

**Научное медицинское
общество геронтологов
и гериатров**

Том 14, № 3, 2005 г.

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

Выходит 4 раза в год

**ПРОБЛЕМЫ
СТАРЕНИЯ
И
ДОЛГО
ЛЕТИЯ**

Киев

СОДЕРЖАНИЕ

Биология старения

- Волянский А. Н.* Возрастные особенности функциональных резервов церебральной гемодинамики у практически здоровых людей 201
Рушкевич Ю. Е., Дубилей Т. А. Влияние хронической стимуляции латеральной гипоталамической области на фоновую электрическую активность центральных структур мозга и уровень гормонов в сыворотке крови старых крыс 208
Утко Н. А. Возрастные особенности распределения значений супероксиддисмутазной и каталазной активности, продукции CO₂ и содержания белка у самцов имаго *Drosophila melanogaster* 217

Гериатрия

- Полетаева К. Н.* Особенности нарушений когнитивных функций у больных болезнью Альцгеймера и сосудистой деменцией 226
Новикова С. Н., Карабань Н. В., Яворская Т. И. Нарушения липидного обмена у пожилых больных болезнью Паркинсона с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа и их коррекция бромокриптином 237
Єна Л. М., Кондратюк В. Є. Порівняльний аналіз впливу інгібіторів АПФ (фозиноприла, лізиноприла) та бета-адреноблокатора (карведілола) на центральну, інtrakардіальну гемодинаміку і регрес гіпертрофії лівого шлуночка у хворих старшого віку з м'якою та помірною артеріальною гіпертензією 243
Ахаладзе М. Г., Єна Л. М., Баранова І. О., Кондратюк В. Є., Волянський О. М., Варламов Д. О. Ефективність розвантажувально-дієтичної терапії хворих різного віку з артеріальною гіпертензією та ожирінням 254
Чеботарєва Ю. Н. Суточные ритмы сердечно-сосудистой системы у больных ИБС пожилого возраста 263

Социальная геронтология и герогигиена

<i>Пирогова Е. А., Бузунов В. А. Возрастные особенности неопухоловой заболеваемости взрослого населения, эвакуированного из г. Припять и 30-километровой зоны Чернобыльской АЭС (эпидемиологическое исследование)</i>	268
<i>Безруков В. В., Гріненко Ю. О., Купраш Л. П., Петриченко А. Ю., Купраш О. В., Гударенко С. О. Прогнозування потреби в лікарських засобах хворих літнього та старечого віку (на прикладі кардіологічних відділень Українського державного медико-соціального центру ветеранів війни)</i>	284

Обзоры

<i>Прокопенко Н. А. Комплексный подход к оценке психофизиологического обеспечения трудовой деятельности людей старших возрастов</i>	292
---	-----

Некролог

<i>Дмитрий Федорович Чеботарев</i>	307
--	-----

<i>Новые книги</i>	310
--------------------------	-----

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 15.08.2005. Подп. в печ. 14.09.2005. Формат 70 × 100/16.

Офсетная печать. Печ. л. 5,88. Уч.-изд. 6,83. Зак. 6/3.

ООО “Велес”, 03057 Киев, ул. Э. Потье, 14

БИОЛОГИЯ СТАРЕНИЯ

“Пробл. старения и долголетия”, 2005, № 3. – С. 201–207

УДК 612.821

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РЕЗЕРВОВ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ

А. Н. Волянский

Ирпенский военный госпиталь МО Украины, 08203 Ирпень

Изучены возрастные особенности функциональных резервов церебральной гемодинамики у 30 лиц, подразделенных на две группы — 22–32 года и 33–43 года. Функциональные резервы мозгового кровообращения оценивали по динамике взаимосвязей их структурных элементов (усредненная по времени максимальная скорость кровотока в мозговых артериях и венах, а также тонус сосудов) при гипер- и гипокапнических нагрузках с использованием ультразвуковой допплерографии. Установлено, что с возрастом уменьшаются функциональные резервы церебральной гемодинамики, что необходимо учитывать при определении профессиональной психофизической пригодности лиц разных возрастных групп.

Функциональные и структурные изменения съединистой стенки, а также изменения церебральной гемодинамики в процессе старения организма наступают гораздо раньше периода старости и намного раньше их клинического проявления [11]. Некоторое повышение сосудистого сопротивления, незначительное снижение эластичности артерий и затруднение венозного оттока у практически здоровых людей фиксируются уже в возрасте 30–39 лет [7].

Для выявления донозологических изменений мозгового кровообращения применяются функциональные нагрузки, которые позволяют определять реактивность церебральных сосудов [9]. Степень цереброваску-

лярной реактивности является объективным критерием функциональных резервов адаптации мозговой гемодинамики человека к факторам среды обитания и профессиональной деятельности. Поэтому определение степени компенсаторных механизмов адаптации церебральной гемодинамики человека с прогнозом его работоспособности и надежности по “человеческому фактору” представляется важным для оценки профессиональной психофизической пригодности [2]. При этом у практически здоровых людей необходимо учитывать возрастные изменения церебральной гемодинамики, которые происходят в процессе старения организма. Наличие возрастных особенностей цереброваскулярной реактивности у практически здоровых людей подтверждается работами ряда авторов [5, 10]. В то же время, в обзоре литературы [4] приводятся данные о том, что возраст не оказывает существенного влияния на состояние функциональных резервов мозгового кровотока. Наличие таких противоречий в литературных источниках определяет необходимость данного исследования.

Цель работы состояла в определении особенностей функциональных резервов церебральной гемодинамики у практически здоровых людей разного возраста.

Обследуемые и методы. Обследовано 30 практически здоровых добровольцев в возрасте от 22 до 43 лет, подразделенных на две группы: 22–32 года (16 чел.) и 33–43 года (14 чел.). Каждому из них было проведено шестикратное исследование функциональных резервов церебральной гемодинамики с интервалом в одну неделю. В общей сложности было выполнено 180 исследований. Состояние мозгового кровообращения оценивали в однотипных условиях: в 7 ч утра, натощак и через 15 мин после пребывания в состоянии покоя.

Уровень функциональных резервов мозгового кровообращения определяли с использованием двух разнонаправленных за механизмом действия нагрузочных функциональных тестов — пробы с гипер- и гипокапнией [9]. Для этого методом ультразвуковой допплерографии до и в конце пробы с помощью сканера *LOGIQ-500MD* (GE MS, США) измеряли усредненную по времени максимальную скорость кровотока (*TAMX*, см/с) в левой средней мозговой артерии (СМА), в гомолатеральной внутренней яремной вене (ВЯВ) и рассчитывали пульсовый индекс (*PI*) по данным кровотока в левой СМА [3]. В качестве функциональных нагрузок применяли пробы с задержкой дыхания (на 30 с) и тест с гипервентиляцией (глубокое дыхание с частотой 30 циклов за 1 мин) [6].

