

**Научное медицинское  
общество геронтологов  
и гериатров**

**Том 13, № 2, 2004 г.**

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

**Выходит 4 раза в год**

**ПРОБЛЕМЫ  
СТАРЕНИЯ  
И  
ДОЛГО  
ЛЕТИЯ**

**Киев**

**СОДЕРЖАНИЕ**

**Биология старения**

Прокопенко Н. А. Возрастные особенности психоэмоциональной напряженности при стрессогенном воздействии (дифференциально-психофизиологический аспект) .....	115
Квітницька-Рижова Т. Ю., Михальський С. А. Вікові особливості структурних змін емоціогенних зон гіпоталамуса щурів після емоційно-больового стресу.....	127
Луговской С. П. Морфо-функциональные изменения островкового аппарата поджелудочной железы у крыс разного возраста при длительном воздействии малых доз свинца.....	139

**Гериатрия**

Карабань Н. В., Осипов Н. В., Новикова С. Н., Карабань И. Н. Длина теломер как возможный предиктор болезни Паркинсона у людей старшего возраста .....	150
Коркушко О. В., Асанов Э. О., Шатило В. Б., Маковская Л. И. Эффективность интервальных нормобарических гипоксических тренировок у пожилых людей .....	155
Воробьев К. П. Нормализация динамических рядов вариабельности сердечного ритма по возрастным и половым факторам .....	162
Лишневская В. Ю. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в терапии пожилых больных ишемической болезнью сердца.....	170
Опанасенко Н. С., Лискина И. В. Туберкулезный плеврит у больных разного возраста: эпидемиологическое и клинико-анатомическое исследование .....	178
Вернигородський В. С. Стан міокарда та коронарних судин у літніх хворих на цукровий діабет 2 типу (за даними клініко-морфологічних досліджень)	187

**Социальная геронтология и герогигиена**

Смирнова Т. В., Величко Н. Н. Третий возраст в сфере трудовых отношений....	193
---	-----

<b>В помощь медицинским и социальным работникам</b>	
Стаднюк Л. А., М'ясников В. Г., Приходько В. Ю., Лапшин О. В., Мостовий С. Є. Проблеми безпечності фармакотерапії артеріальної гіпертензії у похилому і старечому віці.....	202
<b>Новые книги .....</b>	214

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 20.05.2004. Подп. в печ. 07.06.2004. Формат 70 × 100/16.

Офсетная печать. Печ. л. 6,38. Уч.-изд. 7,92. Зак. 9/2.  
ООО "Велес", 03057 Киев, ул. Э. Потье, 14

# БИОЛОГИЯ СТАРЕНИЯ

---

„Пробл. старения и долголетия”, 2004, **13**, № 2. – С. 115–126

УДК 616.45-001.1/3:612.821

## ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОЙ НАПРЯЖЕННОСТИ ПРИ СТРЕССОГЕННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ (дифференциально-психофизиологический аспект)

**Н. А. Прокопенко**

Институт геронтологии АМН Украины, 04114 Киев

Исследовали роль психологического фактора в формировании психической работоспособности 15 мужчин и 18 женщин в возрасте 20–55 лет. Для оценки психологического симптоматического статуса обследуемых использован опросник *GHQ-28*, а также показатели сердечно-сосудистой системы, дыхания, психофизиологических функций и психомоторных реакций. Результаты исследования показали, что психоэмоциональная напряженность (ПН) связана со снижением функционального состояния аппарата внешнего дыхания. Выявлено, что у мужчин ПН оказывает более сильное влияние на темп старения, чем возраст. При ПН увеличивается время простой зрительно-моторной реакции и понижается темп движений по теппинг-тесту, уменьшается объем зрительной и слуховой памяти. При этом у мужчин ПН оказывает большее влияние на психомоторику и память, чем возраст. В условиях ПН ухудшается умственная работоспособность, на которую возраст оказывает менее существенное влияние, чем психоэмоциональный фактор, независимо от пола испытуемых. Установлено, что в состоянии ПН мужчинам свойственна детерминированность функциональной организации умственной деятельности, женщинам — стохастичность.

Многие исследования последних лет подтверждают коморбидность расстройств настроения (депрессивных и тревожно-депрессивных нарушений) и форм патологии различного генеза, прежде всего заболеваний сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта [1, 3, 6, 8, 10, 14, 16, 18].

Известно, что развитие эмоционального состояния определяют две группы факторов — внешние и внутренние. К внешним относятся прежде всего те, которые ведут к развитию крайней степени напряжения психофизиологических функций с исчерпанием физиологических резервов. К внутренним — темперамент, уровень тревожности, ригидность личности. При этом следует отчетливо различать две формы эмоциональных реакций — эмоциональное напряжение и эмоциональную напряженность. В случае формирования адекватной реакции, направленной на преодоление действий фактора или на поддержание необходимого уровня физиологических функций, наблюдается, как правило, та или иная степень эмоционального напряжения. Неспособность к мобилизации функций приводит к развитию реакции тревоги и в итоге — к появлению эмоциональной напряженности. У разных людей время появления этих состояний и глубина их развития различны, что свидетельствует о неодинаковой устойчивости к ним. В свою очередь, устойчивость связана с разными типологическими особенностями проявления свойств нервной системы [7, 9, 11, 15]. Речь идет о процессах восприятия информации, состоянии памяти, проблемах мотивации и т. п. Низкий уровень стресс-устойчивости может привести к разнообразным нарушениям интеллектуальной и сенсомоторной функций.

В рамках геронтологических исследований основное внимание уделяется оценке нейропсихического статуса лиц старшего возраста. Снижение интеллектуальной функции в этой возрастной категории часто связано с развитием разнообразных патологических процессов. Поэтому методы, используемые в данной области, предназначены в первую очередь для оценки степени слабоумия. К тому же их результаты сильно варьируют в зависимости от уровня образования, этнической принадлежности и социального статуса обследуемых [12, 13]. Что касается здоровых лиц, то чувствительность этих методик к возрасту в диапазоне 30-60 лет очень низка. В качестве более удачного варианта следует отметить систему оценки т. н. психической работоспособности [2], которая позволяет тестировать основные характеристики когнитивной и сенсомоторной функций.

С учетом современных представлений о роли психологических и психопатологических факторов в формировании психической работоспособности лиц, входящих в группы риска (например, профессий, связанных с высокой эмоциональной нагрузкой), полная картина изменения психофизиологических функций под влиянием психоэмоциональной напряженности может быть получена только путем сочетания психологических и физиологических методов тестирования. Это и явилось целью нашего исследования.

**Обследуемые и методы.** Обследованы 15 мужчин и 18 женщин в возрасте 20–55 лет — нейрохирурги и средний медицинский персонал больницы скорой помощи Киева. Для оценки общего состояния здоровья обследуемых использован опросник GHQ-28 [17, 19, 20], включающий в себя четыре шкалы: соматические жалобы, тревожность, социальная

дисфункция, депрессия. Каждый из 28 вопросов оценивался в баллах (от 0 до 3): 0 — “совсем нет”, 3 — “очень сильно”. Методом *LIKERT* определяли значения в баллах по отдельным шкалам и общего показателя. Данный опросник часто применяют и для оценки психологического симптоматического статуса испытуемого.

Определяли также психофизиологические показатели: простые и сложные психомоторные реакции, кратковременную память, восприятие времени, умственную работоспособность.

Для определения скорости простой зрительно-моторной реакции (ПЗМР) применяли хронорефлексометр, который автоматически регистрировал среднее время ПЗМР в серии предъявляемых раздражителей ( $n = 32$ ) и его среднеквадратичное отклонение ( $\sigma$ ). Темп, ритм и устойчивость движений оценивали с помощью теппингтеста (электронный вариант) [4]. Обследуемому давали задание максимально часто нажимать на кнопку в течение 30 с. Высчитывали сумму (с учетом знака) отклонений темпа ( $T$ ) за каждые последующие 5-секундные отрезки по отношению к темпу за первые 5 с.

Для оценки кратковременной памяти (слуховой и зрительной) применяли пробы “память на числа”. Слуховую память оценивали по количеству воспроизведенных цифровых символов в обратном порядке после получения цифровой информации на слух (минимальное количество символов — 3, максимальное — 8), зрительную — по количеству правильно воспроизведенных двузначных цифр из 12, предъявляемых в течение 30 с. “Чувство времени” изучали по оценке испытуемым временного интервала в 30 с. При этом фиксировали отклонение от заданного временного интервала.

Умственную деятельность моделировали с помощью двух комбинаторных тестов. На экране монитора в случайной последовательности возникало четыре цифры (от 0 до 9), и испытуемый должен был подсчитать количество перестановок рядом стоящих цифр, необходимое для упорядочения последовательности числового ряда в порядке возрастания (первый тест) и в порядке убывания (второй тест). Длительность каждого теста — 3 мин. По результатам выполнения тестового задания регистрировали количество ошибок (ОШ), рассчитывали среднее время ( $T_{ср}$ ), коэффициент вариации среднего времени ( $CV$ ), надежность выполнения тестового задания ( $N$ ) и значения показателя умственной деятельности ( $W$ ) [5]. Сложные психомоторные реакции моделировали с помощью теста на поиск пропущенной цифры (третий тест) в семизначном ряду цифр (от 0 до 7), предъявляемых в произвольной последовательности. Продолжительность тестирования — 3 мин. Определяли те же показатели, что и для умственной работоспособности.

Для оценки функционального состояния испытуемых измеряли систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД), жизненную емкость легких (ЖЕЛ), задержку дыхания на вдохе (ЗДвд) и на выдохе (ЗДвыд), статическую балансировку на левой ноге (СБ),

частоту сердечных сокращений в покое (ЧССП) и после нагрузки (ЧССн). По значениям этих показателей рассчитывали функциональный возраст и темп старения для каждого испытуемого [5].

Статистическую обработку данных проводили с помощью корреляционного, регрессионного и факторного анализа.

**Результаты и их обсуждение.** Наиболее существенные изменения в функциональном состоянии организма проявляются не столько под влиянием непосредственно умственной работы в обычных условиях, сколько при воздействии различных неблагоприятных (особенно эмоциогенных) факторов. В связи с этим утомление и работоспособность могут косвенно оцениваться как по состоянию физиологических, так и психологических функций. С психологической точки зрения, утомление — это особое, своеобразно переживаемое психическое состояние.

Анализ данных, полученных с помощью опросника *GHQ-28*, позволил выявить ведущие шкалы, характеризующие психологический статус обследуемых. По результатам регрессионного анализа, первое место занимает шкала тревожности (67,8 % у мужчин, 87,4 % у женщин), второе — соматические жалобы (21,6 % у мужчин, 9,4 % у женщин).

Уравнения регрессии имеют следующий вид:

$$\text{мужчины } y = 5,25 + 1,52x_1 + x_2,$$

$$\text{женщины } y = 4,92 + 1,62x_1 + 1,13x_2,$$

где  $y$  — общий показатель здоровья,  $x_1$  — состояние тревоги;  $x_2$  — соматизация.

Коэффициент детерминации у мужчин составляет 89,4 %, у женщин — 96,8 %.

Обращает на себя внимание большая величина свободного члена в обоих уравнениях. По методике, используемой в исследовании, лица, набравшие менее 5 баллов, попадают в категорию практически здоровых и находятся предположительно в состоянии оптимального функционирования. Лица, набравшие 5 баллов и более, относятся к группе испытуемых, находящихся в состоянии психоэмоциональной напряженности.

С помощью факторного анализа выделены типологические группы по половому признаку (табл. 1). Установлено, что психосоматические расстройства более распространены у женщин, депрессивные — у мужчин. Состояние депрессий у мужчин обусловлено социальной дисфункцией, порождающей, по-видимому, состояние тревоги; у женщин — состоянием тревоги, обусловленной социальной дисфункцией и соматизированными расстройствами.

Функциональное состояние вегетативной нервной системы (ВНС) исследовали по показателям сердечно-сосудистой системы и дыхания. Коэффициенты корреляции показателей здоровья по *GHQ-28* и ВНС представлены в табл. 2: у мужчин психоэмоциональная напряженность оказала существенное отрицательное влияние на значения всех трех по-

Таблица 1

**Матрица нагрузок на два главных фактора, характеризующих здоровье лиц разного пола (достоверные коэффициенты корреляции)**

Показатель	Психосоматические расстройства		Депрессивные расстройства	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
Вклад в общую дисперсию, %	26,3	66,5*	48,8	17,8*
Соматическое здоровье	0,94	0,82	—	—
Тревожность	—	0,72	0,88	0,58
Социальная дисфункция	—	0,89	0,89	—
Депрессия	—	—	0,61	0,97

Примечания (тут и в табл. 2–5 приведены коэффициенты корреляции  $\geq 0,30$ ):

\* —  $P < 0,01$  по сравнению с мужчинами.

казателей функции дыхания, у женщин — только на значение одного. Что касается возрастного фактора, то более существенное его влияние на ВНС выявлено у женщин. Следует обратить внимание, что с возрастом у женщин замедляется темп старения, у мужчин, наоборот, увеличивается. Причем, у мужчин психоэмоциональная напряженность оказывает более сильное влияние на темп старения (ТС), чем возраст: коэффициент корреляции ТС и состояния тревоги составляет 0,76 ( $P < 0,01$ ), ТС и возраста — 0,38 ( $P < 0,05$ ).

Отличительными особенностями каждого человека являются темперамент (обусловлен типом нервной системы и отражает преимущественно врожденные характеристики поведения) и характер (совокупность устойчивых психических качеств, связанных с привычными, типовыми способами поведения). Типологические особенности свойств нервной системы находят проявление в качествах, связанных с функцией двигательного аппарата. Необходимость специального выделения в структуре темперамента этого компонента вызывается особым значением моторики как средства, с помощью которого актуализируется внутренняя динамика психических состояний со всеми ее индивидуальными градациями. Из динамических качеств двигательного компонента определяли скорость ПЗМР и функциональное состояние двигательной сферы по теппинг-тесту. Результаты корреляционного анализа показателей здоровья по GHQ-28 и психомоторики представлены в табл. 3, из которой видно, что с усилением психоэмоционального напряжения увеличивается время ПЗМР и понижается темп движений по теппинг-тесту. При этом у мужчин состояние тревоги оказывает большее влияние на психомоторику, чем возраст.

Для оценки влияния психоэмоциональной напряженности на умственную деятельность проанализировали такие взаимообусловленные психические процессы, как восприятие, память, мышление. Результаты корреляционного анализа показателей здоровья по GHQ-28 и психофизиологических функций приведены в табл. 4. Восприятие времени является

Таблица 2

Коэффициенты корреляции значений показателей психологического и функционального состояний у лиц разного пола

Показатель	Мужчины						Женщины					
	кален- дарный возраст	сомати- зация	тревож- ность	социаль- ная дис- функция	депрес- сия	общий показа- тель	кален- дарный возраст	сомати- зация	тревож- ность	социа- льная дис- функция	депрес- сия	
Календарный возраст	1	—	0,32	0,57*	0,76**	0,35	1	—	0,52*	0,44*	—	0,45*
САД	0,30	—	0,33	—	—	—	0,39*	0,47*	0,34	—	—	0,39*
ДАД	—	—	—	—	-0,32	—	—	0,40*	—	—	—	—
ЧССп	-0,31	0,35	—	—	-0,31	—	-0,40*	—	-0,32	-0,37	—	—
ЧССн	—	0,30	—	—	—	—	-0,46*	—	-0,31	-0,47*	-0,30	-0,33
ЖЕЛ	—	—	—	—	-0,47*	—	-0,34	—	-0,38*	-0,45*	—	-0,34
ЗДвч	—	—	-0,53*	—	-0,33	-0,38*	—	—	—	—	—	—
ЗДвьд	-0,59*	—	-0,33	-0,38*	-0,71*	—	—	—	—	—	—	—
СБ	—	-0,43*	-0,84***	-0,37	—	-0,75**	-0,60**	—	—	—	—	—
ТС	0,38*	—	0,76**	0,31	0,44*	0,52*	-0,53**	—	—	—	—	—

Примечания (тут и в табл. 3–5): \* —  $P < 0,05$ , \*\* —  $P < 0,01$ , \*\*\* —  $P < 0,001$  — достоверность г.

Таблица 3

**Коэффициенты корреляции значений показателей психологического состояния и психомоторики у лиц разного пола**

Показатель	Мужчины						Женщины					
	календарный возраст	соматическая тревожность	социальная тревожность	общий показатель депрессии	календарный возраст	соматическая тревожность	социальная тревожность	общий показатель депрессии	календарный возраст	соматическая тревожность	социальная тревожность	общий показатель депрессии
Календарный возраст	1	—	0,32*	0,57*	0,76**	0,35	1	—	0,52*	0,44*	—	0,45*
ПЗМР	—	0,62*	0,49*	0,39*	—	0,63*	0,65**	0,30	0,42*	0,40*	—	0,41*
$\sigma$	-0,37	—	0,54*	—	—	0,35	—	—	—	—	—	—
$T$	0,43*	—	0,79**	0,43*	—	0,67*	—	0,33	—	0,51*	0,33	—

Таблица 4

**Коэффициенты корреляции значений показателей психологического состояния и психофизиологических функций у лиц разного пола**

Показатель	Мужчины						Женщины					
	календарный возраст	соматическая тревожность	социальная тревожность	общий показатель депрессии	календарный возраст	соматическая тревожность	социальная тревожность	общий показатель депрессии	календарный возраст	соматическая тревожность	социальная тревожность	общий показатель депрессии
Календарный возраст	1	—	0,32	0,57*	0,76**	0,35	1	—	0,52*	0,44*	—	0,45*
Восприятие времени	—	-0,36	—	—	—	—	-0,44*	-0,64**	-0,76***	-0,75***	-0,50*	-0,83***
Объем кратковременной памяти:												
— зрительной	-0,55*	—	-0,54*	-0,38*	-0,52*	—	-0,48*	—	-0,45*	-0,30	—	-0,45*
— слуховой	-0,30	-0,66*	-0,54*	-0,78**	—	-0,85***	—	—	—	—	—	—

весьма чувствительным показателем, отражающим изменение соотношения процессов возбуждения и торможения. Как видно из табл. 4, психоэмоциональная напряженность существенно влияет на “чувство времени” у женщин. Достоверное влияние эмоциогенных факторов на объем кратковременной зрительной и слуховой памяти выявлено у мужчин и только зрительной памяти — у женщин; причем у мужчин влияние возрастного фактора на объем слуховой кратковременной памяти менее значительно, чем психоэмоционального фактора.

Таким образом, изменение функционального состояния центральной нервной системы, вызванное утомлением или действием различных неблагоприятных факторов, отражается на состоянии психофизиологических функций и характере ответных реакций.

Особый интерес для изучения возможных форм проявления активации адаптационно-компенсаторных механизмов при умственной нагрузке в условиях психоэмоциональной напряженности представляет оценка умственной работоспособности при выполнении серии тестовых заданий. Результаты корреляционного анализа показателей здоровья по *GHQ-28* и умственной работоспособности приведены в табл. 5. При выполнении первого тестового задания состояние тревоги у мужчин положительно коррелирует с *Tср* и отрицательно — с умственной деятельностью. У женщин соматизированные расстройства оказывают такое же влияние на *Tср* и *W*. При выполнении второго тестового задания влияние психосоматических расстройств на умственную работоспособность усугубляется как у мужчин, так и у женщин. Что касается возрастного фактора, то его влияние на умственную работоспособность менее существенно, чем психоэмоционального фактора, независимо от пола испытуемых.

Следует обратить внимание на вариативность среднего времени решения тестового задания, так как этот показатель отражает принцип стохастичности психофизиологической организации умственной деятельности [5]. Снижение *CV* под влиянием эмоциогенных факторов, наблюдаемое у мужчин, свидетельствует о росте детерминированности функциональной организации умственной деятельности. У женщин, напротив, наблюдается рост *CV*, что указывает на преобладание стохастичности функциональной организации умственной деятельности. Однако, несмотря на разные принципы организации деятельности у мужчин и женщин, под влиянием психосоматических и депрессивных расстройств наблюдается снижение работоспособности. Состояние утомления возникает раньше, чем начинается снижение работоспособности, поэтому можно предположить, что у мужчин детерминированность функциональной организации умственной деятельности поддерживается за счет волевого усилия и мобилизации резервов организма, что в итоге может отрицательно сказаться на их здоровье. Рост стохастичности функциональной организации у женщин нельзя объяснить включением адаптационно-компенсаторных ме-

Таблица 5

**Коэффициенты корреляции значений показателей психологического состояния и умственной работоспособности (первый и второй тесты), а также сложной психомоторной реакции (третий тест) у лиц разного пола**

Показатель	календарный возраст	Мужчины				Женщины				общий показатель
		соматическая зация	тревожность	социальная дисфункция	депрессия	общий показатель	календарный возраст	соматическая зация	тревожность	
Календарный возраст	1	—	0,32	0,57*	0,76**	0,35	1	—	0,52*	0,44*
Первый тест										
<i>Tср</i>	0,33	—	0,62*	—	—	—	0,35	0,32*, 0,61**	0,49*	—0,39*, 0,42*
<i>CV</i>	-0,62*	—	-0,81***	-0,71*	—	-0,73*	0,35	—	—	—0,33*, 0,61**
<i>N</i>	-0,43*	—	—	—	—	—	0,35	-0,44*	—	—
<i>W</i>	-0,34	—	-0,48*	—	—	—	-0,43*	0,31	—	—
ОШ	—	0,36	—	—	—	—	—	—	0,36	—
Второй тест										
<i>Tср</i>	0,35	—	0,76**	—	—	0,31	0,38*	0,45*	0,30	0,35
<i>CV</i>	-0,39*	-0,62*	-0,65*	-0,58*	—	-0,81***	—	—	—	0,38*
<i>N</i>	-0,46*	—	-0,39*	—	-0,54*	—	—	-0,64***	-0,34*	0,34
<i>W</i>	-0,60*	—	-0,72**	—	-0,45*	-0,38*	—	-0,53*	-0,40*	-0,53*
ОШ	0,32	—	—	—	0,45*	—	—	0,52*	0,35	-0,53*
Третий тест										
<i>Tср</i>	0,59*	—	0,72**	0,90***	—	0,83***	0,30	—	0,44*	—0,62**, 0,45*
<i>CV</i>	0,30	—	0,55*	—	0,36	0,48*	—	—	—	—
<i>N</i>	-0,59*	—	—	-0,61*	-0,62*	-0,46*	-0,45*	-0,57**	-0,83***	-0,42*, -0,85***
<i>W</i>	-0,54*	-0,37	-0,73**	-0,93***	—	-0,89***	-0,43*	-0,65**	-0,49*	-0,57**, -0,62**
ОШ	0,47*	—	—	0,48*	0,57*	—	0,53*	0,59	0,86***	0,91***
									0,40*	0,86***

низмов, направленных на повышение работоспособности. Скорее всего, это вызвано нарушениями центральной нервной регуляции вследствие нервно-психического утомления.

Сложные психомоторные реакции у испытуемых изучались с помощью третьего теста, относящегося к простым умственным заданиям, для выполнения которых не требуется значительной активации высших отделов центральной нервной системы и высокой мобилизации основных нервных процессов. Однако, как видно из табл. 5, по третьему тесту наблюдается значительное увеличение коэффициентов корреляции показателей по сравнению с первым и вторым тестами, что свидетельствует о недостаточной подвижности нервных процессов, а она, в свою очередь, — о замедлении процесса “врабатывания”. Как и в предыдущих тестах, возраст оказывает на работоспособность меньшее влияние, чем психоэмоциональный фактор.

Таким образом, в результате нервно-психического утомления из-за эмоциогенных факторов наблюдаются ослабление сенсомоторной функции, замедление процессов решения задач, снижение работоспособности и увеличение числа ошибок. При этом психоэмоциональная напряженность оказывает большее влияние на психомоторные реакции, психофизиологические функции и умственную работоспособность, чем возраст. Можно предположить, что в состоянии психоэмоциональной напряженности действие адаптационно-компенсаторных механизмов блокируется. Проблемы дистрессовой природы и работоспособности взаимосвязаны. Использование психологических (наряду с психофизиологическими) методов оценки работоспособности позволит выявить первые сигналы о начинающихся психосоматических нарушениях, что крайне важно для своевременного принятия необходимых мер по предупреждению развивающейся патологии.

## Литература

1. Баранская Е. К. Синдром раздраженного кишечника: диагностика и лечение // Consilium Medicum. – 2000. – № 2. – С. 287–292.
2. Большиakov А. М., Крутько В. Н., Смирнова Т. М. и др. Система оценки психической работоспособности для целей профилактической медицины // Вестник С-ПГМА им. И. И. Мечникова. – 2002. – № 1–2. – С. 105–110.
3. Гаврилова Е. А. Роль поведенческого типа А и психического стресса в развитии ишемической болезни сердца, возможности психопрофилактики и психотерапии заболевания // Кардиология. – 1999. – № 9. – С. 72–78.
4. Ильин Е. П. Дифференциальная психофизиология. – Спб.: Питер, 2001. – 464 с.
5. Коробейников Г. В. Психофизиологические механизмы умственной деятельности человека. – К.: Укр. фітосоціол. центр, 2002. – 124 с.
6. Маев И. В., Барденштейн Л. М., Антоненко О. М., Каплан Р. Г. Психосоматические аспекты заболеваний желудочно-кишечного тракта // Клин. мед. – 2002. – № 11. – С. 8–13.

7. Макаренко М. В., Лизогуб В. С., Юхименко Л. І. та ін. Порівняльний аналіз різних показників сили нервових процесів у людини // Фізiol. журн. – 2002. – **48**, № 4. – С. 70–74.
8. Симоненко В. Б., Магаєва С. В., Пахомова Ю. В. Патогенез “ленинградської” (блокадної) гіпертонії (к 60-річчю Ленінградської блокади) // Клін. мед. – 2002. – № 3. – С. 3–6.
9. Цяпець С. В., Фекета В. П., Коструб В. Й. Взаємозв’язок емоційного стану людини з реакцією центральної гемодінаміки при фізичних і психічних навантаженнях // Фізiol. журн. – 2002. – **48**, № 3. – С. 95–101.
10. Carter C. S., Servan Schreiber D., Perlstein W. M. Anxiety disorders and the syndrome of chest pain with normal coronary arteries: prevalence and pathophysiology // Clin. Psych. – 1997. – **58**, № 3. – P. 70–73.
11. Davis M. C., Matthews K. A., McGrath C. E. Hostile attitudes predict elevated vascular resistance during interpersonal stress in men and women // Psychosom. Med. – 2000. – **62**, № 1. – P. 17–25.
12. Espino D. V., Lichtenstein M. J., Palmer R. F., Hazuda H. P. Ethnic differences in mini-mental state examination (MMSE) scores: where you live makes a difference // Geriatr. Soc. – 2001. – **49**, № 5. – P. 538–548.
13. Eysenck H. J. The structure and measurement of intelligence // Naturwissenschaften. – 1981. – **68**, № 10. – P. 491–497.
14. Fava G. A., Magelli C., Savron G., Conti S. Neurocirculatory asthenia: a reassessment using modern psychosomatic criteria // Acta Psych. Scand. – 1994. – **89**, № 5. – P. 314–319.
15. Feldman P. J., Cohen S., Lepore S. J. et al. Negative emotions and acute physiological responses to stress // Ann. Behav. Med. – 1999. – **21**, № 3. – P. 216–222.
16. Ranchor A. V., Sanderman R., Bouma J. et al. An exploration of the relation between hostility and disease // Behav. Med. – 1997. – **20**, № 3. – P. 223–240.
17. Riaz H., Reza H. The evaluation of an Urdu version of the GHQ-28 // Acta Psych. Scand. – 1997. – **97**, № 6. – P. 427–432.
18. Steptoe A. Psychosocial factors in the development of hypertension // Ann. Med. – 2000. – **32**, № 5. – P. 371–375.
19. Stones M. J., Kozma A. Structural relationships among happiness scales: A second order factorial study // Social indicat. research. – 1985. – **17**, № 1. – P. 19–28.
20. Sweatman S. M. Marital satisfaction, cross-cultural adjustment stress, and the psychological sequelae // Psychology and Theology. – 1999. – № 27. – P. 154–162.

Поступила 04.12.2003

## AGE PECULIARITIES OF PSYCHO-EMOTIONAL TENSION AT STRESSOGENIC EFFECTS (differential-psychophysiological aspect)

N. A. Prokopenko

Institute of Gerontology AMS Ukraine, 04114 Kiev

The role of psychophysiological factor in forming psychic working capacity was investigated in 15 men and 18 women aged 20–55. Psychological symptomatic status was assessed using questionnaire GHQ-28, as well as indices of cardiovascular and respiratory system, psychophysiological functions and psychomotor reactions. The results obtained showed the psychoemotional tension (PT) to be linked with a decrease of functional state of external respiration apparatus. In men PT was shown to produce a more significant effect on the rate of aging vs. age. In PT the time of simple visual-motor reaction increased and the rate of motions according tapping test decreased, the volume of visual and auditory memory decreased. In addition, in men the PT produced a more marked effect on psychomotorics and memory vs. age. In PT the intellectual working capacity got worse, the age producing less marked effect than psychoemotional factor, irrespective of gender of those under investigation. Men experiencing PT are peculiar for determination of functional organization of intellectual activity, while women are peculiar for stochasticity.

УДК 612.67:611.814.1:616.45–001.3

## ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНИХ ЗМІН ЕМОЦІОГЕННИХ ЗОН ГІПОТАЛАМУСА ЩУРІВ ПІСЛЯ ЕМОЦІЙНО-БОЛЬОВОГО СТРЕСУ

**Т. Ю. Квітницька-Рижова, С. А. Михальський**

Інститут геронтології АМН України, 04114 Київ

На світлооптичному та електронно-мікроскопічному рівні досліджено зміни значень якісних та кількісних показників нейронів, глюцитів та капілярів у різних емоціогенних зонах гіпоталамуса 8- та 27-місячних щурів-самців лінії *Wistar* після емоційно-больового стресу (ЕБС). Виявлено, що при ЕБС у вентромедіальному ядрі (ВМЯ) і латеральному гіпоталамічному полі (ЛГП) загальна кількість нейронів не змінюється, натомість змінюється якісний склад клітинної популяції: за рахунок зменшення кількості незмінених нейронів значно збільшується кількість вакуолізованих і гіперхромних. Спектр змін якісного складу нейронів у дорослих стресованих щурів виявився ідентичним розподілу цих клітин у старих інтактних, що підтверджує схожість феноменологічних проявів старіння і стресу. ЕБС призводив до зменшення кількості глюцитів і гліального індексу. У ВМЯ це відбувається майже однаково і у дорослих, і у старих щурів, а в ЛГП — лише у старих. У ВМЯ і ЛГП після ЕБС наростиали деструктивні процеси в нейронах (хроматоліз, дезорганізація крист і набряк мітохондрій, поява характерних кільцеподібних форм мітохондрій, розширення просвіту і фрагментація каналців ендоплазматичної сітки, накопичування вторинних лізосом і ліпофусцину, збільшення фактора форми ядер внаслідок набряку), відзначалися явища набряку перинейрональних і перикапілярних відростків астроцитів, ушкодження стінки капілярів. У старих тварин ці процеси виявилися більш глибокими, ніж у дорослих. У ВМЯ пошкоджуючий вплив ЕБС був виражений більше, ніж у ЛГП. При дослідження проблеми старіння мозку і пошуку засобів

подовження життя необхідно враховувати як схожість, так і характерні прояви старіння та стресу, а також те, що ЕБС спричинює більш виражені деструктивні зміни у негативній емоціогенній зоні гіпоталамуса, ніж у позитивній, що призводить до однакового рівня деструктивних змін в обох зонах.

Гіпоталамус відіграє провідну координаційну роль у формуванні реакції організму на будь-які стресорні впливи. Він вважається центром, що забезпечує вегетативну основу емоційно-поведінкових реакцій. При цьому порушення його структури, метаболізму і функції призводять до істотного погрішення механізмів адаптації [11].

Основні прояви старіння багато в чому подібні до реакції на стрес, що дозволило висунути теорію стрес-вік-синдрому [10]. Саме тому стрес широко застосовують для моделювання процесів старіння та для встановлення їх механізмів. Крім того, використовуючи модель стресу, можна оцінити адаптаційні можливості організму в різному віці та виявити найслабші ланки в системі підтримки гомеостазу, на які передусім необхідно впливати при пошуку засобів подовження життя.

