальних реакцій та низку інших життєво важливих процесів. Отже, без цих двох процесів неможливо була б еволюція живої матерії; тому є підстави вважати, що вони утворилися ще на етапі виникнення та еволюції одноклітинних організмів. Незважаючи на це, про їх існування стало відомо лише в кінці минулого століття.

Історія питання. Відкриття біокоагуляції та біорегенерації як фундаментальних ферментнозалежних процесів, які здійснює ТПС, має досить тривалу і складну історію. Спочатку в літературі були відомі процеси дегенерації та регенерації.

Дегенерація — процес пошкодження і розпаду біоструктур, який бере участь (разом з процесом регенерації) в механізмі безперервного оновлення

структур доорганного рівня організації організму. Процес дегенерації відбувається протягом усього вікового розвитку — від зародження аж до смерті, проте, як буде показано нижче, тільки в похилому і старечому віці виникають умови, за яких він стає механізмом старіння організму. Отже, сьогодні є підстави стверджувати, що процес старіння організму починається не з часу його зародження, як твердять деякі дослідники [21], а в кінці зрілого — на початку похилого віку.

Регенерація — процес утворення нових структур. Погляди на цей процес змінювалися: спочатку під регенерацією розуміли тільки відновлення втраченого органу чи його частини, потім розрізняли ще й репаративну регенерацію; однак в середині 60-х років минулого століття за допомогою електронної мікроскопії та ультраструктурної цитохімії доведено, що регенерація — це фізіологічний процес, який постійно відбувається на різних рівнях організації живої матерії — регенерують молекули і надмолекулярні структури, органели та ядерний апарат клітин, а також клітини (прямий і непрямий їх поділ) [16]. На базі фізіологічної регенерації відбуваються компенсаторна, репаративна та саногенетична регенерації; вони відрізняються від фізіологічної регенерації лише своєю інтенсивністю.

Фізіологічна регенерація протягом усього вікового розвитку є єдиним механізмом омолодження структур організму на всіх рівнях його організації.

До 90-х років минулого століття в літературі не було відомо, що дегенерація і регенерація — це ферментнозалежні процеси. Історія відкриття ферментних систем, які здійснюють ці два процеси, почалася понад сто років тому.

У кінці XIX ст. була встановлена ферментативна природа процесу згортання (коагуляції) крові. З цього й почалося вивчення дуже складної ферментної системи, яка в літературі відома зараз під назвами: “система згортання (зсідання) крові”, “коагуляційна система”, “система тромбіну”. У середині минулого століття виявлена ще одна складна ферментна система, яка здійснює гідроліз фібрину, що призводить до лізису тромбів. Вона описана під назвами “фібринолітична система” і “система плазміну”. До останнього часу прийнято вважати, що ці дві ферментні системи функціонують тільки в крові, де виконують таку біологічну роль — коагуляційна система забезпечує надійний локальний гемостаз (зупинку кровотечі з пошкоджених судин), а фібринолітична система — наступну реканалізацію судин.

Про будь-яку іншу біологічну роль чи фізіологічні функції цих ферментних систем ще й до тепер мало хто знає. Це видається дивним хоча б тому, що ще в 30-40-х рр. минулого століття *L. V. Heilbrunn* [23] у дослідах на яйцеклітинах морських їжаків встановив, що й цитоплазма здатна згорнатися (коагулювати). Він вважав, що коагуляцію цитоплазми здійснює ферментна система, яка є подібною до коагуляційної системи крові. Однак ця концепція тривалий час залишалася поза увагою медиків.

У середині минулого століття виявлено явище дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ), яке відоме зараз під назвою ДВЗ-синдрому [22, 25]. Але вже в 60-х рр. у дослідах на тваринах ми встановили, що в умовах експериментально відтвореного генералізованого декомпенсованого тромбіногенезу процес коагуляції відбувається не тільки в крові (ДВЗ), але й в ПСТ і, що найважливіше, в цитоплазмі різних клітин організму [8].

Отже, ми відкрили існування явища цито-гісто-гемокоагуляції, про що в 1969 р. доповіли на Всесоюзній конференції з коагулології [5]. Це дозволило обґрунтувати концепцію про існування цито-гісто-гемокоагуляційної системи [8, 13].

Одночасно ми встановили, що генералізована декомпенсована цито-гістогемокоагуляція проявляється у вигляді значних пошкоджень структури і функцій паренхіматозних органів, усю різноманітність яких можна звести до такої тріади: а) дисемінований мікротромбоз; б) дезорганізація ПСТ (мукоїдне набухання та її фібринойдне перетворення); в) дегенеративно-дистрофічні зміни клітин [8, 13]. У 1972 р. цю тріаду структурно-функціональних змін в органах ми описали під назвою “синдром генералізованої декомпенсаної коагуляції” (ГДК-синдром) [8]. Таким чином, виявилось, що ДВЗ-синдрому фактично немає, а є лише ДВЗ як складова частина ГДК-синдрому.

У кінці 60-х років ми встановили також, що плазмін, введений внутрішньовенно чи утворений ендогенно, проявляє свою дію не тільки в судинному руслі, але й в ПСТ і в цитоплазмі різних клітин, де він зумовлює ліквідацію усіх характерних для ГДК-синдрому пошкоджень [8, 14]; тобто в основних біологічних середовищах плазмін зумовлює зміни структури і функцій органів, протилежні до тих, які в цих же середовищах викликає тромбін. На підставі одержаних результатів ми дійшли висновку, що дві добре відомі в літературі ферментні системи — коагуляційна (система тромбіну) і фібринолітична (система плазміну) — фактично є підсистемами або важелями більш складної регуляторної ферментної системи, яка функціонує в усіх основних біологічних середовищах. У 1979 р. ми описали її під назвою “ТПС” [10].

Починаючи з 1974 р., ми ґрунтовно вивчали ультраструктурні та молекулярні механізми патогенезу і саногенезу ГДК-синдрому. Результати цих досліджень переконливо свідчать, що підсистема тромбіну здійснює процес біокоагуляції, головним результатом якого є дегенеративні та дистрофічні пошкодження структур ОБС на всіх рівнях їх організації, а підсистема плазміну здійснює процес біорегенерації, головним результатом якого є відновлення структур ОБС також на всіх рівнях їх організації. іншими словами, ми встановили, що процеси дегенерації та регенерації здійснюються саме підсистемами ТПС.

У 1997 р. це відкриття було зареєстроване з такою формулою: “Експериментально виявлено досі невідому біологічну роль тромбін-плазмінової

системи, яка полягає у забезпеченні в усіх основних біологічних середовищах (цитоплазмі, проміжній сполучній тканині, крові) двох процесів — біологічної коагуляції, здійснюваної підсистемою тромбіну, і біологічної регенерації, здійснюваної підсистемою плазміну, які, залежно від переважання коагуляції чи регенерації, призводять до протилежних змін структури і функцій біологічних середовищ на молекулярному, субклітинному, клітинному та органному рівнях” [26].

Відкриття біологічної ролі ТПС дозволило виявити низку її функцій та розкрити її пато- й саногенетичні механізми [11]. Одночасно було встановлено, що ГДК-синдром фактично є своєрідним видом дистрофії, яку ми описали під назвою “коагуляційна дистрофія” [6]. У 1999 р. ми вперше обґрунтували коагуляційно-гіпотрофічну теорію розвитку коагуляційної дистрофії. Ця теорія має пряме відношення і до фізіологічного старіння, яке за своєю суттю є різновидом коагуляційної дистрофії — генетично детермінована вікова коагуляційна дистрофія [7, 9]. Усі виявлені нами явища та закономірності дозволили створити, по суті, нову науку, яку ми назвали “біологічна коагулологія” [6].