Для оценки функциональных резервов мозгового кровотока определяли изменения взаимосвязей указанных параметров в структуре системы церебральной гемоциркуляции, зарегистрированных непосредственно во время данных тестовых нагрузок. Исследования взаимосвязей основных составляющих структуры системы проводили путем сопоставления не абсолютных значений параметров гемодинамики, а их рангов в шкале интер-

валов данных показателей. Переход от единиц измерения физических величин к безразмерным (рангам) осуществляли по формуле [2]:

$$Pk(t_i) = 30[(Apk(t_i) - (Apk\ min)]/(Apk\ max - Apk\ min),$$

где

$Pk(t_i)$ — ранг параметра кровотока в сосудах мозга в данный момент времени,

$Apk(t_i)$ — значения параметра кровотока в данный момент времени,

$Apk\ max$ — максимальное значение параметра кровотока в ряду наблюдений,

$Apk\ min$ — минимальное значение параметра кровотока в ряду наблюдений,

30 — конечное значение шкалы интервалов при цене деления 1.

Сумму полученных таким образом рангов основных параметров мозгового кровотока ($TAMX$ в СМА и в ВЯВ, а также PI в СМА) принимали за 100 %. При этом параметр $TAMX$ в СМА характеризировал артериальное звено (A), в ВЯВ — венозное звено (B), а PI в СМА — сосудистый тонус (T). Структуру церебральной гемодинамики представляли в виде соотношения относительного вклада (в %) каждого компонента (A, B, T). Коэффициент реактивности определяли как отношение $TAMX$ в СМА на фоне функциональной нагрузки к ее значению в состоянии покоя [9].

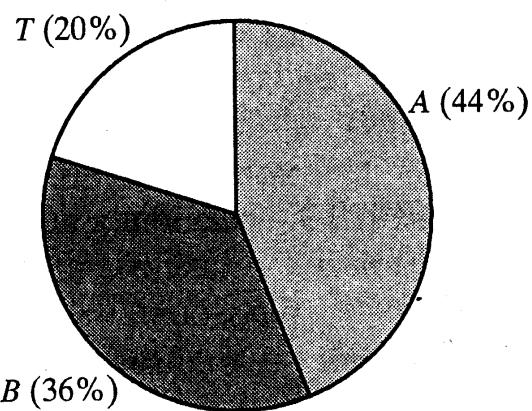
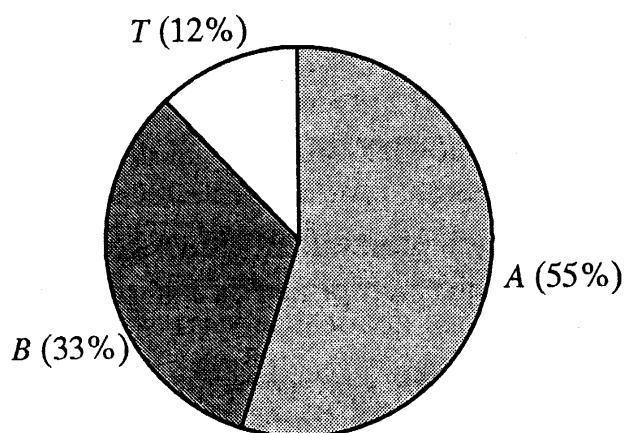
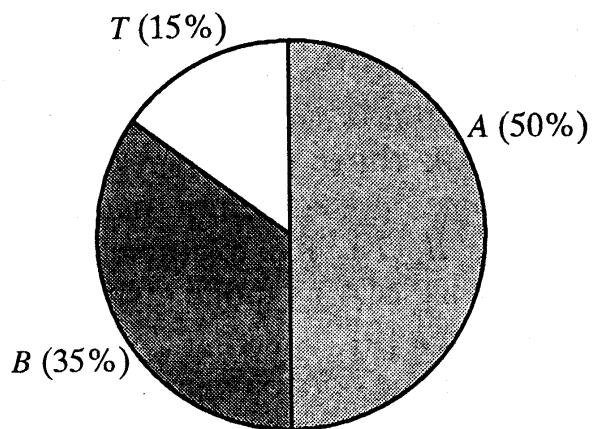
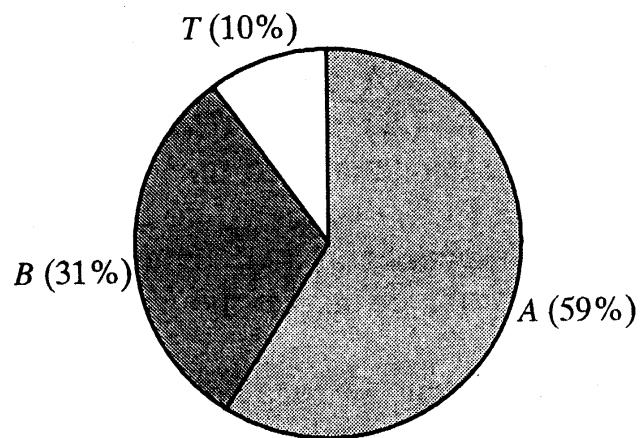
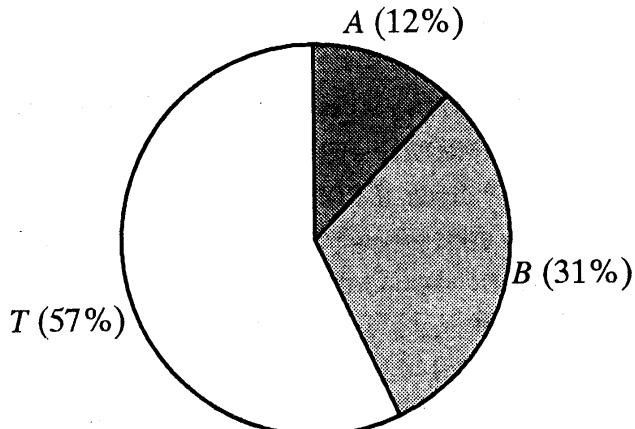
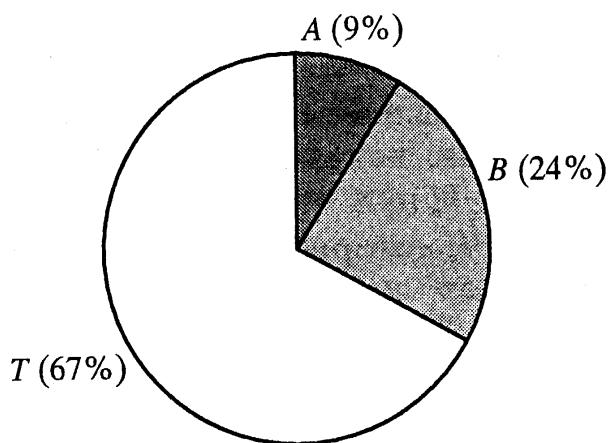
Данные обрабатывали статистически с помощью метода проверки гипотезы о равенстве средних. Определяли среднюю арифметическую (M), среднее квадратичное отклонение (SD) и степень достоверности различий (P). Во всех случаях проверяли нормальность распределения исследуемых признаков.

Результаты и их обсуждение. Исследования церебральной гемодинамики, проведенные в состоянии покоя, показали, что $TAMX$ в СМА у лиц в возрасте 22–32 года составляла $(116,8 \pm 21,3)$ см/с, а у лиц 33–43 лет — $(105,1 \pm 19,2)$ см/с ($P < 0,05$). PI , который характеризовал степень сосудистого сопротивления, равнялся, соответственно, $0,86 \pm \pm 0,13$ и $0,91 \pm 0,15$ ($P < 0,05$), а $TAMX$ в гомолатеральной ВЯВ — $(41,3 \pm \pm 22,4)$ см/с и $(53,2 \pm \pm 24,6)$ см/с ($P > 0,05$). Как видно из приведенных данных, у лиц старшей возрастной группы отмечалось достоверное снижение скорости кровотока в интракраниальных артериях и повышение их тонуса, а также незначительное ускорение венозного оттока из полости черепа.