Особливий інтерес становлять вентромедіальне ядро (ВМЯ) і латеральне гіпоталамічне поле (ЛГП), що контролюють численні функції організму і знаходяться у реципрокних взаємовідносинах [2, 5, 7, 9, 13, 14, 16]. ВМЯ відіграє важливу роль у регуляції вегетативно-емоційних проявів стресу. У цьому ядрі розташовані структури, активація яких супроводжується негативними емоціями, підвищеннем тиску крові і температури тіла, посиленням енергетичного обміну, відчуттям насичення, активацією коагулуючої системи крові. Активація же нейронів ЛГП, навпаки, супроводжується позитивними емоційними проявами, зниженням тиску крові, температури тіла та енергетичного обміну, відчуттям голоду, активацією антикоагулуючої системи крові. При старінні відбуваються значні зміни практично в усіх зазначених вище процесах [6]. Хоча вікові особливості фізіологічних і ендокринних змін, що відбуваються при стресі, були предметом багатьох досліджень, морфо-функціональна основа змін центральних регулюючих ланок — ВМЯ та ЛГП — залишається маловивченою, що і стало метою нашого дослідження.

**Матеріал і методи.** Досліджували ВМЯ та ЛГП щурів-самців лінії Wistar двох вікових груп (дорослі — 8 міс та старі — 27 міс). У кожній віковій групі було по 30 щурів: 20 дослідних і 10 контрольних.

Емоційно-боловий стрес (ЕБС) моделювали за методом Ф. П. Ведєєва і Т. М. Воробйової [1]: протягом 2 тижнів по 10 хв щодня застосовували світлове, звукове та електричне подразнення у довільній послідовності. Вибір терміну впливу ЕБС визначався тим, що, згідно з даними, отриманими раніше в Інституті геронтології АМН України фізіологами й ендокри-

нологами, саме після 2 тижнів дії ЕБС у щурів спостерігається пік концентрації кортикостероїдів у крові [15].

Через 5–15 хв після закінчення останнього сеансу щурів декапітували і шматочки гіпоталамічної області обробляли для подальшого дослідження на світлооптичному та електронномікроскопічному рівні. Для світлооптичних досліджень мозок фіксували в спирт-формолі. Зневоднення у спиртах і заливання у парафін провадили за загальноприйнятою методикою [3].

На ротаційному мікротомі фірми “Reichert” (ФРН) виготовляли серійні фронтальні зрізи гіпоталамічної ділянки завтовшки 10 мкм, які забарвлювали тіоніном за Ніслем. Довжина ВМЯ в ростро-каудальному напрямку становила приблизно 1000–1200 мкм (100–120 зрізів). На цих же зрізах досліджували і ЛГП.

Для електронно-мікроскопічного дослідження тонкі (товщиною менш 1 мм) клинчасті шматочки гіпоталамічної ділянки (вершина клина містила ЛГП, основа — ВМЯ) фіксували в 2,5 % розчині глютаральдегіду протягом 6 год при +4 °C. Після цього шматочки промивали у фосфатному буфері (рН 7,4) впродовж 2 год і дофіксували в 1 % розчині чотирьохоксиду осмію на фосфатному буфері (рН 7,4) протягом 2 год. Подальше зневоднення в спиртах і ацетоні та заливання в епон-аралдитну смолу здійснювали за загальноприйнятим методом [3].

Зрізи виготовляли на ультратомі “LKB-III” (Швеція). Напівтонкі зрізи (товщиною 0,5–1,0 мкм) забарвлювали толуїдиновим синім та використовували для визначення точної локалізації ВМЯ і ЛГП. Ультратонкі зрізи мали товщину 50–70 нм. Фарбування зрізів провадили 2 % розчином уранілацетату і цитратом свинцю за загальноприйнятим методом [3].

Ультратонкі зрізи досліджували за допомогою електронного мікроскопа ПЕМ-125К (“Selmi”, Україна) при прискорюючій напрузі 60 кВ.

Чисельну щільність нейронів (ЧЩН) і глюцитів (ЧЩГ) підраховували на тестовій площині розміром 22500 мкм<sup>2</sup> за допомогою квадратно-сітчастої окулярної вставки при збільшенні × 280 (об’єктив × 70, NA 1,23; окуляр × 4). На ВМЯ припадала 1 тестова площа на перших ростральних зрізах, 5–6 — у середній частині ядра і 2–3 тестові площи на каудальних зрізах. На ЛГП накладалося по 2 тестові площи на одному зрізі.

При підрахунку ЧЩН для диференціальної оцінки кількісних змін нейронів при старінні враховували їх якісні характеристики. Для цього за морфологічними критеріями умовно виділяли 3 типи нейронів: незмінені (типові, звичайної структури), гіперхромні та вакуолізовані (такі, що містили великі вакуолі або клітини з ознаками хроматолізу).

Гліальний індекс вираховували шляхом ділення величини ЧЩГ на ЧЩН.

Аналіз електронограм (морфометрію) здійснено за допомогою пакета програм для морфометрії “Promorph-PARADISE” (НВК “Єва”, Київ). Каріометрію проведено на 140 нейронах (70 клітин — у ВМЯ і 70 — у ЛГП) у кожній віковій групі. Визначали площу перерізу та фактор форми (ФФ) ядер.  $\Phi\Phi = 4\pi \cdot \text{площа}/\text{периметр}^2$  [8].

Статистичну обробку даних здійснювали методами варіаційної статистики з використанням *t*-критерію Ст'юдента ( $P < 0,05$ ).

**Результати та їх обговорення.** Після 2-тижневого впливу ЕБС у ВМЯ і ЛГП як дорослих, так і старих щурів розвиваються деструктивні процеси, причому в останніх вони більш виражені. При світлооптичному дослідженні в нейронах спостерігаються дистрофічні зміни у вигляді хроматолізу, вакуолізації цитоплазми (великі вакуолі частіше розташовані ексцентрично), набряку ядер. Відзначаються скupчення глюоцитів навколо змінених нейронів, що, можливо, свідчить про розвиток явищ нейронофагії.

Після впливу стресу у ВМЯ не було виявлено змін ЧЩН у щурів обох вікових груп (рис. 1). Незважаючи на відсутність кількісних змін, відбувається виражені зміни якісного складу нейронів. У результаті стресового впливу в дорослих тварин значно зменшується кількість незмінених нейронів і збільшується — вакуолізованих. Відношення вакуолізовані/незмінні нейрони зростало в дорослих тварин від величини, близької до нуля, до 0,4. Дуже схожі кількісні зміни в популяції нейронів, що спостерігаються при старінні, були показані нами раніше [4]. У старих щурів відношення вакуолізовані/незмінні нейрони в умовах ЕБС особливо велике (зростає від 0,3 в інтактних до 1,7 у стресованих тварин).

На відміну від нейронів, кількість яких не змінювалася при стресі, у ВМЯ значно змінюється ЧЩГ: у дорослих щурів вона зменшується в 1,3 рази, а у старих щурів — в 1,4 рази (рис. 2).

Гліальний індекс вірогідно знижується при стресі в дорослих щурів — з  $0,75 \pm 0,05$  до  $0,56 \pm 0,08$ , і ще більше у старих — з  $0,80 \pm 0,07$  до  $0,59 \pm 0,11$  ( $P < 0,05$ ).

У ЛГП після 2-тижневої дії ЕБС деструктивні процеси, як у дорослих, так і в старих щурів, були виражені в меншій мірі, ніж у ВМЯ, але у старих тварин вони були більш демонстративні, ніж у дорослих. При світлооптичному дослідженні в нейронах спостерігаються ті ж самі зміни, що й у ВМЯ, — дистрофічні зміни у вигляді хроматолізу, вакуолізації цитоплазми, набряку ядер. Випадки скupчення глюоцитів навколо змінених нейронів, що можуть свідчить про явища нейронофагії, були поодинокі.

Під впливом стресу в ЛГП, як і у ВМЯ, не було виявлено змін ЧЩН ні у дорослих, ні у старих щурів (див. рис. 1). Водночас, відбувається виражені зміни якісного складу нейронів. При стресі (як і при старінні) значно зменшується кількість незмінених нейронів і збільшується — вакуолізованих. У ЛГП дорослих це виражено в меншій мірі, ніж у ВМЯ. У старих стресованих тварин відношення вакуолізовані/незмінні нейрони стає особливо великим і майже не відрізняється для різних емоціогенних зон. Ця схожість структурної реакції на стрес пояснюється менш вираженою відповіддю ЛГП на фоні більшої вираженості вікових деструктивних змін у цій зоні гіпоталамуса.

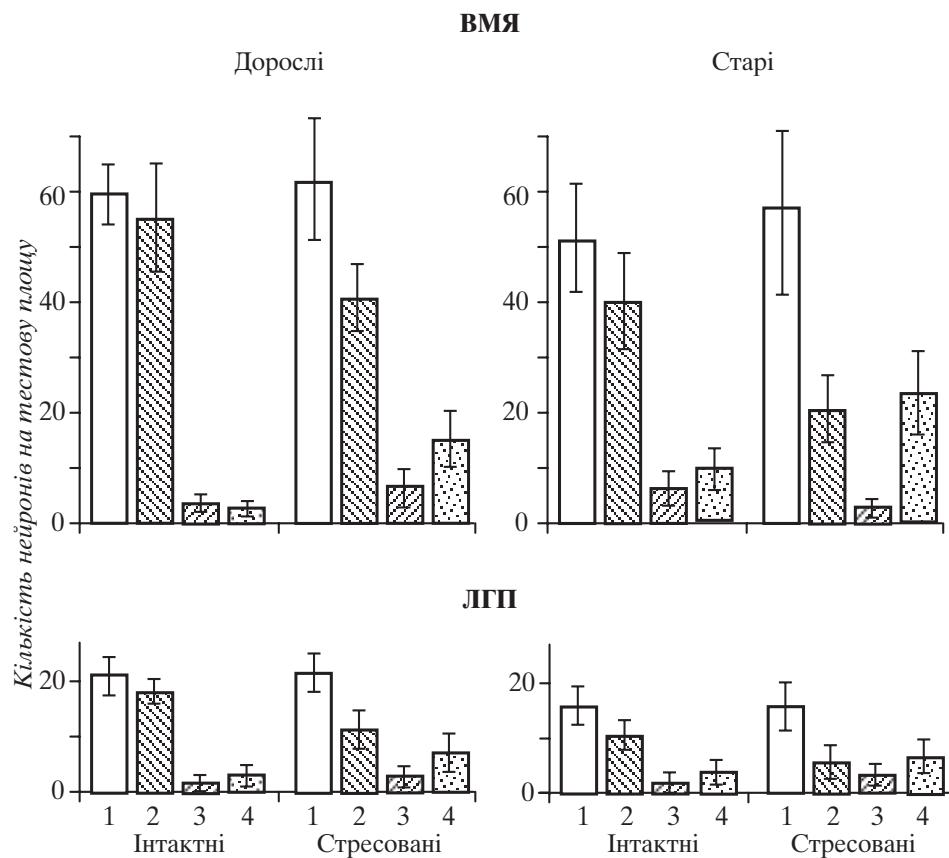


Рис. 1. Вікові зміни кількості нейронів різних типів у ВМЯ та ЛГП щурів під впливом ЕБС: 1 — загальна кількість, 2 — незмінні, 3 — гіперхромні, 4 — вакуолізовані.

Після 2-тижневого впливу ЕБС ЧЩГ у ЛГП у дорослих тварин не змінюються, а у старих зменшується в 1,3 рази (див. рис. 2).

При ЕБС гліальний індекс вірогідно знижується в ЛГП лише у старих щурів — з  $2,20 \pm 0,08$  до  $1,7 \pm 0,12$  ( $P < 0,05$ ). У дорослих же він практично не змінюється і становить близько 1,7.

Зміни ультраструктури ВМЯ при ЕБС багато в чому подібні до вікових, які були виявлені при старінні в інтактних тварин. Розміри нейронів практично не змінюються. Спостерігається тенденція до зменшення розмірів ядер нейронів. Вірогідно збільшується їх ФФ (з  $0,50 \pm 0,04$  до  $0,72 \pm 0,09$  і в дорослих, і в старих). У цитоплазмі нейронів знижується кількість як вільних, так і зв'язаних з мембраними гранулярної ендоплазматичної сітки (ГрЕС) рибосом. Іноді відбувається зниження електронної щільності цитоплазми за рахунок зменшення кількості каналець ГрЕС.

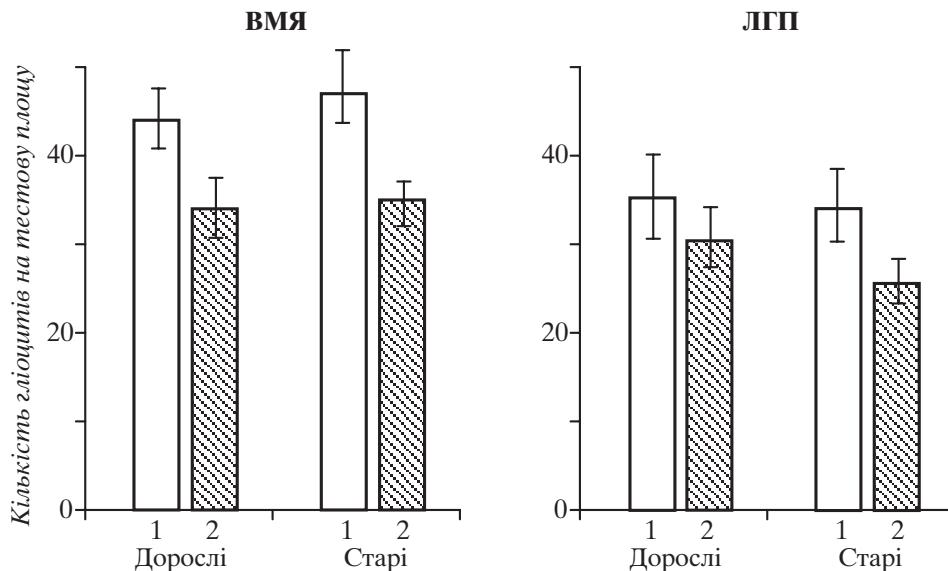


Рис. 2. Вікові зміни кількості гліоцитів у ВМЯ та ЛГП під впливом ЕБС: 1 — інтактні, 2 — стресовані.

Збільшується також площа і кількість гранул ліпофусцина (рис. 3), причому в старих щурів у більшій мірі, ніж у дорослих. Значно зростає кількість гіпертрофованих мітохондрій (площа яких на зрізах у середньому в 2 рази більша, ніж у інтактних тварин), а також мітохондрій, що діляться. При їхньому поділі іноді утворюються дуже довгі перетяжки, або “хвости”. Необхідно відзначити, що мітохондрії після ЕБС часто набувають характерної кільцеподібної або ракеткоподібної форми (див. рис. 3). Необхідно зазначити, що утворення кільцевих форм мітохондрій також відзначалося в культурі астроцитів після дії теплового шоку [12].

Виявлені також виражені гідропічні зміни в багатьох клітинах ВМЯ. У нейронах значно збільшується кількість дрібних і середніх вакуолей, нерівномірно розширяються частина каналців ГрЕС і цистерн комплекса Гольджи, іноді спостерігаються локальні розширення перинуклеарного простору. Найбільш типовою патологічною зміною при стресі є набряк перинейрональних і перикапілярних відростків астроцитів (рис. 4); в останніх накопичуються залишкові тільця.

Гідропічні порушення проявлялися у перерозподілі рідини в зоні гемато-енцефалічного бар’єру. Тобто, на фоні набряку перикапілярної зони ендотеліальні клітини витончувалися, на люмінальній поверхні практично не було мікроворсинок, їх цитоплазма була електроннощільна, органели важко розрізнати, нерідко спостерігався пікноз.

Отже, при ЕБС відбувається виражене порушення нейрон-глія-капілярних взаємозв’язків. Гліоцити не справляються з виведенням продуктів

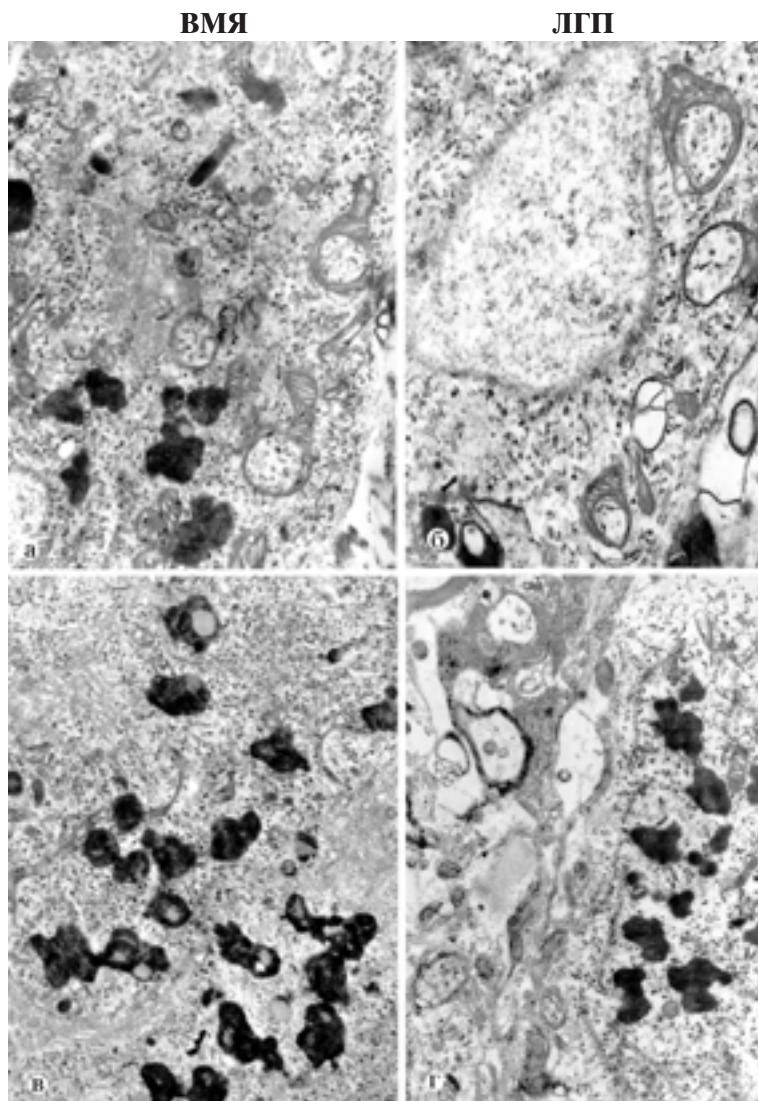


Рис. 3. Нейрони ВМЯ та ЛГП дорослих (а, б) та старих (в, г) щурів після ЕБС: у цитоплазмі накопичування великої кількості гранул ліпофусцину (особливо в 27 міс); частина мітохондрій характерної форми — “ракеткоподібної” у ВМЯ або кільцеподібної у ЛГП ( $\times 40000$ ).

катаболізму нейронів. У них накопичуються залишкові тільця, внаслідок чого ускладнюється транскапілярний обмін, порушується трофіка нервової тканини і розвиваються патологічні зміни в нейронах.

Вплив стресу на ультраструктуру ЛГП виражений менше, ніж у ВМЯ. Як розмір нейронів, так і величина і форма їхніх ядер істотно не змінюю-

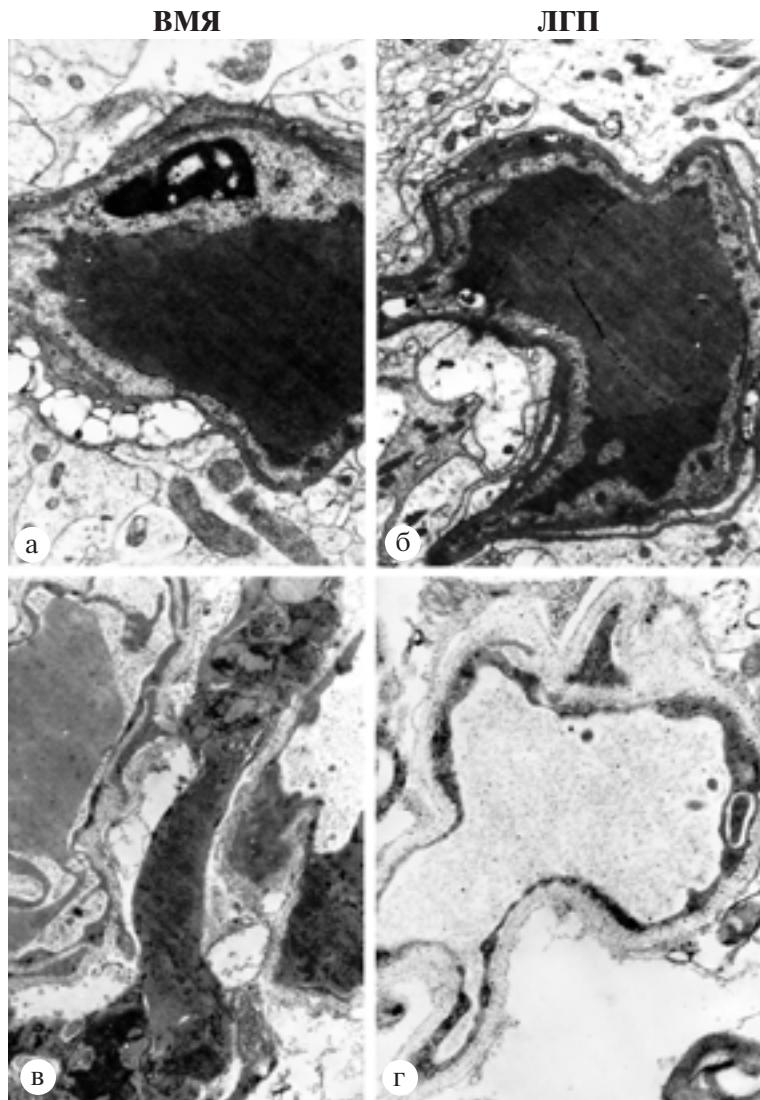


Рис. 4. Капіляри та перикапілярні гліальні структури ВМЯ та ЛГП дорослих (а, б) та старих (в, г) щурів після ЕБС: невеликий набряк перикапілярних відростків астроцитів у 8-місячному віці та виражений — у 27-місячному; ендотеліоцити витончені, особливо у старих, їх ядра пікнотичні; між двома капілярами (в) показано глюцит, переповнений залишковими тільцями ( $\times 20000$ ).

ються під впливом ЕБС. При цьому знижується кількість рибосом у цитоплазмі нейронів і на мембранах ГрЕС. У дорослих щурів відзначається збільшення кількості електронно-щільних (через велику кількість рибо-

сом) гліоцитів (частіше це олігодендроцити). Наростає вакуолізація цитоплазми нейронів, відбувається значне розширення канальців ендоплазматичної сітки і цистерн комплексу Гольджі, іноді спостерігаються локальні розширення перинуклеарного простору. ЛГП характеризується збільшенням (у порівнянні з ВМЯ) вмістом ліпофусцину у нейронах як дорослих, так і старих інтактних щурів. Вплив же ЕБС нівелює це розходження, тобто вплив стресу на ЛГП меншою мірою, ніж у ВМЯ, підвищує його вміст у нейронах у порівнянні з контролем (див. рис. 3). Відзначається компенсаторна гіпертрофія, а також, як і у ВМЯ, ділення мітохондрій. Площа мітохондрій на зразках при цьому більш ніж у 2 рази перевищує середні значення показників інтактних тварин. Крім того, мітохондрії часто набувають характерної кільцевої форми.

У ЛГП (як і у ВМЯ) основна деструктивна дія ЕБС пов'язана з розвитком гідропічних змін. Як і у ВМЯ, найбільш характерною зміною, що розвивається під впливом стресу, є набряк перинейрональних і перикапілярних відростків астроцитів. Хоч у старих інтактних тварин у ЛГП цей процес виражений більше, ніж у ВМЯ, після дії стресу розповсюдженість перикапілярного набряку в ЛГП і ВМЯ досить схожа. При цьому велика частка ендотеліоцитів витончена, цитоплазма цих клітин електронно-щільна, органели важко розрізнати, на їхній люмінальній поверхні ворсинки практично відсутні (див. рис. 4).

У ЛГП, як і у ВМЯ, при ЕБС відбувається виражене порушення нейрон-глія-капілярних взаємозв'язків. Але залишкові тільки в перикапілярно розташованих ніжках астроцитів зустрічаються рідше в цьому полі. Гліоцити дорослих тварин після двох тижнів стресу ще мають звичайну структуру, а в старих щурів відбувається зрив адаптаційних можливостей, наслідком чого є загибель гліальних клітин, тобто зниження їх кількості, виявлене нами при морфометрії.

Таким чином, під впливом стресу не відбувалося зміни ЧЩН у емоціогенних зонах гіпоталамуса у щурів обох вікових груп, але істотно змінювалися їх якісні характеристики. При стресі (як і при старінні) значно зменшується кількість незмінених нейронів і збільшується — вакуолізованих, у зв'язку з чим гістограма розподілу нейронів за групами у дорослих стресованих тварин нагадує таку в старих інтактних, що можна вважати одним із морфологічних проявів стрес-вік-синдрому. У ЛГП дорослих тварин це виражено в меншій мірі, ніж у ВМЯ. У старих щурів при стресі відношення вакуолізовани/незмінені нейрони особливо велике і незначно розрізняється для різних емоціогенних зон.

У нейронах обох емоціогенних зон при ЕБС спостерігалося збільшення кількості ліпофусцину, розширення канальців ендоплазматичної сітки і зниження кількості канальців ГрЕС. При цьому відзначалися і прояви адаптації — переважно у вигляді гіпертрофії і гіперплазії мітохондрій.

При незмінності значень кількісних показників нейронів вплив ЕБС викликає виражену реакцію з боку глії, аж до зменшення кількості гліоци-

тів. Електронно-мікроскопічне дослідження показало значні деструктивні зміни гліоцитів після ЕБС (в основному, у вигляді набряку перинейрональних і перикапілярних відростків астроцитів), що призводить до загибелі гліальних клітин.

Більша стійкість ЛГП дорослих щурів до стресорних впливів може пояснюватись тим, що ЕБС у першу чергу супроводжується негативними емоціями, а ВМЯ в більшій мірі бере участь у забезпеченні цих процесів. До того ж гліальний індекс у ВМЯ значно менший, ніж у ЛГП, і гліоцити ВМЯ, можливо, не справляються з забезпеченням зростаючих потреб нейронів. Адаптаційні можливості ЛГП (внаслідок прискореного, у порівнянні з ВМЯ, темпу старіння) у старості значно знижені, що може бути причиною майже рівнозначних морфо-функціональних змін у позитивній і негативній емоціогенних зонах при ЕБС у цьому віці.

Отже, при дослідженні проблеми старіння мозку і пошуку засобів подовження життя необхідно враховувати як схожість, так і відмінність проявів старіння та стресу, а також те, що ЕБС спричинює більш виражені деструктивні зміни у негативній емоціогенній зоні гіпоталамуса, ніж у позитивній, і що ця різниця нівелюється з віком.

## Література

1. *Ведяев Ф. П., Воробьева Т. М.* Модели и механизмы эмоциональных стрессов. – Киев: Здоров'я, 1983. – 136 с.
2. *Зарецкий Д. В., Зарецкая М. В., Ливанова Л. М. и др.* Хронический стресс увеличивает реактивность центральных депрессорных механизмов // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 1999. – **85**, № 6. – Р. 819–825.
3. *Микхальский С. А.* Изменения количества нейронов и глиоцитов в вентромедиальном ядре и латеральной области гипоталамуса крыс при старении // Пробл. старения и долголетия. – 1998. – **7**, № 4. – С. 334–338.
4. *Михальский С. А.* Изменения количества нейронов и глиоцитов в вентромедиальном ядре и латеральной области гипоталамуса крыс при старении // Пробл. старения и долголетия. – 1998. – **7**, № 4. – С. 334–338.
5. *Aou S., Shiramine K., Ma J. et al.* Hypothalamus regulates calcium metabolism in rats // Neurobiology (Bp). – 1995. – **3**, № 3–4. – Р. 339–350.
6. *Bezrukov V., Rushkevich Yu.* Functional changes in emotiogenic centers of the hypothalamus in aging // Vitality, Mortality and Aging / Eds: A. Viidik, G. Hofecker. – Wien: Facultas-Verlag, 1996. – Р. 227–237.
7. *Brito N. A., Brito M. N., Kettellhut I. C., Migliorini R. H.* Intra-ventromedial hypothalamic injection of cholinergic agents induces rapid hyperglycemia, hyperlactatemia and gluconeogenesis activation in fed, conscious rats // Brain Res. – 1993. – **626**, № 1–2. – Р. 339–342.
8. *Buschmann M. T., LaVelle A.* Morphometry of nuclei, nuclear envelopes and nucleoli in aging hamster cerebrum // Neurobiol. Aging. – 1983. – **4**, № 3. – Р. 197–202.
9. *Calizo L. H., Flanagan-Cato L. M.* Estrogen selectively regulates spine density within the dendritic arbor of rat ventromedial hypothalamic neurons // J. Neurosci. – 2000. – **20**, № 4. – Р. 1589–1596.
10. *Frolkis V. V.* Stress-age syndrome // Mech. Ageing Dev. – 1993. – **69**, № 1–2. – Р. 93–107.

11. *Frolkis V. V., Bezrukov V. V.* Aging of the central nervous system. – Basel: Springer, 1979. – 131 p.
12. *Funk R. H., Nagel F., Wonka F. et al.* Effects of heat shock on the functional morphology of cell organelles observed by video-enhanced microscopy // Anat. Rec. – 1999. – **255**, № 4. – P. 458–464.
13. *Kelly L., Bielajew C.* Short-term stimulation-induced decreases in brown fat temperature // Brain Res. – 1996. – **715**, № 1–2. – P. 172–179.
14. *Satoh N., Ogawa Y., Katsuura G. et al.* Sympathetic activation of leptin via the ventromedial hypothalamus: leptin-induced increase in catecholamine secretion // Diabetes. – 1999. – **48**, № 9. – P. 1787–1793.
15. *Verkhratsky N. S., Moroz E. V., Magdich L. V. et al.* Steroid-hormone-secretion-regulating system under effect of stress in old age // Gerontology. – 1988. – **34**, № 1–2. – P. 41–47.
16. *Yoshimatsu H., Egawa M., Bray G. A.* Adrenal sympathetic nerve activity in response to hypothalamic injections of 2-deoxy-D-glucose // Am. J. Physiol. – 1991. – **261**, № 4, Pt 2. – P. R875–R881.

Надійшла 25.05.2004

## AGE-RELATED PECULIARITIES OF STRUCTURAL CHANGES IN EMOTIOGENIC ZONES OF HYPOTHALAMUS OF RATS AFTER EMOTIONAL-PAINFUL STRESS

**T. Yu. Kvintitskaya-Ryzhova, S. A. Mikhalsky**

Institute of Gerontology AMS Ukraine, 04114 Kiev

Changes in values of qualitative and quantitative indices of neurons, gliocytes and capillaries in various emotiogenic zones of hypothalamus of 8- and 27-month-old male Wistar rats were studied at light and electron microscopic levels following emotional-painful stress (EPS). At EPS the total number of neurons in ventromedial nucleus (VMN) and lateral hypothalamic area (LHA) remained unchanged, whereas qualitative composition of cell population changed: the number of vacuolized and hyperchromic neurons increased significantly at the expense of decrease in the number of stable neurons. The spectrum of qualitative changes of neurons of adult rats exposed to stress turned out to be identical to a distribution of these cells in old intact rats, thus confirming congenitality of phenomenological manifestations of aging and stress. EPS led to a decrease of the number of gliocytes and glial index. In VMN these changes were similar in adult and old rats, while in LHA — they occurred in old rats only. Following EPS the destructive processes increased in neurons of VMN and LHA (chromatolysis, swelling and disorganization of mitochondrial crystae, emergence of characteristic ring-like forms of mitochondria, expansion of lumen and fragmentation of canaliculi of endoplasmic reticulum,

accumulation of secondary lysosomes and lipofuscin, swelling-induced increase of factor of form of nuclei). In addition, there were manifestations of swelling of peri-neuronal and peri-capillary processes of astrocytes, damage of capillary walls. In old vs. adult rats these processes were more profound. The damaging effect of EPS was more marked in VMN vs. LHA. Studies into brain aging and search of life prolonging means should take into consideration the similarity and peculiar features of aging and stress, as well as the fact that EPS induces more expressed destructive than positive changes in the negative emotiogenic zone of hypothalamus, which results in similar level of destructive changes in both zones.

# МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ОСТРОВКОВОГО АППАРАТА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ МАЛЫХ ДОЗ СВИНЦА

С. П. Луговской

Украинский НИИ промышленной медицины МЗ Украины, 50096 Кривой Рог

В опытах на молодых (3,5–4 мес) и старых (23–24 мес) крысах с помощью гистологических, морфометрических, гистохимических и электронно-микроскопических методов исследованы морфо-функциональные изменения в панкреатических островках поджелудочной железы, развивающиеся в ответ на длительное воздействие ацетата свинца (в/бр., 5 мг/кг, 5 раз в неделю в течение 1 мес). Установлено, что у старых крыс влияние свинца приводит к снижению объема эндокринной ткани и уменьшению количества  $\beta$ -клеток, преимущественно за счет дистрофических и атрофических процессов. Адаптационные перестройки, которые развиваются в панкреатических островках при старении в виде гипертрофии островков,  $\beta$ -клеток и их ядер, в условиях нагрузки организма свинцом оказываются недостаточными для поддержания сниженной функции. В результате этого развиваются процессы декомпенсации, что приводит к существенному по сравнению с контролем и молодыми крысами снижению в цитоплазме  $\beta$ -клеток количества инсулина содержащих секреторных гранул.