Біологічна коагулологія (цито-гісто-гемокоагулологія) — наука про коагуляцію і регенерацію основних біологічних середовищ (цитоплазми, проміжної сполучної тканини і крові), яка вивчає фізіологічну, пато- і саногенетичну роль ТПС.

Цілком природно виникає запитання: чим біокоагулологія відрізняється від коагулології, гемокоагулології та гемостазіології, а ТПС — від системи гемостазу? Коагулологія — це наука, яка вивчає процес переходу колоїдного розчину будь-якої речовини з рідкого в драглисний (гель) стан. Колоїдні розчини (колоїди), залежно від певних умов, зокрема від речовин, які утворюють їх, поділяються на біологічні і небіологічні, а останні — на органічні і неорганічні. До біологічних колоїдів належать гіало- і каріоплазма клітин, лімфа і тканинна рідина та плазма крові.

Отже, той факт, що коагулювати можуть не тільки біологічні, але й небіологічні колоїди свідчить про те, що коагулологія не є суто біологічною науковою. Проте в біології і медицині коагулологію до останнього часу вважають науковою про коагуляцію крові і фібриноліз, хоч в даному випадку мова може йти тільки про гемокоагулологію. Враховуючи сказане, науку про коагуляцію ОБС, тобто про цито-гісто-гемокоагуляцію, ми й запропонували назвати “біологічна коагулологія”.

Давно відомо, що в основі коагуляції (гелеутворення) будь-якого колоїду лежать відповідні зміни структури його молекул, однак причини та механізм цих змін у різних колоїдах різні. Біологічні колоїди мають в цьому відношенні такі принципові відмінності.

1. Тільки в біологічних колоїдах зміну структури їх молекул (молекул різних білків) здійснює спеціальна ферментна система, яка дісталася назву “коагуляційна система” (зараз відомо, що вона є підсистемою ТПС — підсистема тромбіну). Важливим є ще й те, що біологічні колоїди мають

властивість повернатися з драглистого в рідкий (золь) стан. Цей процес забезпечує інша ферментна система – фібринолітична (вона ж підсистема плазміну ТПС), яка теж зумовлює зміни структури молекул різних білків біологічних колоїдів, але протилежного характеру [8, 11].

2. Біологічні колоїди мають специфічні “зсідаючі” білки — фібриноген, який міститься в ПСТ і крові, та актин, який є в усіх клітинах. Існують дві форми актину: глобулярна (мономер) — Г-актин і фібрилярна (полімер) — Ф-актин [15]; вони є функціональними аналогами, відповідно, фібриногену і фібрину.

3. Основні ферменти підсистем ТПС — тромбін і плазмін, які утворюються в результаті, відповідно, тромбіногенезу і плазміногенезу, зумовлюють специфічні і неспецифічні зміни структури та функції білків усіх ОБС. До специфічних змін належать перетворення “зсідаючих” білків (фібриногену) за схемою: фібриноген \rightarrow фібрин \rightarrow продукти деградації фібрину і актину за принципом: полімеризація (утворення Ф-актину при переважанні тромбіногенезу) \leftrightarrow деполімеризація (утворення Г-актину при переважанні плазміногенезу), а до неспецифічних — зміни конформації (просторової, тривимірної структури) молекул усіх інших білків за принципом: денатурація (при переважанні тромбіногенезу) \leftrightarrow ренатурація (при переважанні плазміногенезу) [1, 4, 11]. Слід, проте, зазначити, що механізми полімеризації і деполімеризації актину та денатурації і ренатурації інших білків у цих умовах ще не з'ясовані; можна лише стверджувати, що тромбін і плазмін здійснюють ці зміни не безпосередньо, а за допомогою ще не виявлених механізмів-посередників. Отже, лише в біологічних колоїдах є спеціальна складна ферментна система — ТПС, підсистеми якої зумовлюють протилежні специфічні і неспецифічні зміни структури і функцій молекул білків цих колоїдів, що призводить до протилежних змін їх агрегатного стану за типом золь — гель.

4. Відомо, що біологічні колоїди знаходяться в певних середовищах, де вони оточують усі структури. За допомогою електронної мікроскопії та ультраструктурної цитохімії нами вперше було виявлено, що тромбін і плазмін зумовлюють зміни структури і функцій різних білків не тільки колоїдів, але й молекул тих білків, які входять до складу мембраних і немембраних органел та ультраструктур клітин, а також основної речовини і фібрилярних структур ПСТ [1, 6].

5. Зумовлена тромбіном денатурація молекул різних білків ОБС — ферментів, рецепторів, регуляторів і структурних білків — завжди знижує функції (біологічну активність) цих білків, що призводить до зниження рівня метаболізму та відповідних змін структури і функцій біологічних середовищ на всіх рівнях їх організації — молекулярному, субклітинному, клітинному, органному [1, 4, 11].

Саме цей складний процес цито-гісто-гемокоагуляції та його результати ми називаємо біологічною коагуляцією, а науку про нього — біологічною коагулологією. Проте біокоагулологія не обмежується вивченням

лише процесу біокоагуляції: вона вивчає ще й протилежний процес, який ТПС за допомогою підсистеми плазміну здійснює в усіх ОБС також на всіх рівнях їх організації.

В експерименті на тваринах нами встановлено, що плазмін, введений внутрішньовенно чи утворений ендогенно в процесі плазміногенезу, здійснює не тільки гідроліз (лізис) фібрину — він зумовлює ще й швидке, повне та стійке відновлення структури і функцій паренхіматозних органів при їх пошкодженнях коагуляційного генезу [3, 8]. За допомогою електронної мікроскопії та ультраструктурної цитохімії показано, що в таких випадках плазмін різко посилює процес внутрішньоклітинної і клітинної регенерації [1, 4, 14]. На цій підставі відновлення підсистемою плазміну структури і функцій ОБС при їх змінах чи пошкодженнях коагуляційного генезу ми запропонували називати “біологічна регенерація” [11, 26].