Возрастные изменения физических величин основных параметров церебральной гемодинамики отразились также на ее структуре, определенной по соотношению безразмерных (ранговых) величин (рисунок). Так, в состоянии покоя у лиц 33–43 лет по сравнению с младшей возрастной группой отмечалось увеличение составляющей сосудистого сопротив-

22–33 года

33–43 года

Состояние покоя**Задержка дыхания****Гипервентиляция**

Структура центральной гемодинамики у лиц разного возраста в состоянии покоя и при функциональных нагрузках: А — кровоток в церебральных артериях, В — кровоток в церебральных венах, Т — тонус интракраниальных артерий.

ления и уменьшение кровотока в интракраниальных артериях. При этом существенных изменений венозной составляющей мозгового кровотока не было.

Функциональные нагрузки с гипер- и гипокапнией вызывали разнонаправленые изменения структуры церебральной гемоциркуляции (см. рис.). При проведении пробы с задержкой дыхания по сравнению с состоянием покоя у лиц обеих возрастных групп отмечалось значительное увеличение скорости кровотока в мозговых артериях, снижение сосудистого сопротивления и уменьшение венозного оттока из полости черепа. Причиной изменений соотношений основных звеньев мозгового кровотока при гиперкапнической нагрузке является повышение уровня эндогенного CO_2 из-за временного прекращение поступления кислорода [12]. Выраженность компенсаторных реакций мозговой гемодинамики при данной функциональной нагрузке была больше у лиц в возрасте 22–32 года, что подтверждается значениями коэффициента реактивности, которые при пробе с задержкой дыхания составляли $1,69 \pm 0,35$, а у лиц 33–43 лет — $1,36 \pm 0,23$ ($P < 0,05$). То есть реакция кровотока в церебральных артериях при одинаковой по величине функциональной пробе была более выраженной у лиц в возрасте 22–32 года, что способствовало увеличению артериального звена структуры мозговой гемодинамики до 59 %, а у лиц более старшего возраста — до 50 % (см. рис.). Приведенные данные показывают, что соотношения основных компонентов системы церебральной гемодинамики у лиц 22–32 лет были наиболее адекватными условиям гипоксии. Преобладание артериального звена в данных условиях обеспечивало максимальную доставку кислорода к мозговой ткани. Поэтому компенсаторные возможности системы мозгового кровотока у лиц 22–32 лет были больше, чем у лиц 33–43 лет, что, в свою очередь, свидетельствует о снижении с возрастом функциональных резервов церебральной гемодинамики.

В отличие от гиперкапнии при гипокапнии вследствие гипервентиляции существенно уменьшалась скорость кровотока в церебральных артериях, значительно повышался сосудистый тонус и незначительно уменьшался венозный кровоток (см. рис.). Как известно, функциональная нагрузка с гипервентиляцией сопровождается повышением поступления кислорода к мозговой ткани и уменьшением уровня эндогенного CO_2 [13]. Более выраженные изменения структуры мозгового кровообращения при данной функциональной нагрузке отмечались у лиц 22–32 лет. Отличительной особенностью структуры церебральной гемодинамики у обследуемых данного возраста было преобладание составляющей тонуса интракраниальных артерий (67 %) и значительное уменьшение артериального звена кровообращения (до 9 %). У лиц 33–43 лет при гипокапнической нагрузке сосудистый тонус повышался в меньшей степени, а его значение в структуре гемодинамики составляло 57 % (поэтому в меньшей степени снижалась скорость кровотока в интракраниальных артериях). У лиц этого возраста коэффициент реактивности также был меньшим и составлял $0,58 \pm 0,21$, а у лиц 22–32 лет — $0,73 \pm 0,22$ ($P < 0,05$). Приведенные данные указывают на то, что степень компенсации метаболических измене-

ний при гипокапнии была меньшей в возрасте 33–43 года. Одной из причин уменьшения функциональных резервов церебральной гемодинамики у лиц данного возраста было наличие исходно повышенного сосудистого тонуса, при котором уменьшается способность артерии к сокращению (констрикции) [8]. Кроме того, снижение степени компенсаторных реакций мозговых сосудов при функциональных нагрузках с возрастом могло быть обусловлено уменьшением эластичности церебральных артерий. Так, по данным [7], снижение эластичности артерий головного мозга отмечается уже в возрасте 30–39 лет. Менее эластичная сосудистая стенка в меньшей степени способна к реакциям констрикции и дилатации.

Необходимо также отметить, что с возрастом изменяется система нейрогуморальной регуляции сосудов [1]. Возрастные изменения нейрогуморальной регуляции приводят к тому, что реакции сердечно-сосудистой системы приобретают затяжной характер, диапазон их сужается. Структурно указанных факторов способствовала снижению с возрастом компенсаторных способностей мозговой гемоциркуляции при гипер- и гипокапнических нагрузках.

Таким образом, результаты исследования показали, что у молодых практически здоровых людей с возрастом отмечалось снижение скорости кровотока в интракраниальных артериях, повышение сосудистого сопротивления, снижение цереброваскулярной реактивности, что приводило к уменьшению функциональных резервов церебральной гемодинамики при гипер- и гипокапнических тестах. Эти данные свидетельствуют о том, что при определении ее функциональных резервов у лиц разного возраста следует сравнивать значения указанных показателей с типичными (нормальными) для соответствующей возрастной группы. Этот методический подход необходимо использовать при определении профессиональной психофизической пригодности лиц разного возраста.

Литература

1. Атеросклероз и возраст / Под. ред. Д. Ф. Чеботарева. – Л.: Медицина, 1982. – 296 с.
2. Дорошев В. Г. Системный подход к здоровью летнего состава в XXI веке. – М.: Паритет Граф, 2000. – 368 с.
3. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / Под ред. В. В. Митькова. – М.: ВИДАР, 1997. – 387 с.
4. Лелюк С. Э., Лелюк В. Г. Современные представления о цереброваскулярном резерве при атеросклеротической патологии магистральных артерий головы (обзор литературы) // Ультразвук. диагностика. – 1997. – № 1. – С. 43–55.
5. Луцник У. Б. “Слепой” допплер для клинических интеллектуалов (качественная оценка церебральных дисгемий). – К.: МЧП НМЦУЗМД “Истина”, 2003. – 205 с.
6. Методики исследований в целях врачебно-летной экспертизы: Пособие для врачебно-летных комиссий. – М.: Воен. изд-во, 1972. – 360 с.