Изменение современной демографической ситуации, которая характеризуется значительным постарением населения в индустриально развитых странах, сопровождается высокой антропогенной нагрузкой на окружающую среду, что во многом предопределяет спектр и тяжесть возрастной патологии [8, 12, 14, 15]. Среди широкого разнообразия химических веществ, обладающих выраженным токсическими свойствами, тяжелые металлы являются одними из наиболее глобальных и опасных химических

загрязнителей. К ним прежде всего относятся токсические элементы — свинец, кадмий, ртуть и мышьяк [3, 8].

В последние годы в ряде научных учреждений Украины и за ее пределами были проведены исследования влияния тяжелых металлов на процессы старения и продолжительность жизни. Анализ их результатов показал, что воздействие тяжелых металлов на различные биологические модели — от одноклеточных и насекомых до лабораторных млекопитающих и человека — приводит к ускоренному старению и сокращению продолжительности жизни [13]. Кроме того, старение сопровождалось существенным накоплением ионов металлов в тканях, что обусловливало значительную “химическую нагрузку” организма. При этом характер возрастных изменений содержания металлов отличался высокой видо- и органоспецифичностью, развитием стрессорных реакций и нарушением регуляторных систем [9, 11–13]. В этой связи необходимо отметить, что факторы внешней среды, вследствие ограничения приспособительных возможностей стареющего организма, способны легче вызывать “поломку” его адаптационных механизмов и чаще, чем у молодых, приводить к развитию болезней [15].

Системы, регулирующие уровень гликемии, являются одними из наиболее полно изученных. Они способны реагировать на воздействие различных стресс-факторов. При исследовании структуры адаптационных реакций в ответ на воздействие малых доз свинца в качестве системной функции как одного из важных индикаторов состояния организма [11] изучали реакцию гликемического гомеостаза у крыс в условиях глюкозных нагрузок. Результаты этих исследований показали, что воздействие свинца может приводить к „задержке“ регуляции гликемии, что, вероятно, обусловлено дезорганизацией гипогликемизирующей функции инсулина. Морфологически в панкреатических островках у крыс обнаруживали структурные изменения, свидетельствующие об адаптационных перестройках  $\beta$ -клеток. Известно, что в старости клетки различных тканей организма часто приобретают напряженное активированное состояние, что свидетельствует об относительно компенсаторной их гиперфункции по отношению к изменившемуся с возрастом метаболизму [14].

Целью настоящего исследования было изучить морфо-функциональные изменения в панкреатических островках крыс разного возраста при длительном воздействии на организм малых доз свинца.

**Материал и методы.** Эксперименты проводили на половозрелых белых крысах-самцах линии Вистар двух возрастных групп: 3,5–4 и 23–24 мес (по 16 крыс в каждой). В группах выделяли контрольную и подопытную подгруппы (по 8 крыс в каждой).

Все животные содержались в пластиковых клетках, в стандартных условиях вивария при постоянной температуре воздуха +18–20°C с длительностью светового периода 12 ч. Питание животных осуществляли

полноценным гранулированным кормом типа ПК и свободным доступом к водопроводной воде, которую отстаивали не менее 24 ч. Подопытным крысам ежедневно (5 раз в неделю, на протяжении 1 мес) внутрибрюшинно вводили до 1,0 мл водного раствора ацетата свинца из расчета 5 мг/кг массы тела (1/50 ЛД<sub>50</sub>). Для этого ex tempore 1 % водный маточный раствор соли разводили соответствующим количеством физиологического раствора. Животным контрольной группы аналогичным способом вводили 1,0 мл 0,9 % раствора хлорида натрия. В последний день экспериментов животных отлучали от корма, оставляя свободным доступ к воде. Крыс декапитировали под гексеналовым наркозом (40 мг/кг) в утренние часы (7<sup>00</sup>–9<sup>00</sup>).

У контрольных и подопытных крыс исследовали поджелудочную железу с помощью светового и электронного микроскопов. Для светооптических исследований извлеченный орган фиксировали в растворе Буэна, обезвоживали в спиртах возрастающей крепости и заливали в парафин. Парафиновые срезы толщиной 10 мкм для обзорных целей окрашивали гематоксилином и эозином, а для дифференциального выявления  $\beta$ - и  $\alpha$ -клеток островков Лангерганса — соответственно, альдегид-фуксином (A-F) по Гомори и фосфорно-вольфрамовым гематоксилином по Маллори [6, 19].

Для электронно-микроскопических исследований использовали кусочки железы размером 0,1 × 0,1 × 0,1 см, вырезанные из хвостовой части органа, которые фиксировали в 2,5 % растворе глютарового альдегида на фосфатном буфере (0,1 моль/л, pH 7,4) и в 1 % растворе четырехокиси осмия. После обезвоживания кусочки заливали в эпон-аралдит. Ультратонкие срезы готовили на ультрамикротоме LKB-III, контрастировали их растворами уранилацетата и цитрата свинца, после чего просматривали в электронном микроскопе ЭМ-125К.

Морфометрию железы проводили под световым микроскопом, используя окулярную измерительную сетку Автандилова для цитогистостереометрических исследований и окуляр-микрометр, с помощью которых измеряли удельную площадь экзокринной и эндокринной ткани, количество различных типов клеток в панкреатических островках, а также линейные размеры ядер  $\beta$ -клеток. Полученные результаты использовали для расчета коэффициента Ричардсона — Янга (РЯ — отношение объемов экзокринной и эндокринной ткани), функционального индекса (ФИ — отношение количества  $\alpha$ - и  $\beta$ -клеток), а также объема ядер  $\beta$ -клеток [1].

Функциональное состояние  $\beta$ -инсулоцитов определяли по содержанию в них A-F-позитивного секреторного материала полуколичественным методом. С этой целью под иммерсионным объективом светового микроскопа ( $\times 90$ ) в панкреатических островках подсчитывали 500  $\beta$ -клеток. Количество секрета в цитоплазме оценивали в баллах: отсутствие — 0, наличие немногочисленных A-F-позитивных гранул, занимающих до 1/3 площади цитоплазмы клеток, — I, от 1/3 до 2/3 площади цитоплазмы —

2, более 2/3 площади цитоплазмы — 3. По этим данным рассчитывали число ПРК (положительно реагирующих клеток, в %) и СЦП (средний цитохимический показатель, в усл. ед.).

Полученные данные обрабатывали статистическими методами с использованием критериев Стьюдента и Фишера.

**Результаты и их обсуждение.** Морфологические исследования показали, что у всех животных панкреатические островки всегда обнаруживались в хвостовой части поджелудочной железы. У молодых крыс контрольной группы многочисленные островки имели округлую или многоугольную форму и некрупные поперечные размеры, не превышающие 350 мкм (рис. 1). У старых животных количество панкреатических островков в ткани железы уменьшалось, а их размеры были увеличены до 500 мкм. При старении островки приобретали вытянутую овальную форму (см. рис. 1) и были отделены от ацинусов утолщенной базальной мембраной. Гипертрофия островков сопровождалась уменьшением зоны  $\beta$ -клеток, вследствие чего изменялись количественные соотношения между различными типами островковых клеток ( $\alpha$  и  $\beta$ ). Поскольку не все  $\beta$ -клетки островков были подвержены дистрофическим и атрофическим процессам, в некоторых из них обнаруживали структурные перестройки в виде гипертрофии, увеличения объема ядер и количества мелких цитоплазматических A-F-позитивных гранул. У старых крыс в экзокринной ткани железы чаще, чем у молодых, выявляли формирование мелких, состоящих из единичных (исключительно  $\beta$ -клеток) островков, что расценивалось как проявление компенсаторной реакции, которая была направлена на структурное обеспечение частично утраченных при старении функций.

Выявленные изменения подтверждались результатами морфометрических исследований. Так, у старых крыс по сравнению с молодыми на 9 % снижался индекс РЯ, на 14 % — ФИ, а средний объем ядер  $\beta$ -клеток увеличивался на 9 % (табл. 1).

Анализ цитохимических показателей  $\beta$ -клеток показал, что при старении происходит изменение их секреторной функции. У молодых крыс в 5–7 % всех инсулоцитов, против 15–17 % у старых, выявляли отсутствие в цитоплазме секреторных гранул, в результате чего у них на 11 % больше, чем у молодых, снижалось количество ПРК (табл. 2). В тех же клетках, которые содержали секреторный материал, ПРК был значительно меньшим, чем у молодых крыс, о чем свидетельствовало снижение на 18 % СЦП (см. табл. 2).

Электронно-микроскопические исследования показали, что при старении гипертрофия ядер  $\beta$ -клеток сопровождалась усложнением контуров ядерной мембранны, за счет чего увеличивалась площадь соприкосновения ядра и цитоплазмы, что свидетельствует об усилении обменных процессов в клетках. При этом  $\beta$ -инсулоциты имели электронно-просветленную

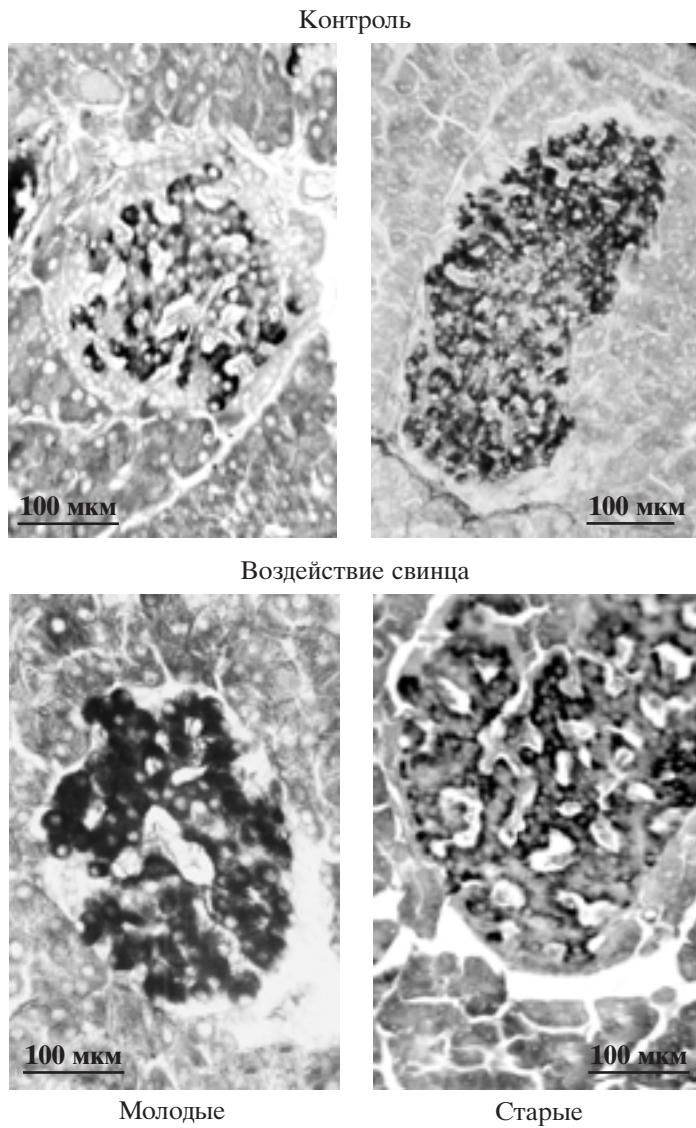


Рис. 1. Гистоструктура панкреатических островков у крыс разного возраста после длительного воздействия ацетата свинца (альдегид-фуксин по Гомори).

цитоплазму, а количество в ней внутриклеточных органелл и инсулинсодержащих секреторных гранул было уменьшено. Последние имели сферическую форму; в них четко различалась ограничивающая тонкая мембрана и электронно-плотное содержимое, которое располагалось эксцен-

Таблица 1

**Морфометрические показатели островкового аппарата поджелудочной железы у крыс разного возраста при длительном воздействии малых доз свинца**

Показатель	Молодые		Старые	
	контроль	опыт	контроль	опыт
РЯ, 10–3	13,3 ± 0,4 σ = 0,9	15,1 ± 0,5* σ = 1,2	12,2 ± 0,5 σ = 1,3	9,5 ± 0,7** σ = 1,7
ФИ	5,1 ± 0,2 σ = 0,3	3,5 ± 0,3* σ = 0,7	4,4 ± 0,2 σ = 0,5	2,6 ± 0,2** σ = 0,4
Объем ядер β-клеток, мкм <sup>3</sup>	380,4 ± 13,7 σ = 33,4	501,4 ± 17,4* σ = 42,5	414,3 ± 9,1 σ = 22,2	439,2 ± 4,7 <sup>#</sup> σ = 11,4

Примечания (здесь и в табл. 2): \* —  $P < 0,05$  по сравнению с контролем, # —  $P < 0,05$  по сравнению с молодыми.

Таблица 2

**Гистохимическая характеристика β-клеток островкового аппарата поджелудочной железы у крыс разного возраста при длительном воздействии малых доз свинца**

Показатель	Молодые		Старые	
	Контроль	опыт	Контроль	Опыт
ПРК, %	93,5 ± 2,2 σ = 5,5	95,3 ± 2,3 σ = 5,7	83,3 ± 6,1 σ = 14,9	72,3 ± 4,1 <sup>#</sup> σ = 10,0
СЦП, усл. ед.	2,0 ± 0,1 σ = 0,3	2,4 ± 0,1* σ = 0,3	1,6 ± 0,1 σ = 0,3	1,7 ± 0,1 <sup>#</sup> σ = 0,3

трично — между мембраной и электронно-плотным материалом оставался светлый ореол неправильной формы. В цитоплазме β-инсулоцитов старых крыс чаще, чем у молодых, обнаруживались интрацистернальные гранулы, которые формировались в полостях зернистой эндоплазматической сети и содержали аморфный, низкой электронной плотности материал. Увеличение их числа в цитоплазме β-клеток нередко является свидетельством функционального напряжения клеток и развития глюкозной толерантности [5, 17]. Немногочисленные мелкие митохондрии у старых крыс по сравнению с молодыми были набухшими, а в их просветленном матриксе иногда обнаруживались мелкие электронно-плотные включения кальций-fosфатных комплексов. У старых крыс по сравнению с молодыми в кровеносных капиллярах островков обнаруживали истончение периферической части эндотелиоцитов, образование большого числа пор и инвагинаций плазмалеммы в просвет кровеносных капилляров, а также утолщение базальной мембранны, что может способствовать нарушению обменных процессов.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что развивающиеся при старении нарушения регуляции обмена и функций наход-

дят отражение в гетерогенности структурных изменений, обнаруживаемых в панкреатических островках. Эта гетерогенность способна обеспечивать (на определенном уровне) гомеостаз организма в условиях снижения его надежности, поскольку не на все клеточные элементы инсулярного аппарата влияют дистрофические и атрофические процессы. В результате в неизмененных клетках и структурных элементах островков развиваются адаптационные перестройки, которые направлены на поддержание необходимого уровня функционирования инсулярного аппарата.

При воздействии малых доз свинца у молодых крыс по сравнению с контролем наблюдали увеличение количества эндокринной ткани вследствие выраженной гипертрофии имеющихся в железе панкреатических островков и новообразований мелких, состоящих только из  $\beta$ -клеток, островков. В гипертрофированных островках Лангерганса более значительную, чем в контроле, площадь занимали  $\alpha$ -клетки. Такие изменения были относительными и отмечались прежде всего за счет резкого уменьшения общего числа  $\beta$ -клеток. Вследствие этого у молодых крыс опытной группы на 13,5 % ( $P < 0,05$ ) по сравнению с контролем увеличивался индекс РЯ и на 32 % ( $P < 0,05$ ) снижалось ФИ (см. табл. 1).

В отличие от молодых у старых подопытных крыс длительное воздействие свинца приводило к уменьшению общего числа панкреатических островков в ткани поджелудочной железы и выраженной их атрофии. Кроме того, довольно редко у них наблюдали образование мелких (состоящих только из  $\beta$ -клеток) островков, вследствие чего по сравнению с контролем на 22 % ( $P < 0,05$ ) снижался индекс РЯ (см. табл. 1). В результате дистрофических и атрофических процессов в островках Лангерганса у старых подопытных крыс отмечали уменьшение зоны  $\beta$ -клеток, что приводило к снижению более чем на 41 % ( $P < 0,05$ ) ФИ (см. табл. 1). Деструктивные изменения в  $\beta$ -клетках всегда обнаруживались на фоне гипертрофии аналогичных клеток и ядер, расположенных по соседству. Известно, что ядро клетки является ее функциональным центром, а его гипертрофия свидетельствует об активации функции клетки [1, 15]. Воздействие на организм крыс малых доз свинца сопровождалось достоверным увеличением объема ядер  $\beta$ -клеток только у молодых животных (см. табл. 1). Вероятно, старение приводит к истощению функциональных и резервных возможностей ядерного аппарата  $\beta$ -клеток, что в определенной мере способствовало возрастным различиям функционального состояния инсулоцитов.

Гистохимические исследования показали, что у молодых подопытных крыс в цитоплазме  $\beta$ -клеток по сравнению с контролем возрастало количество секреторных гранул. При этом количество дегранулированных клеток было невелико, а их относительное число в островках практически не отличалось от контроля (см. табл. 1). A-F-позитивные секреторные гранулы часто заполняли большую часть цитоплазмы инсулоцитов (см. рис. 1), что выражалось по сравнению с контролем возрастанием на 24 %

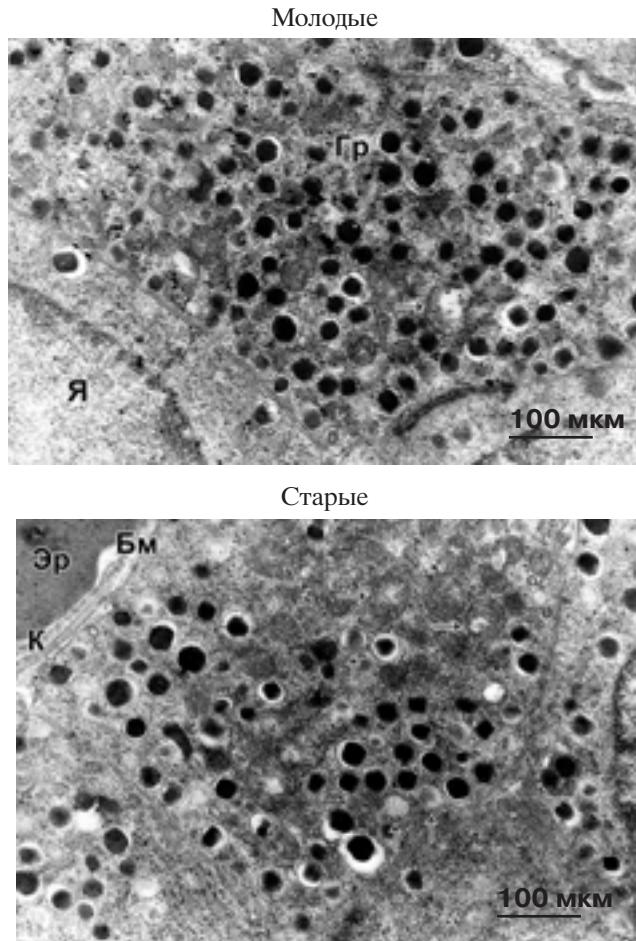


Рис. 2. Ультраструктура  $\beta$ -клеток из панкреатических островков крыс разного возраста после длительного воздействия ацетата свинца. Эритроцит (Эр) в просвете капилляра (К) содержит мелкие осмиофильные включения, набухшие митохондрии ( $\rightarrow$ ) с очагово просветленным матриксом; Гр — секреторные цитоплазматические гранулы,  $\uparrow$  — интрацистернальные гранулы. Бм — базальная мембрана.

( $P \leq 0,05$ ) СЦП (см. табл. 2). У молодых животных опытной группы в панкреатических островках по сравнению с соответствующим контролем и старыми крысами опытной группы обнаруживали увеличение числа умеренно или полностью дегранулированных  $\beta$ -клеток (см. рис. 2). Это приводило к снижению у них на 13 % ( $P > 0,05$ ) по сравнению с контролем и на 24 % ( $P < 0,05$ ) по сравнению с молодыми подопытными крысами ПРК и, соответственно, на 9 % и 28 % — СЦП (см. табл. 2).

Электронно-микроскопические исследования выявили, что у старых крыс по сравнению с контролем в цитоплазме  $\beta$ -клеток значительно снижалось число зрелых инсулинсодержащих секреторных гранул, которые часто обнаруживали в непосредственной близости от плазматической мембраны. Их содержимое нередко выявляли в межклеточном пространстве с длинными цитоплазматическими отростками  $\beta$ -клеток. Кроме того, у молодых и старых животных при воздействии свинца в  $\beta$ -клетках увеличивалось количество интрацистернальных гранул (рис. 2), что свидетельствует об увеличении функциональной нагрузки инсулоцитов и повышении глюкозотолерантности. Деструктивные изменения в этих клетках характеризовались появлением в цитоплазме мелких осми菲尔льных электронно-плотных включений (аналогично тем, которые находили в цитоплазме эритроцитов, расположенных в просветах кровеносных капилляров), а также отеком единичных некрупных митохондрий, деструкцией крист и появлением в просветленном матриксе электронно-плотных гранул кальций-fosфатных комплексов.

Известно, что свинец, способен накапливаться в значительных количествах в различных клетках и тканях живого организма, вызывая “захимчивание” его внутренней среды [8, 11]. Он также инициирует процессы ПОЛ, что приводит к деструктивным изменениям в клетках и тканях [9, 10]. Об этом свидетельствуют ультраструктурные изменения в  $\beta$ -клетках панкреатических островков у молодых и старых крыс после длительного воздействия на их организм малых доз свинца. Кроме того, этот металл в живом организме способен проявлять антагонистические свойства по отношению к ряду эссенциальных микроэлементов, в том числе к цинку и кальцию [2]. Эти микроэлементы в больших количествах содержатся в  $\beta$ -клетках панкреатических островков, играя важную роль в обеспечении их нормальной функции при синтезе и секреции инсулина [4, 6, 16, 19]. При старении нарушается микроэлементный гомеостаз, что приводит к развитию цинк- и кальций-дефицитного состояния в организме [18]. В связи с этим микроэлементный дисбаланс может выступать одной из ведущих причин структурно-функциональной недостаточности  $\beta$ -клеток [16, 17], которая, вероятно, компенсировалась на определенном уровне у старых контрольных крыс и усугублялась при нагрузке их организма свинцом. Вероятно, что в условиях химической нагрузки организма адаптационные перестройки, которые развиваются при старении, являются недостаточными для поддержания сниженной функции, в результате чего развивается декомпенсация.

Таким образом, было показано, что при старении в панкреатических островках происходят структурные изменения (уменьшение количества островковой ткани в общем объеме поджелудочной железы, атрофия зоны  $\beta$ -клеток в островках и изменение соотношения между различными типами клеток, а также дистрофия и атрофия  $\beta$ -клеток с уменьшением в их цитоплазме количества инсулинсодержащих секреторных гранул),

которые способны обуславливать функциональную недостаточность эндокринного аппарата поджелудочной железы. На этом фоне развивающиеся в панкреатических островках адаптационные перестройки (гипертрофия и новообразование мелких, состоящих только из  $\beta$ -клеток, островков, гипертрофия  $\beta$ -клеток и их ядер, гиперплазия внутриклеточных органелл, в частности интрацистернальных гранул и пр.) позволяют поддерживать сниженные в старости функции и гомеостаз. Вместе с тем, эти перестройки являются недостаточными в условиях повышенной функциональной нагрузки при длительном воздействии на организма свинца, в связи с чем в структурных элементах панкреатических островков развивается декомпенсация.

## Литература

1. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия: Руководство. – М.: Медицина, 1990. – 384 с.
2. Гутаревіч Г. О., Щербак С. О. Участь мікроелементів у регуляції вуглеводного обміну // Ендокринологія. – 2002. – № 1. – С. 133.
3. Гжегоцький М. Р. Концептуальна модель профілактичної медицини з позицій фізіології людини (огляд літератури та власних досліджень) // Журн. АМН України. – 2003. – 9, № 2. – С. 312–324.
4. Єщенко В. А., Бовт В. Д., Малько М. М. та ін. Вміст цинку в панкреатичних острівцях і гіпокампі при дії фізіологічних і надзвичайних подразників // Фізіол. журн. – 2001. – № 2. – С. 66–69.
5. Корпачев В. В. Инсулин и инсулиновтерапия. – К.: РВА “Триумф”, 2001. – 456 с.
6. Микроскопическая техника: Руководство / Под. ред. Д. С. Саркисова и Ю. Л. Петрова. – М.: Медицина, 1996. – 544 с.
7. Авцын А. П., Жаворонков А. А., Рии М. А., Строчкова Л. С. Микроэлементы человека: этиология, классификация, органопатология. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.
8. Трахтенберг И. М., Колесников В. С., Луковенко В. В. Тяжелые металлы во внешней среде: Современные гигиенические и токсикологические аспекты. – Минск: Навука і тэхніка, 1994. – 285 с.
9. Трахтенберг И. М., Тичинин В. А., Талакин Ю. Н. и др. К проблеме носительства тяжелых металлов // Журн. АМН України. – 1999. – 5, № 1. – С. 87–95.
10. Трахтенберг И. М., Короленко Т. К., Утко Н. А. и др. Свинец и окислительный стресс // Соврем. пробл. токсикол. – 2001. – № 4. – С. 50–53.
11. Трахтенберг И. М., Короленко Т. К., Утко Н. А. и др. Влияние свинца на развитие окислительного стресса // Токсикол. вестник. – 2002. – № 3. – С. 22–26.
12. Трахтенберг И. М., Утко Н. А., Короленко Т. К. и др. Влияние тяжелых металлов на старение // Токсикол. вестник. – 2003. – № 3. – С. 9–14.
13. Утко Н. А., Мурадян Х. К. Влияние ионов свинца и марганца на возрастную динамику смертности и продолжительности жизни *Drosophila melanogaster* // Пробл. старения и долголетия. – 2003. – 12, № 1. – С. 19–26.
14. Фролькис В. В. Процессы саморегуляции и механизмы старения // Вестн. АМН СССР. – 1986. – № 10. – С. 8–15.

15. Чеботарев Д. Ф., Коркушико О. В., Лшиневская В. Ю. и др. Микроциркуляция и возраст // Мат-ли 2 міжнар. конф. (Київ, 22–24 травня 2002 р.). – К.: ІВЦ „Алкон”, 2002. – С.153–164.
16. Chausmer A. B. Zinc, insulin and diabetes // J. Am. Coll. Nutr. – 1998. – **17**. – P. 109–115.
17. Malaisse W. J. Physiology of insulin secretion and its alteration in diabetes: the concept of glucotoxicity // Diabetic complication: epidemiology and pathogenic mechanism / Eds: D. Andreani, J. L. Gueriguian, G. E. Striker. – New York: Raven Press, 1991. – P. 2–23.
18. Ripa S., Ripa R. Zinc and the elderly // Minerva Med. – 1995. – **86**, № 6. – P. 275–278.
19. Wolters G. H. J., Pasma A., Wiegman J. B. et al. Changes in histochemically detectable calcium and zinc during tolbutamide — induced degranulation and subsequent regranulation of rat pancreatic islets // Histochemistry. – 1983. – **78**. – P. 325–338.

Поступила 20.02.2004

## MORPHO-FUNCTIONAL CHANGES OF PANCREATIC ISLANDS APPARATUS OF RAT OF VARIOUS AGE AT PROLONGED EXPOSURE TO SMALL DOSES OF LEAD

S. P. Lugovskoy

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

Morpho-functional changes in pancreatic islands induced by lead acetate (i/p., 5 mg / kg, 5 times a week during 1 month) have been studied in young (3,5–4 mo.) and old (23–24 mo.) rats using histological, morphometrical, histochemical and electronmicroscopic methods. In old rats the effect of lead was found to decrease volume of endocrine tissue and reduce the number of  $\beta$ -cells, mainly due to dystrophic and atrophic processes. Adaptive restructuring which evolve in pancreatic islands during aging in the form of hypertrophy of islands,  $\beta$ -cells and their nuclei are not sufficient to maintain weakened function. As a result, processes of decompensation occur, leading to an essential decrease (vs. control and young rats) in the cytoplasm of  $\beta$ -cells and insulin-containing secretory granules.

# ГЕРИАТРИЯ

---

„Пробл. старения и долголетия”, 2004, 13, № 2. – С. 150–154

УДК 616.858–008.6–118–053.9

## ДЛИНА ТЕЛОМЕР КАК ВОЗМОЖНЫЙ ПРЕДИКТОР БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА У ЛЮДЕЙ СТАРШЕГО ВОЗРАСТА

**Н. В. Карабань, Н. В. Осипов, С. Н. Новикова, И. Н. Карабань**

Институт геронтологии АМН Украины, 04114 Киев

При обследовании 15 больных болезнью Паркинсона в возрасте 50–73 лет установлено, что у всех пациентов длина теломер (как индивидуальная, так и в целом по группе) достоверно меньше, чем у практически здоровых людей того же возраста. Анализ связи клинических проявлений ригидности, характеризующей болезнь Паркинсона, с длиной теломер показал наличие отрицательной корреляции между этими показателями.

Широко известна связь длины теломер с развитием процесса старения [5, 8]. Установлено, что изменение репликации ДНК эукариотических клеток, о чем впервые независимо друг от друга предположили А. М. Оловников и Дж. Уотсон (цит.по [2]), приводит к укорочению теломер в каждом клеточном делении. Активность теломеразы является тем первичным механизмом, который препятствует прогрессирующему разрушению клеточного генома [10, 15–17]. В последние годы наблюдается огромный прогресс в понимании молекулярных механизмов регуляции активности теломеразы и изменения длины теломер [11, 13]. Именно поэтому связь между длиной теломер и развитием некоторых возрастзависимых заболеваний (таких, как болезнь Альцгеймера, паркинсонизм, атеросклероз, гипертоническая болезнь) становится одной из наиболее актуальных проблем современной медицины.

Болезнь Паркинсона (БП) представляет собой хронически прогрессирующее нейродегенеративное заболевание ЦНС, которое встречается

во всех популяциях мира с распространностью 2–4 % среди лиц старше 65 лет. В литературе отсутствуют данные о связи длины теломер с развитием этого заболевания. В то же время, известно, что полиэтиологическая природа БП связана с реализацией действия потенциально патогенных и генетически детерминированных агентов [14]. Эпидемиологические исследования показали, что вероятность заболеть БП в 2–3 раза выше у родственников больных с первой степенью родства, чем в общей популяции [3]. Вполне вероятно, что именно скорость уменьшения длины теломер при возникновении этого заболевания может оказаться предиктором, способствующим его раннему выявлению. Поэтому целью настоящей работы явилось изучение возможной связи клинического течения БП у людей старших возрастов с длиной теломер.

**Обследуемые и методы.** Обследовано 15 больных БП в возрасте 50–73 лет со стадией болезни 1,5–3,0 по *Hoehn-Yahr*. Клинический диагноз БП установлен в соответствии с критериями “включения-исключения” согласно *UK Brain Bank Criteria* [9]. Средний возраст начала болезни —  $(45,4 \pm 1,6)$  лет, длительность заболевания — от 2 до 7 лет.

Степень выраженности двигательных нарушений оценивали по международной рейтинговой шкале *UPDRS* [12]. Все больные находились на патогенетической терапии леводопасодержащими препаратами (наком, мадопар) в дозе 350 мг/сут. Контрольную группу составили 12 практически здоровых людей соответствующего возраста. Забор крови обследованных осуществляли утром натощак из локтевой вены. Из полученной крови выделяли гранулоциты [1]. ДНК выделяли из гранулоцитов по методу [4]. Длину теломер в полученных препаратах ДНК определяли стандартным набором *Roche* (*Telo TAGGG Telomere Length Assay Cat. №. 2209136 Roche Diagnostics*).