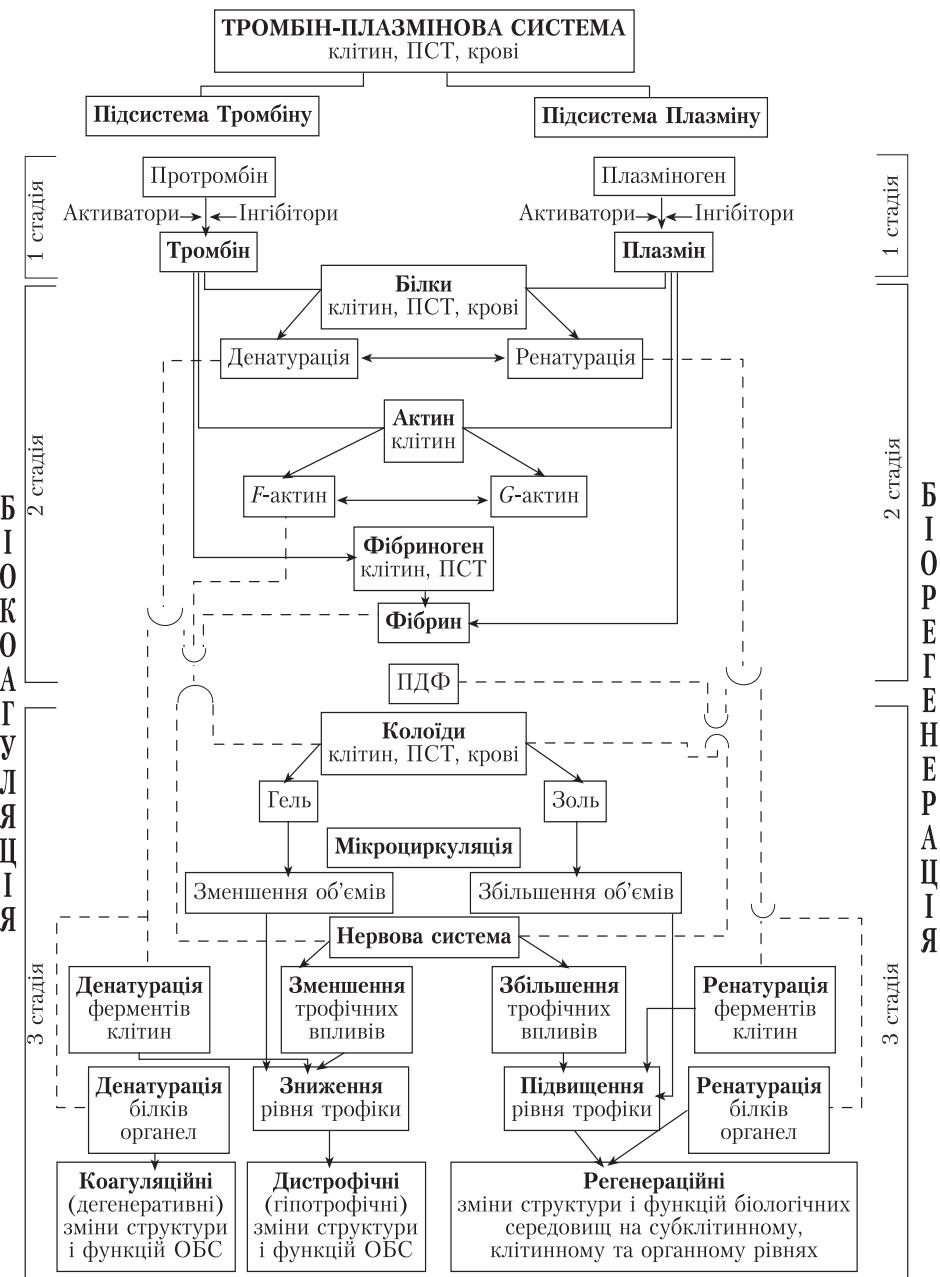
Таким чином, біологічна коагулологія принципово відрізняється від небіологічної і дуже істотно — від гемокоагулології. Різниця полягає перш за все в тому, що біокоагулологія вивчає не тільки і навіть не стільки зміни агрегатного стану колоїдів, скільки зумовлені ТПС коагуляційні і регенераційні зміни структури і функцій основних біологічних середовищ на всіх рівнях їх організації, причому як в умовах норми (фізіологічні функції ТПС), так і при патології (пато- і саногенетична роль ТПС).

Відносно гемостазіології, яку часто (але цілком безпідставно) вважають синонімом коагулології (гемокоагулології), то дослівно вона є науковою про зупинку кровотечі — гемостаз. Оскільки виявилося, що гемостаз є лише одним із трьох механізмів гомеостатичної функції ТПС [11], то гемостазіологія може існувати тільки як розділ біологічної коагулології.

Зупинку кровотечі забезпечує система гемостазу. З позицій сучасного вчення про системи, це тимчасова патологічна функціональна система, яка формується з компонентів низки структурних систем тільки на час зупинки кровотечі або на час утворення тромбу в магістральній судині (локальні тромби). Після зупинки кровотечі чи утворення тромбу ця система перестає існувати і розпадається.

На відміну від системи гемостазу та інших функціональних коагулологічних систем ТПС є єдиною структурною (ферментною) коагулологічною системою, яка функціонує постійно в усіх ОБС, причому як у фізіологічних, так і патологічних умовах. ТПС складається з двох рівноцінних підсистем: тромбіну (підсистеми біологічної коагуляції) і плазміну (підсистеми біологічної регенерації); вона є і функціонує в усіх ОБС, що дає підстави розрізняти ТПС клітин, проміжної сполучної тканини і крові (рисунок).

Підсистеми ТПС побудовані за єдиним принципом — вони складаються з основного проферменту (протромбіну, плазміногену) і великої кількості активаторів та інгібіторів, які беруть участь у процесі утворення тромбіну чи плазміну. Вони починаються з активації певним чином початкового проферменту, після чого розгортається каскад послідовних реакцій, де за допомогою часткового протеолізу кожний попередній фермент активує



Схематичне зображення процесів біокоагуляції та біорегенерації, що здійснюються тромбін-плазміновою системою: суцільні лінії позначають вплив, перетворення та інші зміни; пунктирні лінії показують, в яких органах, структурах чи середовищах взяті до уваги зазначені зміни білків.

наступний профірмент, аж поки процес закінчиться перетворенням протромбіну в тромбін або плазміногену в плазмін.

Проте як тромбіногенез, так і плазміногенез ніколи не проходять безперешкодно в одному напрямі, в організмі є захисні (компенсаторні) механізми, які постійно протидіють цим процесам за допомогою інгібіторів — факторів, здатних блокувати тромбіногенез чи плазміногенез на будь-якому етапі їх розвитку. В кінцевому результаті такої протидії, залежно від більшої або меншої переваги активаторів чи інгібіторів, розвивається компенсований, субкомпенсований або декомпенсований тромбіногенез чи плазміногенез [8,11].

Отже, в підсистемах ТПС має місце єдність і боротьба протилежностей (активаторів та інгібіторів). Подібне спостерігається і в межах всієї системи: єдність підсистем ТПС полягає, зокрема, в тому, що будь-яке посилення тромбіногенезу завжди тягне за собою посилення плазміногенезу (вторинний плазміногенез), і навпаки — посилення плазміногенезу завжди зумовлює посилення тромбіногенезу (вторинний тромбіногенез). “Боротьба” ж підсистем зводиться до того, що вони зумовлюють протилежні за своєю суттю процеси — біокоагуляцію та біорегенерацію.

Біологічна роль ТПС полягає у здійсненні саме цих двох основоположних процесів — біокоагуляції та біорегенерації [11, 26].

Біологічна коагуляція (біокоагуляція) — багатоетапний процес, що забезпечується підсистемою тромбіну і відбувається в усіх ОБС — клітинах, ПСТ і в крові (цито-гісто-гемокоагуляція). Біокоагуляцію можна умовно розподілити на три стадії (див. рис.): 1) стадія тромбіногенезу; 2) стадія коагуляційних змін структури і біологічної активності білків ОБС (утворення фібрину в крові й в ПСТ, полімеризація актину клітин, тобто перехід Г-актину в Ф-актин, денатурація інших білків); 3) стадія гелеутворення в усіх ОБС і первинних коагуляційних (дегенеративних) змін структури та зниження функцій біологічних середовищ на субклітинному, клітинному та органному рівнях, а також зниження синтезу нових білків і рівня метаболізму з подальшим розвитком вторинних дистрофічних (гіпотрофічних) змін структури і функцій клітин.