7. Минц А. Я., Ронкин М. А. Реографическая диагностика сосудистых заболеваний головного мозга. – Киев: Здоров'я, 1967. – 159 с.
8. Митагвария Н. П. Устойчивость циркуляторного обеспечения функций головного мозга (Ауторегуляция. Кислородная недостаточность. Функциональная нагрузка). – Тбилиси: Мецниереба, 1983. – 177 с.
9. Москаленко Ю. Е., Бекетов А. И., Орлов Р. С. Мозговое кровообращение: Физико-химические приемы изучения. – Л.: Наука, 1988. – 160 с.
10. Шахнович А. Р., Шахнович В. А. Диагностика нарушения мозгового кровообращения. Транскраниальная допплерография. – М.: Медицина, 1996. – 443 с.
11. Эниня Г. И. Реография как метод оценки мозгового кровообращения. – Рига: Знание, 1973. – 123 с.
12. Marcus H. S., Harrison M. J. Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial doppler, including the use of breath-holding as the vasodilatatory stimulus // Stroke. – 1992. – 23, № 3. – P. 668–673.
13. Wong E. K., Bull W. D., Boulay F. H. et al. Regionar cerebral blood flow and oxygen consumption in human aging // Neurology. – 1973. – 23, № 6. – P. 949–952.

Поступила 31.03.2005

AGE-RELATED PECULIARITIES OF FUNCTION ALL RESERVES OF CEREBRAL BLOOD CIRCULATION IN APPARENTLY HEALTHY SUBJECTS

A. N. Volyansky

Irpen Military Hospital, Defence Ministry of Ukraine, 08203 Irpen

Age-related peculiarities of functional reserves of cerebral blood circulation were investigated in 30 subjects divided in two age groups: 22–32 and 33–43 years. The functional reserves of cerebral blood circulation were assessed according to estimated by the dynamics of interrelationships between their structural elements (mean maximal bloodflow rate in the cerebral arteries and vessels, as well as vascular tone) at hyper- and hypocapnic loads using ultrasound dopplerography. Functional reserves of cerebral blood circulation were found to decrease with age. The latter observation should be taken into consideration while assessing occupational psychophysical fitness of persons of different age.

УДК 612.826.4:612.43/45:612.67

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИИ ЛАТЕРАЛЬНОЙ ГИПОТАЛАМИЧЕСКОЙ ОБЛАСТИ НА ФОНОВУЮ ЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ ЦЕНТРАЛЬНЫХ СТРУКТУР МОЗГА И УРОВЕНЬ ГОРМОНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ СТАРЫХ КРЫС

Ю. Е. Рушкевич, Т. А. Дубилей

Институт геронтологии АМН Украины, 04114 Киев

В опытах на старых (28–29 мес) крысах-самцах линии Вистар изучали влияние хронической электрической стимуляции латеральной гипоталамической области (ЛГО) на фоновую электрическую активность хвостатого ядра, гиппокампа и вентромедиального ядра гипоталамуса, а также на концентрацию кортикостерона, тироксина, тестостерона и адреналина в сыворотке крови. Показано, что стимуляция ЛГО увеличивает фоновую электрическую активность исследованных структур, повышает концентрацию кортикостерона, тироксина и тестостерона и снижает уровень адреналина в крови животных. По своей направленности обнаруженные изменения противоположны тем, которые происходят у крыс в процессе естественного старения. Предполагается, что хроническая стимуляция ЛГО, усиливая процесс антагонизма, способствует ослаблению возрастных нарушений нейро-эндокринной регуляции и таким образом повышает жизнеспособность старых животных.

В статье “Геронтология: прогнозы и гипотезы” академик В. В. Фролькис писал: “...с возрастом наряду с разрушительным процессом старения развивается процесс антагонизма, витауакта, сохраняющий и повышающий

адаптационные возможности организма, его жизнеспособность, долговечность... когда процессы старения начинают преобладать над процессами антистарения в мозге, это становится важнейшим механизмом старения всего организма, т. к. именно с изменением функции мозга связаны важнейшие возрастные проявления — изменения психики, памяти, эмоций, репродуктивной способности, умственной и физической работоспособности, надежности гомостатических систем и многое другое... стратегия поиска средств увеличения продолжительности жизни должна состоять в замедлении темпа старения и стимуляции процессов антистарения, витаяутка" [6].

Ранее нами было показано, что хроническая электрическая стимуляция латеральной гипоталамической области (ЛГО) повышает выживаемость и увеличивает продолжительность жизни (ПЖ) старых крыс [9]. Установлено, что в результате такой стимуляции уменьшаются основной обмен, температура тела и потребление пищи, т. е. создаются условия для замедления процесса старения. Наряду с этим были отмечены признаки восстановления функциональной активности в виде повышения фоновой электрической активности ЛГО и усиления положительного эмоционального подкрепления, обусловленного раздражением этой структуры [4].

ЛГО является важной составляющей сложного механизма нейрогуморальной регуляции. Регуляторные влияния ЛГО осуществляются при помощи нервных связей с другими структурами ЦНС и при участии практически всех желез внутренней секреции [11]. Участие нервного и гормонального компонентов в формировании геропротекторного эффекта хронической стимуляции ЛГО подтверждается нашими данными о влиянии такой стимуляции на симпатическую активность, а также на секрецию инсулина [4].

Принимая во внимание важную роль ЛГО в нейрогормональном контроле, можно предположить, что увеличение ПЖ старых животных в наших экспериментах было обусловлено не только геропротекторным действием стимуляции, но и повышением жизнеспособности животных вследствие усиления регуляторных влияний ЛГО и компенсации неблагоприятных проявлений старения. К таковым проявлениям можно отнести снижение секреторной активности коры надпочечников, щитовидной и половых желез [7], а также ухудшение функционального состояния таких жизненно важных центров регуляции, как хвостатое ядро (ХЯ), гиппокамп (Гп) и вентромедиальное ядро гипоталамуса (ВМЯ). Как известно ухудшение функционирования этих структур при старении приводит к нарушениям двигательной активности, памяти и эмоционального статуса [5].

О влиянии стимуляции ЛГО на функциональное состояние нервных центров можно судить по изменениям их фоновой электрической активности, а на функцию эндокринных желез — по изменениям концентрации соответствующих гормонов в крови. В связи с этим целью настоящей работы было изучение влияния хронической электрической стимуляции

ЛГО на фоновую электрическую активность ХЯ, Гп и ВМЯ, а также на концентрацию кортикостерона, тироксина, тестостерона и адреналина в сыворотке крови у старых крыс.

Материал и методы. Опыты проведены на старых (28–29 мес) крысах-самцах линии Вистар с предварительно (за 21 сут до начала эксперимента) вживленными в ЛГО, ХЯ, Гп и ВМЯ монополярными никромовыми электродами. Вживление проводили под пентобарбиталовым наркозом (40 мг/кг, внутрибрюшинно) в соответствии с координатами стереотаксического атласа [19], которые относительно брегмы составляли, соответственно: $A = -4,2, -0,3, -4,2, -2,6$; $L = 1,6, 3,0, 3,0, 0,5$; $H = 8,8, 5,4, 2,8, 9,6$. Хроническую стимуляцию ЛГО, регистрацию фоновой электрической активности (фоновую электрограмму — ФЭГ) и компьютерный анализ интегральной интенсивности ФЭГ (интеграла биопотенциалов — ИБ) осуществляли, как было описано ранее [4].