**Результаты и их обсуждение.** Проведенные исследования показали, что у всех обследованных больных длина теломер, (как индивидуальная, так и в целом по группе) достоверно меньше, чем у практически здоровых людей того же возраста (рис. 1). Это совпадает с данными литературы о закономерном снижении длины теломер с возрастом, полученными при исследовании других популяций [16]. Основные двигательные нарушения у больных БП (акинезия, ригидность, трепмор, постуральные нарушения), измеряемые в баллах в соответствии со шкалой *UPDRS* и отражающие стадийность течения клинической симптоматики, свидетельствуют о степени тяжести заболевания [9]. У обследованных нами больных наблюдалась прямая зависимость возраста начала заболевания с темпом прогрессирования нейродегенеративного процесса. Сравнительный анализ длины теломер у больных среднего и пожилого возраста не выявил достоверных различий, что подтверждает принципиальное положение о том, что тяжесть течения БП определяется не столько возрастным фактором,

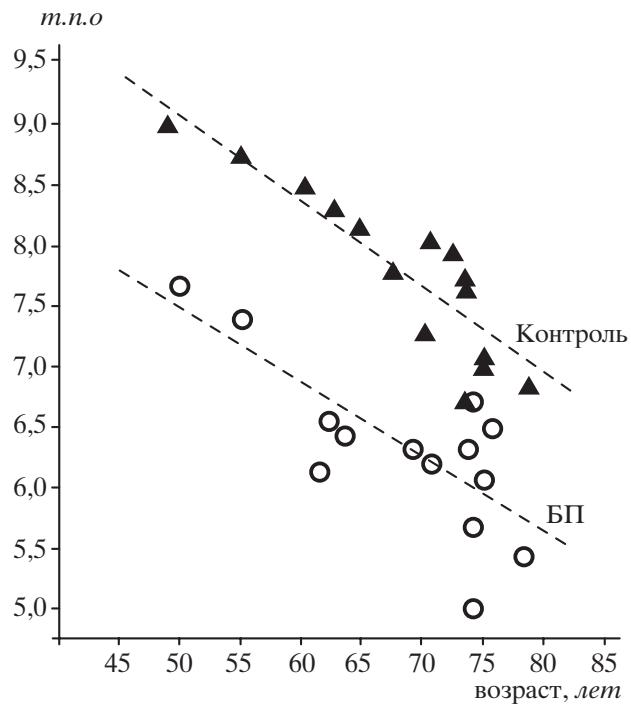


Рис. 1. Длина теломер у больных БП и практически здоровых лиц среднего и пожилого возраста.

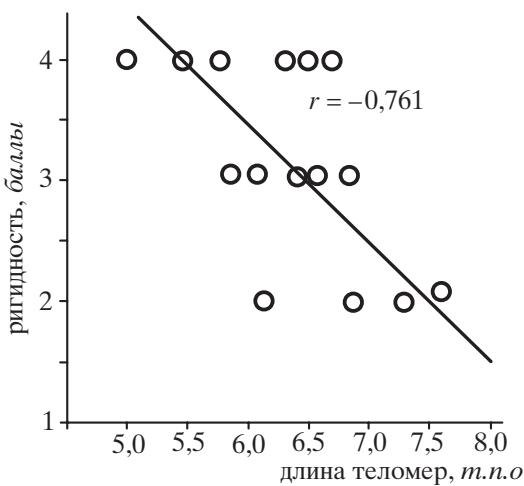


Рис. 2. Корреляция между длиной теломер и выраженной ригидностью у больных БП.

сколько выраженностью нейродегенеративного процесса в нигро-стриatalных структурах [3]. Анализ связи клинических проявлений одного из самых тяжелых симптомов двигательной дисфункции у больных БП — акинезии и ригидности — с длиной теломер показал наличие отрицательной корреляции между ними (рис. 2).

Учитывая известное положение о том, что БП является клинической моделью преждевременного старения [6, 7], исследование процесса укорочения теломер при развитии этого заболевания целесообразно и перспективно. Можно полагать, что полученные данные дают основание рекомендовать методику определения длины теломер как наиболее раннего предиктора доклинической стадии БП у лиц группы риска.

## Литература

1. *Бейум А.* Выделение лимфоцитов, гранулоцитов и макрофагов // Лимфоциты: выделение, фракционирование и характеристика / Под ред. Дж. Б. Натвига: Пер. с англ. – М.: Медицина, 1980. – 280 с.
2. *Блекберн Е. Х.* Теломера и теломераза: нуклеопротеидные комплексы, участвующие в гомеостатической системе поддержания длины теломер // Биохимия. – 1997. – **62**, вып. 11. – С. 1400–1406.
3. *Крыжановский Г. Н., Карабань И. Н., Магаева С. В. и др.* Болезнь Паркинсона (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика). – М.: Медицина, 2002. – 335 с.
4. *Маниатис Т., Фрич Э., Сембрук Дж.* Молекулярное клонирование. – М.: Мир, 1984. – 358 с.
5. *Скулачев В. П.* Старение организма — особая биологическая функция, а не результат поломки сложной живой системы: биохимическое обоснование гипотезы Вейсмана // Биохимия. – 1997. – **62**, вып. 11. – С. 1394–1399.
6. *Фролькис В. В.* Генорегуляторные механизмы старения — основа развития возрастной патологии // Физиол. журн. – 1990. – **36**, № 5. – С. 3–10.
7. *Фролькис В. В.* Старение и антистарение // Междунар. мед. журн. – 1998. – № 4. – С. 6–11.
8. *Cawthon R. M., Smith K. R., O'Brien E. et al.* Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older // Lancet. – 2003. – **361**. – P. 393–395.
9. *Fahn S., Elton R. L.* Unified Parkinson's disease rating scale // Recent developments in Parkinson's disease / Eds: S. Fahn, C. D. Mars, D. B. Calne, M. Goldstein. – New York: Macmillan Health Infomation, 1987. – V. 2. – P. 153–164.
10. *Feng J. L., Funk W. D., Wang S.* The RNA component of human telomerase // Science. – 1995. – **269**. – P. 1236–1241.
11. *Graakjaer J., Pascoe L., Der-Sarkissian H. et al.* The relative lengths of individual telomerases are defined in the zygote are strictly maintained during life // Aging Cell. – 2004. – **3**, № 3. – P. 97–102.
12. *Hughes A., Ben-Shlomo Y., Daniel S., Lees A.* What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinico-pathological study // Neurology. – 1992. – **42**. – P. 1142–1146.
13. *Muung K., Ghosh G., Fattah F. et al.* Regulation of telomere length and suppression of genomic instability in human somatic cells by ku86 // Mol. Cell. Biol. – 2004. – **199**, № 10. – P. 1433–1443.

14. Polymeropoulos M. N., Higgins J. J., Leroy E. Mapping of a gene for Parkinson's disease to chromosome 4q21-q23 // Science. – 1996. – **274**. – P. 1197–1199.
15. Saretzki G., von Zglinicki T. Replicative aging, telomeres, and oxidative stress // Ann. NY Acad. Sci. – 2002. – **959**. – P. 24–29.
16. Tsuji A., Ishiko A., Takasaki T., Ikeda N. Estimating age of humans based on telomere shortening // Forensic Sci. Internat. – 2002. – **126**. – P. 197–199.
17. Wright W. E., Tesmer V., Huffman K. E. et al. Normal human chromosomes have long G-rich telomeric overhangs at one end // Genes Dev. – 1997. – **11**. – P. 2801–2809.

Поступила 09.06.2004

## LENGTH OF TELOMERES AS POTENTIAL PREDICTOR OF PARKINSON'S DISEASE IN OLDER SUBJECTS

**N. V. Karaban, N. V. Osipov, S. N. Novikova, I. N. Karaban**

Institute of Gerontology AMS Ukraine, 04114 Kiev

Investigation of 15 patients with Parkinson's disease aged 50–73 revealed the length of their telomeres (both individual, and for a group as a whole) to be significantly shorter, compared to that of apparently healthy subjects of similar age. Analysis of relationship between clinical manifestations of rigidity, which characterizes Parkinson's disease, and telomeres length showed a negative correlation between these indices.

УДК 612.672.2.08

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНТЕРВАЛЬНЫХ НОРМОБАРИЧЕСКИХ ГИПОКСИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ\*

**О. В. Коркушко, Э. О. Асанов, В. Б. Шатило, Л. И. Маковская**

Институт геронтологии АМН Украины, 04114 Киев

Показана эффективность интервальных нормобарических гипоксических тренировок 14 практически здоровых пожилых людей, с помощью которых повышалась их физическая работоспособность и устойчивость к психоэмоциональному стрессовому воздействию и к гипоксии. Тренирующий уровень гипоксии подбирался индивидуально. Полученные результаты свидетельствуют о возможности применения данных тренировок для коррекции гипоксических сдвигов у людей пожилого и старческого возраста.

Морфологические и функциональные изменения, развивающиеся при старении, ведут к возникновению кислородной недостаточности и снижению устойчивости к гипоксии лиц пожилого и старческого возраста [3–7].

О развитии гипоксических сдвигов на позднем этапе онтогенеза свидетельствуют прежде всего результаты изучения возрастных особенностей влияния недостатка кислорода на организм [2, 5, 7, 8]. У пожилых людей, в отличие от молодых, изменения значений функциональных показателей, характеризующих развитие гипоксии, возникают при малых гипоксических стимулах. Так, уже в первые дни пребывания на высоте 2000 м в состоянии покоя у них наблюдалось более частое дыхание, чем на уровне моря [5, 15–17]. По данным Института геронтологии, при дыхании газовой смесью с 17 % кислорода, соответствующей высоте 2000 м, легочная вентиляция у людей пожилого возраста увеличивалась на  $(1730 \pm 336,5)$  мл, старческого возраста — на  $(2448 \pm 510,5)$  мл, в то время как у молодых — лишь на  $(1495 \pm 620,5)$  мл [5, 7, 11].

\* Исследование выполнено в рамках национальной программы “Гранит”.

Как известно, при старении снижается устойчивость к кислородному голоданию [6, 12, 14]. По данным М. М. Середенко [9], во время дыхания в замкнутой системе с постепенно уменьшающимся содержанием кислорода побочные явления (чувство стеснения в груди, одышка, головокружение) у пожилых людей возникают при значительно меньшей степени гипоксии (12,8 % кислорода), чем у молодых (9,4 %).

Эти явления обусловлены неадекватным кислородным снабжением тканей при старении. Поэтому уже небольшая степень гипоксии в старческом возрасте вызывает включение компенсаторных механизмов, направленных на поддержание гомеостаза. У молодых людей приспособительные реакции при идентичной степени гипоксии или не включаются вовсе, или выражены незначительно. При нарастании гипоксического воздействия компенсаторные реакции в старости уже недостаточны для поддержания кислородного снабжения тканей, что приводит к падению напряжения кислорода ниже критического уровня. В молодом возрасте при таком же гипоксическом воздействии ткани находятся в более благоприятных условиях доставки кислорода. Указанные различия и являются причиной повышения чувствительности и снижения устойчивости к гипоксии в пожилом и старческом возрасте.

Такое предположение подтверждается результатами исследований сотрудников Института геронтологии АМН Украины по прямому определению напряжения кислорода в подкожной клетчатке у людей разного возраста при различной выраженности гипоксии. Эти изменения ведут к снижению адаптационных возможностей организма, что создает предпосылки для развития различных заболеваний и усугубления их течения [5, 7, 10].

Возрастное снижение устойчивости к гипоксии обосновывает необходимость разработки методов коррекции гипоксических состояний и повышения устойчивости к гипоксии в старости. Одним из них являются интервальные нормобарические гипоксические тренировки — дыхание воздухом с пониженной концентрацией кислорода при нормальном атмосферном давлении [14, 15, 17]. В основе метода лежит развитие в организме комплекса адаптивных реакций в ответ на гипоксический стресс [13–17]. В результате гипоксических тренировок, как свидетельствуют данные литературы, нормализуется водный, жировой, белковый обмен, улучшается работоспособность, повышается устойчивость организма к неблагоприятным факторам внешней среды [14–17]. В ответ на гипоксический стимул включаются механизмы адаптации и регуляции системы дыхания и кровообращения [2, 8, 15–17]. При этом усиливается эффективность всех звеньев транспорта кислорода — активируется дыхание и системный кровоток, улучшается микроциркуляция, повышается активность дыхательных ферментов и антиоксидантных систем, увеличивается жизненная емкость легких, угнетаются процессы перекисного окисления липидов. Гипокситерапия оказывает позитивное влияние на иммунную систему, уменьшает побочные действия медикаментов [14–17].

В связи с вышесказанным целью исследования было оценить эффективность нормобарических интервальных гипоксических тренировок здоровых пожилых людей.

**Обследуемые и методы.** Эффективность курса интервальных нормобарических гипоксических тренировок определяли у 14 практически здоровых пожилых людей в возрасте 60–74 лет (6 мужчин и 8 женщин). Тренировки проводились на аппаратном комплексе “Гипотрон” (Украина) под контролем содержания кислорода во вдыхаемом воздухе. Работа аппарата основана на методе возвратного дыхания. Перед курсом тренировок определяли индивидуальный гипоксический порог. При разработке критерии для его определения анализировали изменения значений показателей гемодинамики и вентиляции при гипоксической пробе с постепенно уменьшающимся содержанием кислорода во вдыхаемом воздухе. Рассчитывали значения показателей сатурации крови ( $SpO_2$ ), отражающие степень гипоксемии. Принято считать, что уменьшение  $SpO_2$  до 80 % и ниже отражает выраженную степень гипоксемии [5]. Кроме того, использовали общепринятые критерии ЭКГ-изменений при проведении нагрузочных проб, которые отражают пороговый характер нагрузки.

Гипоксическую пробу прекращали при следующих условиях:

- 1) достижении критической ЧСС [ $ЧСС_{крит.} = ЧСС_{исх.} + (220 - возраст - ЧСС_{исх.})/2$ ];
- 2) повышении АД > 200 мм рт. ст.;
- 3) снижении  $SpO_2$  < 80 %;
- 4) повышении частоты дыхания на 50 % и более исходного уровня;
- 5) достижение 10 % содержания  $O_2$  во вдыхаемой газовой смеси;
- 6) депрессии сегмента *ST* более 1 мм и (или) появлении нарушений ритма на ЭКГ;
- 7) появлении болей в сердце, головокружения, обморочного состояния и т. д.;
- 8) отказе больного.

Курс тренировок состоял из 10 ежедневных сеансов, каждый из которых включал в себя чередующиеся циклы 5-минутного дыхания гипоксической смесью и 5-минутного дыхания атмосферным воздухом (всего 3 пятиминутных цикла дыхания гипоксической смесью). Выбор режима тренировок основывался на данных литературы [15–17].

Для проведения тренировок использовали гипоксическую смесь, в которой содержание  $O_2$  было на 1–2 % выше индивидуального гипоксического порога. Мониторирование ЭКГ, ЧСС и  $SpO_2$  во время гипоксической пробы проводили на аппарате “Ютас” (Украина).

До и после курса гипоксических тренировок определяли уровень максимальной физической работоспособности — по мощности пороговой (максимальной) нагрузки (МПН). Для определения МПН использовали модель ступенчато возрастающей нагрузки на велоэргометре с увеличе-

Таблица 1

**Сдвиги значений показателей артериального давления и ЧСС  
у пожилых людей при дозированной психоэмоциональной нагрузке  
после курса гипоксических тренировок**

Показатель		До нагрузки	Сдвиг на 10-й мин нагрузки
САД, мм рт. ст.	до тренировок	134,4 ± 2,5	21,6 ± 2,7*
	после тренировок	133,7 ± 3,2	7,4 ± 2,5**#
ДАД, мм.рт.ст.	до тренировок	85,2 ± 2,4	12,3 ± 2,1*
	после тренировок	86,8 ± 2,6	2,7 ± 2,3#
ЧСС, мин <sup>-1</sup>	до тренировок	68,7 ± 2,6	22,4 ± 2,3*
	после тренировок	70,8 ± 2,7	10,1 ± 2,3**#

*Примечания:* \* — достоверность сдвига < 0,05; # —  $P < 0,01$  по сравнению со значениями показателей до тренировок.

нием мощности на 15 Вт каждые 3 мин до достижения максимальной возрастной ЧСС (220 минус возраст) при условии отсутствия клинических и электрокардиографических признаков неадекватности нагрузки.

Для оценки психоэмоциональной работоспособности использовали лабораторную модель психоэмоционального напряжения — компьютерное задание выбора, легко выполняемое людьми всех возрастов (разработана сотрудниками Института геронтологии И. А. Антонюк-Щегловой и А. В. Писаруком) [1, 12]. В исходном состоянии и сразу же после прекращения психоэмоциональной пробы определяли показатели гемодинамики: ЧСС, систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД).

По общепринятым методикам определяли содержание липидов, креатинина, эритроцитов, лейкоцитов, гемоглобина, активность трансамина в крови.

Субъективную переносимость гипоксических тренировок определяли по следующим симптомам: головная боль, головокружение, шум в голове, повышенная возбудимость, нарушение сна, повышенная утомляемость, повышенная раздражительность, неустойчивость настроения, сердцебиение. Их выраженность оценивали в баллах (0 — отсутствие симптома, 1 — слабая степень, 2 — умеренная, 3 — выраженная, 4 — крайне выраженная степень).

**Результаты и их обсуждение.** Как показали результаты проведенных исследований, интервальные нормобарические гипоксические тренировки оказывают положительное воздействие на организм пожилого человека, что проявляется в повышении толерантности к физическим нагрузкам. Так, в результате гипокситерапии МПН увеличилась с  $(83,7 \pm 3,2)$  Вт до  $(99,3 \pm 3,3)$  Вт ( $P < 0,01$ ), повысилась устойчивость к дозированной психоэмоциональной нагрузке (табл. 1).

Под влиянием тренировок повысилась устойчивость организма пожилого человека к действию гипоксии, о чем свидетельствует снижение вен-

Таблица 2

**Сдвиги значений показателей лабораторных исследований крови  
после курса гипоксических тренировок**

Показатель	До тренировок	Сдвиг после тренировок
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	$4,28 \pm 0,08$	$-0,04 \pm 0,02$
Гемоглобин, $\text{г}/\text{л}$	$131,5 \pm 2,7$	$8,10 \pm 1,20^*$
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	$5,05 \pm 0,19$	$0,55 \pm 0,04$
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	$249,0 \pm 6,0$	$5,30 \pm 0,20$
СОЭ, $\text{мм}/\text{ч}$	$7,2 \pm 0,9$	$0,60 \pm 0,04$
Протромбиновый индекс, %	$81,9 \pm 1,6$	$-0,10 \pm 0,03$
АлТ, $\text{ммоль}/(\text{л} \cdot \text{ч})$	$0,49 \pm 0,04$	$-0,03 \pm 0,01$
АсТ, $\text{ммоль}/(\text{л} \cdot \text{ч})$	$0,32 \pm 0,02$	$0,02 \pm 0,01$
Билирубин общий, $\text{мкмоль}/\text{л}$	$13,7 \pm 1,9$	$-4,1 \pm 0,10$
Креатинин, $\text{ммоль}/\text{л}$	$0,065 \pm 0,002$	$-0,004 \pm 0,0001$
Мочевина, $\text{ммоль}/\text{л}$	$6,3 \pm 0,4$	$-0,90 \pm 0,03$
Глюкоза, $\text{ммоль}/\text{л}$	$4,73 \pm 0,13$	$-0,02 \pm 0,002$

Примечание (здесь и в табл. 3): \* — достоверность сдвига  $< 0,05$ .

Таблица 3

**Влияние гипоксических тренировок на выраженность  
субъективных симптомов у пожилых людей, баллы**

Симптом	До тренировок	Сдвиг после тренировок
Головная боль	$3,1 \pm 0,3$	$-1,8 \pm 0,2^*$
Головокружение	$1,6 \pm 0,1$	$0,2 \pm 0,09$
Шум в голове	$3,4 \pm 0,1$	$-0,2 \pm 0,10$
Повышенная возбудимость	$2,1 \pm 0,2$	$0,4 \pm 0,18$
Нарушение сна	$3,1 \pm 0,4$	$-1,4 \pm 0,3^*$
Повышенная утомляемость	$3,2 \pm 0,4$	$-2,4 \pm 0,2^*$
Повышенная раздражительность	$1,5 \pm 0,2$	$-0,3 \pm 0,19$
Неустойчивость настроения	$2,3 \pm 0,6$	$0,5 \pm 0,03$
Сердцебиение	$1,8 \pm 0,3$	$0,5 \pm 0,20$

тиляторной реакции ( $\text{ЧД} \times \text{ДО}$ ) при одной и той же степени артериальной гипоксемии — с  $(19,2 \pm 1,1)$  мин·л до  $(15,6 \pm 1,5)$  мин·л ( $P < 0,05$ ).

На значения лабораторных показателей крови, за исключением достоверного роста уровня гемоглобина, гипоксические тренировки не оказывали существенного влияния (табл. 2).

Исследования показали, что гипоксические тренировки хорошо переносятся пожилыми людьми. Более того, под их воздействием достоверно уменьшается выраженность некоторых субъективных симптомов заболевания: улучшается сон, уменьшается головная боль, повышается работоспособность (табл. 3).

Таким образом, интервальные нормобарические гипоксические тренировки повышают физическую работоспособность и устойчивость пожилых людей к психоэмоциональному стрессовому воздействию и к гипоксии. Полученные результаты свидетельствуют о возможности их использования для коррекции гипоксических сдвигов у людей пожилого и старческого возраста.

## Литература

1. Антонюк-Щеглова И. А., Шатило В. Б., Писарук А. В. Особенности реакции сердечно-сосудистой системы на кратковременное экспериментальное психоэмоциональное стрессорное воздействие // Пробл. старения и долголетия. – 1994. – № 4. – С. 220–226.
2. Колесникова Е. Э. Регуляция дыхания и показатели активности симпатоадреналовой системы при адаптации к периодической гипоксии // Нейрофизиология. – 2001. – № 6. – С. 14–17.
3. Колесникова Е. Э., Серебровская Т. В. Возрастные особенности реакции системы дыхания на гипоксию и гиперкапнию и обмен катехоламинов при адаптации к периодической гипоксии // Архив клин. и эксперим. мед. – 2001. – № 10, № 2. – С. 165–166.
4. Коркушко О. В. Значимость респираторных, гемодинамических и тканевых факторов в развитии гипоксии в пожилом и старческом возрасте // Пробл. старения и долголетия. – 1998. – № 7. – С. 376–384.
5. Коркушко О. В., Иванов Л. А. Гипоксия и старение. – Киев: Наук. думка, 1980. – 276 с.
6. Коркушко О. В., Иванов Л. А. Современные представления о патогенетических факторах гипоксии в пожилом и старческом возрасте // Вестн. АМН СССР. – 1990. – № 1. – С. 41–45.
7. Коркушко О. В., Іванов Л. А., Чеботарьов М. Д., Писарук А. В. Особливості реакції дихання на гіпоксію при старінні // Фізiol. журн. – 2003. – № 3. – С. 63–69.
8. Серебровская Т. В., Вергулис Т. Г. К методу оценки вентиляторной чувствительности человека к гипоксии и гиперкапнии // Вопросы регуляции дыхания и кровообращения. – Куйбышев: КМИ, 1985. – С. 56–61.
9. Середенко М. М. Возрастные особенности реакции старческого организма на недостаток кислорода во вдыхаемом воздухе: Автореф. дис. ... к. м. н. – К., 1965. – 15 с.
10. Чеботарев Д. Ф., Фролькис В. В. Сердечно-сосудистая система при старении. – М.: Медицина, 1967. – 254 с.
11. Чеботарев Д. Ф., Коркушко О. В., Иванов Л. А. О механизмах развития гипоксии в пожилом и старческом возрасте // Старение и физиологические системы организма. – Киев: Ин-т геронтологии АМН СССР, 1969. – С. 221–235.
12. Шатило В. Б. Сердечно-сосудистая реактивность при психоэмоциональном напряжении у здоровых людей и больных хронической ишемической болезнью сердца пожилого возраста // Укр. кардіол. журн. – 1998. – № 11. – С. 21–27.
13. Bisgard G. E., Neubauer J. A. Peripheral and central effects of hypoxia // Lung biology in health and disease. – New York: Marcel Dekker, 1995. – P. 617–668.
14. Fletcher E. C. Invited review: Physiological consequences of intermittent hypoxia: systemic blood pressure // J. Appl. Physiol. – 2001. – № 90, № 4. – P. 1600–1605.

15. Kolchinskaya A. Z. Mechanisms of interval hypoxic training effects // Hypoxia Med. J. – 1993. – 1. – P. 5–7.
16. Kolchinskaya A. Z., Hatsukov B. H., Zakusilo M. P. Oxygen insufficiency: destructive and constructive actions. – Nalchik: Kabardino-Balkaria Scientific Center, 1999. – 207 p.
17. Kolchinskaya A. Z., Zakussilo M. P., Radziyevskiy P. A., Kozlov S. A. On mechanisms of interval hypoxic training efficiency // Hypoxia: destructive and constructive action. – Kiev: Ukrainian National Academy of Sciences, 1999. – P. 98–100.

Поступила 09.02.2004

## **EFFICIENCY OF INTERVAL NORMOBARIC HYPOXIC TRAINING IN ELDERLY SUBJECTS**

**O. V. Korkushko, E. O. Asanov, V. B. Shatilo, K. I. Makovskaya**

Institute of Gerontology AMS Ukraine, 04114 Kiev

Described was an efficiency of interval normobaric hypoxic training in 14 apparently healthy elderly subjects. The training was found to increase their physical working capacity and stability to psycho-emotional stress and hypoxia. Training level of hypoxia was selected on an individual basis. The results obtained confirmed possibility of using such training to correct hypoxic shifts in the elderly and old subjects.

# НОРМАЛИЗАЦИЯ ДИНАМИЧЕСКИХ РЯДОВ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПО ВОЗРАСТНЫМ И ПОЛОВЫМ ФАКТОРАМ

**К. П. Воробьев**

Луганская областная клиническая больница, 91000 Луганск

При обследовании 53 мужчин и женщин разного возраста выявлено, что возрастные и половые факторы являются источником грубых систематических ошибок при анализе показателей вариабельности сердечного ритма (ВРС) в гетерогенных группах. Получен ряд информативных и статистически значимых математических моделей, которые показывают количественное влияние изучаемых факторов на показатели ВРС. Данные модели представляются как новый методический подход для уменьшения систематических ошибок при анализе научных исследований.

Влияние возраста и пола на средний популяционный уровень различных функциональных показателей общеизвестно. В качестве нормальных или эталонных характеристик организма принято использовать определенный для соответствующего возраста и пола диапазон значений физиологических показателей.

В последнее десятилетие в научных и клинических исследованиях вопрос интерес к использованию показателей вариабельности ритма сердца (ВРС) как интегрального критерия функционального состояния организма. Влияние возраста на ВРС наиболее полно изучено и обобщено научной школой Института геронтологии АМН Украины [7], влияние рассматривается в отдельных исследованиях ВРС [2, 6, 8, 11].

В работе Е. Г. Даценко и соавт. выявлены качественные половые различия показателей ВРС и системного артериального давления [6]. D. Rataekers D. и соавт. считают, что снижение симпатического тонуса у женщин является приспособительной защитной реакций, которая снижает аритмогенный риск [11]. Л. М. Бакусов и соавт показывают преимущества методов нелинейного анализа ВРС в обнаружении половых различий [2].

В фундаментальной работе Н. Б. Хаспековой сделан вывод о том что “колебательная структура ритма сердца у здоровых не зависит от пола”, но в самом исследовании неоднократно указывается на существование половых различий вегетативной реактивности [8].

Высокая вероятность возрастных и половых различий динамических рядов во время сеансов гипербарической оксигенации (ГБО) подтверждена и в наших исследованиях [3, 4]. На основании этих и других данных можно утверждать о существовании возрастных и половых различий ВРС. Эти факты имеют одно важное следствие — в научных исследованиях следует обязательно учитывать возрастные и половые факторы как источник грубой систематической ошибки.

Цель исследования — выработать новый методический подход для учета влияния возраста и пола на значения показателей ВРС.

**Обследуемые и методы.** Исследование выполнено на материале 53 клинических наблюдений 28 мужчин и 25 женщин в возрасте от 10 до 70 лет. Общее состояние пациентов оценивалось как удовлетворительное. У всех обследуемых выявлены хронические компенсированные заболевания: церебральный атеросклероз (1), пародонтит (2), язвенная болезнь желудка в стадии ремиссии (6), хронический персистирующий гепатит (16), атопический дерматит (4), аллергическая крапивница (14), хронический простатит (9), хроническая вялогранулирующая рана (1). 17 больных проходили амбулаторное лечение методом ГБО.

Для выполнения исследования нами была специально разработана и сертифицирована диагностическая технология [5], в соответствии с которой изучалась динамика тридцати наиболее известных показателей ВРС на 14 этапах ГБО: 1 и 14 этапы — до и после сеанса ГБО; 2, 3 и 12, 13 этапы — соответственно, пятиминутные промежутки компрессии и декомпрессии; 4–11 этапы — пятиминутные промежутки изопрессии. Использовали выборки по 128 кардиоинтервалов с точностью до 1 мс. Показатели ВРС определяли по известным алгоритмам [1, 10].

Средние значения и стандартную ошибку средних арифметических тридцати показателей ВРС на этапах ГБО анализировали графически. На графиках отображались тренды изучаемых показателей на этапах ГБО. С помощью автоматизированной технологии подготовки графического материала диапазон вариации значений конкретного показателя подразделяли на три части, граничные значения которых указаны по оси ординат; по оси абсцисс — этапы сеанса ГБО. Из тридцати показателей ВРС для анализа отбирали те, которые имели наиболее существенные различия в изучаемых группах: средние значения длительностей кардиоинтервалов (*mean R-R*); стандартное отклонение выборки кардиоинтервалов (*SD*); спектральная мощность в высокочастотном (*HF*) и низкочастотном (*LF*) диапазонах сердечного ритма.

Для каждого из показателей были построены простейшие линейные регрессионные модели, которые позволяют учесть возрастную и половую поправку. Математические модели строились следующим образом. Динамика значений каждого из исследуемых показателей на этапах сеанса ГБО отображали двумя графиками по половому и возрастному признаку, а затем производили регрессионный анализ и строили уравнение регрессии по данным исходных значений (на первом этапе ГБО) показателей ВРС. Фактор половой принадлежности обозначен  $x$  (женщины — 1, мужчины — 2), фактор возраста —  $y$  (лет). На графиках женщины отнесены к первой группе (125 кардиоинтервалограмм), мужчины (185 кардиоинтервалограмм) — ко второй. В возрастных группах к первой отнесены юноши и девушки, ко второй — зрелый возраст (первый период), к третьей — зрелый возраст (второй период), к четвертой — пожилые.

**Результаты.** Динамика средней длительности кардиоинтервалов в изучаемой когорте на этапах ГБО представлена на рис. 1. У женщин исходно и на протяжении ГБО длительность *mean R-R* была меньше, чем у мужчин. При регрессионном анализе зависимости *mean R-R* от пола получена математическая модель  $mean\ R-R$  (мс) = 732 + 73 $x$ ; модель статистически значима ( $P = 0,027$ ), но недостаточно информативна ( $R^2 = 0,304$ ). С возрастом появляется тенденция к брадикардии. Зависимость *mean R-R* от возраста выражается формулой  $mean\ R-R$  (мс) = 694 + 3,65 $y$ ; модель статистически значима ( $P = 0,0042$ ), но также недостаточно информативна ( $R^2 = 0,386$ ). У мужчин средняя длительность кардиоинтервалов больше, чем у мужчин, на 73 мс, а с увеличением возраста на каждый год длительность *mean R-R* увеличивается на 3,65 мс.

При двухфакторном регрессионном анализе получена следующая зависимость длительности кардиоинтервалов от пола и возраста:  $mean\ R-R$  (мс) = 607 + 64,8 $x$  + 3,37 $y$ . Модель статистически значима ( $P = 0,0021$ ), и более информативна ( $R^2 = 0,467$ ). Коэффициенты для пола и возраста также статистически значимы ( $P = 0,040$  и  $0,0064$ , соответственно).

Стандартное отклонение длительности кардиоинтервалов является универсальным критерием ВРС. По данным графиков видно (рис. 2), что зависимость *SD* от половой принадлежности менее очевидна, но значения этого показателя линейно зависят от возраста. При регрессионном анализе не получено статистически значимой модели зависимости *SD* от пола. В зависимости от возраста  $SD$  (мс) = 66,3 – 0,61 $y$ . Модель статистически значима ( $P = 0,000031$ ) и информативна ( $R^2 = 0,539$ ). Она показывает, что с каждым годом *SD* уменьшается на 0,61 мс.