Процес біокоагуляції знаходиться під постійним контролем інгібіторів, які можуть зупинити (компенсувати) його на будь-якому етапі розвитку; тому кожна наступна стадія може розвиватися тільки у випадку декомпенсації процесу у попередній стадії. У зв’язку з цим, у процесі біокоагуляції можуть виникати зміни структури і функцій біологічних середовищ різної вираженості — від фізіологічних змін лише на молекулярному рівні до патологічних змін (попшкоджень) на субклітинному, клітинному та органному рівнях. Коагуляційні зміни структури різних середовищ ведуть (в залежності від їх вираженості) до більшого чи меншого зниження рівня функціональної активності органів, а при гострій декомпенсованій цито-гісто-гемокоагуляції — аж до розвитку їх гострої недостатності [3, 8].

Отже, нами встановлено, що процес біокоагуляції функціонує як коагуляційно-гіпотрофічний механізм (КГМ) [11] (див. рис.).

Біокоагуляція — це фізіологічний процес, однак під дією різних хвороботворних агентів вона, а точніше КГМ, може перетворитися на патофізіологічний механізм і стати механізмом розвитку коагуляційної дистрофії, яка є складовою низки загальнопатологічних процесів [7]. Посилення біокоагуляції та її переважання над біорегенерацією може бути генетично детермінованим (це має місце в похилому і старечому віці), тоді КГМ стає механізмом розвитку вікової коагуляційної дистрофії (фізіологічне старіння організму) [9].

Патогенез коагуляційної дистрофії. Механізм біокоагуляції (див. рис.) за певних умов стає механізмом розвитку коагуляційної дистрофії, його можна подати таким чином. Посилення тромбіногенезу будь-якого походження спричиняє одночасно в усіх ОБС утворення тромбіну (утворюється цитотромбін, гістотромбін і гемотромбін). У крові й ПСТ тромбін зумовлює перетворення фібриногену на фібрин і денатурацію інших білків, а в клітинах він зумовлює полімеризацію актину (перетворення Г-актину на Ф-актин) з утворенням волокнистих структур і денатурацію інших білків, як гіало- і каріоплазми, так і тих білків, що входять до складу мембраних і немембраних структур клітин.

Зазначені зміни структури і функцій білків спричиняють зміни агрегатного стану колоїдів ОБС (гіало- і каріоплазми клітин, лімфи і тканинної рідини та плазми крові) різної вираженості: від підвищення їх в'язкості аж до перетворення на гель (драглі) з утворенням у крові мікротромбів (дисемінований мікротромбоз), в ПСТ — мукоїду та фібринойду [17] (дезорганізація ПСТ), а в клітинах — преципітатів, коагулятів або суцільного цитогелю.

Стосовно денатурації тих білків, які входять до складу мембраних і немембраних органел і ультраструктур клітин, то вона проявляється у вигляді пошкоджень зазначених структур. Важливо зазначити, що ці пошкодження мають усі ознаки дегенерації. Оскільки всі перелічені зміни структури і функцій білків, колоїдів та ультраструктур ОБС зумовлені дією тромбіну, то їх можна вважати первинними коагуляційними (дегенеративними) пошкодженнями.

Механізм розвитку первинних коагуляційних пошкоджень є головною ланкою патогенезу коагуляційної дистрофії. Нами встановлено, що саме вона включає всі механізми зниження трофіки — клітинний, або інакше ферментопатичний (денатурація ферментів) і два позаклітинні — циркуляторний (дисциркуляторна гіпоксія, зумовлена мікротромбами, мукоїдом і фібринойдом ПСТ, цитогелем) та нейротрофічний (порушення нервових трофічних впливів внаслідок пошкодження нервових клітин, їх волокон і синапсів та рецепторів клітин). У даному випадку всі три механізми зниження трофіки є лише другорядними ланками патогенезу дистрофії; спричинене ними різке зниження трофіки ОБС (клітин, тканин) і є причиною

ною їх подальших пошкоджень, у зв'язку з чим ми називаємо їх “вторинні дистрофічні пошкодження”.

Отже, нами встановлено, що механізм пошкодження органів при посиленні біокоагуляції (цито-гісто-гемокоагуляції) дійсно є наслідком перетворення коагуляційно-гіпотрофічного механізму з фізіологічного на патофізіологічний. Це й дає підставу говорити про коагуляційно-гіпотрофічну теорію патогенезу коагуляційної дистрофії будь-якого походження (генезу), в тому числі й генетично детермінованої вікової коагуляційної дистрофії.

Накористь коагуляційно-гіпотрофічного генезу фізіологічного старіння свідчать дані літератури про те, що в похилому і старечому віці дійсно має місце поступове зростання переважання біокоагуляції над процесом біорегенерації. Зумовлене це тим, що в похилому віці починає закономірно зменшуватися кількість інгібіторів тромбіногенезу і тромбіну, зокрема анти тромбіну III, а також активаторів плазміногенезу, передусім тканинного типу [19], що й спричиняє посилення процесу цито-гісто-гемокоагуляції (біокоагуляції) та послаблення процесу біорегенерації. Тобто, в похилому і старечому віці, можливо, генетично детермінованим є дуже повільне зростання переважання коагуляційно-гіпотрофічного процесу над регенераційно-нормотрофічним, що зумовлює розвиток дегенеративно-дистрофічних змін в органах.

Отже, сьогодні є підстави вважати, що коагуляційно-гіпотрофічна теорія патогенезу коагуляційних дистрофій має пряме відношення й до розвитку вікової коагуляційної дистрофії (старіння організму).

Біологічна регенерація (біорегенерація) — відновлення структури і функцій ОБС — багатостадійний процес, що забезпечується підсистемою плазміну [11, 26] і відбувається на всіх рівнях організації живої матерії: 1) молекулярному (різні рівні оновлення молекул); 2) внутрішньоорганельному (нормалізація будови окремих органел та їх гіперплазія); 3) органельному (відновлення числа органел або збільшення їх кількості, гіперплазія ядерного апарату); 4) клітинному (прямий і непрямий поділ клітин) [16]. Це фізіологічний процес, але при певних умовах він може стати компенсаторним, репаративним чисаногенетичним.

Біорегенерацію також можна розподілити на три стадії (див. рис.): 1) стадія плазміногенезу; 2) стадія змін структури і біологічної активності молекул різних білків (лізис фібрину, деполімеризація актину, тобто переход Ф-актину в Г-актин, гідроліз необоротно денатурованих білків, ренатурація оборотно денатурованих білків); 3) стадія переходу гелю в золь в усіх ОБС, підвищення рівня метаболізму і синтезу нових білків та посилення внутрішньоклітинної і клітинної регенерації, що сприяє відновленню структури і функцій клітин та органів у цілому [4, 14]. Отже, ми встановили, що біорегенерація функціонує як складний регенераційно-нормо- або гіпертрофічний механізм.

Виявилося, що процеси біокоагуляції та біорегенерації функціонують в тісному взаємозв'язку і взаємозалежності як єдиний коагуляційно-регенераційний механізм (КРМ) [11, 26]. Це фізіологічний механізм, який знаходиться під постійним регуляторним впливом генної, нервової, ендокринної (гуморальної) та імунної систем. У свою чергу, ці чотири основні регуляторні системи організму знаходяться під регуляторним впливом ТПС, яка за допомогою КРМ постійно модулює (в певних межах) структуру та рівень їх функціональної активності.