В отдельной серии экспериментов у старых крыс, подвергнутых хронической электростимуляции ЛГО, а также у контрольных старых (аналогичного возраста) и взрослых (6–8 мес) животных определяли концентрацию гормонов в сыворотке крови: тестостерона и тироксина — радиоиммунологическим методом при помощи наборов реактивов производства Института биоорганической химии НАН Беларуси, кортикостерона — методом конкурентного белкового связывания, адреналина — методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Влияние хронической стимуляции латеральной гипоталамической области на фоновую электрическую активность хвостатого ядра, гиппокампа и вентромедиального ядра гипоталамуса. Хроническая стимуляция ЛГО приводила к увеличению ИБ большинства спектральных составляющих ФЭГ ХЯ, Гп и ВМЯ

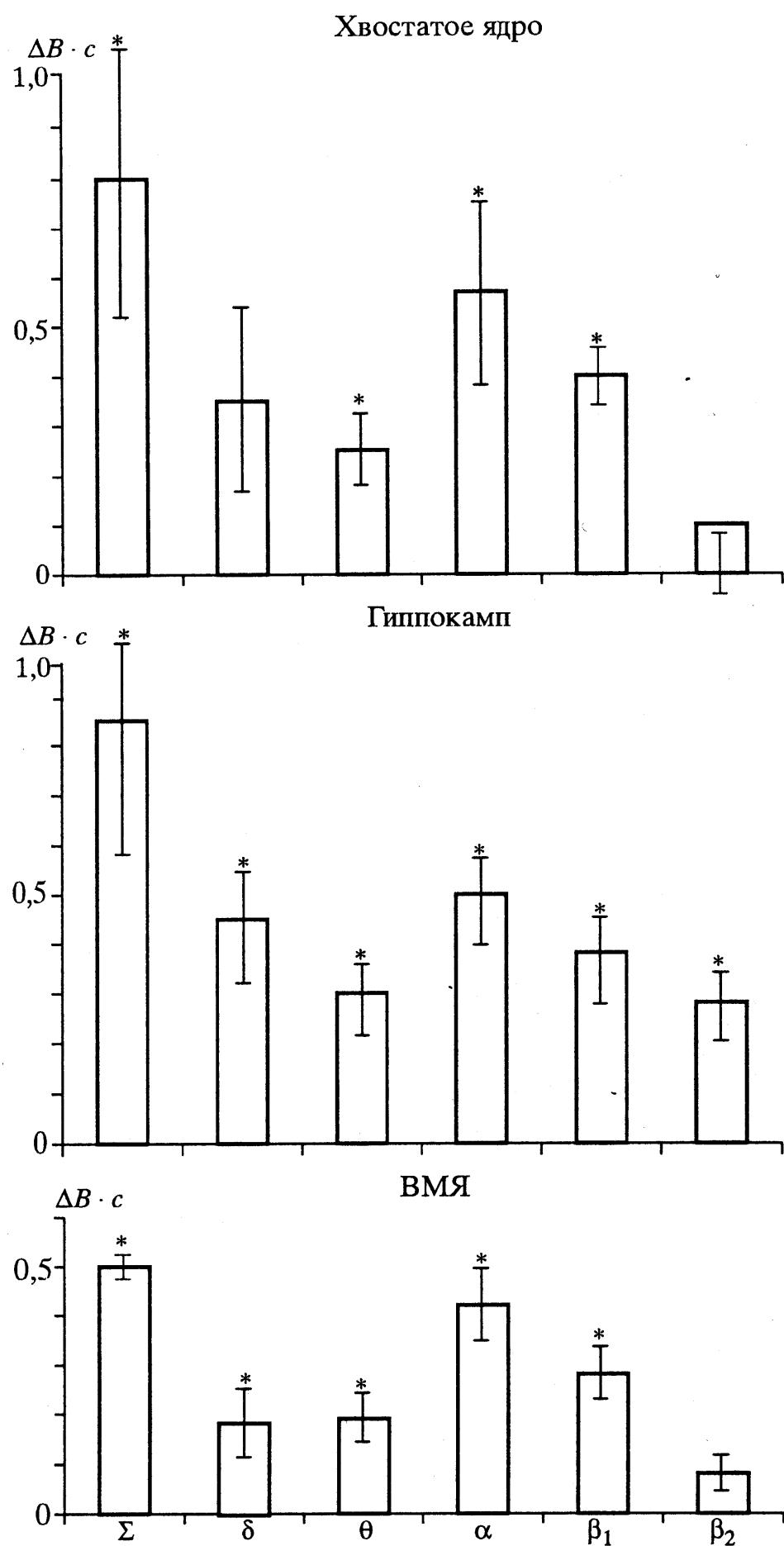


Рис. 1. Сдвиги фоновой электрической активности центральных структур мозга при стимуляции ЛГО у старых крыс; * — достоверность сдвига $P < 0,05$.

жания катехоламинов, глютамата и ацетилхолинэстеразной активности [20]. Не исключено, что увеличение электрической активности ХЯ в наших опытах было связано именно с ростом обмена дофамина (ДА). Известно, что снижение обмена ДА в стриатуме влечет за собой ослабление δ- и θ-волн электроэнцефалограммы [12]. Увеличение фоновой электрической активности Гп в θ- и β₁-диапазонах волн представляется особенно важным, если принять во внимание данные о том, что β-осцилляции в Гп отражают процессы потенциации и связаны с сенсорным восприятием и памятью [14], а θ-ритм является электрофизиологическим коррелятом механизма извлечения из памяти информации. Упомянутые изменения медиаторных систем ХЯ и Гп должны благоприятным образом отражаться, соответственно, на моторике и когнитивных функциях старых животных.

Последствия усиления влияний ЛГО на ВМЯ можно рассматривать в контексте данных о том, что активация ЛГО вызывает ослабление эффектов стимуляции ВМЯ, а также сведений об участии ВМЯ в реализации стрессорного ответа и оборонительного поведения. Ранее нами было показано, что при старении у крыс снижается порог аффективных нарушений целенаправленной реакции активного избегания электрической стимуляции ВМЯ [1]. Известно также, что при старении существенно увеличивается риск патологических последствий стресса [7]. Таким образом, результатом влияния хронической стимуляции ЛГО на функции ВМЯ у старых крыс могли быть ослабление стрессорного ответа и нормализация оборонительного поведения.

Помимо усиления регуляторных влияний ЛГО увеличение фоновой электрической активности ХЯ, Гп и ВМЯ у старых крыс могло отражать и общее улучшение функционального состояния этих структур. Ранее нами было показано, что при старении у крыс снижается ИБ ФЭГ ХЯ [3] и ВМЯ [8]. Известно также возрастное снижение фоновой частоты разрядов нейронов, плотности синапсов и θ-активности в Гп [5]. Вместе с тем, установлено благоприятное влияние длительной ритмической стимуляции на функции нейронов старых животных [2]. В нашем случае нельзя исключить возможность длительной стимуляции ХЯ, Гп и ВМЯ сигналами, поступающими в эти структуры по афферентам непосредственно во время стимуляции ЛГО.

На основании полученных данных об изменениях электрической активности ХЯ, Гп и ВМЯ, можно полагать, что хроническая стимуляция ЛГО у старых крыс способствовала как усилинию влияний ЛГО на ХЯ, Гп и ВМЯ, так и улучшению функционального состояния этих структур. И то и другое вполне могло проявиться в улучшении ряда жизненно важных функций и, соответственно, в повышении выживаемости животных.