Двухфакторная модель определяет  $SD$  (мс) = 59,7 – 0,63 $y$  + 4,86 $x$ . Модель статистически значима ( $P = 0,00007$ ) и информативна ( $R^2 = 0,564$ ), но в отличие от возрастного коэффициента коэффициент для пола статистически незначим ( $P = 0,16$ ). Тем не менее, с учетом

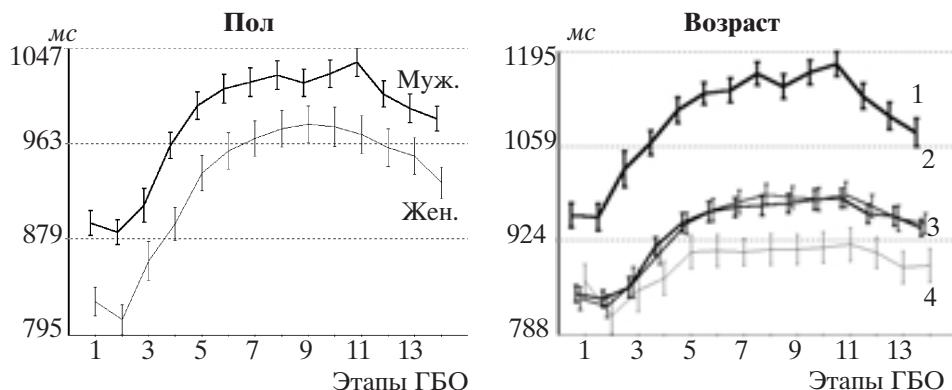


Рис. 1. Изменения длительности кардиоинтервалов на этапах ГБО в зависимости от пола и возраста (здесь и на рис. 2–4): 1 — юноши и девушки, 2 — зрелый возраст (первый период), 3 — зрелый возраст (второй период), 4 — пожилые.

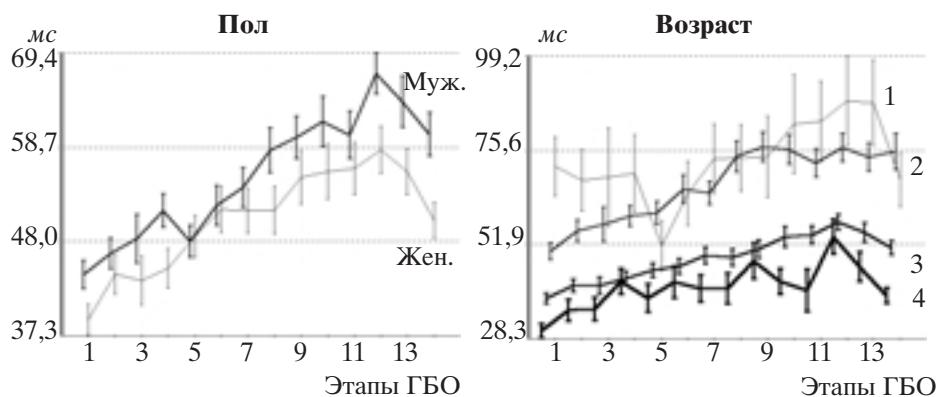


Рис. 2. Изменения стандартных отклонений выборки кардиоинтервалов на этапах ГБО в зависимости от пола и возраста.

однозначной тенденции уменьшения SD на всех этапах ГБО эту модель можно использовать.

Показатель *HF* характеризует парасимпатический тонус. Его исходные величины у мужчин и женщин равны, но возраст оказывает существенное влияние на тонус парасимпатической нервной системы (рис. 3). Эта зависимость выражается уравнением  $HF (\text{мс}^2) = 981 - 14,6y$ . Модель статистически значима ( $P = 0,00005$ ) и информативна ( $R^2 = 0,529$ ), т. е. с каждым годом *HF* снижается на  $14,6 \text{ мс}^2$ . Динамика данного показателя у женщин имеет качественные отличия и может быть охарактеризована как более высокая реактивность к гипероксии парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Этот факт следует учитывать в исследованиях.

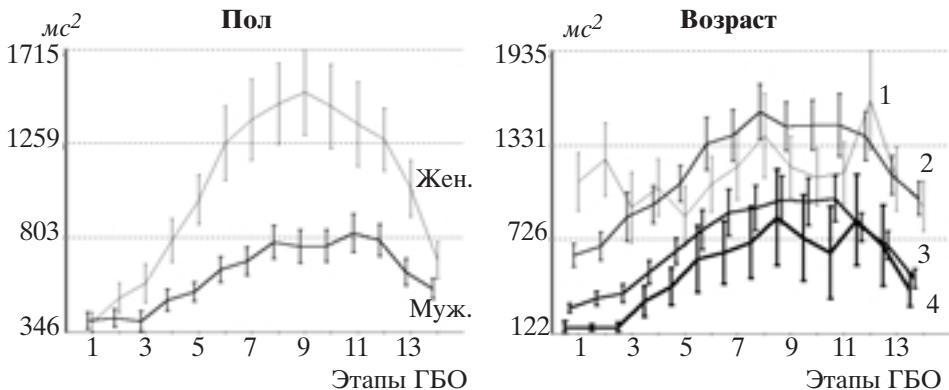


Рис. 3. Изменения мощности высокочастотного ( $HF$ ) диапазона на этапах ГБО в зависимости от пола и возраста.

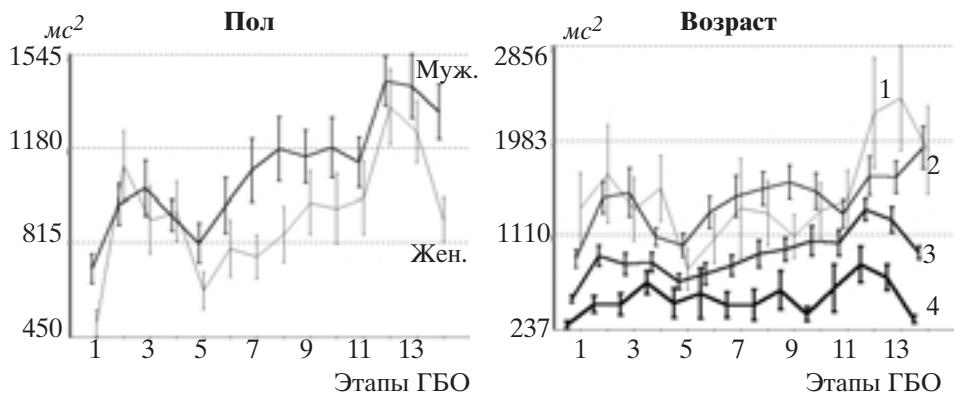


Рис. 4. Изменения мощности низкочастотного ( $LF$ ) диапазона на этапах ГБО в зависимости от пола и возраста.

Низкочастотный диапазон ВРС характеризует тонус симпатического отдела вегетативной нервной системы и характеризуется значениями показателя  $LF$ . Женщины и лица старших возрастных групп имеют сниженный симпатический тонус (рис. 4); у женщин  $LF$  снижается на 191 мс, но эта зависимость статистически незначима. Возрастная зависимость выражается уравнением  $LF$  ( $mc^2$ ) =  $1372 - 18,5y$ , ( $P = 0,00006$ ,  $R^2 = 0,524$ ).

Двухфакторный анализ позволил получить более качественную модель:  $LF$  ( $mc^2$ ) =  $1038 - 19,6y + 247x$ . Модель информативна ( $R^2 = 0,589$ ) и статистически значима ( $P = 0,00002$ ). В отличие от однофакторного анализа в этом уравнении половой коэффициент статистически значим ( $P = 0,022$ ).

**Обсуждение.** Результаты данного исследования не претендуют на решение проблемы нормализации значений показателей ВРС по факто-

рам пола и возраста. Мы лишь предложили определенный методический подход, который показывает источники систематических ошибок при использовании новой диагностической технологии. То есть пол и возраст следует учитывать при исследовании показателей ВРС в гетерогенных по этим признакам группах наблюдений. На наш взгляд, предлагаемый методический подход позволит обеспечить более высокую эффективность научных исследований. Развитие этого подхода требует объединенных усилий исследователей, в результате которых должны быть созданы базы данных кардиоинтервалограмм в едином формате с общей характеристикой наблюдений. Доступ к этим базам данных позволит выработать более адекватные для генеральной совокупности математические модели нормализации значений показателей ВРС.

Можно предположить, что высокий уровень поправки кроме возрастных и половых влияний на значения показателей ВРС внесет такие клинические характеристики, как нозологическая специфичность, форма и длительность заболевания. В отношении рассеянного склероза и сахарного диабета в предварительных исследованиях нами получены такие подтверждения. Также на примере изменения *HF* у мужчин и женщин (см. рис. 3), очевидно, что одинаковые статические характеристики показателей ВРС могут существенно отличаться в динамике изучаемого воздействия. Для описания различий реактивных характеристик необходимы несколько иные подходы.

Данное исследование тесно связано с методологическими вопросами ВРС, которые рассматриваются в концептуальной публикации Н. И. Яблучанского [9]. Речь идет о недопустимости “грубой линеаризации” при интерпретации показателей ВРС. Безусловно, биологическая система нелинейна, но принятые в современной науке методологические подходы ориентированы в основном на линейные модели. Любой нелинейный процесс можно описать рядом дискретных линейных моделей (или простых нелинейных), что позволяет приблизиться к описанию глобальной модели. С нашей точки зрения, предлагаемый методический подход позволяет более точно интерпретировать показатели ВРС с учетом индивидуальных характеристик обследуемых.

На заре изучения новой диагностической методики принятие допущений об отсутствии влияния конституциональных факторов на показатели ВРС было уместным из-за несовершенства информационных технологий и сложности получения репрезентативных выборок для изучения влияния каждого отдельного фактора. В настоящее время информационные технологии создали условия для быстрого получения и анализа больших массивов данных в короткие промежутки времени, что позволяет определить вклад разного рода причин в качественные и количественные характеристики показателей ВРС.

## Литература

1. Баевский Р. М., Кириллов О. И., Клецкин С. З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. – М.: Наука, 1984. – 386 с.
2. Бакусов Л. М., Зулкарнеев Р. Х., Загидулин Ш. З., Хафизов Н. Х. Применение показателя приближенной энтропии (APEN) для оценки регулярности физиологических процессов // Вестник новых медицинских технологий. – 1998. – 5. – № 3–4. – С. 13–15.
3. Воробьев К. П. Изменения вариабельности сердечного ритма при гипербарической оксигенации в зависимости от возраста и тяжести общего состояния // Пробл. старения и долголетия. – 2001. – 10, № 3. – С. 262–273.
4. Воробьев К. П. Изменения вегетативной реактивности к гипероксии в зависимости от пола // Укр. мед. альманах. – 2001. – 4, № 5. – С. 31–36.
5. Воробьев К. П. Методология и технология оценки функционального состояния организма во время ГБО // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2000. – № 3. – С. 65–74.
6. Даценко Е. Г., Яблучанский Н. И., Крайз Н. И., Усань Н. Ю. Изучение влияния ассоциации ЧСС-АД на эффективность комбинированной гипотензивной терапии артериальной гипертензии эналаприла малеатом и гидрохлортиазидом в мужской и женской популяции с использованием технологии ВСР // Мат-лы I Междунар. науч. конф. “Анализ вариабельности ритма сердца в клинической практике” (Киев, 24–25 окт. 2002 г.). – К., 2002. – С. 33–35.
7. Коркуненко О. В., Шатило В. Б., Писарук А. В. и др. Анализ вариабельности ритма сердца в клинической практике: 25-летний опыт изучения // Мат-лы I Междунар. науч. конф. “Анализ вариабельности ритма сердца в клинической практике” (Киев, 24–25 окт. 2002 г.). – К., 2002. – С. 5–20.
8. Хаспекова Н. Б. Регуляция вариативности ритма сердца у здоровых и больных с психогенной и органической патологией мозга: Автореф. дис. ... д. м. н. – М., 1996. – 40 с.
9. Яблучанский Н. И. Сага о вариабельности сердечного ритма // Мат-лы I Междунар. науч. конф. “Анализ вариабельности ритма сердца в клинической практике” (Киев, 24–25 окт. 2002 г.). – К., 2002. – С. 131–132.
10. Heart rate variability. Standards of measurements, physiological interpretation, and clinical use // Circulation. – 1996. – 93. – P. 1043–1065.
11. Ramaekers D., Ector H., Aubert A. E. et al. Heart rate variability and heart rate in healthy volunteers. Is the female autonomic nervous system cardioprotective? // Eur. Heart J. – 1998. – № 9. – P. 1334–1341.

Поступила 30.01.2004

## **NORMALIZATION OF DYNAMIC SERIES OF CARDIAC RHYTHM VARIABILITY BY AGE AND SEX FACTORS**

**K. P. Vorobjev**

Lugansk Oblast Clinical Hospital, 91000 Lugansk

Investigation of 53 men and women of various age revealed age and sex differences to be the source of systemic blunders in the analysis of indices of cardiac rhythm variability (CRV) in heterogenous groups. A series of informative and statistically significant mathematical models have been obtained, which showed quantitative effects of factors under study on CRV indices. These models are considered to be a new methodic approach towards decreasing the number of systemic errors while analysing scientific investigations.

УДК 616.12–009.72–053.9–08:615.225.2

# ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИОПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА В ТЕРАПИИ ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

**В. Ю. Лишневская**

Институт геронтологии АМН Украины, 04114 Киев

Исследованы функциональное состояние эндотелия, тромбоцитов, реологические свойства крови и влияние ингибитора АПФ эналаприла на количество эпизодов ишемии у 52 больных ИБС в возрасте 60–79 лет. Показано, что лечение эналаприлом оказывает выраженное эндотелиопротекторное, антиагрегантное влияние, способствует улучшению реологических свойств крови, уменьшает количество эпизодов ишемии по данным суточного мониторирования ЭКГ. Полученные результаты подтверждают целесообразность использования ингибиторов АПФ для лечения больных ИБС старше 60 лет.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает первое место среди сердечно-сосудистых заболеваний по частоте осложнений и количеству смертей. Ежегодно в мире регистрируется около 10 млн. острых инфарктов миокарда, а по прогнозу на 2005 г., эта цифра достигнет 17,9 млн. [14]. Кроме того, по данным мировой статистики, каждый второй мужчина и каждая третья женщина старше 40 лет имеют риск развития ИБС [2]. Поэтому поиск новых возможностей лечения и профилактики ИБС является одной из ключевых проблем современной кардиологии.

Для лиц пожилого возраста, составляющих 22 % в структуре населения планеты, эта проблема еще более значима, поскольку как распространенность ИБС, так и риск развития ее осложнений с возрастом увеличиваются. В частности, ИБС является причиной 50 % случаев развития сердечной недостаточности у лиц старше 75 лет [10]. Частота развития

инфарктов миокарда в возрасте старше 70 лет достигает 999,8 на 100 тыс. населения, в то время как для лиц зрелого возраста эта цифра составляет 663 [9].

Особенности течения заболевания в старших возрастных группах (диффузный характер поражения венечных артерий с вовлечением микрососудов, нарушение гемоваскулярного гомеостаза, наличие сопутствующей патологии) значительно ограничивают возможности использования хирургических методов лечения ИБС, и это предполагает необходимость поиска новых фармакологических подходов к лечению заболевания и профилактике инфарктов миокарда.

В этом аспекте чрезвычайно перспективными являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Эта группа препаратов имеет большое значение в лечении артериальной гипертензии, сердечной недостаточности ( удалось достигнуть значительных успехов как в улучшении качества, так и продолжительности жизни больных) [4, 6, 15].

Исследования последних лет показали, что некоторые препараты этой группы обладают достаточно выраженной антиишемической активностью [9], что обусловлено плейотропными эффектами ингибиторов АПФ: прямым дилатирующим действием на коронарные артерии [8], способностью снижать сосудистое сопротивление, не вызывая рефлекторной тахикардии [10], что обуславливает уменьшение потребления миокарда кислородом, а также эндотелиопротекторным действием [2, 10]. В экспериментальных исследованиях показано, что ингибиторы АПФ наряду с блокадой превращения ангиотензина I в ангиотензин II предупреждают разрушение брадикинина. Активация брадикинином эндотелиальных рецепторов  $B_2$  стимулирует синтез оксида азота, простациклина и эндотелиального фактора гиперполиразации. Оксид азота помимо мощной вазодилатации предупреждает агрегацию тромбоцитов и активацию ряда клеток, особенно моноцитов, способных трансформироваться в липидсодержащие макрофаги [17]. При длительном приеме ингибиторов АПФ достигается стойкий эндотелиопротекторный эффект, что обуславливает коронарную и периферическую вазорелаксацию [2]. В эксперименте показано, что применение препаратов этого класса препятствует пролиферации неоинтимы после оперативного вмешательства на сосудах [12]. На различных моделях атеросклероза доказана способность ингибиторов АПФ увеличивать стабильность атеросклеротической бляшки, уменьшать риск ее разрыва [8].

Таким образом, ингибиторы АПФ обладают антиатеросклеротической, эндотелиопротекторной, антиагрегантной активностью, что обуславливает целесообразность их назначения больным ИБС. Вместе с тем, подавляющее большинство исследований эффективности ингибиторов АПФ проведены при лечении больных зрелого возраста. Однако, как уже было сказано, расширение возможностей фармакологической коррекции ишемических изменений миокарда особенно важно для пожилых людей.

В связи с этим целью настоящей работы было исследование функционального состояния эндотелия, тромбоцитов, реологических свойств крови и влияния эналаприла на количество эпизодов ишемии у больных ИБС пожилого возраста.

**Обследуемые и методы.** Обследованы 52 больных ИБС в возрасте 60–79 лет с диагнозом стабильная стенокардия II функционального класса. Из обследования исключались лица с сопутствующей патологией, которая могла бы повлиять на результаты исследования. Средняя продолжительность заболевания составляла  $(8,9 \pm 0,3)$  лет.

20 больных в качестве терапии получали бета-адреноблокатор атенолол в дозе 25 мг/сут. 32 больным на фоне терапии атенололом назначали эналаприл в дозе 2,5 или 5 мг 2 раза в сутки. Согласно результатам проведенных нами ранее исследований, указанный режим дозирования является оптимальным для больных ИБС старше 60 лет. Продолжительность курса — 3 мес.

Функциональное состояние эндотелия оценивали по его сосудодвигательной функции методом лазерной допплеровской флюметрии на аппарате “Transonik” (США) по разработанной нами методике (Лішневська В. Ю. Спосіб визначення функціонального стану ендотелію мікросудин в осіб похилого віку: патент № 2001074888, опубл. 15.05.2002 г.). Определяли объемную скорость кожного кровотока (ОСКК) на средней трети внутренней поверхности предплечья в исходном состоянии, а также после создания реактивной гиперемии. Эта проба характеризует способность эндотелия к синтезу эндотелиальных факторов релаксации. Рассчитывали также величину и процент прироста ОСКК, время наступления пика гиперемии, время восстановления значений исходных показателей.

Агрегационную активность тромбоцитов исследовали на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов 230LA (Биола, Москва) турбидиметрическим методом [7]. Оценивали спонтанную и индуцированную агрегацию тромбоцитов с использованием в качестве индукторов АДФ (в конечной концентрации  $5 \cdot 10^{-6}$  моль/л), адреналина ( $1 \cdot 10^{-6}$  моль/л), коллагена (0,1 мг/мл). Вязкость крови определяли с помощью ротационного вискозиметра АКР-2 (Россия) при скоростях сдвига  $10\text{--}200\text{ c}^{-1}$ . Дополнительно определяли уровень фибриногена в плазме, рассчитывали индекс агрегации (ИАЭ) и индекс деформируемости эритроцитов (ИДЭ). Липопротеинсодержащие иммунные комплексы (ЛНП-IgG) исследовали в сыворотке “сэндвич-методом” [3].

Характер, продолжительность и разделение эпизодов ишемии на гемодинамические типы изучали на основании результатов комбинированного мониторирования ЭКГ и артериального давления (АД) на аппарате “Кардиотехника” (Россия). Эпизодом ишемии считали появление горизонтальной либо косо нисходящей депрессии сегмента ST глубиной более

1 мм и длительностью более 1 мин. Повышенным считали уровень АД  $> 140/90$  мм рт.ст. Для повышения достоверности получаемых данных суточного мониторирования ЭКГ их оценивали после двухкратного проведения исследования.

Разделение эпизодов ишемии на гемодинамические типы производили согласно следующим критериям: эпизодами ишемии, связанными с гемодинамическими предпосылками, считали те из них, которые, возникали при пульсе 90 уд./мин и выше или приросте более 25 % исходной ЧСС и/или при повышении уровня АД  $> 140/90$  мм рт.ст. либо на 10 % выше исходного. Эпизодами ишемии, не связанными с гемодинамическими предпосылками, считали те из них, которые возникали при незначительном приросте ЧСС и/или повышении уровня АД (менее 10 %) либо без гемодинамических предпосылок.

Различия значений показателей считали достоверными при критерии Стьюдента  $< 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Согласно полученным данным, курсовое лечение эналаприлом содействовало улучшению функционального состояния эндотелия — достоверному увеличению прироста ОСКК в ответ на создание реактивной гиперемии, увеличению продолжительности реакции (табл. 1).

Эндотелиопротекторный эффект эналаприла во многом обусловлен влиянием препарата на выраженность локальных и системных воспалительных реакций. Следует отметить, что в обследованной группе больных ИБС противовоспалительный эффект эналаприла был достаточно выражен: достоверно снизился уровень C-реактивного белка (C-РБ), фибриногена, адгезивных молекул, ИЛ-6 (табл. 2).

Таблица 1

**Сдвиги значений объемной скорости кожного кровотока (ОСКК)  
при проведении пробы с реактивной гиперемией у пожилых больных ИБС  
после курса лечения эналаприлом**

Показатель	Атенолол		Атенолол + эналаприл	
	до лечения	$\Delta$ после лечения	до лечения	$\Delta$ после лечения
Исходная ОСКК, мл/(мин·100 г)	1,21 ± 0,01	0,01 ± 0,01	1,13 ± 0,03	0,11 ± 0,02 <sup>##</sup>
Проба с реактивной гиперемией				
ОСКК на пике, мл/(мин·100 г)	3,81 ± 0,10	0,11 ± 0,01 <sup>*</sup>	5,26 ± 0,20	0,72 ± 0,02 <sup>##</sup>
Время наступления пика, с	11,50 ± 0,20	-1,20 ± 0,02 <sup>*</sup>	9,40 ± 0,30	-3,3 ± 0,02 <sup>##</sup>
Время восстановления исх. уровня, с	76,90 ± 3,10	1,10 ± 0,10 <sup>*</sup>	98,84 ± 1,20	1,20 ± 0,20 <sup>*</sup>

*Примечания* (здесь и в табл. 2–4): \* — достоверность сдвига  $< 0,05$ , <sup>#</sup> —  $P < 0,05$  по сравнению с атенололом.

Таблица 2

**Сдвиги значений показателей воспаления у пожилых больных ИБС  
после курса лечения эналаприлом**

Показатель	Атенолол		Атенолол + эналаприл	
	до лечения	Δ после лечения	до лечения	Δ после лечения
С-РБ, мг/л	12,9 ± 1,5	0,7 ± 0,1*	12,9 ± 1,5	5,6 ± 0,2**
ИЛ-6, нг/л	40,9 ± 1,3	-2,1 ± 0,1*	40,9 ± 1,3	26,5 ± 2,1**
P-селектин, мкг/л	248,7 ± 9,5	-6,2 ± 0,02*	248,7 ± 9,5	88,5 ± 3,2**
ЛНП-IgG, усл.ед.	3,1 ± 0,2	0,4 ± 0,1*	3,1 ± 0,2	2,0 ± 0,2**

Таблица 3

**Сдвиги уровней спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов у пожилых  
больных ИБС после курса лечения эналаприлом, %**

Агрегация тромбоцитов	Атенолол		Атенолол + эналаприл	
	до лечения	Δ после лечения	до лечения	Δ после лечения
Спонтанная	5,7 ± 0,5	0,4 ± 0,1*	5,7 ± 0,5	4,1 ± 0,2**
Адреналининдуцированная	50,6 ± 3,2	-2,4 ± 0,1*	50,6 ± 3,2	33,2 ± 2,1**
АДФ-индуцированная	40,8 ± 2,4	2,2 ± 0,1*	40,8 ± 2,4	8,7 ± 0,2**
Коллагениндуцированная	34,4 ± 2,5	2,4 ± 0,2*	34,4 ± 2,5	25,3 ± 0,4**

Еще одним, не менее важным механизмом кардиопротекторного действия ингибиторов АПФ явилось уменьшение агрегационной активности тромбоцитов. Как свидетельствуют результаты агрегатометрии, терапия эналаприлом содействовала снижению уровня спонтанной и коллагениндуцированной агрегации тромбоцитов. Хотя на уровень АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов препарат достаточного влияния не оказал (табл. 3), в связи с чем мы не можем считать действие ингибиторов АПФ достаточным и заменяющим антиагреганты, этот эффект несомненно полезен для стабилизации гемоваскулярного гомеостаза.

Механизм антиагрегантного действия ингибиторов АПФ преимущественно обусловлен стимуляцией выработки оксида азота и простациклина, оказывающих наряду с вазодилатирующим антиагрегантное действие [8]. Уменьшение агрегации эритроцитов под влиянием эналаприла (табл. 4), вероятнее всего, связано с уменьшением влияния на эритроциты вазоактивных компонентов РААС [15].

Значительный интерес представляют данные о том, что длительная терапия ингибиторами АПФ привела к увеличению деформируемости мембран эритроцитов (см. табл. 4). Объяснить такой эффект, по всей вероятности, можно уменьшением влияния ангиотензина и катехоламинов на клеточные мембранны форменных элементов крови, поскольку известно, что одним из механизмов структурной перестройки клеточ-

Таблица 4

**Сдвиги значений реологических показателей у пожилых больных ИБС  
после курса лечения эналаприлом**

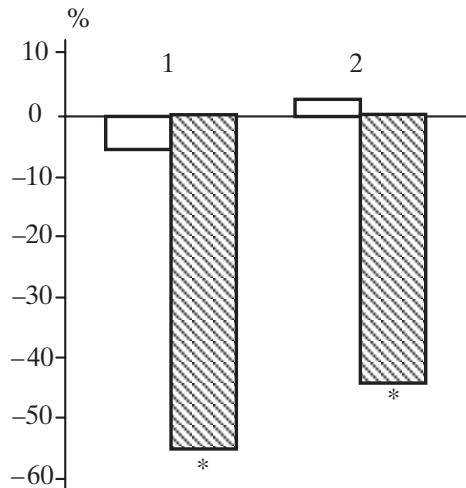
Показатель	Атенолол		Атенолол + эналаприл	
	до лечения	Δ после лечения	до лечения	Δ после лечения
<b>Вязкость цельной крови, мПа·с</b>				
Скорость сдвига:				
10 c <sup>-1</sup>	6,37 ± 0,02	0,01 ± 0,01	6,37 ± 0,02	0,04 ± 0,02 <sup>#</sup>
20 c <sup>-1</sup>	5,73 ± 0,04	0,08 ± 0,01 <sup>*</sup>	5,73 ± 0,04	0,65 ± 0,01 <sup>#</sup>
50 c <sup>-1</sup>	4,89 ± 0,04	0,03 ± 0,02	4,89 ± 0,04	0,36 ± 0,02 <sup>#</sup>
100 c <sup>-1</sup>	4,3 ± 0,02	0,08 ± 0,02 <sup>*</sup>	4,3 ± 0,02	0,22 ± 0,01 <sup>#</sup>
200 c <sup>-1</sup>	4,13 ± 0,03	0,06 ± 0,05	4,13 ± 0,03	0,25 ± 0,01 <sup>#</sup>
ИАЭ	1,32 ± 0,01	0,02 ± 0,01	1,32 ± 0,01	0,08 ± 0,01 <sup>#</sup>
ИДЭ	1,024 ± 0,01	0,005 ± 0,01	1,024 ± 0,01	0,026 ± 0,01 <sup>#</sup>
Вязкость плазмы, мПа·с	1,10 ± 0,01	0,03 ± 0,01	1,10 ± 0,01	0,02 ± 0,01
Фибриноген, г/л	3,2 ± 0,04	2,8 ± 0,01 <sup>*</sup>	3,2 ± 0,04	0,4 ± 0,02 <sup>#</sup>

ных мембран является повреждающее действие гуморальных вазоактивных веществ (катехоламинов, ангиотензина II, эндотелина-1 и др.) [4, 10].

Влияние эналаприла на состояние поверхностных мембран эритроцитов позволяет предположить аналогичные изменения в мембранах других клеточных систем, что также можно расценить как проявление кардио- и ангиопротекторного действия препарата. Однако при этом следует отметить, что, несмотря на достоверные изменения ИДЭ, его значения превышают возрастную норму, не говоря уже об аналогичном показателе у молодых людей; поэтому влияние ингибиторов АПФ мы не можем оценивать как достаточное для коррекции структурных изменений клеточных мембран компонентов системы гемоваскулярного гомеостаза у больных ИБС старше 60 лет.

Важным результатом терапии эналаприлом явилось уменьшение количества эпизодов ишемии, как связанных, так и не связанных с гемодинамическими предпосылками (рисунок). Указанный антиишемический эффект в значительной степени обусловлен влиянием эналаприла на гемоваскулярный гомеостаз, состояние которого, как было показано в проведенных нами ранее исследованиях, играет важную роль в развитии эпизодов ишемии обоих типов [1].

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что лечение ингибитором АПФ эналаприлом оказывает выраженное эндотелиопротекторное, антиагрегантное влияние, способствует улучшению реологических свойств крови, уменьшает количество эпизодов ишемии по данным суточного мониторирования ЭКГ. Учитывая, что снижение количества эпизодов ишемии является важным критерием эффективности терапии ИБС [5], полученные в настоящем исследовании результаты под-



Сдвиги (в % к периоду до лечения) частоты возникновения эпизодов ишемии, связанных (1) и не связанных (2) с гемодинамическими предпосылками, у пожилых больных ИБС после курса лечения эналаприлом (по данным суточного мониторирования ЭКГ): светлые столбики — атенолол, заштрихованные — атенолол+эналаприл;  
 \* —  $P < 0,05$  по сравнению с атенололом.

твёрдывают целесообразность использования ингибиторов АПФ для лечения больных старше 60 лет.

## Литература

1. Коркушко О. В., Лишневская В. Ю. Микрососудистая ишемия — современный взгляд на проблему // Укр. кардiol. журн. — 2004. — № 1. — С. 64–72.
2. Малая Л. Т., Корж А. Н., Балковая Л. Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. — Харьков: Торсинг, 2000. — 432 с.
3. Серик С. А. Липопротеинсодержащие иммунные комплексы при ишемической болезни сердца: взаимосвязь с показателями липидного обмена // Укр. кардiol. журн. — 2001. — № 5. — С. 36–40.
4. Antony I., Lerebours G., Nitenberg A. Angiotensin-converting enzyme inhibition restores flow-dependent and cold pressor test-induced dilations in coronary arteries of hypertensive patients // Circulation. — 1996. — **94**. — P. 3115–3122.
5. Arnim T. Prognostic significance of transient ischemic episodes: response to treatment shows improved prognosis // JASS. — 1996. — **28**, № 1. — P. 20–24.
6. Asmar R. G., Pannier B., Santoni J. P. et al. Reversion of cardiac hypertrophy and reduced arterial compliance after converting-enzyme inhibition in essential hypertension // Circulation. — 1988. — **78**. — P. 941–950.
7. Born G. V. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal // Nature. — 1962. — **194**. — P. 927–929.
8. Candido R. A., Jandeleit-Dahm K., Cao Z. et al. Prevention of accelerated atherosclerosis by angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic apolipoprotein E-deficient mice // Circulation. — 2002. — **106**. — P. 246–253.

9. Gomma A. H., Fox K. M. The EUROPA trial: design, baseline demography and status of the substudies // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 2001. – **15**. – P. 169–179.
10. Gomma A. H., Henderson J., Purcell H. et al. The clinical application of ACE inhibitors in coronary artery disease // *Br. J. Cardiol.* – 2002. – **9**. – P. 158–162.
11. Lakatta E. Cardiovascular aging without a clinical diagnosis // *Dialogues in cardiovascular medicine.* – 2001. – **6**, № 2. – P. 67–96.
12. Matsumoto K., Morishita R., Moriguchi A. et al. Inhibition of neointima by angiotensin-converting enzyme inhibitor in porcine coronary artery balloon-injury model // *Hypertension.* – 2001. – **37**. – P. 270–274.
13. Murray C., Lopez A. Global patterns of cause and death and burden of disease in 1990, with projections to 2020 // *Investing in health research and development, report of the ad hoc Committee on health research relating to future intervention options.* – Geneva: World Health Organization, 1996. –
14. Neal B., Chapman N., Patel A. Managing the global burden of cardiovascular disease // *Eur. Heart J.* – 2002. – **4**, Suppl. F. – P. 2–6.
15. Pitt B., O' Neill B., Feldman R. et al. The quinapril ischemic event trial (QUIET): Evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved left ventricular function // *Am. J. Cardiol.* – 2001. – **87**. – P. 1058–1063.
16. Werner G. S., Ferrari M., Richartz B. M. et al. Microvascular dysfunction in chronic total coronary occlusions // *Circulation.* – 2001. – № 104. – P. 1129–1134.
17. Yusuf S., Sleight P., Pogue J. et al. For the heart outcomes prevention evaluation study investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – № 342. – P. 145–153.