ТПС за допомогою коагуляційно-регенераційного механізму забезпечує в організмі такі фундаментальні процеси: а) здійснює безперервне оновлення структур доорганного рівня організації організму; б) здійснює віковий розвиток організму, в тому числі розвиток прикінцевого його етапу — фізіологічного старіння; в) підтримує структурно-функціональний гомеостаз основних біологічних середовищ на всіх рівнях їх організації; г) модулює (збільшує при переважанні біорегенерації або зменшує при переважанні біокоагуляції) ту матеріальну базу, яка необхідна для ефективного функціонування компенсаторно-пристосувальних реакцій; д) модулює (підвищує або знижує) рівень функціональної активності структур усіх рівнів організації організму (молекул білків, клітинних органел, клітин, органів, організму), об'єми мікро-, ультра- та внутрішньоклітинної циркуляції; рівень трофіки клітин, тканин, органів і організму в цілому; подразливість і збудливість клітин; провідність нервових волокон та їх синапсів і деякі інші процеси.

Усе сказане дає підстави стверджувати, що ТПС є дуже важливою регуляторною системою організму, яку можна поставити в один ряд з чотирма іншими основними регуляторними системами — генною, нервовою, ендокринною та імунною. Таким чином, сучасні досягнення біокоагулології свідчать про те, що біокоагуляція та біорегенерація є саме тими двома протилежними процесами, взаємодія яких справді забезпечує віковий розвиток організму, в тому числі прикінцевий його етап — фізіологічне старіння.

Коагуляційно-регенераційна теорія вікового розвитку організму. В її основу покладено вчення про два протилежні процеси — біокоагуляцію (цито-гісто-гемокоагуляцію) і біорегенерацію, які функціонують як єдиний коагуляційно-регенераційний механізм [11, 26].

Біокоагуляція — це фізіологічний процес, але його головна роль полягає в тому, щоб зумовлювати дегенеративно-дистрофічні пошкодження (дегенерацію) і розпад структур доорганного рівня організації живих систем.

Біорегенерація — це також фізіологічний процес, але він, навпаки, забезпечує відновлення оборотно пошкоджених структур та утворення нових (молодих) структур доорганного рівня організації живих систем, що проявляється у вигляді омолодження органів і організму в цілому.

Причиною вікового розвитку організму є генетична програма, яка в різні періоди онтогенезу визначає інтенсивність кожного із зазначених

двох процесів, а також визначає довготривале постійне переважання якогось із них чи динамічну рівновагу між ними. В основі вікового розвитку організму лежить коагуляційно-регенераційний механізм; він є тим інструментом, за допомогою якого генна система (геном) реалізує свою програму вікового розвитку організму.

Отже, згідно з нашою теорією, віковий розвиток організму — це результат єдності і боротьби двох здійснюваних ТПС протилежних процесів — біокоагуляції (цито-гісто-гемокоагуляції) і біорегенерації, які функціонують як єдиний коагуляційно-регенераційний механізм (див. рис.). Цей регуляторний механізм здійснює віковий розвиток організму тому, що генетичною програмою детерміновано наступне: а) в період росту організму — переважання біорегенерації над процесом біокоагуляції, тобто переважання утворення структур організму над їх пошкодженням і розпадом, що сприяє відповідному збільшенню маси високоорганізованої живої матерії органів і росту організму; б) у зрілому віці — відсутність переважання будь-якого з цих двох процесів, у зв'язку з чим маса органів відносно стабільна; в) у похилому і старечому віці — програма детермінує переважання біокоагуляції над процесом біорегенерації, тобто переважання пошкодження і розпаду структур над їх утворенням з відповідним зменшенням маси органів.

Оскільки немає структури без функції, то стає цілком зрозуміло, що кількісні зміни структур організму в різні періоди вікового розвитку супроводжуються відповідними змінами рівня функціональної активності його органів і систем та змінами компенсаторно-пристосувальних можливостей організму.

Коагуляційно-гіпотрофічна теорія фізіологічного старіння організму. Вона є складовою коагуляційно-регенераційної теорії вікового розвитку. Згідно з цією теорією, процес старіння організму, що відбувається в похилому і старечому віці, має свою причину, свій механізм розвитку і свої результати та наслідки.

Причина фізіологічного старіння організму є унікальною: в процесі еволюції утворилася дуже складна структура — генний апарат, у якому “записана” програма онтогенезу, тобто програма індивідуального розвитку від запліднення яйцеклітини до смерті. Вона визначає (детермінує) всі етапи вікового розвитку, в тому числі етап фізіологічного старіння організму. Отже причиною фізіологічного старіння організму є прикінцевий фрагмент програми онтогенезу. Саме цей фрагмент визначає в похилому і старечому віці переважання біокоагуляції над процесом біорегенерації.

Механізмом фізіологічного старіння організму фактично є механізм процесу біокоагуляції (див. рис), але лише за умови генетично детермінованого його посилення і переважання над процесом біорегенерації. За своєю суттю він є коагуляційно-гіпотрофічним механізмом, який (залежно від ступеня його посилення) може зумовлювати структурно-функціональні зміни

в органах різної вираженості — від мінімальних аж до розвитку їх дегенеративно-дистрофічних пошкоджень. Оскільки в цьому механізмі центральне місце займають пошкодження (zmіни) структури молекул, головним чином білкових, то його умовно можна розділити на два етапи: перший, генетично залежний — це механізм, який в кінцевому підсумку зумовлює пошкодження структури молекул різних білків усіх ОБС — клітин, проміжної сполучної тканини та крові; другий етап, залежний від стану білкових молекул, — це механізми як пошкоджень структури і функцій органів так і зниження компенсаторно-пристосувальних можливостей організму.

Результат фізіологічного старіння організму — це дегенеративно-дистрофічні пошкодження структури та функцій органів, а наслідком цих пошкоджень є зниження компенсаторно-пристосувальних можливостей організму і розвиток вікової патології.

Таким чином, принципову схему процесу фізіологічного старіння організму можна подати у вигляді такої послідовності реакцій.

ПРИЧИНА:

прикінцевий фрагмент генетичної програми вікового розвитку організму.



МЕХАНІЗМ:

перший етап (генетично залежний) — механізм пошкодження молекул білків: генетично детерміноване в похилому і старечому віці посилення тромбіногенезу (біокоагуляції) і послаблення плазміногенезу (біорегенерації) → довготривале постійне переважання біокоагуляції над процесом біорегенерації → тромбін → пошкодження (zmіни) молекул білків (утворення фібрину, полімеризація актину, денатурація інших білків усіх ОБС) (див. рис.);



другий етап (залежний від стану молекул білків) — механізм пошкодження структури і функцій органів: пошкоджені структура і функції молекул білків ОБС а) безпосередньо проявляються у вигляді коагуляційних (дегенеративних) пошкоджень структур ОБС → (первинні коагуляційні пошкодження) і б) включають в себе всі три механізми зниження трофіки — ферментопатичний, дисциркуляторний і нейротрофічний механізми (вторинні дистрофічні пошкодження) (див. рис.).



РЕЗУЛЬТАТ:

коагуляційні (дегенеративні) і дистрофічні пошкодження структури органів (вікова коагуляційна дистрофія) (див. рис.).



НАСЛІДКИ:

зниження функцій органів і систем організму → зниження компенсаторно-пристосувальних можливостей організму → розвиток вікової патології.

З коагуляційно-гіпотрофічної теорії фізіологічного старіння організму випливає таке визначення цього процесу: фізіологічне старіння організму — це процес розвитку вікових дегенеративно-дистрофічних пошкоджень структури та функцій органів із зниженням їх компенсаторно-пристосувальних можливостей; за своєю суттю це процес біологічної коагуляції (цито-гісто-гемокоагуляції), але його механізм (коагуляційно-гіпотрофічний) стає механізмом старіння органів і систем організму лише в похилому і старечому віці і тільки за умови генетично детермінованого посилення біокоагуляції з одночасним переважанням його над процесом біорегенерації.