Влияние хронической стимуляции латеральной гипоталамической области на концентрацию кортикостерона, тироксина, тесто-

стерона и адреналина в сыворотке крови. У старых крыс концентрация в сыворотке крови тироксина, тестостерона и кортикостерона была ниже, а адреналина — выше, чем у взрослых, однако хроническая стимуляция ЛГО сглаживала эти возрастные различия (рис. 2).

Наши данные о снижении концентрации тироксина и тестостерона в крови при старении согласуются с результатами ранее проведенных опытов и свидетельствуют о гипофункции, соответственно, щитовидной и половых желез [7]. Известно, что возрастная гормональная недостаточность щитовидной железы приводит к снижению интенсивности тканевого дыхания и биосинтеза белка, мышечной слабости и снижению способности к обучению. Андрогены обладают генерализованным анаболическим действием, и снижение их концентрации при старении, в частности ведет к потере мышечной массы и силы. Повышение базального уровня тироксина и тестостерона в крови старых крыс в результате стимуляции ЛГО можно расценивать как благоприятное для организма восстановление функциональной активности щитовидной железы и семенников.

Аналогичное заключение можно сделать и относительно функции коры надпочечников на основании восстановления концентрации кортикоэстераона в крови стимулированных старых крыс до уровня взрослых животных. Восстановление функции коры надпочечников могло ослабить такие проявления старения, как снижение синтеза и уменьшение запасов гликогена в тканях, мышечную слабость, а также предупреждать развитие аутоиммунных нарушений.

Возрастное повышение концентрации адреналина наряду с уменьшением концентрации тироксина и тестостерона в плазме крови соответствует гормональной картине, характерной для стресс-возраст-синдрома, который является неблагоприятным фоном для дополнительных стрессорных воздействий [7]. Ранее нами было показано, что хроническая стимуляция ЛГО у старых крыс приводила к снижению концентрации норадреналина в сыворотке крови [4], что является косвенным показателем ослабления симпатической активности. Такой результат хронической стимуляции ЛГО в совокупности с уменьшением концентрации адреналина в крови свидетельствует об уменьшении активности стрессомобилизующей симпатоадреналовой системы, и, соответственно, о снижении риска патологических последствий стресса.

На основании полученных данных об изменениях концентрации гормонов в крови можно полагать, что хроническая стимуляция ЛГО у старых крыс способствовала восстановлению функциональной активности эндокринных желез, чем препятствовала развитию неблагоприятных проявлений старения и содействовала увеличению выживаемости животных. Последнее подтверждают данные литературы о том, что у старых крыс коррекция возрастных нейроэндокринных нарушений гипоталамического происхождения тормозит развитие патологии и увеличивает ПЖ [17].

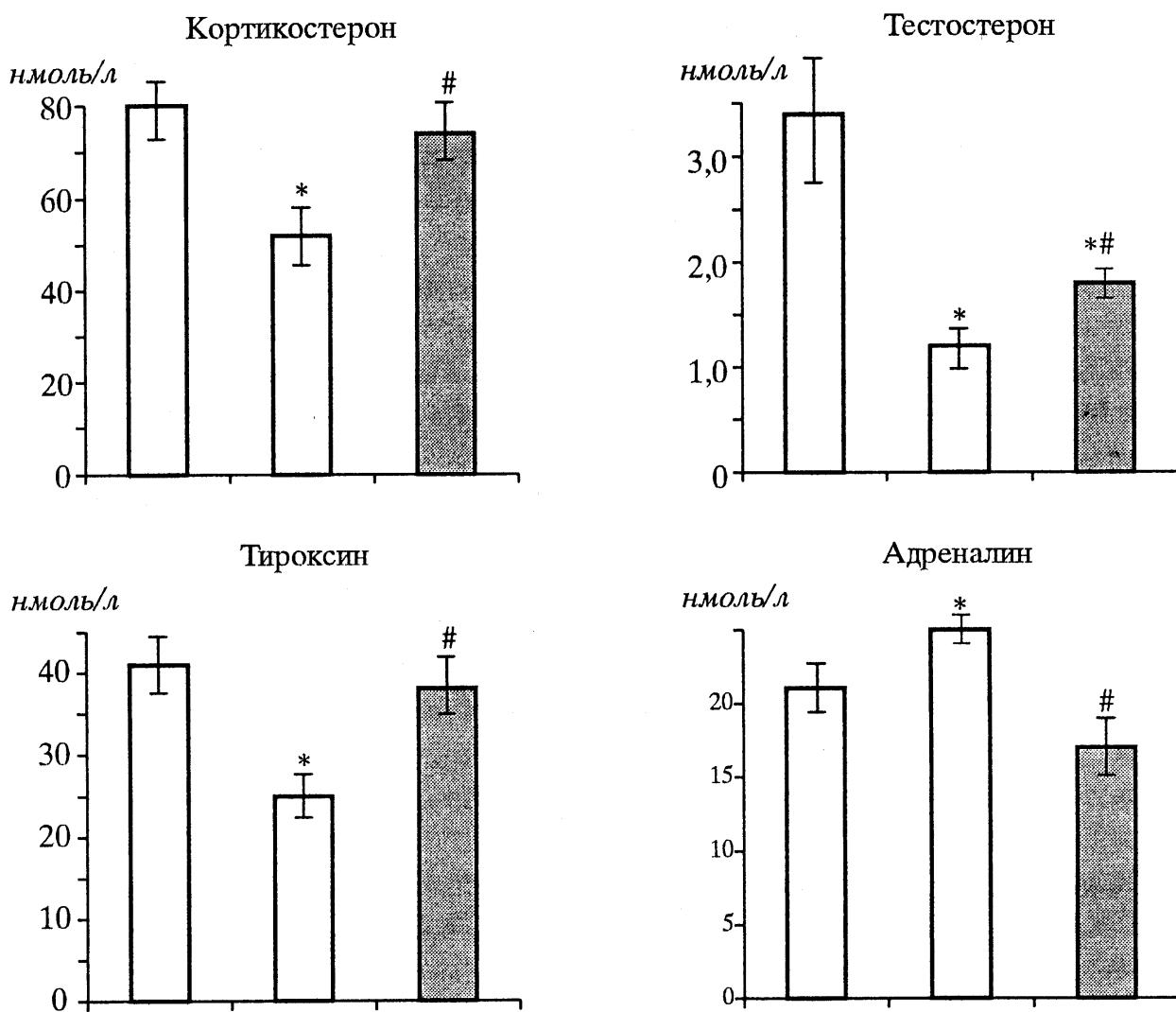


Рис. 2. Влияние стимуляции ЛГО на концентрацию гормонов в сыворотке крови старых крыс: светлые столбики — взрослые крысы, заштрихованные — старые крысы, темные — старые крысы после стимуляции ЛГО; * — $P < 0,05$ по сравнению со взрослыми, # — $P < 0,05$ по сравнению со старыми.