Поступила 09.06.2004

## INHIBITORS OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME IN TREATMENT OF GERIATRIC PATIENTS WITH IHD

V. Yu. Lishnevskaya

Institute of Gerontology AMS Ukraine, 04114 Kiev

Functional state of endothelium, thrombocytes, rheological properties of blood and effects of inhibitor of ACE enalapril on the occurrence of ischemic episodes was investigated in 52 IHD patients aged 60–79. Treatment with enalapril was shown to produce a marked endothelio-protecting, anti-aggregating effects, promote improvement of rheological properties of blood, and decrease the number of ischemic episodes based on data of 24-hour ECG monitoring. The data obtained confirmed expediency of using ACE inhibitors in treatment of IHD patients aged 60+.

# ТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ ПЛЕВРИТ У БОЛЬНЫХ РАЗНОГО ВОЗРАСТА: ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ И КЛИНИКО-АНАТОМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

**Н. С. Опанасенко, И. В. Лискина**

Институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского  
АМН Украины, 03110 Киев

Проанализированы истории болезни 357 больных туберкулезным плевритом (ТП) разного возраста (более чем одну треть составили лица старше 60 лет), лечившихся в Институте фтизиатрии и пульмонологии в 1986–2002 гг. Мужчины болели в 2,3 раза чаще женщин. Установлено, что в течение этого периода количество случаев ТП увеличилось в 3,5 раза, а возрастной пик заболеваемости и мужчин, и женщин приходился на 21–30 лет. В большинстве случаев (70,5 %) ТП в настоящее время регистрируется не как осложнение легочных форм туберкулеза, а как самостоятельная нозологическая форма заболевания. Основным методом диагностики ТП в настоящее время становится цитологическое исследование плеврального экссудата в сочетании с цитологическим и гистологическим исследованием плевральных биоптатов, полученных при торакоскопии (информативность 97,2 %) или трансторакальной закрытой биопсии плевры (информативность 91,1 %).

Существует более 80 этиологических факторов, приводящих к возникновению синдрома плеврального выпота (ПВ). Частота регистрации определенного типа ПВ зависит от географического расположения региона, доли пожилых людей в популяции, а также уровня дифференциально-диагностических и лечебных методов при выявлении данной патологии. Однако наиболее частыми причинами являются туберкулез, воспалительные процессы в легких, сердечная недостаточность и опухолевое поражение [1, 3, 5, 12].

С морфологических позиций, туберкулезный плеврит (ТП) — это специфическое воспалительное поражение плевральных листков, или туберкулез плевры. Традиционно ТП относят к гранулематозным плевритам [15]. Классическим объяснением сущности развития плевритов туберкулезной этиологии является возникновение в организме реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) на микобактерии туберкулеза (МБТ). Тем не менее, в настоящее время накопленный фактический материал привел к распространению мнения о роли двух основных факторов в патогенезе этих плевритов — ГЗТ и непосредственной инвазии инфекционного агента в листки плевры [11]. В зарубежной литературе термином “ТП” обозначают только процесс специфического воспалительного поражения плевральных листков [9].

Некоторые исследователи под термином “ТП” понимают не только собственно туберкулез плевры, но и так называемые реактивные плевриты, осложняющие течение легочных форм туберкулеза. В определенной степени это оправдано с позиций лечебной тактики. Тем не менее, согласно определению патологической анатомии, последние типы плевритов по существу представляют собою пример неспецифического воспалительного процесса в плевральных листках; поэтому применять относительно к ним термин “ТП” представляется некорректным, следовательно, данные случаи ПВ в наше исследование не были включены (мы относили их к неспецифическим воспалительным плевритам).

Данные разных авторов о частоте выявления основных типов ПВ приведены в табл. 1. Анализируя их, можно легко прийти к выводу о преобладании туберкулезных выпотов в развивающихся странах с низким уровнем жизни. В высокоразвитых странах Европы и Америки наиболее частыми причинами развития синдрома ПВ являются сердечная патология и новообразования.

В последнее десятилетие в Украине наблюдается неуклонный рост случаев синдрома ПВ [1, 3, 4]. С учетом факта официально объявленной эпидемии туберкулеза в Украине отмечается также отчетливая тенденция роста среди населения именно ТП [1].

Основной целью нашего исследования было выяснение возрастных клинико-анатомических особенностей ТП в период эпидемии туберкулеза в Украине.

**Материал, обследуемые и методы.** В качестве исходного материала были проанализированы статистические талоны 357 больных разного возраста, лечившихся в Институте фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского в 1996–2002 гг., у которых в заключительном диагнозе фигурировал ТП как основное заболевание или же как осложнение какой-либо формы туберкулеза органов дыхания. Затем были отобраны для изучения истории болезни этой группы больных с целью уточнения диагностических алгоритмов и комплекса методов их обследования.

Таблица 1

**Частота встречаемости основных причин возникновения синдрома плеврального выпота, %**

Страна, год, количество случаев	Туберкулезный плеврит	Неспецифический плеврит	Опухолевый плеврит	Кардиогенный плеврит	Диагноз не установлен
Испания, 1996, 642 [18]	25	26,7	22,9	17,9	7,5
ЮАР, 1996, 555 [7]	27	23	17	18	—
Кавказский регион, 1996, 672 [7]	27	22	20	31	—
Чехия, 1993, 171 [13]	4,6	18,7	44,6	11,3	—
Руанда, 1995, 378 [16]	> 80	—	—	—	—
Франция, 1963, 728 [8]	30	16	31	6	7
Франция, 1972, 300 [8]	18	13	39	2	—
Саудовская Аравия, 1994, 873 [6]	37	14	18	14	—
США (Южная. Каролина), 1997, 1013 [14]	—	34	3	35	5

Во всех проанализированных случаях диагноз “ТП” был установлен впервые в клиниках института. Он основывался на жалобах пациентов, данных клиникофизикального обследования, рентгенологической картине заболевания, результатах цитологического исследования плеврального экссудата, в незначительном числе случаев — на результатах микробиологических посевов из плевральной жидкости и в ряде случаев (приблизительно в одной трети) — с гистологическим подтверждением (по биопсиям ткани париетальной плевры, полученной во время торакоскопии с биопсией).

**Результаты.** Данные о частоте выявления ТП за указанный период времени приведены в табл. 2. Анализируя их, можно отметить, что на фоне нарастания общего числа больных с ПВ (за указанный период времени оно увеличилось в 2,2 раза) выявлена четкая тенденция к увеличению количества больных с ТП (с 1996 по 2002 гг. — в 3,5 раза). При этом колебания значений данных показателей от года к году были сходными (резкий подъем в 1998 г., некоторое снижение на протяжении 1999–2000 гг. и опять нарастание в 2001–2002 гг.). Однако удельный вес ТП претерпел другие изменения: резкое нарастание (более чем в 2 раза) с 1996 по 1998 гг. и потом постоянное снижение с 1999 по 2002 гг. (см. табл. 2). Данные табл. 2 свидетельствуют также, что, как правило, мужчины болеют в 2,3 раза чаще, чем женщины (исключение составили 1996 и 2000 гг., когда это соотношение составило 1,1 и 3,5 раза, соответственно).

Таблица 2

**Частота встречаемости ТП с учетом сопутствующего туберкулеза  
органов грудной полости за 1996–2002 гг.**

Год	Общее кол-во ПВ	ТП			МБТ (+) в экссудате
		муж.	жен.	всего	
1996	177	11 (6,2 %)	10 (5,7 %)	21 (11,9 %)	–
1997	172	14 (8,1 %)	5 (2,9 %)	19 (11,0 %)	–
1998	260	44 (16,9 %)	22 (8,5 %)	66 (25,4 %)	4 (6,0 %)
1999	230	40 (17,4 %)	16 (6,9 %)	56 (24,3 %)	1 (2,0 %)
2000	275	42 (15,3 %)	12 (4,3 %)	54 (19,6 %)	6 (11,0 %)
2001	362	49 (13,5 %)	22 (6,1 %)	71 (19,6 %)	1 (1,4 %)
2002	392	49 (12,5 %)	24 (6,1 %)	73 (18,6 %)	–

ТП могут встречаться при отсутствии радиологической картины наличия туберкулеза легких и быть лишь следствием первичного инфицирования 3–6 мес назад. Однако при более детальном обследовании *W. W. Stead* и соавт. [17] у 12 из 15 больных обнаружили в прилегающей к плевре легочной паренхиме казеозные туберкулезные фокусы.

ТП могут иметь острое, подострое и хроническое течение, что в значительной степени определяет их клиническую симптоматику. В целом для ТП характерна неяркая симптоматичность, часто не коррелирующая с объективной степенью выраженности специфического воспаления. Эта особенность объясняет весьма значительную вариабельность длительности периода от начала заболевания до установления правильного диагноза — от нескольких дней до нескольких месяцев, о чем сообщают и другие исследователи [9]. Среди наиболее характерных клинических симптомов ТП можно отметить появление общего недомогания, дискомфорта, слабости, субфебрильной температуры тела, кашля, одышки, болей в грудной клетке в области скопления экссудата [11]. При остром характере ТП, особенно у молодых людей, клиническая картина может быть очень похожа на таковую при острой пневмонии с ярко выраженным признаками интоксикации [9, 11]; более редкие проявления — потеря массы тела, обильное ночное потоотделение. Подострое и хроническое течение процесса со слабо выраженной клинической картиной, как правило, характерно для пожилых больных или при длительном анамнезе заболевания.

Нами установлено, что за период эпидемии туберкулеза в Украине в подавляющем большинстве случаев (в среднем в 70,5 %) ТП регистрировался не как осложнение легочных форм туберкулеза, а как самостоятельная нозологическая форма заболевания, то есть без сопутствующего специфического поражения иных органов или структур грудной полости. Такую же тенденцию отмечают и другие специалисты [1], правда, не уточняя относительной частоты выявления таких случаев.

За данный период времени зарегистрированы сочетания ТП с поражением ткани легкого: 4 (3,8 %) случая — в 1996 г., 6 (5,7 %) — в

1997 г., 19 (18,2 %) — в 1998 г., 18 (17,3 %) — в 1999 г., 25 (24 %) — в 2000 г., 17 (16,3 %) — в 2001 г., 15 (14,4 %) — в 2002 г. Таким образом, количество случаев этой сочетанной патологии неуклонно возрастало с 1996 до 2000 гг. с последующей тенденцией к снижению.

При изучении отдельных видов туберкулеза легких в сочетании с ТП было установлено, что с 1996 по 2002 гг. инфильтративный туберкулез легких сопровождался развитием ТП в 1, 2, 11, 3, 6, 5, и 4 случаях, соответственно (резкое нарастание с 1996 по 1998 гг. с последующим медленным снижением). Данная картина соответствует динамике относительно-го нарастания общего количества ТП за указанный период времени.

Диссеминированный туберкулез легких в сочетании с ТП зарегистрирован в 2, 3, 3, 8, 7, 3, 5 случаях, соответственно. Очаговый туберкулез легких как основное заболевание отмечен только с 1998 по 2002 гг. — в 3, 3, 8, 6 и 5 случаях, соответственно. Фиброзно-кавернозный туберкулез легких в сочетании со специфическим плевритом за все годы исследования выявлен только в 6 случаях. Другие формы туберкулеза грудных органов в 1996 г. были отмечены только в одном случае, а с 1998 по 2002 гг. — в 1, 3, 3, 2 и 1 случаях, соответственно. Таким образом, сочетание туберкулеза легких и ТП было зафиксировано в 104 случаях, что со-ставило 29,4 %.

При наличии ТП как отдельной патологии крайне редко обнаруживается рост МБТ в посевах плевральной жидкости, что подтверждается как последними публикациями [11], так и нашими материалами (только в 12 случаях ТП за весь 7-летний период наблюдений). Следовательно, основным методом диагностики ТП в настоящее время (учитывая эконо-мические сложности, дорогоизну современных иммуногистохимических и генетических методов диагностики, а также недостаточную их информа-тивность) становится цитологическое исследование плеврального экссу-дата в сочетании с цитологическим и гистологическим исследованием пле-вральных биоптатов, полученных при торакоскопии или трансторакаль-ной закрытой биопсии плевры.

Наибольшей информативностью обладает торакоскопия с биопсией плевральных листков (97,2 %). В 90–95 % случаев исследований в гисто-логических препаратах имеются все основные морфологические призна-ки туберкулезного воспалительного процесса: поля казеозного некроза, выраженная лимфоидноклеточная и эпителиоидно-клеточная инфильт-рация плеврального листка, гигантские клетки Пирогова — Лангханса; более чем в половине случаев определяются типичные туберкулезные гранулемы. Применение данного метода диагностики особенно важно при отсутствии “легочного компонента”, когда у пациента определяется лишь наличие ПВ. В то же время, данный метод имеет наибольшее количество противопоказаний (небольшие размеры остаточной плевральной полости, обширный спаечный процесс, тяжелое состояние пациента, в значитель-ном проценте случаев необходимость проводить общее обезболивание).

Плевральная пункция — наиболее простая в техническом исполнении и безопасная манипуляция, которая может быть выполнена практически всем пациентам, однако ее информативность значительно уступает торакоскопии. Следует учитывать, что в большинстве случаев диагноз выставляется по косвенным признакам специфического процесса (уровень лимфоцитов экссудата — более 30–40 в поле зрения). Данная методика в значительной степени оправдывает себя при наличии характерной рентгенологической картины поражения легкого туберкулезом и обнаружении МБТ в мокроте. Кроме того, установление диагноза специфического плеврита во многом зависит от квалификации врача-цитолога. Учитывая все эти факторы, уровень данного исследования реально не превышает 60–65 %.

Закрытая трансторакальная биопсия париетальной плевры иглами Коупа или Абрамса применялась нами в случае невозможности торакоскопии и неинформативности плевральной пункции. Информативность методики составила 91,1 % (в большинстве случаев были получены абсолютные и косвенные признаки туберкулезной инвазии). К значительным недостаткам данной манипуляции следует отнести то, что она выполняется вслепую и не всегда возможно получение пригодного для исследования материала. Однако ее можно выполнять практически всем больным, что делает ее очень перспективной в плане использования.

Сочетанное цитологическое исследование экссудата, полученного при пункции, и плевральных биоптатов, полученных при трансторакальной закрытой биопсии плевры, позволяет повысить уровень диагностики до 95 % и по диагностической значимости приблизиться к уровню торакоскопии. Применение открытой биопсии плевры должно быть строго аргументировано. Оно возможно лишь при неинформативности других методов диагностики или невозможности их применения.

Длительное время считалось, что ТП болеют, как правило, лица молодого возраста с максимальной частотой регистрации в 28–40 лет, в то время как туберкулез, поражающий легкие, имеет возрастной пик около 54 лет. За последние 20 лет в возрастной структуре ТП увеличилось количество больных старших возрастных групп: в настоящее время более чем одну треть пациентов составляют лица старше 60 лет [2, 9].

Возрастно-половая структура больных плевритами туберкулезной этиологии (за 1996–2002 гг) приведена в табл. 3. Возрастной пик обследованных нами больных ТП за эти 7 лет приходится на 21–30 лет. Повышение среднего возраста в общей группе демонстрирует относительную тенденцию к “постарению” этой категории больных. Однако количество пациентов старше 61 года снизилось с 26,3 % случаев в 1997 г. до 4,5 % случаев в 1998 г. При этом на протяжении последних трех лет отмечается относительная стабилизация уровня заболеваемости пожилых больных (колебания составили от 5,5 % до 8,2 % случаев). Таким образом, повышение среднего возраста лиц с ТП происходит за счет увеличения количества больных мужчин в возрасте от 40 до 50 лет, а не за счет пожилых пациентов.

Таблица 3

**Возрастно-половая структура больных  
с плевритами туберкулезной этиологии (1996–2002 гг.)**

Возраст, лет	Мужчины	Женщины	Всего
0–14	18 (7,3 %)	4 (3,6 %)	22 (6,1 %)
15–20	26 (10,6 %)	19 (17,0 %)	51 (14,2 %)
21–30	60 (24,5 %)	38 (33,9 %)	98 (27,4 %)
31–40	54 (22,0 %)	18 (16,1 %)	72 (21,0 %)
41–50	47 (19,2 %)	11 (9,8 %)	58 (16,2 %)
51–60	23 (9,4 %)	6 (5,4 %)	29 (8,1 %)
61 и старше	17 (6,9 %)	16 (14,3 %)	33 (9,2 %)
Всего	245	112	357

**Обсуждение.** Следует отметить, что в связи с ростом численности случаев ВИЧ-инфекции в последние два десятилетия также отмечается рост заболеваемости ТП, так как туберкулез выступает одним из “постоянных спутников” синдрома приобретенного иммунодефицита. По данным ВОЗ [12], в 2000 г. доля ВИЧ-ассоциированного туберкулеза составляла 13,8 % и регистрируется отчетливая тенденция к росту случаев заболеваемости туберкулезом среди ВИЧ-инфицированных лиц (предполагается повышение на 5 % в последующий 5-летний период). Так, в странах с высоким уровнем распространенности ВИЧ-инфекции и низким уровнем жизни (Танзания, Бурунди, Руанда и т. д.), по прогнозам ВОЗ, в первую декаду нового тысячелетия ожидается возрастание уровня заболеваемости ТП до 18,2–62,0 на 100 тыс. населения, в то время как в развитых странах Европы — 0,42–0,77.

Данные литературы свидетельствуют, что частота выявления плевритов существенно коррелирует со встречаемостью всех случаев туберкулеза [10], особенно в развивающихся странах. Имеются данные эпидемиологического анализа ТП по их удельному весу в общей встречаемости синдрома ПВ, которые свидетельствуют, что в странах Западной Европы доля вес ТП достаточно низка — на уровне 3–5 % всех случаев ПВ [9, 10]. В слаборазвитых странах удельный вес туберкулезных плевритов составляет 30–85 %, что свидетельствует о значительных различиях в их эпидемиологии в разных странах [9]. В нашем исследовании значение этого показателя за весь анализируемый период времени составило в среднем 19,2 %, что показывает “промежуточное” положение Украины по частоте встречаемости ПВ туберкулезной этиологии между странами Западной Европы и слаборазвитыми странами.

Наши расчеты подтвердили значительное преобладание мужчин среди больных с диагнозом “ТП” (в среднем в 2,3 раза больше по сравнению с женщинами), что вполне согласуется с результатами других подобных

исследований [4, 10]. Кроме того, наблюдается тенденция “постарения” данной категории больных за счет лиц мужского пола.

Остается открытым вопрос общего характера — выбор наиболее оптимального для лечебных мероприятий медицинского подразделения для лечения больных с ТП. При выявлении синдрома ПВ пациента направляют для дообследования и соответствующего лечения в специализированные пульмонологические центры или же в противотуберкулезный диспансер по месту жительства при наличии серьезных подозрений в туберкулезной этиологии этого ПВ. Дальнейшая процедура медицинского ведения больных с ПВ предполагает их нахождение в стационаре, причем в настоящее время они обычно находятся как в терапевтических, так и в хирургических отделениях. Учитывая характер протекания ТП в период эпидемии (70,5 % случаев без сопутствующего поражения легочной ткани), современные рекомендации по выбору диагностических алгоритмов для определения этиологии ПВ и их дальнейшего ведения [1, 2], низкую диагностическую ценность неинструментальных консервативных методов, целесообразно лечение больных с синдромом ПВ туберкулезной этиологии именно в хирургических отделениях, в которых применение современных инвазивных методик (пункции, биопсии, торакоскопии) позволяет устанавливать диагноз ТП на основании абсолютных критериев в очень короткий промежуток времени с крайне низким процентом диагностической ошибки. Кроме того, применение хирургических методик позволяет достичь и лучшего результата лечения, и более высокого фармако-экономического эффекта. Это мнение активно поддерживается ведущими российскими и отечественными плеврологами-клиницистами.

Таким образом, проведенное нами исследование наглядно демонстрирует наличие “популяционных особенностей” в эпидемиологическом и клинико-морфологическом проявлении ТП. В связи с этим возникает необходимость дальнейшего изучения распространенности и встречаемости этой патологии в репрезентативных выборках населения Украины для уточнения сложившейся ситуации с ТП.

## Литература

1. Асаулюк І. К., Веселовський Л. В., Загородній Ю. С. та ін. Диференціальна діагностика, лікарські помилки, алгоритми та сучасні технології обстеження хворих з плевральним випотом невідомої етіології // Укр. пульмонол. журн. – 2002. – № 2. – С. 28–32.
2. Ибрагимов Н. М. Дифференциальная диагностика экссудативных плевритов, сочетанных с туберкулезом легких: Автореф. дис. ... к.м.н. Баку, 1994. – 30 с.
3. Лискина И. В., Опанасенко Н. С. Плевриты: Этиопатогенез, клиника, диагностика и лечение // Журнал практического лікаря. – 2002. – № 4. – С. 13–20.
4. М'ясников В. Г., Калабуха О. А. Особливості перебігу ексудативних плевритів у різних вікових групах хворих з урахуванням етіології процесу // Укр. пульмонол. журн. – 2001. – № 1. – С. 31–32.
5. Овчинников А. А. Гнойный плеврит // Рус. мед. журн. – 1999. – 7, № 17. – С. 8–15.

6. *Al-Qorian A., Larbi E. B., al-Muhanda F.* Pattern of pleural effusion in easern province of Saudi Arabia: a prospective study // East Afr. Med. J. – 1994. – **71**, № 2. – P. 246–249.
7. *Burges L. J., Marits F. J., Taljaard J. J.* Epidemiology of pleural effusion (letter) // S. Afr. Med. J. – 1996. – **86**, № 2. – P. 186.
8. *Chretien J., Hirsch A.* Diseases of pleura. – Chicago: Yearbook Med. Publ., 1983. – 367 p.
9. *Frank W.* Chapter 14 Tuberculous pleural effusions // Eur. Respir. Mon. – 2002. – **22**. – P. 219–233.
10. *Liam Ch-K., Lim K-H., Wong C-M.* Causes of pleural exudates in a region with a high incidence of tuberculosis // Respirology. – 2000. – **5**, № 1. – P. 33–38.
11. *Loeddenkemper R.* Pleural tuberculosis and empyema // Pleural Diseases: ERS School Postgraduate Course. – Sheffield: ERS Ltd., 2003. – P. 69–88.
12. *Marel M.* Chapter 9 Epidemiology of pleural effusion // Eur. Respir. Mon. – 2002. – **22**. – P. 146–156.
13. *Marel M., Zrustova M., Stasny B., Light R. W.* The incidence of pleural effusion in a well-defined region // Chest. – 1993. – **104**. – P. 1486–1489.
14. *Mattison L. E., Coppage L., Alderman D. F.* Pleural effusion in the medical ICU: prevalence, causes, and clinical implication // Chest. – 1997. – **111**. – P. 1018–1023.
15. *Muller K.-M.* Chapter 1 Principles of anatomy and pathology of the pleura // Eur. Respir. Mon. – 2002. – **22**. – P. 1–27.
16. *Prakash U. B.* Respiratory diseases in Rwanda // Chest. – 1995. – **108**. – P. 5–7.
17. *Stead W. W., Eichenholz A., Strauss H. K.* Operative and pathologic findings in twenty-four patients with syndrome of idiopathic pleurisy with effusion, presumably tuberculous // Am. Rev. Respir. Dis. – 1955. – **71**, № 2. – P. 473–502.
18. *Valdes L., Alvarez D., Valle J. M. et al.* The etiology of pleural effusions in an area with high incidence of tuberculosis // Chest. – 1996. – **109**. – P. 158–162.

Поступила 13.01.2004

## TB PLEURITIS IN PATIENTS OF DIFFERENT AGE: EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICO-ANATOMIC INVESTIGATION

N. S. Opanasenko, I. V. Liskina

F. G. Yanovsky Institute of Phthisiatry and Pulmonology AMS Ukraine,  
03110 Kiev

Analyzed were case histories of 357 patients of different age (over 1/3 were 60+) with TB pleuritis (TBP), who underwent treatment at the institute within a period of 1986–2002. Men suffered from this pathology 2,3 times more frequently than women. During above period the number of TBP cases was found to increase 3,5-fold and the age-related peak of morbidity among both men and women was within 21–30 years of age. Currently most frequently (70,5 %) TBP is registered as independent nosological form of diseases, rather than complication of lung TB. At present the main method for TBP diagnosis is a cytological test of pleural exudates in combination with cytological and histological tests of pleural biopsies, obtained at thoracoscopy (self-descriptiveness 97,2 %) or trans-thoracic closed biopsy of pleura (self-descriptiveness 91,1 %).

УДК 616.379-008.64-06:616.12

# СТАН МІОКАРДА ТА КОРОНАРНИХ СУДИН У ЛІТНІХ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ (за даними клініко-морфологічних досліджень)

**В. С. Вернигородський**

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова,  
21000 Вінниця

Досліжено функціональний стан міокарда за допомогою ехокардіографії у 109 хворих на ЦД 2 типу (66 чоловіків та 43 жінки) у віці  $(51,8 \pm 0,7)$  років. Відзначено зниження скротливої здатності міокарда за рахунок потовщення та гіпокінезу задньої стінки лівого шлуночка. У 61,5 % хворих у порівнянні з контрольною групою збільшувалися кінцево-діастолічний та кінцево-систолічний розміри лівого шлуночка; відповідно, збільшувалися кінцево-діастолічний та кінцево-систолічний об’єми та зменшувалася фракція викиду. У всіх обстежених хворих відзначено порушення діастолічної функції лівого шлуночка. Патоморфологічні дослідження 57 померлих хворих на ЦД 2 типу виявили порушення мікроциркуляторного русла, генералізований гіаліноз артеріол, множинні атеросклеротичні ураження дистальних і проксимальних відділів коронарних судин.

Цукровому діабету (ЦД) властиві ураження всіх ділянок системи кровообігу, які проявляються специфічними дегенеративними змінами артеріол і капілярів та неспецифічними — судин середнього та великого калібріу: склероз Менкеберга, дифузний артеріофіброз, атеросклероз [2, 3, 8–11]. Найчастіша локалізація атеросклерозу судин при ЦД (діабетична макроангіопатія) — серце, головний мозок, нижні кінцівки. Численними дослідженнями виявлено, що в загальній структурі смертності хворих, що страждають ЦД, 75 % становить смертність від серцево-судинних

захворювань (особливо це стосується ЦД 2 типу). Так, ризик розвитку інфаркту міокарда у хворих на ЦД 2 типу підвищений у 2–3 рази в порівнянні з особами того ж віку без порушень вуглеводного обміну; при цьому перебіг захворювання у них характеризується гіршими наслідками, а значення показників інвалідизації та смертності — більш високі [3, 5–7].

Таким чином, можна говорити, що на даний час існує глобальна епідемія ЦД 2 типу, а в майбутньому вона буде тісно пов'язана з епідемією ішемічної хвороби серця [4]. Необхідно підкреслити, що проблема взаємозв'язку ЦД і атеросклерозу протягом багатьох років інтенсивно досліджується, проте характер порушень структури і функцій судин при діабетичних макроангіопатіях на сьогодні недостатньо з'ясований [1]. Практично відсутні роботи, які давали б комплексну клініко-морфологічну характеристику серцево-судинної системи при ЦД 2 типу. Тому метою нашої роботи було дослідження стану міокарда та коронарних судин у хворих на ЦД 2 типу за даними клініко-морфологічних досліджень.

**Обстежувані та методи.** У 109 хворих на ЦД 2 типу (66 чоловіків та 43 жінки) віком ( $51,8 \pm 0,7$ ) років оцінювали функціональний стан міокарда; середня тривалість захворювання — ( $10,6 \pm 2,4$ ) років. Контрольну групу складали 28 практично здорових осіб того ж віку.

Всім хворим проводили ехокардіографію та допплер-ехокардіографію за стандартною методикою з використанням апаратів *SIM 7000* (Італія) та *SONOACE 6000 C* фірми *Medison*.

Стан систолічної функції серця оцінювали за такими показниками: кінцево-діастолічний (КДР) та кінцево-системічний (КСР) розміри лівого шлуночка (ЛШ), товщина задньої стінки ЛШ (ТЗСЛШ), діастолічний діаметр ЛШ (ДДЛШ), товщина міжшлуночкової перетинки (ТМШП) в діастолу. Обчислювали індекс кінцево-діастолічного (ІКДО) та кінцево-системічного (ІКСО) об'єму, масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) за формулою *L. Teihholz*, індекс маси міокарда (ІММ) та відносну товщину стінок ЛШ. Визначали ударний (УО) і хвилинний (ХО) об'єми, фракцію викиду (ФВ), швидкість циркулярного скорочення волокон міокарду ( $V_{c1}$ ), передньо-задній розмір лівого передсердя як додатковий показник стану діастоли. Для характеристики діастолічного наповнення ЛШ в режимі імпульсно-хвильової допплер-ехокардіографії аналізували криву трансмітальноного потоку та визначали наступні параметри: максимальну швидкість кровотоку в період раннього наповнення ( $E$ ), максимальну швидкість передсердної систоли ( $A$ ), співвідношення  $E/A$ , час ізоволюмічного розслаблення (*IVRT*), сповільнення раннього діастолічного наповнення ЛШ ( $T_{dec}$ ), акселерації ( $T_{acc}$ ), прискорення раннього кровотоку ( $T_{af}$ ), а також тривалість серцевого циклу ( $R-R$ ) і константу активного розслаблення ( $T_a$ ).

Морфологічні дослідження міокарда та коронарних судин проводили у 57 померлих хворих на ЦД віком від 20 до 70 років та тривалістю захво-

рівняння від 1 до 20 років. Смерть хворих наступила від інфаркту міокарда (21), гострого порушення мозкового кровообігу (15), діабетичної нефропатії (8), гангрени нижніх кінцівок (6), діабетичної кетоацидотичної коми (6), раптової смерті з приводу автономної вегетативної кардіоміопатії (1). Контрольну групу склали 17 померлих аналогічного віку без порушення вуглеводного обміну.

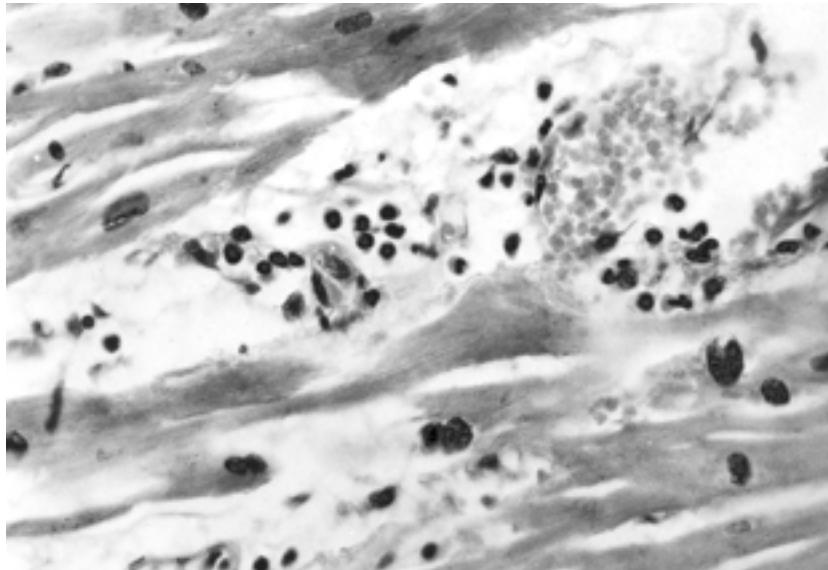
Для гістологічного та гістохімічного дослідження вирізали шматочки з лівого та правого шлуночків, міжпередсердної перегородки, а також епікарда з коронарними артеріями. Крім того, реєстрували випадки субтотального звуження просвіту понад 75 %.

Шматочки міокарда фіксували у 5 % розчині нейтрального формаліну протягом 24–48 год, зневоднювали у спиртах зростаючої міцності та заливали в парафін. З парафінових блоків були зроблені серйні зрізи завтовшки 5–8 мкм, які забарвлювали гематоксилін-еозином, за ван Гізоном, толуїдиновим синім. окремі гістологічні препарати фарбували суданом III, IV, орсеіном та імпрегнували азотнокислим сріблом за Футом та Гоморі, резорцин-фуксином — за Вейгертом.