Оскільки вікові дегенеративно-дистрофічні зміни структури і функцій органів за своєю суттю є коагуляційною дистрофією, то суть нашої теорії старіння можна подати ще й у вигляді такого визначення: фізіологічне старіння організму — це процес розвитку в похилому і старечому віці вікової коагуляційної дистрофії внаслідок генетично детермінованого переважання біокоагуляції (дегенерації) над процесом біорегенерації.

Переважання біокоагуляції (головним результатом якої є пошкодження структур) над процесом біорегенерації стає причиною накопичення пошкоджень різних структур на всіх рівнях організації організму, що й проявляється у вигляді пошкодження структури та функцій органів і систем організму та зниження його компенсаторно-пристосувальних можливостей. З цього випливає ще одне визначення: фізіологічне старіння організму — це віковий синдром накопичення пошкоджень структур основних біологічних середовищ на всіх рівнях їх організації, що розвивається в похилому і старечому віці внаслідок генетично детермінованого переважання біокоагуляції (дегенерації) над процесом біорегенерації.

Коагуляційно-гіпотрофічна теорія фізіологічного старіння організму підтверджується практикою. На основі цієї теорії створено спосіб омолодження організму (патент України № 55075 А), яке досягається за допомогою двох препаратів: гепарину, що сповільнює процес біокоагуляції, і плазміну, що посилює процес біорегенерації. Цей спосіб омолодження в експерименті на тваринах дав велими позитивні результати: вдалося майже повністю відновити окисний метаболізм, моторну і сексуальну активність та репродуктивну функцію тварин [12].

Таким чином, фізіологічне старіння організму має одну причину — це прикінцевий фрагмент генетичної програми вікового розвитку організму і один механізм розвитку — коагуляційно-гіпотрофічний, тоді як патологічні нашарування на нього (патологічне старіння), як свідчать дані літератури, мають багато причин (багатопричинний, а точніше поліетіологічний процес) і, відповідно, багато механізмів розвитку (поліпатогенетичний процес).

Література

1. *Бирка Н. В.* Механизм восстанавливающего действия плазмина при повреждениях почек, вызванных переливанием несовместимой крови: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Львов, 1984. – 20 с.
2. *Божков А. И.* Доступно ли нам познание причин старения? Частный взгляд на общую проблему // V Междунар. симп. "Биологические механизмы старения" (Харьков, 30 мая — 1 июня 2002 г.). – Харьков, 2002. – С. 4.
3. *Вихопен I. Б.* Роль тромбін-плазмінової системи в патогенезі ісаногенезі пошкоджень нирок при синдромі тривалого роздавлювання: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Львів, 1995. – 24 с.
4. *Вороняк М. И.* Роль плазмина в структурно-функциональном состоянии клеток миокарда: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Львов, 1988. – 16 с.
5. *Мартынов С. М., Монастырский В. А., Дзись И. П.* Гисто-гемокоагуляционная система и роль расстройств ее гомеостаза в патологии // Система свертывания крови и фибринолиз: Мат-лы III Всесоюз. конф. (Львов, 15–20 дек. 1969 г.). – Киев: Здоров'я, 1969. – С. 136–138.
6. *Монастирський В. А.* Біологічна коагулологія (цито-гісто-гемокоагулологія) // Пробл. екології та медицини. – 2000. – № 1. – С. 51–55.
7. *Монастирський В. А.* Коагулологічні аспекти патогенезу загальнопатологічних процесів // Журн. АМН України. – 2002. – 8, № 2. – С. 238–258.
8. *Монастирський В. А.* Коагуляційна система і роль її розладів в патогенезі уражень структури і функцій паренхіматозних органів: Дис. ... д-ра мед. наук. – Львів, 1972. – 321 с.
9. *Монастирський В. А.* Коагуляційно-гіпотрофічна теорія старіння // V Междунар. симп. "Биологические механизмы старения" (Харьков, 30 мая — 1 июня 2002 г.). – Харьков, 2002. – С. 11.
10. *Монастырский В. А.* Тромбин-плазминовая система организма, ее биологическая роль и значение ее расстройств при патологии // Пробл. гематол. и трансфузiol. – 1979. – № 7. – С. 19–23.
11. *Монастирський В. А.* Тромбін-плазмінова система, її функції та механізми // Актуальні проблеми медицини, біології, ветеринарії і сільського господарства. – Львів: Віче, 1998. – С. 68–74.
12. *Монастирський В. А., Алексевич Я. И.* Способ омоложення організму: Деклараційний патент України № 55075 А від 17.03.2003.
13. *Монастырский В. А., Дзись И. П.* О роли декомпенсированной гиперкоагуляции в цито-гистогемокоагуляционной системе в генезе микротромбоза, дезорганизации межуточной соединительной ткани и дистрофических изменений паренхиматозных клеток // Вопросы онкологии, профессиональных и других заболеваний: Тр. 1 съезда патологоанатомов УССР (Донецк, 26–28 ноября 1970 г.). – Киев: Здоров'я, 1971. – С. 78–82.
14. *Монастырский В. А., Бирка И. И., Вороняк М. И.* Роль тромбина и плазмина в патогенезе исаногенезе повреждений миокарда при несовместимой гемотрансфузии // Гематология и переливание крови. – 1988. – № 23. – С. 35–39.
15. *Поглазов Б. Ф.* Регуляторная функция актина клеток // Известия АН СССР (серия Биология). – 1983. – № 3. – С. 667–677.
16. *Саркисов Д. С.* Структурные основы гомеостаза // Гомеостаз. – М.: Медицина, 1981. – С. 256–312.
17. *Серов В. В., Шехтер А. Б.* Соединительная ткань. – М.: Медицина, 1981. – 312 с.
18. *Степанов В. М.* Эволюция, структура и функция ферментов // Журн. Всесоюз. хим. об-ва им. Д. И. Менделеева. – 1971. – 4, № 16. – С. 439–445.

19. Токарь А. В., Суцко Е. А. Возрастные изменения системы гемокоагуляции // Укр. кардіол. журн. – 1995. – № 2. – С. 31–35.
20. Фролькис В. В. Долголетие: действительное и возможное. – Киев: Наук. думка, 1989. – 246 с.
21. Фролькис В. В. Старение и антагонист старения // Междунар. мед. журн. – 1998. – 4, № 4. – С. 6–11.
22. Hardaway R. M. Disseminated intravascular coagulations syndroms // Arch. Surg. – 1961. – 83. – P. 842–850.
23. Heilbrunn L. V. The dynamics of living protoplasm. – New-York: Acad. Press, 1956. – 279 p.
24. Korenchevsky V. Physiological and pathological aging. – Basel: S. Karger, 1961. – 514 p.
25. McKay D. G. Disseminated intravascular coagulation. An intermediate mechanism of disease. – New-York: Evanston, 1965. – 481 p.
26. Monastyrsky V. A. Realization of coagulation and regeneration processes is the main biological role of thrombin-plasmin system. Відкриття, зареєстроване Міжнародною Академією інформатизації 28.10.1997 р. № 00290.