ЛГО не является классической гипофизотропной структурой, однако она непосредственно связана с паравентрикулярным ядром гипоталамуса, пептидергические нейроны которого вырабатывают тиреотропин- и кортикотропин-рилизинг-факторы. Возбуждение этих нейронов в результате хронической стимуляции ЛГО, вероятно, вызывало усиление секреции соответствующих гормонов. При этом не исключено, что эффекты хронической стимуляции ЛГО обеспечивались тесным взаимодействием центральных нервных и периферических эндокринных регуляторных механизмов. Возможный пример такого взаимодействия: повышение секреторной активности щитовидной железы и, соответственно, концентрации T_4 в крови способствовало восстановлению секреции тестостерона [13], вследствие чего улучшалось функциональное состояние Гп [16], что, в свою очередь, благоприятно сказывалось на секреторной активности щитовидной железы [18].

Таким образом, результаты настоящего исследования и данные литературы позволяют предположить наличие сложного, системно организованного механизма повышения выживаемости старых крыс вследствие хронической стимуляции ЛГО. Увеличение активности ЛГО и усиление ее центральных влияний восстанавливает функциональную активность нервных и эндокринных составляющих контура регуляции жизненно важных функций и таким образом обуславливает компенсацию возрастного функционального дефицита. По значениям ряда показателей функциональное состояние стимулированных старых крыс приближалось к таковому у взрослых животных, что позволяет расценивать эффекты хронической стимуляции ЛГО как проявления повышения активности нейрогуморальных механизмов антистарения [6].

Литература

1. Безруков В. В., Рушкевич Ю. Е., Дубилей Т. А., Михальский С. А. Изменения эмоциогенных зон гипоталамуса и особенности развития некоторых форм экспериментальной патологии у старых крыс // Архив клин. и эксперим. мед. – 2002. – № 1. – С. 86–91.
2. Копытова Ф. В., Медникова Ю. С. Ритмическая стимуляция: влияние на периодические процессы и функциональное состояние нейронов коры головного мозга кролика при старении // Физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 1996. – № 82, № 10–11. – С. 122–125.
3. Рушкевич Ю. Е. Возрастные особенности развития резерпиновой модели паркинсонизма у крыс // Бюл. эксперим. биол. мед. – 1987. – № 104, № 12. – С. 654–657.
4. Рушкевич Ю. Е., Дубилей Т. А., Мигован С. А. Возможные механизмы геропротекторного действия хронической электрической стимуляции латеральной гипоталамической области у старых крыс // Пробл. старения и долголетия. – 2005. – № 1. – С. 12–21.
5. Старение мозга / Под общ. ред. В. В. Фролькиса. – Л.: Наука, 1991. – 277 с.
6. Фролькис В. В. Геронтология: прогнозы и гипотезы // Журн. АМН Украины. – 1998. – № 4. – С. 434–448.
7. Фролькис В. В., Мурадян Х. К. Старение, эволюция и продление жизни. – Киев: Наук. думка, 1992. – 336 с.
8. Фролькис В. В., Артеменко Д. П., Герасимов В. Д. и др. Влияние морфина на электрическую активность эмоциогенных зон гипоталамуса взрослых и старых крыс // Нейрофизиология/Neurophysiology. – 1995. – № 27, № 2. – С. 126–133.
9. Фролькис В. В., Рушкевич Ю. Е., Дубилей Т. А. и др. Латеральная гипоталамическая область: особенности старения и влияние хронической электростимуляции на продолжительность жизни старых крыс // Нейрофизиология/Neurophysiology. – 2000. – № 32, № 4. – С. 314–321.
10. Arvanitogiannis, A., Flores, C., Pfans, J. G. & Shizgal, P. Increased ipsilateral expression of Fos following lateral hypothalamic self-stimulation // Brain Res. – 1996. – № 720. – P. 148–154.
11. Bernardis L. L., Bellinger L. L. The lateral hypothalamic area revisited: neuroanatomy, body weight regulation, neuroendocrinology and metabolism // Neurosci Biobehav Rev. – 1993. – № 17, № 2. – P. 141–193.
12. Binienda Z. K., Pereira F., Alper K. et al. Adaptation to repeated cocaine administration in rats // Ann. NY Acad. Sci. – 2002. – № 965. – P. 172–179.

13. Chiao Y. C., Lee N. Y., Wang S. W. et al. Regulation of thyroid hormones on the production of testosterone in rats // J. Cell. Biochem. – 1999. – 73, № 4. – P. 554–562.
14. Faulkner H. J., Traub R. D., Whittington M. A. Anaesthetic/amnesic agents disrupt betafrequency oscillations associated with potentiation of excitatory synaptic potentials in the rat hippocampal slice // Br. J. Pharmacol. – 1999. – 128, № 8. – P. 1813–1825.
15. Gratton A., Hoffer B. J., Gerhardt G. A. Effects of electrical stimulation of brain reward sites on release of dopamine in rat: an in vivo electrochemical study // Brain Res. Bull. – 1988. – 21, № 2. – P. 319–324.
16. Kovacs E. G., MacLusky N. G., Leranth C. Effects of testosterone on hippocampal CA1 spine synaptic density in the male rat are inhibited by fimbria/fornix transaction // Neuroscience. – 2003. – 122, № 3. – P. 807–810.
17. Meites J. Anti-ageing interventions and their neuroendocrine aspects in mammals // J. Reprod. Fertil. Suppl. – 1993. – 46. – P. 1–9.
18. Murphy H. M., Wideman C. H., Long D. W., Brown T. S. Effects of TRH injection on hippocampal-hypothalamic-pituitary-thyroid interactions // Peptides. – 1983. – 4, № 5. – P. 735–737.
19. Paxinos G., Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. – New York: Acad. Press, 1983.
20. Shankaranarayana R. B. S., Raju T. R., Meti B. L. Self-stimulation of lateral hypothalamus and ventral tegmentum increases the level of noradrenaline, dopamine, glutamate, and AChE activity, but not 5-hydroxytryptamine and GABA levels in hippocampus and motor cortex // Neurochem. Res. – 1998. – 23, № 8. – P. 1053–1059.

Поступила 11.05.2005

EFFECTS OF CHRONIC STIMULATION OF THE LATERAL HYPOTHALAMIC AREA ON THE BACKGROUND ELECTRIC ACTIVITY OF BRAIN'S CENTRAL STRUCTURES AND THE LEVEL OF HORMONES IN THE BLOOD SERUM OF OLD RATS

Yu. E. Rushkevich, T. A. Dubilei

Institute of Gerontology AMS Ukraine, 04114 Kiev

Effects of chronic electric stimulation of the lateral hypothalamic area (LHA) on the background electric activity of caudate nucleus, hippocampus and ventromedial nucleus of the hypothalamus, as well as on the blood serum corticosterone, thyroxine, testosterone and epinephrine were studied in experiments on old (28–29 mo.) male Wistar rats. Stimulation of LHA was found to increase a background electric activity of the studied structures, increase concentration of corticosterone, thyroxine and testosterone, and decrease the level of epinephrine in the animal blood. The revealed changes are diversely directional to those observed in rats during physiological aging. By enhancing a process of anti-aging, a chronic stimulation of LHA is believed to facilitate weakening of age-related disturbances that occur in neuroendocrine regulation and thus increase viability of old animals.