**Результати.** При проведенні допплер-ехокардіографії у хворих на ЦД 2 типу у порівнянні з контрольною групою відзначено зниження скоротливової здатності міокарда за рахунок потовщення та гіпокінезу задньої стінки ЛШ, а також збільшення КДР —  $(54,7 \pm 1,18)$  мм (в контролі —  $49,8 \pm 0,7$ ). У 61,5 % хворих значення цього показника перевищували норму, а у 26,1 % хворих спостерігалась дилатація порожнини ЛШ (більше 58 мм); відзначено збільшення КСР ЛШ —  $(39,7 \pm 0,8)$  мм (в контролі —  $35,3 \pm 0,7$ ). Відповідно, збільшувались КДО —  $(158,9 \pm 3,4)$  мл (в контролі —  $104,8 \pm 6,2$  мл) та КСО —  $(73,2 \pm 2,2)$  мл (в контролі —  $32,6 \pm 2,4$ ;  $P < 0,05$ ).

У хворих на ЦД відзначено зниження ФВ —  $(50,4 \pm 2,1)$  % проти  $(63,2 \pm 2,2)$  % в контролі; нижче 45 % ФВ була у 35,4 % обстежених. У більшості хворих (75,4 %) спостерігалось збільшення порожнини лівого передсердя; лише у 24,0 % воно мало нормальні розміри, а середні значення становили  $(43,0 \pm 0,5)$  мм.

Істотно змінювалась товщина стінок ЛШ: потовщення ЗСЛШ спостерігали у 61,5 % хворих, міжшлуночкової перетинки — у 76,9 %; відповідно, у 38,5 % та у 23,1 % випадках товщина стінок не перевищувала 11 мм. Середні величини ТЗСЛШ дорівнювали  $(11,9 \pm 0,3)$  мм, ТМШП —  $(12,8 \pm 0,2)$  мм. Аналіз особливостей руху стінок ЛШ виявив у 65,0 % хворих гіпокінезію ЗСЛШ, що може свідчити про ураження в басейні правої коронарної артерії. У 43,0 % випадків виявлено зниження систолічної екскурсії МШП, що вказує на патологію в басейні лівої коронарної артерії. Відзначено також значне збільшення ММЛШ —  $(215,9 \pm 8,5)$  г (в контролі —  $118,2 \pm 4,4$ ,  $P < 0,001$ ). Аналіз трансмітralного потоку за даними еходопплерографії показав, що у всіх обстежених хворих порушувалася діа-



Дисциркуляторні зміни з агрегацією та діапедезом форменних елементів у коронарних судинах: набряк строми та вогнищеве набухання м'язових волокон (гематоксилін-еозин,  $\times 400$ ).

столічна функція ЛШ, тобто зменшувалася максимальна швидкість кровотоку в період раннього наповнення та збільшувалася швидкість передсердної систоли; їх співвідношення було  $< 1$  (в контролі —  $1,13 \pm 0,04$ ,  $P < 0,05$ ).

Таким чином, визначення порушення ДДЛШ дає змогу на ранніх стадіях діагностувати латентну серцеву недостатність у хворих на ЦД 2 типу.

Який же патоморфологічний механізм розвитку виявлених нами порушень скоротливої функції міокарду у хворих на ЦД? При патогістологічному дослідженні у померлих хворих на ЦД спостерігали різноманітні патоморфологічні зміни, які характеризувалися наступним: у паренхімі поряд з дистрофічними процесами у вигляді зернистої та дрібнокрапельної жирової дистрофії кардіоміоцитів знаходили вакуолізацію перинуклеарної зони цитоплазми, дрібнозернистий та дрібноглибчастий розпад м'язових волокон з утворенням фуксінофільному детриту (рисунок). Стінки венули, артеріол, капілярів були потовщені та гомогенізовані. В їх просвіті виявлялися еритроцитарні агрегати. Периваскулярна сполучна тканина інтерстицію набрякла, оточуючі м'язові волокна втрачали посмугованість. У 62 % випадків спостерігалося виражене дифузне розростиання різного ступеня зрілості сполучної тканини (добре помітне при забарвленні за ван Гізоном) з вогнищами ожиріння та гіпертрофії кардіоміоцитів. У коронарних артеріях при гістологічному дослідженні були виявлені різноманітні види атеросклеротичних змін у вигляді гіалінізованих,

фіброзних, фіброзно-ліпідних та атероматозних бляшок. Серед останніх переважали гіалінізовані та фіброзно-ліпідні бляшки, які розповсюджувалися по довжині судини.

Для гіалінізованих бляшок було характерним різке набухання та потовщення інтими. Як правило, такі бляшки спостерігалися в артеріях з вираженим стенозом. інколи товщина щільного сполучнотканинного шару, який розташовувався під ендотелієм, перевищувала товщину медії в 2 рази.

**Обговорення.** Виявлені нами порушення скоротливої функції міокарда у літніх хворих на ЦД підтверджуються патогістологічними змінами, про що свідчить прогресуючий розвиток дезінтеграції внутрішньоклітинних метаболічних процесів, які пов'язані зі зниженням енергозабезпечуючих ферментних систем клітини. Порушення паренхіматозно-стромальних взаємовідносин є віддзеркаленням механізмів зворотного зв'язку, що слід розглядати як один із важливих патогенетичних ланцюгів серцевої недостатності (особливо в осіб молодого віку, які хворіють на ЦД). Цей зв'язок підтверджується розладами мікроциркуляторного русла, інтерстиціальним набряком, генералізованим гіалінозом артеріол, різноманітними атеросклеротичними процесами коронарних судин з перевагою гіалінізованих та фіброзноліпідних бляшок з множинним ураженням як дистальних, так і проксимальних відділів коронарних артерій. Отримані нами дані дозволяють висловити припущення про комбінований механізм ураження міокарда (особливо в осіб молодого віку) — судинний та метаболічний — і потребують подальшого поглиблленого вивчення даної проблеми.

## Література

1. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Креминская В. М. Патогенез и механизмы развития ангиопатии при сахарном диабете // Кардиология. – 2000. – № 10. – С. 74–78.
2. Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет: Руководство для врачей. – М.: Универсум паблишинг, 2003. – 455 с.
3. Єфімов А. С., Сергієнко О. О. Діабетичні макроангіопатії. – К.: Ін-т ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України, 1994. – 125 с.
4. Маньковский Б. Н., Соколова Л. К. Ишемическая болезнь сердца при сахарном диабете // Укр. мед. часопис. – 1999. – 9, № 1. – С. 5–15.
5. Тронько Н. Д. Государственная комплексная программа “Сахарный диабет” // Doctor. – 2003. – № 5. – С. 9–10.
6. Abdella N. A. Controversies in management of diabetes in patients with coronary heart disease // Med. Princ. Pract. – 2002. – 11, Suppl. 2. – P. 69–74.
7. Bacci S., Villella M., Villella A. et al. Screening for silent myocardial ischaemia in type 2 diabetic patients with additional atherogenic risk factors: applicability and accuracy of the exercise stress test // Eur. J. Endocrinol. – 2002. – 147, № 5. – P. 649–654.

8. Leutenegger M., Bertin E. Diabetes mellitus and atherosclerosis. Physiopathology of diabetic macroangiopathy // Med. Intern. – 1995. – **16**, № 1. – P. 31–42.
9. Liao D., Carnethon M., Evans G. W. et al. Lower heart rate variability is associated with the development of coronary heart disease in individuals with diabetes: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study // Diabetes. – 2002. – **51**, № 12. – P. 3524–3531.
10. Pajunen P., Neiminen M., Taskinen M. Angiographic characteristics of coronary artery disease in patients with type II diabetes // Diabetologa. – 1997. – **40**, № 1. – P. 458–459.
11. Wolfe M. L., Iqbal N., Gefter W. et al. Coronary artery calcification at electron beam computed tomography is increased in asymptomatic type 2 diabetics independent of traditional risk factors // J. Cardiovasc. Risk. – 2002. – **9**, № 6. – P. 369–376.

Надійшла 27.01.2004

## STATUS OF MYOCARDIUM AND CORONARY VESSELS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

V. S. Vernygorodsky

M. I. Pyrogov Vinnytsia National Medical University, 21000 Vinnytsia

Echocardiography used to investigate the state of myocardium in 109 patients with type 2 diabetes mellitus (DM) (66 men and 43 women) aged  $51,8 \pm 0,7$  years revealed a decrease of myocardial contractility at the expense of thickening and hypokinesia of the posterior wall of left ventricle (LV). In 61,5 % of patients vs. control group demonstrated increase of end-diastolic and end-systolic dimensions of LV with related increase of end-diastolic and end-systolic volumes, while cardiac output fraction decreased. Patho-morphological investigations of 57 dead patients with type 2 DM revealed disturbances in microcirculatory bed, generalized hyalinosis of arterioles, multiple atherosclerotic lesions of distal and proximal parts of coronary vessels.

# СОЦИАЛЬНАЯ ГЕРОНТОЛОГИЯ И ГЕРОГИГИЕНА

---

„Пробл. старения и долголетия”, 2004, 13, № 2. – С. 193–201

УДК 316.346.32–053.9

## ТРЕТИЙ ВОЗРАСТ В СФЕРЕ ТРУДОВЫХ ОТНОШЕНИЙ

**Т. В. Смирнова, Н. Н. Величко\***

Саратовская государственная академия права, 410041 Саратов, Россия

\*Институт геронтологии АМН Украины, 04114 Киев

Проанализированы данные социологического исследования, проведенного в Саратове (Россия), с целью выявления взглядов современных руководителей предприятий на проблему трудовой занятости в старшем возрасте, а также выяснения причин готовности или неготовности предоставить для них рабочие места в своих организациях. Установлено, что большинство руководителей негативно относятся к использованию труда лиц предпенсионного и пенсионного возраста. Защита прав пожилых людей, разработка профессиональных маршрутов, способствующих раскрытию ресурсов старшего возраста, являются важными и злободневными проблемами современного общества. В условиях стремительного постарения российских граждан интеграция пожилых в социум является единственно возможным путем их решения.

Ситуация на рынке труда для пожилых людей, желающих продолжить свою трудовую деятельность, выглядит сегодня удручающе. Дискриминация по отношению к лицам старшего (третьего) возраста в сфере профессиональной деятельности, трудовых коллективах в настоящее время встречается практически повсеместно, на предприятиях любой формы собственности. Демографические, экономические и политические изме-

нения, произошедшие за последние годы в России, способствовали трансформации привычных устоев общества и привели к хаосу системы ценностей. Насаждение новых, не свойственных российскому менталитету ценностных ориентиров, внедрение культа материального достатка, повышение престижности молодости в обществе обусловили обострение конфликта между поколениями [10]. В результате в профессиональном пространстве возрастные группы имеют различный престиж и ценность для работодателей. При этом наименее защищенной, дискриминируемой группой на современном рынке труда стали пожилые люди [13]. Одним из основных факторов, определяющих положение представителей старшего возраста на рынке труда, по нашему мнению, является отношение к ним современных руководителей [7].

Об этом свидетельствуют и результаты нашего исследования (2002–2003 гг.). В качестве респондентов в нем приняли участие 30 руководителей предприятий различных форм собственности Саратова (Россия). Возраст респондентов (21 мужчина и 9 женщин) варьировал в пределах от 25 до 54 лет.

Цель исследования — выявление взглядов современных руководителей на проблему трудовой занятости в пожилом возрасте, а также выяснение причин готовности или неготовности предоставить для них рабочие места в своих организациях.

Результаты интервью зафиксировали четыре типа позиций опрошенных руководителей по этому вопросу:

- 1) стратегия полного исключения (увольнять и не принимать на работу пожилых людей — 7 респондентов, или 23,3 %);
- 2) стратегия неполного исключения (принимать на работу пожилых людей в виде исключения — 10 респондентов, или 33,3 %);
- 3) стратегия вынужденного включения (принимать на работу пожилых людей в силу ряда обстоятельств — 12 респондентов, или 40 %);
- 4) стратегия включения (безусловно принимать на работу пожилых людей — 1 респондент, или 3,3 %).

В ходе интервью мы неожиданно столкнулись с тем, что подавляющее большинство руководителей, говоря о “пожилых сотрудниках”, как правило, имели в виду людей старше 45 лет. На наш взгляд, это показывает истинные масштабы дискриминации, распространяющейся сегодня и на людей среднего возраста, которых многие руководители необоснованно причисляют к пожилым [4].

Следует отметить, что все респонденты назвали возраст сотрудника важным критерием при решении кадровых вопросов. Следовательно, даже опираясь только на этот факт, напрашивается вывод о том, что есть возраст, более или менее подходящий для работы, то есть “хороший” и “плохой”, причем для всех должностей и во всех профессиональных сферах. Сам факт, что ни один из руководителей не заявил, что возраст

сотрудника не является для него важным критерием, свидетельствует о дискриминационной кадровой политике большинства предприятий по отношению к представителям старших возрастных групп [12].

Для более детального рассмотрения интересующих нас вопросов обратимся поочередно к каждому из четырех названных выше вариантов позиций руководителей относительно вопроса трудовой занятости представителей старшего возраста на возглавляемых ими предприятиях.

**1. Стратегия полного исключения.** Руководители, занимающие наиболее жесткую позицию по отношению к пожилым людям, которые потенциально могли бы стать их сотрудниками, категорично заявляют, что не приемлют в своих организациях лиц старше определенного возраста — от 35 до 45 лет. Такую позицию занимают самые молодые руководители — от 25 до 32 лет. Приведем фрагмент интервью с одним из них. *“Я не возьму на работу человека старше 35–40 лет. Почему? Потому что я сам еще молодой, и для меня существует моральный барьер — не принимать на работу людей старше себя. К тому же, думаю, что и для них будет такой же барьер — не захотят, чтобы ими руководил человек намного моложе их* (мужчина, 26 лет, директор фирмы). В данном случае, видимо, имеет место некоторая настороженность, неуверенность, опасения, что сотрудники старшего возраста, обладая большим опытом, могут выйти из-под контроля, демонстрировать неуважение, тем самым подрывая авторитет молодого руководителя.

Еще одним объединяющим фактором для данной группы руководителей является сфера их профессионально-деловых интересов. Большинство предприятий, возглавляемых ими, работает в относительно новых сферах деятельности (компьютерные технологии, косметические салоны и т. п.). В абсолютном большинстве высказываний прослеживается уверенность в том, что люди старше определенного возраста не в состоянии обучаться современным профессиям. Наиболее характерным является следующее высказывание: *“Мы работаем с компьютерными технологиями, а люди старше 45 лет в этом разбираются не могут”* (мужчина, 29 лет, директор фирмы).

Другим распространенным объяснением столь жесткого неприятия пожилых людей является опасение руководителей, что такой сотрудник непременно будет служить “тормозом” любых инноваций. Об этом заявили 85 % респондентов. Приведем фрагмент интервью с руководителем организации, деятельность которой ведется в сфере компьютерных технологий. *“Как правило, пожилые сотрудники тормозят развитие организации. Они слишком привязаны к прошлому. Поэтому полезно, когда такие сотрудники уходят”* (мужчина, 31 год, директор фирмы).

42 % руководителей из этой группы указали на то, что пожилые люди “слишком подвержены стереотипам”, хотя заявление подобного рода является подтверждением стереотипного мышления самих руководителей.

85 % респондентов из этой группы признали, что их негативное отношение к работе с сотрудниками старшего возраста связано с распространенными в обществе социальными установками, стереотипами относительно старости и пожилых людей [8]. Однако большинство из них считают такие стереотипы объективными и правильными. Вот мнение по этому поводу одного из руководителей. *«Стереотипы о стариках, пожилых людях, вероятно, оказывают влияние на мое отношение к ним. Но ведь стереотипы не могли возникнуть на пустом месте. Скорее всего, они отражают реальность»* (женщина, 34 года, директор косметического салона).

Кроме того, 29 % приверженцев жесткой позиции по отношению к пожилым сотрудникам указали на их физическую слабость, плохую выносливость, не соответствующие современному напряженному ритму жизни и работы. 57 % руководителей высказались о некотором ослаблении умственных способностей, замедлении реакции; особый акцент делался на заметном ухудшении памяти пожилых людей. Основными занятиями для лиц, достигших пенсионного возраста, такие руководители назвали воспитание внуков (85 %), просмотр телепередач (85 %), чтение книг (71 %), путешествия (14 %).

Ответы на вопросы об обучении, профессиональной переподготовке сотрудников предпенсионного и пенсионного возраста носили довольно расплывчатый характер. В основном они сводились к тому, что руководители не видят смысла в финансировании образовательных программ для таких сотрудников, так как подобное вложение денежных средств *“не окупается”*. Единственным исключением для них являются люди, которые, прияя на предприятие молодыми, на протяжении многих лет работают в нем (71 %). Видимо, такие люди своей преданностью заслуживают снисходительного отношения к их возрасту.

Отметим, что в настоящее время позиция полного неприятия и увольнения сотрудников пожилого возраста обрела большую популярность среди руководителей. Основное направление кадровой политики на возглавляемых ими предприятиях — поиск людей *“нового типа”*. Приходится признать, что сегодня такая кадровая политика уже не является необычной. Напротив, подобный нигилизм по отношению к опыту людей в сфере профессионально-деловых отношений получает широкое распространение, становясь практически официальной кадровой политикой на многих предприятиях [6]. Более того, результаты наших исследований выявили, что подобное отношение руководителей в настоящее время распространяется не только на пожилых работников, но зачастую и на сотрудников среднего возраста, о чем свидетельствуют приведенные фрагменты интервью.

**2. Стратегия неполного исключения.** Как показали результаты наших исследований, более распространенной является позиция руководителей, которые допускают возможность работы на их предприятиях пожи-

льх сотрудников, но лишь в виде исключения, сделанного для конкретных людей. Подавляющее большинство этих руководителей высказали мысль о том, что при общей нецелесообразности труда пожилых сотрудников на их предприятии, существуют все же отдельные люди, которые, несмотря на свой возраст, могут работать наравне с молодыми, так как сохранили здоровье и активность [2, 3].

При этом обнаружились некоторые различия в том, когда и каким образом во время интервью респондент делал такой вывод. Так, 60 % руководителей из этой группы высказались подобным образом сразу, делая акцент на том, что среди представителей старшего возраста есть люди с различным уровнем активности и желанием работать. Остальные 40 % респондентов в первые минуты интервью занимали позицию наиболее жестко настроенных руководителей. Однако в последующем, вспоминая конкретные примеры успешной работы сотрудников предпенсионного возраста, а также своих родственников, которые, несмотря на пожилой возраст, ведут активный образ жизни, меняли точку зрения. Приведем фрагмент интервью. “*У нас коммерческая фирма, так что вряд ли в этой сфере могут работать пожилые люди. Они ведь живут прошлыми представлениями (задумывается). А с другой стороны, моя тетя — ей за 70 лет, а у нее такая деловая активность, столько энергии, что мне до нее далеко. Наверное, есть какой-то небольшой процент пожилых людей, которые сохранили энергию, здоровье. Тогда они, конечно, могут и работать, почему бы и нет*” (мужчина, 37 лет, директор фирмы).

Данный фрагмент интервью наглядно иллюстрирует доминирование стереотипов, негативных социальных представлений о старости, которые подавляют, мешают развиваться собственному мнению респондента о конкретных пожилых людях. Часто в ходе интервью складывалось впечатление, что они произносят заученные фразы. Многие только в ходе беседы начинали задумываться, насколько соответствуют действительности их высказывания о пожилых людях. Как правило, стереотипные представления, казавшиеся бесспорно истинными, входили в противоречие с конкретными примерами [5].

Средний возраст руководителей из этой группы составлял 42 года (от 31 до 45 лет). В таком возрасте человек еще не отождествляет себя с пожилыми людьми, однако он прожил достаточное количество лет, чтобы не видеть в них угрозу своему авторитету. Так, например, в нашем исследовании принимал участие один из руководителей крупнейшей в городе коммерческой организации (торгово-промышленной группы). Представляет интерес его высказывание в ходе интервью. “*Да, у нас есть возрастные ограничения при приеме на работу, как, наверное, у всех — 30–35 лет. Только, я думаю, мы мало от этого приобрели, а проиграли много — отпугнули тех, кому сейчас за 40–50 лет. А ведь именно они — настоящие профессионалы. Я вообще считаю, что после 40 лет — самый расцвет*” (мужчина, 47 лет, директор по персоналу).

Такие противоречия в высказываниях можно объяснить широкой распространенностью в современном обществе негативных представлений о пожилых людях. В описанных случаях навязанные стереотипные образы и личности конкретных людей явно не соответствовали друг другу. Обнаруживалось же такое противоречие в основном тогда, когда респонденты задумывались над этим вопросом, начинали анализировать его, отступали от общепринятых установок, делали собственные выводы, опираясь на свой жизненный опыт [9].

Итак, в этой группе руководителей внимание в той или иной степени фиксировалось на гетерогенности группы пожилых, то есть на том, что среди них (пусть даже в виде исключения) встречаются энергичные, работоспособные, опытные, а значит, нужные производству люди [11]. Однако и в этих предприятиях в подавляющем большинстве случаев имеет место практика увольнения сотрудников старшего возраста.

Возможность выполнения работы в полном объеме в позднем возрасте в основном была воспринята с большой долей скептицизма. Среди факторов, объясняющих такую точку зрения, были названы косность мышления, плохая память, и физическая слабость пожилых людей.

Приведем фрагмент интервью, в котором респондент, акцентировал внимание на положительном отношении к сотрудникам предпенсионного возраста. *“В нашей фирме даже есть что-то вроде наставничества. Например, Галина Петровна проработала у нас более 10 лет. Сейчас ей 53 года, но ее никто не увольняет. Она — “ценный кадр”, работает не поднимая головы. Год назад, правда, мы взяли молодую девочку с перспективой на ее место. Галина Петровна ее обучает. Но уйдет Галина Петровна только тогда, если сама захочет”* (мужчина, 45 лет, директор фирмы). На наш взгляд, данное высказывание, скорее, свидетельствует о четком представлении руководителя организации о пенсионном возрасте как о некоем рубеже, после которого профессиональная деятельность больше не ведется, нежели о равноправии людей разных возрастных групп на данном предприятии. Характерной чертой является то, что упомянутая сотрудница прекрасноправлялась со своими обязанностями, а до пенсии ей оставалось еще три года. Однако на ее место заранее принимается новый человек. Неудивительно, что в этом случае пожилой сотрудник трудится “не поднимая головы” — ведь ему необходимо ежедневно доказывать, что он еще на что-то способен.

Сегодня в профессиональной сфере пожилые люди вынуждены постоянно компенсировать свой “неудачный” возраст, беря на себя подчас слишком много работы, обеспечивая ее высококачественное выполнение [15]. Ведь в массовом сознании людей устойчиво закрепилось представление о том, что молодой человек может не выполнить работу в силу разных обстоятельств, а пожилой — только по одной причине: он стал старым и больше не справляется [9].

**3. Стратегия вынужденного включения.** Наиболее распространенной позицией респондентов по отношению к пожилым сотрудникам является “вынужденная лояльность” (40 %). Такую позицию занимают те руководители, которые вынуждены мириться с тем, что у них работают лица пенсионного или предпенсионного возраста, однако если бы имелась возможность, то они предпочли бы видеть на этих должностях людей значительно моложе. Средний возраст руководителей из этой группы составлял от 28 до 57 лет.

В мотивации “вынужденной лояльности” обнаружены некоторые различия. Так, две трети руководителей из данной группы принимают на работу или продолжают сотрудничество с людьми предпенсионного и пенсионного возраста из-за низкой оплаты труда на этих должностях. Как правило, это работа в бюджетных организациях (школы, поликлиники) или низкоквалифицированный, соответственно оплачиваемый труд в коммерческих фирмах и на заводах (уборщицы, вахтеры, лифтеры). То есть это такие должности, на которые молодые люди идут сегодня неохотно из-за низкой оплаты труда и отсутствия перспективы карьерного роста. Вот мнение руководителя одной из районных поликлиник. “Конечно, мне бы хотелось работать с молодыми. Но где их взять? На сегодняшний день наша поликлиника укомплектована врачами только на 60 %, хотя мы и в службу занятости заявили о наших вакансиях. Так что администрации приходится вызывать на работу даже тех врачей, которые давно вышли на пенсию. Они, как всегда, выручивают” (женщина, 54 года, главный врач).

Следует отметить, что каждый третий руководитель из этой группы проявляет вынужденную лояльность к пожилым сотрудникам из-за того, что они обладают эксклюзивными знаниями, навыками в своей профессии. Такие ситуации возникают в основном на заводах, где задействованы сложные технологические процессы [14]. Причем распространяется это как на высококвалифицированных рабочих, так и на инженерно-технических работников. Приведем фрагмент интервью, сделанного нами на одном из крупнейших заводов города. “*Сокращения происходят на заводе довольно часто. Администрация требует от начальников отделов сокращать в первую очередь пенсионеров, конечно, неофициально. Но вот, например, в моем отделе самые надежные работники — пожилые. Приходится ходить к администрации и отстаивать их, иначе — работать некому. В прошлом году в моем отделе все-таки уволили пожилую женщину, так сейчас ее работу четверо выполняют и не спрашиваются*” (мужчина, 50 лет, начальник технического отдела).

Показательной в этом плане является ситуация, сложившаяся еще на одном заводе Саратова. С приходом нового руководства последовали кадровые изменения, видимо, проходившие под девизом “долой старых работников”. В результате на заводе из “старых” технологов остался только один. Однако пришедшие на смену молодые люди без соответ-

ствующего опыта не смогли их заменить — и производство осталось без специалистов. Так что к единственному опытному технологу завода руководство теперь относится очень бережно, ведь даже временная нетрудоспособность из-за болезни этого человека ставит план по выпуску продукции завода под угрозу срыва.

Треть респондентов из этой группы не связывает собственное отношение к пожилым сотрудникам с доминирующими в современном обществе стереотипами. Они указали на то, что у них достаточно опыта, чтобы делать выводы самостоятельно. Однако в их высказываниях пожилые люди ассоциировались с косностью мышления, физической слабостью, ухудшением памяти, медлительностью, болезненностью.

Две трети опрошенных признались, что, вероятно, на их мнение по данному вопросу социальные установки по отношению к старости и пожилым людям оказали существенное влияние. Причем названные ими стереотипы в точности повторяли ряд описанных выше ассоциаций.

**4. Стратегия включения.** Только один руководитель из тридцати, принявших участие в исследовании, заявил о большой ценности для его организации, ведущей деятельность в области строительства, сотрудников старшего возраста. Основные достоинства представителей третьего возраста в сфере профессиональной деятельности респондент усматривает в их опытности и преданности делу [1]. *“У меня строительная фирма. А опыт в строительстве — самое важное качество. Но это я понял не сразу. Сначала приглашал на работу выпускников вузов строительных специальностей. Ничего не получилось. Теперь мы даже объявления в газету дали, что требуется конструктор, не моложе 45 лет... Еще важный факт — такие люди преданы делу по-настоящему. Мои сотрудники такого возраста ночевать на работе готовы, прямо горят на работе. Еще коммунистическая закалка. От молодых этого не дождешься”* (мужчина, 37 лет, директор фирмы).

Таким образом, результаты нашего исследования позволяют констатировать, что в современном российском обществе пожилые люди подвергаются дискриминации, которая отчетливо видна в сфере профессионально-деловых отношений. Поэтому защита их прав, разработка профессиональных маршрутов, способствующих раскрытию ресурсов позднего возраста, являются важными и злободневными проблемами современного общества. В условиях стремительного постарения российских граждан интеграция пожилых в социум является единственно возможным путем их решения. Тем более что в реальности, как показали результаты нашего опроса, сотрудники пожилого возраста не только не являются балластом для организации, но зачастую становятся особо цennыми работниками, так как обладают опытом и знаниями в своей профессии.

## Литература

1. Белоусов В. В. Особенности образа жизни жителей крупного города // Здравоохранение Российской Федерации. – 1992. – № 2. – С. 21–22.
2. Волынская Л. Б. Престижность возраста // Социол. исследования. – 2000. – № 7. – С. 120–124.
3. Встреча экспертов “По пути к обществу для людей всех возрастов: пожилые люди — общество — государство” // Психология зрелости и старения. – 1998. – № 1. – С. 6–9.
4. Грэллер М. Старение и работа: человеческий и экономический потенциал // Иностр. психология. – 1996. – № 7. – С. 55–60.
5. Доскин В. А., Лаврентьева Н. А. Ритмы жизни. – М.: Медицина, 1991. – 173 с.
6. Здоровье пожилых: Доклад Комитета экспертов ВОЗ. – Женева: ВОЗ, 1992. – 96 с.
7. Карпенкова Т. В., Кернаценский М. В. Особенности социально-правовой защиты людей пожилого возраста в Москве // Психология зрелости и старения. – 1998. – № 1. – С. 82–87.
8. Краснова О. В., Лидерс А. Г. Социальная психология старости. – М.: Изд. центр “Академия”, 2002. – 288 с.
9. Пожилые в одиннадцати странах: Медико-социальное обследование. – Женева: ВОЗ, 1987. – 286 с.
10. Поколенческая организация современного российского общества (специфика современных межпоколенческих отношений) / Под ред. Г. В. Дыльнова и Н. В. Шахматовой. – Саратов: Изд-во “Научная книга”, 2003. – 296 с.
11. Kilty K. M., Behling J. H. Predicting the retirement intention attitudes of professional workers // J. Gerontol. – 1985. – **40**, № 2. – P. 219–227.
12. Carrigan M., Szmigin I. Advertising in an ageing society // Ageing and Society. – 2000. – **20**, № 2. – P. 217–233.
13. Dall J. L. C. The graying of Europa // Brit. Med. J. – 1994. – **309**, № 6964. – P. 1282–1285.
14. Dipietro L., Ostfeld A. M., Rosner G. L. Adiposity and stroke among older adults of low socio-economic status: the Chicago stroke study // Am. J. Publ. Health. – 1994. – **84**, № 1. – P. 14–18.
15. Frank E. Ageing and the market in the United States // J. Health Serv. – 2001. – **31**, № 1. – P. 133–146.

Поступила 02.03.2004

## THIRD AGE IN THE LIGHT OF LABOUR RELATIONS

T. V. Smirnova, N. N. Velichko\*

Saratov State Law Academy, Russian Federation

\* Institute of Gerontology AMS Ukraine, 04114 Kiev

Analyzed were the data of sociological investigation, conducted in Saratov (Russia) to reveal viewpoints of modern company managers regarding employment in old age, as well as reasons for offering or not offering opportunities in their organizations. Majority of managers were found to be negative to using labour of those of pre- and retirement age. Protection of the right of the elderly people, development of professional routes, which facilitate uncovering of resources of old age are important and urgent issues of modern society. In view of rapid aging of Russia's population, an integration of the elderly in the society is the only possible way for their solution.

# В ПОМОЩЬ МЕДИЦИНСКИМ И СОЦИАЛЬНЫМ РАБОТНИКАМ

---

„Пробл. старения и долголетия”, 2004, 13, № 2. – С. 202–213

УДК 616.12–008.331.1–053.9:615.225

## ПРОБЛЕМИ БЕЗПЕЧНОСТІ ФАРМАКОТЕРАПІЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ПОХИЛОМУ І СТАРЕЧОМУ ВІЦІ

**Л. А. Стаднюк, В. Г. М'ясніков, В. Ю. Приходько,  
О. В. Лапшин, С. Є. Мостовий**

Київська медична академія післядипломної освіти  
ім. П. Л. Шупика МОЗ України, 04112 Київ

На підставі аналізу вікових фізіологічних змін органів і систем викладені особливості фармакокінетики та фармакодинаміки ліків у пізньому онтогенезі, небажані їх ефекти при різній поєднаній патології. Досвід лікування хворих на артеріальну гіпертензію у віці 40–90 років свідчить про зменшення ефективності монотерапії при старінні та збільшення кількості побічних явищ антигіпертензивних препаратів. Автори пропонують загальні рекомендації щодо призначення антигіпертензивної терапії в похилому і старечому віці.

Безпечностъ та ефективностъ фармакотерапії — одна з найскладніших проблем геріатрії, яка зумовлена віковими змінами структури органів та особливостями нейро-гуморальної регуляції їх функцій, що супроводжується зниженням адаптаційних можливостей організму [4, 8, 9, 15, 18, 24]. Літні люди часто мають багато хронічних захворювань і, відповідно, використовують більше медикаментів, ніж молоді хворі. Зменшення фізіологічних резервів органів і систем, вікові особливості фармакокінетики,

фармакодинаміки та взаємодії ліків збільшують ризик негативного впливу, потребують уточнень при виборі препаратів, їх дози, форми та режиму застосування. Крім того, лікування ускладнюється проблемами літніх людей щодо можливостей придбання препаратів та спроможності дотримання потрібного режиму їх застосування.