Надійшла 05.12.2003

COAGULATION-HYPOTROPHIC THEORY OF PHYSIOLOGICAL AGING AS A COMPONENT PART OF COAGULATION-REGENERATION THEORY OF ORGANISM'S AGE-RELATED DEVELOPMENT

V. A. Monastyrsky

Danylo Halytsky Lviv National Medical University
Ministry of Health Ukraine, 79010 Lviv

Recent progress in biocoagulology was shown to open new opportunities to study age development, including organism's physiological aging. Biocoagulation was found to be a physiological process. However, being influenced by various morbid agents, it can transform to become a pathophysiological process and cause development of lesions in the structures of pre-organ level of organism's organization (molecules, supramolecular structures, cell organelles and cells) in the form of degenerative-dystrophic disturbances of organs (coagulation-induced dystrophy). In contrast, the process of bioregeneration facilitated restoration of structure and function of the damaged organs (liquidating all signs of coagulation dystrophy). These two processes function as coagulation-regeneration mechanism through which the gene apparatus realizes its program of age-related development and of its next to final stage, i.e. physiological aging. In fact, the process of organism's aging is a process of biocoagulation (cyto-histo-hemocoagulation), but it becomes a process of aging only in conditions of its genetically determined enhancement and significant prevalence over the process of bioregeneration, which occurs in the elderly and old age only. Prevalence of biocoagulation causes accumulation of lesions of organism's structures at different levels of its organization, which manifest themselves as age-related coagulation dystrophy (organism's aging).

ХРОНИКА

ВИТЯГ З УКАЗУ ПРЕЗИДЕНТА УКРАЇНИ ПРО ПРИСУДЖЕННЯ ДЕРЖАВНИХ ПРЕМІЙ УКРАЇНИ В ГАЛУЗІ НАУКИ І ТЕХНІКИ 2003 року

На підставі подання Комітету з Державних премій України в галузі науки і техніки

ПОСТАНОВЛЯЮ:

Присудити Державну премію України в галузі науки і техніки 2003 року

за цикл наукових праць “Дослідження фундаментальних механізмів дії оксиду азоту на серцево-судинну систему як основи патогенетичного лікування її захворювань”:

МОЙБЕНКУ Олексію Олексійовичу — академікові Національної академії наук України, завідувачу відділу Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України;

САГАЧУ Вадиму Федоровичу — члену-кореспондентові Національної академії наук України, заступникові директора Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України;

ТКАЧЕНКУ Михайлу Михайловичу — докторові медичних наук, провідному науковому співробітнику Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України;

КОРКУШКУ Олегу Васильовичу — члену-кореспондентові Національної академії наук України, завідувачу відділу Інституту геронтології;

БЕЗРУКОВУ Владиславу Вікторовичу — докторові медичних наук, директорові Інституту геронтології;

КУЛЬЧИЦЬКОМУ Олегу Костянтиновичу — докторові медичних наук, завідувачу лабораторії Інституту геронтології;

СТЕФАНОВУ Олександру Вікторовичу — докторові медичних наук, директорові Інституту фармакології та токсикології;

СОЛОВІЙОВУ Анатолію Івановичу — докторові медичних наук, головному науковому співробітнику Інституту фармакології та токсикології;

МАЛІЙ Любові Трохімівні — академікові Національної академії наук України (посмертно);

ФРОЛЬКІСУ Володимиру Веніаміновичу — академікові Національної академії наук України (посмертно).

**Президент України
Л. Кучма**

м. Київ

23 грудня 2003 року

№ 1480/2003

АКАДЕМИКУ АМН УКРАИНЫ О. В. КОРКУШКО — 75 ЛЕТ



19 февраля 2004 г. исполнилось 75 лет со дня рождения и 50 лет научной, педагогической, врачебной и общественной деятельности известного терапевта и геронтолога, руководителя сектора клинической геронтологии и гериатрии, отделения клинической физиологии и патологии внутренних органов Института геронтологии АМН Украины, акад. АМН Украины, чл.-кор. НАН Украины, чл.-кор. РАМН, лауреата Государственных премий УССР и Украины, Заслуженного деятеля науки и техники Украины, профессора Олега Васильевича Коркушко.

После окончания в 1954 г. лечебного факультета Киевского медицинского института О. В. Коркушко учился в аспирантуре на кафедре терапии Киевского института усовершенствования врачей, где с 1958 по 1960 гг. работал ассистентом. В 1961 г. он защитил кандидатскую диссертацию.

Дальнейший творческий путь О. В. Коркушко (начиная с 1961 г.) связан с Институтом геронтологии АМН СССР (с 1992 г. — Институт геронтологии АМН Украины). В 1964–78 гг. он руководил лабораторией функциональной диагностики, а с 1978 г. и по настоящее время возглавляет отдел клинической физиологии и патологии внутренних органов. В 1969 г. он защитил докторскую диссертацию, в которой обобщил результаты клинико-физиологических исследований функционального состояния сердечно-сосудистой системы при старении.

Первые исследования О. В. Коркушко были посвящены вопросам пульмонологии и гастроэнтерологии. В последующем на основании глубокого и всестороннего анализа возрастных изменений сердечно-сосудистой системы он разработал критерии дифференциальной диагностики ее возрастных и патологических изменений у пожилых и старых людей. Под руководством О. В. Коркушко плодотворно развивалось научное направление, посвященное изучению изменений микроциркуляции и реологических свойств крови при старении и заболеваниях системы кровообращения. Были предложены новые подходы к диагностике, лечению и реабилитации пожилых больных ишемической болезнью сердца, разработаны оптимальные схемы лечения гипертонической болезни, сердечной недостаточности и нарушений сердечного ритма.

Большой цикл исследований О. В. Коркушко посвящен изучению возрастных изменений различных звеньев дыхательной системы. Обоснована концепция развития гипоксии при старении, изучены ее механизмы, опре-

делены пути коррекции гипоксических состояний у людей старшего возраста.

Благодаря исследованиям академика О. В. Коркунко и его учеников установлены возрастные особенности патогенеза заболеваний пищеварительной системы. Показана роль нейрогуморальных механизмов в формировании возрастных изменений моторно-секреторной функции желудка и внешнесекреторной функции поджелудочной железы, усовершенствованы методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний желудочно-кишечного тракта у пожилых и старых людей.

Среди научных направлений, активно разрабатывающихся в отделе О. В. Коркунко, можно также отметить исследования возрастных изменений водноэлектролитного обмена и кислотно-щелочного равновесия, механизмов снижения устойчивости в старости к стрессовым воздействиям, вопросов фармакодинамики и фармакокинетики лекарственных препаратов для людей пожилого возраста. Одним из приоритетных направлений научной деятельности ученого является разработка концепции преждевременного (ускоренного) старения человека, методик определения функционального возраста различных физиологических систем, обоснование и внедрение рациональных режимов физических тренировок, оптимальных схем назначения геропротекторов для профилактики ускоренного старения и лечения возрастзависимой патологии.

В последние годы под руководством О. В. Коркунко выполнен большой цикл исследований роли эндотелиальной дисфункции в развитии сердечно-сосудистой патологии у людей пожилого возраста. Наряду с этим изучены возрастные изменения биологических ритмов сердечно-сосудистой и дыхательной системы, вегетативной регуляции, установлена их связь с нарушениями функциональной активности эпифиза; предложены новые подходы к коррекции нарушений биоритмов у пожилых и старых людей.

О. В. Коркунко является автором более 700 научных трудов, в том числе 14 монографий, среди которых “Преждевременное старение человека” (1979), “Клиническая кардиология в гериатрии” (1980), “Гипоксия и старение” (1980), “Сердечно-сосудистая система и возраст” (1983), “Неспецифические заболевания легких в гериатрической практике” (1984), “Система свертывания крови при старении” (1988), “Гериатрия в терапевтической практике” (1993, премии им. С. П. Боткина РАМН, 1994 и Н. Д. Стражеско НАН Украины, 1995), “Пептидные препараты тимуса и эпифиза в профилактике ускоренного старения” (2002), “Анализ вариабельности ритма сердца в клинической практике: возрастные аспекты” (2002). Под руководством О. В. Коркунко подготовлено 16 докторских и 65 кандидатских диссертаций, прошли обучение более 200 аспирантов и клинических ординаторов.