Розроблена В. В. Фролькісом адаптаційно-регуляторна теорія старіння базується на трьох основних положеннях, які були опубліковані ще в 1963 р. і до теперешнього часу залишаються базовими у геронтологічних і геріатрических дослідженнях: для вивчення механізмів старіння необхідно застосовувати системний підхід; з віком поряд із згасанням обміну і функцій мобілізуються важливі адаптаційні механізми; старіння — результат порушення саморегуляції на різних рівнях життедіяльності організму [14]. Він підкреслював, що старіння не може розглядатися як проста інволюція, зворотній розвиток організму. При старінні поряд з деградацією, згасанням обміну і функцій спостерігаються важливі адаптаційні механізми [14]. Це положення підтверджено і розвинуте багатьма клінічними дослідженнями, що проводились в Інституті геронтології [8, 12, 13]. Концепція стрес-вік-синдрому базується на експериментальних даних про схожість проявів старіння і змін при стресі в молодому віці. При цьому спостерігаються як патологічні, так і адаптивні наслідки [14], зокрема така вікзалежна патологія, як артеріальна гіпертензія (АГ). Так, АГ на пізніх етапах онтогенезу має і безумовне адаптаційне значення, на що вказують тісні зв'язки між показниками системної і церебральної гемодинаміки [11, 32], частота прояву кардіо-церебрального синдрому при безконтрольному зниженні АТ.

Відносно лікування АГ у похилому і старечому віці в нинішній час склалась досить складна ситуація. Так, високий освітній рівень населення, широка пропаганда медичних знань щодо цільових рівней АТ та його прогностичного ризику, широка реклама антигіпертензивних ліків у засобах масової інформації та зростання кількості безрецептурних ліків у засобах масової інформації та зростання кількості безрецептурних ліків призводять до збільшення кількості осіб, які самостійно підбирають і досить тривалий час приймають лікувальні засоби без урахування супутньої патології, показань та протипоказань. При цьому навіть поява побічних дій препаратів, їх надмірний вплив не завжди оцінюються хворим адекватно; особливо це стосується людей похилого і старечого віку. У цих вікових групах з особливою ретельністю слід враховувати зміни фармакокінетики та фармакодинаміки ліків для забезпечення їх оптимальної дії і запобігання ятрогенних ускладнень.

Особливості дії лікарських препаратів у людей старшого віку зумовлені різними чинниками.

1. З віком зменшується всмоктування ліків внаслідок атрофічних змін слизової оболонки травного тракту, збідення її кровопостачання.

Проте за рахунок різних механізмів (наприклад, зниження моторики кишечника з подовженням абсорбції) у цілому часто забезпечується

достатньо повне, хоч і повільніше всмоктування з дещо меншою максимальною концентрацією. Проблеми зі зменшенням всмоктування частіше виникають при необхідності швидкої реакції на лікування, наприклад при застосуванні заспокійливих, сноторвних чи аналгетиків [9].

2. З віком в організмі зменшується частка рідини і збільшується частка жиру (до 35–45 %). Це зумовлює більшу концентрацію водорозчинних препаратів і подовжує напіввиведення ліпофільних препаратів, спричиняючи їхню схильність до кумуляції [5, 9, 15].
3. Вікові зміни хімічних властивостей білків крові, схильність до гіопротеїнемії призводять до збільшення вільної, активної фракції ліків і підсилення ризику токсичного ефекту препаратів.
4. Вікове зменшення активності цитохрому *P-450* пригнічує метаболізм ліків у печінці, збільшуєчи їх біодоступність. Одночасне застосування різних груп препаратів впливає на швидкість метаболізму у цьому органі. Барбітурати, ріфампіцин, фенітоїн, а також метаболічна терапія (рибоксин, квадевіт, рикавіт) активують мікросомальне окислення, тоді як флуканозол, макроліди, деякі антиаритмічні засоби за рахунок пригнічення цитохрому *P-450* можуть сприяти збільшенню концентрації ліків [6].
5. Зменшення щільноті симпатичних сплетінь в міокарді і відповідне зменшення концентрації медіаторів місцевої симпатичної нервової системи супроводжуються віковим збільшенням чутливості до гуморальних впливів (зокрема, адреналіну), що зумовлює підвищену чутливість міокарда старих людей до стресорних чинників, (наприклад, розвиток порушень ритму, ішемічних ушкоджень навіть при незначному хвилюванні чи фізичному навантаженні [3, 7, 13, 33]).
6. Зростання пресорного потенціалу крові (тромбоксан *B<sub>2</sub>*, *PGF<sub>2α</sub>*) та зниження депресорних чинників (простаціклін, *ПГЕ* і *ПГА*) з віком можуть зменшувати чутливість організму до антигіпертензивної терапії [12–14, 21].
7. З віком зменшується екскреторна функція нирок, що призводить до збільшення періоду напіввиведення водорозчинних ліків. Слід відзначити, що при втраті значної частини м'язової маси нормальний рівень креатинину сироватки у старих людей не може бути надійним критерієм нормальної екскреторної функції нирок. Знання функції нирок має практичне значення, оскільки використанні ряду препаратів (більшість ІАПФ, атенолол, надолол, дігоксин, ацикловір, метилдопа, аміноглікозиди, ампіцилін, амфотеріцин, ванкоміцин, сульфаниламіди і т. п.) потребує корекції дози (у бік зменшення) при швидкості гломерулярної фільтрації < 50 мл/хв [4–6].
8. Має значення генетична детермінованість чутливості до ліків та швидкості їх метаболізму (наприклад, залежність ефективності антигіпертензивної терапії від кодування АПФ, NO-сінтази, властивостей

тромбоксана, простацикліну, ендотеліну-1 та ін. [2, 28]. При цьому з віком змінюється характер генної регуляції вказаних процесів.

Відомо, що в осіб старше 60 років частота викликаних ліками ускладнень зростає у 2 рази порівняно з 20-річними, а після 70 років — у 7 разів [5]. При лікуванні хворих старшого віку лікар нерідко зустрічається з підсиленням ефективності препарату, відсутністю чи послабленням його ефекту, а також різними небажаними реакціями, включаючи алергію (табл. 1). Прояви негативної дії препаратів у молодих і старих хворих часто істотно відрізняються. Наприклад, у старих людей, які отримують дігоксін у загальноприйнятих дозах, частіше виникають аритмії. Це пов'язано з гіршим станом міокарда та підвищеннем ефективності препарату за рахунок зменшення вмісту води в організмі (збільшення концентрації), а також внаслідок збільшення його вільної фракції у плазмі за наявності гіпопротеїнемії. У старих пацієнтів дігоксин значно частіше викликає такі побічні ефекти, як анорексія, нудота, блювота, депресія, сплутаність свідомості, розлади зору. Ще одна складність — можливість імітації побічними ефектами ліків розповсюджених геріатричних синдромів. Ліки часто провокують появу інших розладів. Так, при обстеженні 300 літніх пацієнтів, які були направлені у клініку з приводу деменції для виявлення причин когнітивних порушень, *E. B. Larson* і співавт. у ряді випадків відмінили лікування препаратами, що не вважаються психотропними (антигіпертензивні, блокатори  $H_2$ -рецепторів, амангадін, інсулін); після цього когнітивна функція покращилася у 35 хворих [21].

У геріатричній практиці нерідкі випадки призначення ліків для ліквідації дії попередньої терапії [16, 18, 19]. Наприклад, антидепресанти можуть використовуватись з такою метою при застосуванні бета-блокаторів, карбідола-леводопи, при попередньому прийомі нейролептиків, а антигіпертензивні — для хворих, що вживають нестероїдні протизапальні засоби. Антихолінергічні препарати можуть імітувати чи посилювати прояви глаукоми, гіперплазії простати, хвороби Альцгеймера і т. п. Побічні дії частіше бувають при використанні препаратів з низьким терапевтичним індексом (відношення максимальної стерпної дози до мінімальної ефективної), наприклад трицикліческих антидепресантів, варфарину, дігоксіну, резерпіну, хлорпропаміду, тіклопідіну. У багатьох випадках літні хворі більш чутливі до ліків. Так, при проведенні кардіоверсії їм потрібна менша доза діазепаму, ніж молодшим хворим [25]. Подібні результати були отримані і при використанні лоразепаму, фентанілу [27]. При обструктивних захворюваннях легень при схожих концентраціях у плазмі токсичний ефект теофіліну частіше спостерігався у хворих старших вікових груп [28]. Збільшення з віком чутливості особливо важливо враховувати при використанні препаратів з можливими важкими побічними ефектами (морфін, варфарін, інгібітори АПФ, ділтіазем, верапаміл). При цьому збільшення ефекту може бути пов'язано також зі змінами метаболізму та екскреції активних метabolітів, зі збільшенням вільної фракції препарату

Таблиця 1

**Небажані ефекти лікарських засобів при різних захворюваннях у людей старшого віку (адаптовано з [25])**

Хвороба, симптом	Препарати	Побічна дія
Гіперплазія простати	α-адренагоністи, антихолінергічні засоби	Затримка сечі
Порушення серцевої провідності	β -адреноблокатори, дігоксин, верапаміл, дилтиазем, трициклічні антидепресанти	Посилення проявів хвороби
Обструктивні захворювання легень	β -адреноблокатори, опіоїди, седативні	Бронхоконстрикція, пригнічення дихання
Деменція	Антихолінергічні засоби, опіоїди, антисудомні, бензодіазепіни, антидепресанти	Посилення сплутаності свідомості, делірій
Депресія	Алкоголь, бензодіазепіни, β-адреноблокатори, антигіпертензивні центральної дії, кортикостероїди	Посилення проявів симптуму
Діабет	Кортикостероїди	Гіперглікемія
Глаукома	Антихолінергічні засоби	Посилення проявів хвороби
Серцева недостатність	β-адреноблокатори (неадекватні дози), дізопірамід, верапаміл	Посилення проявів хвороби
Артеріальна гіпертензія	Нестероїдні протизапальні засоби	Посилення проявів хвороби
Гіпокаліємія	Дігоксин	Аритмії серця
Ортостатична гіпотензія	Діуретики, леводопа, трициклічні антидепресанти, вазодилататори	Запаморочення, знепритомнення, падіння, переломи стегна
Остеопенія	Кортикостероїди	Переломи
Хвороба Паркінсона	Антихолінергічні засоби	Посилення порушень руху
Виразкова хвороба шлунка та 12-палої кишki	Антикоагулянтні, нестероїдні протизапальні засоби	Збільшення ризику кровотечі
Ураження периферичних судин	β-адреноблокатори	Перемежаюча хромота
Патологія нирок	Аміноглікозиди, нестероїдні протизапальні засоби, радіоконтрасти	Гостра ниркова недостатність

у плазмі крові. Деякі ліки, ефект яких з віком зменшується (толбутамід, глібутид, бета-блокатори), також потрібно використовувати особливо обережно для літніх людей з урахуванням можливих (залежних від дози) інтоксикацій [33].

Дослідження особливостей дії найпоширеніших фармакологічних засобів, що проведені в Інституті геронтології, свідчать про необхідність диференційованого підходу до їх призначення. Так, широко застосовані в гепатичної клініці транквілізатори бензодіазепінового ряду у старих людей проявляють значно частіше побічну дію (до 40 %) порівняно з молодими

хворими (5 %). При цьому у літньої людини виникають стани, які можуть маскуватися під вікові патологічні зміни: сонливість, сплутаність мислення, затъмареність свідомості, пригнічення дихання, дезорієнтація при про-синанні, мовно-рухові порушення [1]. Неврахування можливої дії бензодіа-зепінів у старих людей може привести до невірної діагностики та додатко-вого призначення вазоактивних засобів. Слід також відзначити, що у старих людей препарати тривалої дії частіше і в більшій мірі дають побіч-ні явища, ніж засоби короткочасної дії.

При призначенні антиагрегантних препаратів 30 % хворих старших вікових груп з хронічною ІХС не було досягнуто задовільного антиагрега-ційного ефекту. Дослідниками було зроблено висновок про необхідність врахування особливостей дій препарату (ефективність при колаген-, АДФ- чи адреналініндукованій агрегації) і функціонального стану тромбо-цитів. Таким чином, у пізньому онтогенезі для досягнення бажаного ефек-ту слід призначати кілька антиагрегантів різного механізму дії [10].

У значній мірі все вищезгадане стосується лікування АГ у літніх людей. Нам вдалося виділити певні вікові особливості дій антигіпертензивних пре-паратів на підставі обстеження 200 хворих на АГ у віці 40–90 років. Серед-ньодобові ефективні дози препаратів, що призначаються, наведено в табл. 2.

Як видно з табл. 2, ефективні дози ІАПФ з віком не зменшувались, а, навпаки, дещо збільшувались. При цьому ефективність цих препаратів при монотерапії зменшувалася з віком, особливо після 60 років, незалеж-но від тривалості їх дії (табл. 3). До того ж ми не відзначили вікових від-мінностей у середніх дозах лізіноприла (який не потребує додаткового метаболізму у печінці для створення активного метаболіту) і еналаприла, дія якого багато в чому залежить від функціонального стану печінкових клітин (трансформація в еналаприлат). Це можна пояснити як одночасни-ми змінами у виведенні еналаприла та еналаприлата нирками, кишечни-ком, так і поступовим віковим зменшенням ролі ренін-ангіотензин-альд-стеронової системи у підтримці високого рівня АТ. Експериментальні і клі-нічні дослідження продемонстрували поступове зменшення активності реніну з віком [12, 13]. Разом з тим, концентрація альдостерону знижуєТЬ-ся в значно меншій мірі, що призводить на пізніх етапах онтогенезу до збільшення розриву між рівнями реніну і альдостерону. Це сприяє досить високій антигіпертензивній ефективності діуретиків при лікуванні АГ у людей старшого віку [17, 22, 25, 26, 31]. Ми призначали тіазидоподібний діуретик індапамід усім хворим у стандартній дозі — 2,5 мг. При цьому ефективність його в якості монотерапії дещо зменшувалася, але не так по-мітно, як ІАПФ (див. табл. 3). У цьому зв’язку доречно звернути увагу на ефективність комбінованого препарату Енап *HL*. Як видно з табл. 3, його ефективність у старечому віці залишається досить високою і значно пере-вищує таку при ізольованому застосуванні ІАПФ. Таким чином, комбіна-ція ІАПФ і діуретиків є доцільною для забезпечення задовільного антигі-пертензивного ефекту у хворих на АГ старшого віку. Невеликі дози гідро-

Таблиця 2

**Середньодобові ефективні дози антигіпертензивних препаратів у залежності від віку хворих на АГ, мг**

Препарат	40–59 років	60–74 роки	75–90 років
Лізіноприл	19,7	23,9	25,6
Каптоприл	37,1	36,9	37,9
Еналаприл	15	17,5	20
Ірбесартан	275	300	—
Амлодіпін	7,5	7,5	5
Небіволол	5	5	5
Індапамід	2,5	2,5	2,5
Енап <i>HL</i> (комбінований)	1,5 таблетки (15 мг еналаприла, 18,8 мг гідрохлортіазида)	1,5 таблетки	1,5 таблетки

Таблиця 3

**Ефективність монотерапії антигіпертензивними препаратами, % хворих з вірогідним зниженням АТ**

Препарат	40–59 років	60–74 роки	75–90 років
Лізіноприл	71	60	54
Каптоприл	77	70	61
Еналаприл	83	75	62
Ірбесартан	93	87	—
Амлодіпін	85	79	70
Небіволол	80	71	55
Індапамід	85	80	76
Енап <i>HL</i> (комбінований)	87	82	75

хлортіазида в складі Енап *HL* корегують електролітні зміни і підсилюють вазоділатуючий ефект ІАПФ.

Ще один препарат, який продемонстрував досить високу антигіпертензивну ефективність у старшому віці, — блокатор кальцієвих каналів Амлодіпін. В обстежених хворих він не викликав надмірної активації симпатичної ланки вегетативної нервової системи. Особливе місце в низці антигіпертензивних засобів посідає блокатор ангіотензинових рецепторів 1 типу — ірбесартан. У хворих середнього і похилого віку він продемонстрував найвищу ефективність (відповідно, 93 % та 87 %), яка помітно перевищувала таку у всіх досліджених ІАПФ. Це можна пояснити можливою активацією у літніх людей альтернативних шляхів утворення ангіотензину-II (хімазним шляхом безпосередньо в тканинах).

У групі хворих, які приймали лізіноприл і еналаприл, ми відзначили досить цікаве явище — у частини з них навіть при відсутності помітного

зниження АТ ( $CAT > 10$  мм рт. ст. і  $DAT > 5$  мм рт. ст.) спостерігались покращення загального стану, зникнення головного болю, запаморочення, зменшення метеочутливості. При аналізі гемодинаміки виявилось, що у цих хворих дещо зменшився загальний периферичний судинний опір, але при цьому збільшився серцевий викид (головним чином, за рахунок прискорення ЧСС), що сприяло підтриманню гіпертензії, але зі зміненою гемодинамічною структурою. В обстежених хворих також покращився стан реології крові за рахунок зменшення явищ хронічного ДВЗ-синдрому, зменшилась концентрація внутрішньоклітинного натрію і збільшився натрійурез. Найбільше таких осіб було в групі, що приймала лізіноприл (від 17 % у середньому віці до 23 % — у похилому і 22 % — у старечому). Еналаприл призводив до такого стану значно рідше і тільки в похилому (5 %) і старечому (8 %) віці. Ми схиляємося до думки, що така різниця в кількісних показниках між лізіноприлом і еналаприлом пояснюється необхідністю додаткового метаболізму останнього.

Поряд з незадовільним гіпотензивним ефектом у хворих похилого і старечого віку ми відзначили у ряді випадків надмірне (неадекватне для даного хворого) зниження АТ при застосуванні середньотерапевтичних доз препаратів. Надмірне зниження АТ, яке супроводжувалось головним болем, хибкістю ходи, запамороченням (що ми розрізнявали як прояви кардіо-церебрального синдрому), спостерігалось у 3,5 % хворих похилого віку, що приймали лізіноприл, і 2 %, що приймали Енал *HL* та амлодипін. У старечому віці кількість таких людей помітно збільшилась: лізіноприл викликав надмірне зниження АТ у 5,6 % хворих, каптоприл — у 3 %, еналаприл — у 2 %. Кількість хворих із загостренням явищ кардіо-церебрального синдрому, які приймали амлодипін і Енал *HL*, подвоїлась до 4 %. У 1 хворого небіволов призвів до помітного зниження АТ шляхом надмірного зменшення хвилинного об'єму крові при уповільненні ЧСС на 15 %.

Надмірне зменшення АТ при застосуванні стандартних доз антигіпертензивних препаратів можна пояснити низкою вікових особливостей:

- 1) збільшення частоти ортостатичних гіпотензій та кількості осіб з надмірним зниженням АТ [9, 32];
- 2) наявність “гемодинамічного удару” — різниці між справжнім боковим і кінцевим систолічним АТ, яка зростає з віком, сягаючи у старих осіб 30 мм рт. ст. [12];
- 3) наявність кардіо-церебрального синдрому, який найчастіше маніфестує в старому віці на тлі склеротичних змін великих судин шиї і голови та потребує компенсаторного збільшення перфузійного тиску [11, 21, 32];
- 4) гетерогенність старчої популяції (як клінічна, так і гемодинамічна), що також сприяє віковим змінам ефективності антигіпертензивних препаратів.

Частота прояву побічної дії препаратів також виявилась віковозалежною (табл. 4). Найчастішим ускладненням при прийомі ІАПФ (лізіноприл,

Таблиця 4

**Частота розвитку побічних ефектів антігіпертензивних препаратів у хворих на АГ різного віку, %**

Препарат	40–59 років	60–74 роки	75–90 років
Лізіноприл	3	7	12
Каптоприл	5	6	10
Еналаприл	—	5	10
Ірбесартан	—	—	—
Амлодіпін	—	6	10
Небіволол	—	—	12
Індапамід	—	—	—
Енап <i>HL</i> (комбінований)	—	5	5

каптоприл, еналаприл, Енап *HL*) був сухий кашель, який не піддавався корекції муколітиками і найчастіше виникав у хворих із супутнім хронічним бронхітом. Як видно з табл. 4, частота виникнення кашлю у хворих старечого віку у 2–4 рази більша, ніж у хворих середнього віку. Це можна пояснити більшою чутливістю до брадікініну на тлі тривалих хронічних запальних захворювань бронхів. Прийом Енапа *HL* при досить великій антігіпертензивній ефективності у старому віці значно рідше супроводжувався сухим кашлем. Це ще раз підтверджує перевагу комбінованої антігіпертензивної терапії літніх хворих.

Побічні дії амлодіпіна зводились до набряків гомілок і петехіальних крововиливів на шкірі кінцівок і мали тенденцію до збільшення з віком. Відміна препарату сприяла зменшенню набряків і усуненню крововиливів протягом тижня. Небіволол досить добре переносився хворими середнього і похилого віку, а в старечому віці у 12 % осіб він викликав загальну слабкість, зниження енергійності і навіть задишку при звичайному для хворого фізичному навантаженні.

На підставі вищевикладеного можна сформулювати рекомендації щодо призначення антігіпертензивної терапії літнім хворим на АГ:

- 1) виключити “гіпертензію білого халата”, досліджувати добовий профіль АТ для виключення нічної гіпотензії;
- 2) впевнитись у відсутності псевдогіпертензії шляхом проведення проби Ослера;
- 3) виключити можливість ортостатичної гіпотензії до і на фоні лікування (ортостатична проба);
- 4) лікування не має бути передчасним (коли симптоми маловиразні, неспецифічні, а користь ліків сумнівна);
- 5) перед призначенням препаратів необхідно оцінити наявні у хворого чинники, що підвищують ризик виникнення ускладнень (ураження

- печінки, нирок, серцева недостатність, прогресуюче зменшення маси тіла, гіпоальбумінемія, порушення кровопостачання мозку);
- 6) починати лікування бажано з малих доз препаратів, підбираючи мінімально достатні для отримання ефекту;
  - 7) бажано використовувати препарати з мінімальною частотою прийому і декількома шляхами метаболізму та екскреції, призначаючи їх у зручній для хворого формі;
  - 8) оптимальну ступінь зниження АТ визначати з урахуванням ознак адекватності регіонарного кровопостачання та загального стану хворого;
  - 9) вести щоденник стану хворого і нотатки щодо використаних ліків (особливо коли хворий виконує призначення кількох лікарів різних спеціальностей — кардіолога, невропатолога і т. д.).

Головною метою ретельного обстеження хворого, визначення стану його метаболічних та екскреторних систем є так звана персоніфікація лікування: “відповідний препарат у належній дозі відповідному пацієнту у належний час” [28].

## Література

1. Безверха I., Зайка М., Пантелеймонова Т., Шарабура Л. Анксіолітики: особливості застосування в геріатрії // Вісник фармакології і фармації. – 2003. – № 7–8. – С. 2–6.
2. Визир В. А., Березин А. Е. Генетическая детерминация как независимый фактор мозгового инсульта // Укр. мед. часопис. – 2002. – № 3 (29). – С. 31–40.
3. Вихерт А. М., Швалев В. Н. Нейрогуморальные механизмы возрастных изменений сердца человека. // Геронтология и гериатрия. Нейрогуморальная регуляция и лекарственная терапия в старости. – Киев: Ин-т геронтологии АМН СССР, 1986. – С. 21–25.
4. Гериатрические аспекты внутренних болезней / Под ред А. С. Мелентьева, В. С. Гасилина. – М.: Медицина, 1995. – 310 с.
5. Геронтология и гериатрия / Под ред. Г. П. Котельникова, О. Г. Яковлева, Н. О. Захарова. – М.: Медицина, 1997. – 800 с.
6. Западнюк В. И., Купраш Л. П., Заика М. У. и др. Фармакологическая коррекция некоторых регуляторных изменений у старых крыс // Геронтология и гериатрия. Нейрогуморальная регуляция и лекарственная терапия в старости. Киев: Ин-т геронтологии АМН СССР, 1986. – С. 128–134.
7. Коркушко О. В., Мороз Г. З., Шатило В. Б. Изменение бета-адренергической регуляции функции сердца при старении // Геронтология и гериатрия. Нейрогуморальная регуляция и лекарственная терапия в старости. – Киев: Ин-т геронтологии АМН СССР, 1986. – С. 72–78.
8. Коркушко О. В., Чеботарев Д. Ф., Калиновская Е. Г. Гериатрия в терапевтической практике. – Киев: Здоров'я, 1993. – 510 с.
9. Купраш Л. П., Егоров В. В., Джемайло В. И. Пожилой человек: лекарства и особенности питания. – Ульяновск: УлГУ, 2002. – 120 с.
10. Лішневська В. Ю. Сучасні антиагреганти та особливості їх застосування в геріатрії // Вісник фармакології і фармації. – 2002. – № 10. – С. 13–16.
11. Мусеев В. С., Кобалава Ж. Д. АРГУС: артериальная гипертония у лиц старших возрастных групп. – М.: МИА, 2002. – 448 с.

12. Токарь А. В., Ена Л. М. Артериальная гипертензия в пожилом и старческом возрасте. – Киев: Здоров'я, 1989. – 300 с.
13. Токарь А. В., Ена Л. М., Северова Н. Л. и др. Гемодинамические и гуморальные механизмы гипотензивного действия анаприлина у больных гипертонической болезнью разного возраста // Геронтология и гериатрия. Нейрогуморальная регуляция и лекарственная терапия в старости. – Киев: Ин-т геронтологии АМН СССР, 1986. – С. 145–151.
14. Фролькис В. В. Старение. Нейрогуморальные механизмы. – Киев: Наук. думка, 1981. – 310 с.
15. Чеботарев Д. Ф., Коркуцико О. В., Калиновская Е. Г. Фармакотерапия в гериатрии // Реабілітація хворих похилого віку із захворюваннями серцево-судинної системи і церебральною судинною патологією: Мат-ли наук.-практ. конф. (Київ, 22–24 жовтня 1997 р.). – К., 1997. – С. 10–14.
16. Avorn J., Everitt D. E., Weiss S. Increased antidepressant use in patients prescribed beta-blockers // JAMA. – 1986. – **255**. – P. 357–360.
17. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // Eur. Heart J. – 2003. – 24. – P. 1601–1610.
18. Gloth F. M. Geriatric pain: Factors that limit pain relief and increase complication // Geriatrics. – 2000. – **55**. – P. 46–54.
19. Gurwitz J. H., Avorn J., Bohn R. L. et al. Initiation of antihypertensive treatment during nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy // JAMA. – 1994. – **272**. – P. 781–786.
20. Kalish S. C., Bohn R. L., Mogun H. et al. Antipsychotic prescribing patterns and treatment of extrapyramidal symptoms in older people // J. Am. Geriatr. Soc. – 1995. – **43**. – P. 967–973.
21. Khattar R. S., Swales J. D., Dore C. Effect of aging on the prognostic significance of ambulatory systolic, diastolic and pulse pressure in essential hypertension // Circulation. – 2001. – **104**. – P. 783–789.
22. Kostis J.B., Davis B. R., Cutler J. et al. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research Group // JAMA. – 1997. – **278**. – P. 212–216.
23. Larson E. B., Kukull W. A., Buchner D., Reifler B. V. Adverse drug reactions associated with global cognitive impairment in elderly persons // Ann. Intern. Med. – 1987. – **107**. – P. 169–173.
24. Leipzig R. M. Prescribing: Key to maximizing benefit while avoiding adverse drug effects // Geriatrics. – 2001. – **56**. – P. 30–34.
25. Merck manual of geriatrics / Eds: M. H. Beers, R. Berkow (Internet Edition Merck and Co., Inc, 2004. [www.merck.com/pubs/mm\\_geriatrics/](http://www.merck.com/pubs/mm_geriatrics/)).
26. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group // JAMA. – 1991. – **265**. – P. 3255–3264.
27. Reidenberg M. M., Levi M., Warner H. et al. Relationship between diazepam dose, plasma level, age, and central nervous system depression // Clin. Pharmacol. Ther. – 1978. – **23**. – P. 371–374.
28. Roden D. M. Cardiovascular pharmacogenomics // Circulation. – 2003. – **108**. – P. 3071–3074.
29. Scott J. C., Stenski D. R. Decreased fentanyl and alfentanil dose requirement with age. A simultaneous pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1987. – **240**. – P. 159–166.
30. Shannon M., Lovejoy F. J. The influence of age vs peak serum concentration on life-threatening events after chronic theophylline intoxication // Arc. Intern. Med. – 1990. – **150**. – P. 2045–2048.

31. 2003 European Society of hypertension — European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee // J. Hypertens. – 2003. – 21. – P. 1011–1053.
32. Vardan S., Mookherjee S. Perspectives on isolated systolic hypertension in elderly patients // Arch. Fam. Med. – 2000. – 9. – P. 319–323.
33. Vestal R. E., Wood A. J., Shand D. G. Reduced beta-adrenoreceptor sensitivity in the elderly // Clin. Pharmacol Ther. – 1979. – 26. – P. 181–186.

Надійшла 02.02.2004

## **SAFETY ISSUES IN DRUG THERAPY OF ARTERIAL HYPERTENSION IN THE ELDERLY AND OLD AGE**

**L. A. Stadnyuk, V. G. Myasnikov, V. Yu. Prikhodko,  
O. V. Lapshyn, S. E. Mostovyj**

P. L. Shupik Kiev Medical Academy of Post-Graduate Education,  
Ministry of Health of Ukraine, 04112 Kiev

Based on analysis of age-related physiological changes that occur in organs and systems, presented are the peculiarities of pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs in late ontogeny, as well as their unwanted effects at multiple pathology. The experience of treatment of hypertensive patients aged 40–90 testified to a decrease of monotherapy efficiency and increase of the number of adverse events of antihypertensive drugs. Authors offer general recommendations as to prescription of antihypertensive therapy in the elderly and old age.

# НОВІ КНИГИ

---

## Издано в СНГ

*Альтернативні* методи лікування в геронтології і геріатрії: Мат-ли наук.-практ. конф. (Київ, 16–17 жовтня 2003 р.). – К.: Ін-т геронтології, 2003. – 52 с.

*Биологические механизмы старения:* Мат-лы VI Междунар. Симпозиума (Харьков, 26–29 мая 2004 г.). – Харьков: НИИ биологии Харьковск. нац. ун-та, 2004. – 103 с.

*Гаврилова С. И.* Фармакотерапия болезни Альцгеймера. – М.: Медицина, 2003. – 320 с.

*Лю Б. Н.* Старение, возрастные патологии и канцерогенез (кислородно-перекисная концепция). – Алмааты: КазНТУ, 2003. – 808 с.

*Подкорытов В. С., Чайка Ю. Ю.* Депрессии. Современная терапия: Руководство для врачей. – Харьков: Торнадо, 2003. – 325 с.

*Психиатрия позднего возраста:* В 2 т. Пер. с англ. / Под ред. Р. Джекоби, К. Оппенгаймер. – Киев: Сфера, 2003. – Т. 2. – 491 с.

*Тромбози* в клінічній практиці: профілактика, діагностика, лікування: Мат-ли I Укр. конф. з міжнар. участю (Київ, 27–28 травня 2004 р.). – К.: ІВЦ АЛКОН НАНУ, 2004. – 244 с.

## Издано за рубежом

*Autonomic nervous system in old age (interdisciplinary topics in gerontology. Vol. 33) / Eds: G. A. Kuchel, P. R. Hof.* – Basel: Karger, 2004. – 138 p.

*Molekularmedizinische Grundlagen von altersspezifischen Erkrankungen.* – Berlin: Springer, 2004. – 546 S.

## **CONTENTS**

### **Biology of aging**

- Prokopenko N. A.* Age peculiarities of psycho-emotional tension at stressogenic effects (differential-psychophysiological aspect) ..... 115  
*Kvitnitskaya-Ryzhova T. Yu., Mikhalsky S. A.* Age-related peculiarities of structural changes in emotiogenic zones of hypothalamus of rats after emotional-painful stress ..... 127  
*Lugovskoy S. P.* Morpho-functional changes islands apparatus of rat of various age at prolonged exposure to small doses of lead ..... 139

### **Geriatry**

- Karaban N. V., Osipov N. V., Novikova C. N., Karaban I. N.* Length of telomeres as potential predictor of Parkinson's disease in older subjects ..... 150  
*Korkushko O. V., Asanov E. O., Shatilo V. B., Makovskaya L. I.* Efficiency of interval normobaric hypoxic training in elderly subjects ..... 155  
*Vorobjev K. P.* Normalization of dynamic series of cardiac rhythm variability by age and sex factors ..... 162  
*Lishnevskaya V. Yu.* Inhibitors of angiotensin-converting enzyme in treatment of geriatric patients with IHD ..... 170  
*Opanasenko N. S., Liskina I. V.* TB pleuritis in patients of different age: epidemiological and clinico-anatomic investigation ..... 178  
*Vernigorodsky V. S.* Status of miocardium and coronary vessels in patients with type 2 diabetes mellitus ..... 187

### **Social gerontology and gerohygiene**

- Smirnova T. V., Velichko N. N.* Third age in the light of labor relations ..... 193

### **Guidelines for practitioners**

- Stadnyuk L. A., Myasnikov V. G., Prikhodko V. Yu., Lapshin O. V., Mostovoyi S. E.* Safety issues in drug therapy of arterial hypertension in the elderly and old age ..... 202

- New books** ..... 214