Плодотворную научную и педагогическую деятельность О. В. Коркунко сочетает с большой научно-организационной работой. На протяжении многих лет он был заместителем председателя правления Всесоюзного

научного общества геронтологов и гериатров, председателем проблемной комиссии Научного совета по геронтологии и гериатрии АМН СССР, заместителем редактора раздела “Геронтология” Большой медицинской энциклопедии. Он является Президентом ассоциации “Микроциркуляция, гемореология, тромбообразование”, членом правления Украинского кардиологического общества, почетным членом геронтологических обществ Германии и Болгарии, членом специализированного совета при Институте кардиологии АМН Украины. О. В. Коркуншко является главным редактором журнала “Кровообращение и гемостаз”, членом редакционных советов журналов “Медичний всесвіт”, “Журналу АМН України”, Лікарська справа” “Проблемы старения и долголетия”, “Українського кардіологічного журналу”, “Українського пульмонологічного журналу”, “Тромбоз, гемостаз, реология”, “Geriatrics”, “Ztsch. Gerontologie”.

Коллектив Института геронтологии АМН Украины искренне поздравляет Олега Васильевича Коркуншко с юбилеем, желает ему здоровья, долголетия, творческого вдохновения и успехов.

НОВЫЕ КНИГИ

Издано в СНГ

Волонтерський рух пенсіонерів України: Зб. статей. – К.: Рада Організ. Укр., Ін-т геронтології, 2003. – 143 с.

Иллариошин С. Н. Конформационные болезни мозга. – М.: Янус, 2003. – 248 с.

Медицинская и социальная помощь пожилым людям с психическими расстройствами в Украине: Сб. статей участников семинара “Актуальные вопросы психиатрии пожилого возраста” (Донецк, 10–15 февр. 2003 г.). – Киев: Сфера, 2003. – 160 с.

Пожилые люди: социальная политика и развитие социальных услуг / Сост. Н. С. Дегаева, В. Ю. Меновщиков, Г. В. Сабитова. – М.: ГосНИИ семьи и воспитания, 2003. – 224 с.

V Українська конференція молодих вчених, присвячена пам'яті акад. В. В. Фролькіса: Тези доп. (Київ, 23 січня 2004 р.). – К.: Ін-т геронтології, 2004. – 226 с.

Травматологія літнього віку. Кн. 1. Переломи шийки стегнової кістки у людей літнього і старечого віку / Герцен Г. І., Процик А. І., Остапчук М. П., Малкаві Амір. – К.: Сталь, 2003. – 170 с.

Фармакологічний довідник з геріатричної кардіології/Підред. В. В. Безрукова, Л. П. Купрапш. – К., 2003. – 183 с.

Издано за рубежом

Health strengthening: Factors, mechanism's and health strategies / Ed. E. Bulicz. – Radom, 2003. – 640 p.

Life Span: Evolutionary, ecological, and demographic perspectives / Eds: James R. Carey, Shripad Tuljapurkar. – New York: Population Council, 2003. – 293 p. (A suppl. to Vol. 29, 2003, Population and Development Review).

CONTENTS

Biology of aging

<i>Polyukhov A. M., Kholin V. A., Bachinskaya N. Yu., Poletaeva K. N.</i> Age changes in the personality structure	3
<i>Utko N. A.</i> Effects of aurinetricarbonic acid on activity of catalase and glutathione reductase in liver and myocardium of young and old rats	12
<i>Vagradyan A. G., Galoyan A. A., Agadzhanyan M. I., Simonyan M. A., Zilfyan A. V.</i> Proline-rich peptide as neuroprotector in acute aluminum neurotoxicosis (Alzheimer's disease model)	19
<i>Malysheva S. P., Blagodarova E. V., Kvintitskaya-Ryzhova T. Yu.</i> Structural and ultrastructural peculiarities of thymus during aging.....	28

Geriatry

<i>Korkushko O. V., Lishnevskaya V. Yu., Bodretskaia L. A.</i> Diastolic function of left ventricle and remodelling of left atrium in the geriatric IHD patients with paroxismal fibrillation	38
<i>Petrov A. V.</i> Efficacy and safety of various types of basic therapy of geriatrics patients with rheumatoid arthritis	47
<i>Karnaugh N. G., Marynets P. A., Bednarik O. N., Krivoshey L. A.</i> Role of age and record of service in development of obliterating endarteritis in workers of mining and coal industry	56

Social gerontology and gerohygiene

<i>Voitenko V. P., Akhaladze N. G., Kolodchenko V. P., Koshelev N. M.</i> Medico-demographic atlas of Ukraine	63
<i>Davidenko N. V.</i> Peculiarities of diet in the elderly age	81

Reviews

<i>Monastyrsky V. A.</i> Coagulation-hypotrophic theory of physiological aging as a component part of coagulation-regeneration theory of organism's age-related development	89
---	----

Chronicle

Excerpt from the Decree of the President of Ukraine about adjudication of State awards of Ukraine in the sphere of science and technology for 2003 year.....	107
<i>Academician AMS Ukraine O. V. Korkushko</i> is 75	108
New books	111

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

В журнале “Проблемы старения и долголетия” публикуются оригинальные и обзорные статьи по исследованию молекулярных, клеточных, системных механизмов старения, поисков подходов к увеличению продолжительности жизни, патогенезу, особенностям течения, диагностике и лечения болезней у пожилых и старых людей, практические рекомендации; по социальным и гигиеническим аспектам геронтологии, истории геронтологии, а также рецензии и хроника.

При направлении материалов просим руководствоваться следующими положениями:

1. Статьи публикуются на русском или английском языках.
2. Авторский оригинал (в 2 экз.) включает в себя следующие материалы:
 - текст (статья — до 15 с., обзор — до 20 с.);
 - список литературы (статья — до 20, обзор — до 50 источников);
 - таблицы (на отдельных страницах);
 - рисунки (на отдельных страницах, не более 4);
 - подписи к рисункам;
 - рефераты на русском и английском языках объемом до 0,5 с.
3. На первой странице указываются: 1) шифр УДК; 2) фамилии и инициалы авторов; 3) название статьи; 4) учреждение, где работают авторы, почтовый индекс, город. На последней странице текста — подпись всех авторов, почтовый и электронный адреса, номера телефонов (служебный, домашний) автора, с которым редакция будет вести переписку.
4. Рекомендуется придерживаться следующей структуры изложения: введение, методы, результаты и их обсуждение. В тексте следует избегать прямого повторения данных таблиц.
5. При подготовке текста на компьютере помимо распечатанного материала следует присыпать дискету (которую редакция вернет автору); при этом файл, набранный в MS Word for Windows, должен быть сохранен в формате RTF.
6. Величины измерений приводятся в системе СИ.
7. Список литературы оформляется на отдельных страницах. Авторы перечисляются в алфавитном порядке — сначала кирилицей, затем латиницей. Ссылки в тексте обозначаются цифрами в квадратных скобках. Порядок оформления: для монографий — фамилии и инициалы авторов, название книги, место издания, издательство, год, общее количество страниц; для статей из журналов и сборников — фамилии и инициалы авторов, полное название статьи, стандартно сокращенное название журнала или название сборника, год издания, том, номер, страницы (первая и последняя), на которых напечатана статья.
8. Редакция оставляет за собой право на литературное редактирование статьи.