УДК 577.1158.7:612.67

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЗНАЧЕНИЙ СУПЕРОКСИДИСМУТАЗНОЙ И КАТАЛАЗНОЙ АКТИВНОСТИ, ПРОДУКЦИИ CO₂ И СОДЕРЖАНИЯ БЕЛКА У САМЦОВ ИМАГО *Drosophila melanogaster*

Н. А. Утко

Институт геронтологии АМН Украины, 04114 Киев

На основании данных о массе тела, содержании белка, скорости продукции CO₂ (VCO₂), СОД- и каталазной активности рассчитаны средние значения, а также вариабельность и нормальность их статистического распределения у 115 молодых (5–15 сут) и 74 старых (35–45 сут) самцов имаго *Drosophila melanogaster*. Показано, что средние значения активности СОД-активности и VCO₂ не изменились, а каталазная активность у старых мух значимо снижалась. Стандартное отклонение и коэффициенты вариабельности значений СОД-активности при старении возрастили, а каталазной активности — снижались. Нормальность распределения содержания белка у мух обеих возрастных групп подтверждалась данными асимметрии, эксцесса, критериев Колмогорова — Смирнова, χ^2 и Шапиро — Уилка. Наиболее строгим критерием нормальности распределения, очевидно, является тест Шапиро — Уилка, а наименее строгим — Колмогорова — Смирнова. Данные тестов в основном отклоняли гипотезу нормального распределения VCO₂, СОД- и каталазной активности у молодых животных. В группе старых мух отклонения от нормальности были более выражены. Детальный анализ характера статистических распределений обнаруживает существенные возрастные различия, которые могут свидетельствовать о раннем вымирании особей с высоким уровнем продукции супероксида и адаптивно повышенной активностью СОД и каталазы.

Параметрические методы статистической обработки, основанные на предположении о нормальном (гауссовском) распределении, широко применяются в медико-биологических исследованиях. Однако довольно часто такой анализ проводится без соответствующей оценки нормальности распределения. Это может объясняться тем, что анализ распределения связан со значительными трудностями, в частности с необходимостью использования больших выборок. В большинстве исследований такие выборки редко применяются, поэтому анализ распределений зачастую игнорируют.

Следует отметить, что знание формы распределения важно не только для выбора параметрических или непараметрических методов статистического анализа, но имеет и другие практические и познавательные аспекты. В частности, известно, что переменные, величина которых формируется под влиянием множества случайных (примерно равных по силе и разнонаправленно действующих) факторов, подчиняются закону нормальному распределения. Если же эти условия нарушены, например, при возникновении доминирующих по силе или направленности воздействий, то могут наступить различные отклонения от нормальности распределения. Таким образом, зная форму распределения, можно выдвинуть предположения о природе факторов, которые определяют величину данного параметра.

Цель данной работы — анализ статистического распределения значений содержания белка тела, скорости выделения CO_2 (VCO_2), а также супeroxиддисмутазной (СОД) и каталазной активности, которые определяли в гомогенатах имаго молодых и старых *D. melanogaster*. Выбор ферментов был обусловлен известным положением о том, что СОД и каталаза являются первой и координированно работающей “линией” антиоксидантной защиты [4, 5].

Отличительной особенностью работы является попытка отдифференцировать вариабельность, связанную с индивидуальными различиями животных (биологическую вариабельность), и вариабельность, вызванную ошибкой измерений (техническую вариабельность). Насколько нам известно, это первая попытка подобного анализа при старении *D. melanogaster*.

Материал и методы. Работа выполнена на 115 молодых (10–15 сут) и 74 старых (35–45 сут) самцах имаго *D. melanogaster* линии *Oregon-R*. Разведение и содержание дрозофил проводились в стандартных условиях в терmostатируемой (25 °C) комнате с автоматически регулируемым режимом света и темноты (12 ч/12 ч). VCO_2 измеряли у отдельных имаго с помощью газоанализатора (*Gerb – Mijnhardt*, Нидерланды) и выражали в мкл/(мг·мин) [2]. После измерения VCO_2 мух взвешивали и гомогенизировали в охлажденном фосфатном буфере (0,05 моль/л, pH 7,6). Активность СОД (КФ 1.15.1.1) определяли в гомогенатах мух с помощью ксантина-ксантиноксидазного метода [8], а каталазы (КФ 1.11.1.6) — прямым измерением кинетики разрушения перекиси водорода [3]. Содержание белка в гомогенатах измеряли по *Lowry* [7]. Зная массу тела и содержание белка, рассчитывали относительное содержание белка тела (в %).

Для оценки нормальности распределений использовали пять различных тестов: асимметрии, эксцесса, Колмогорова – Смирнова, χ^2 и Шапиро – Уилка [9]. Нулевая гипотеза отклонялась, если величины этих тестов были статистически значимыми [1]. Применение различных тестов объясняется тем, что каждый из них имеет свои специфические ограничения (“слепые точки”, пределы чувствительности, “мощность” и др.). Поэтому набор критериев позволяет получить более полную и надежную информацию о характере распределения.

Статистическую значимость различий между группами молодых и старых мух определяли с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни (U). Коэффициент вариации (CV) рассчитывали по отношению стандартного отклонения к среднему значению и выражали в %. Стандартную ошибку CV (SE) вычисляли по формуле

$$SE_{CV} = CV[(1 + 2 \cdot 10^{-4} CV^2)/2n]^{0,5},$$

где n — число наблюдений [1]. Техническую вариабельность (TV) оценивали как отношение абсолютного значения разности и суммы между двумя измерениями одной и той же пробы (x_1 и x_2) и выражали в процентах. Полученные данные обрабатывали с помощью программного пакета *Statistica 6.0*.

Результаты и их обсуждение. Результаты исследования показали, что у молодых и старых *D. melanogaster* средние значения массы тела, VCO_2 и СОД-активности не изменялись, тогда как содержание белка и каталазная активность значимо снижались у старых мух (табл. 1). У старых мух по сравнению с молодыми CV СОД-активности снижался, а каталазной активности, напротив, повышался (см. табл. 1). Следует отметить, что значения TV были сравнительно низкими и значительно не изменялись при старении. Так, значения TV СОД и ее SE составляли $(5,9 \pm 0,5) \%$ у молодых и $(6,6 \pm 0,7) \%$ — у старых мух. Значения аналогичных показателей каталазной активности составили, соответственно $(3,9 \pm 0,3) \%$ и $(4,7 \pm 0,5) \%$. Высокие значения CV и относительно низкие TV , по всей видимости, могут свидетельствовать лишь о высокой биологической вариабельности СОД- и каталазной активности у *D. melanogaster*. Следует отметить, что вариабельность СОД и каталазы у дрозофил обеих возрастных групп была заметно выше, чем в аналогичных опытах, проведенных на мышах (данные не представлены).

Сравнительная оценка использованных критериев нормальности статистического распределения позволила заключить, что наиболее строгим ее показателем является тест Шапиро – Уилка, согласно которому гипотезу нормальности распределений нельзя было отклонить только для содержания белка у всех мух и СОД-активности — у старых. Наименее строгим критерием, очевидно, следует считать тест Колмогорова – Смирнова, который только в одном случае (VCO_2 у молодых мух) позволил отклонить гипотезу нормального статистического распределения.

Гистограмма значений содержания белка достаточно хорошо описывается колоколообразной кривой нормального распределения (рис. 1).

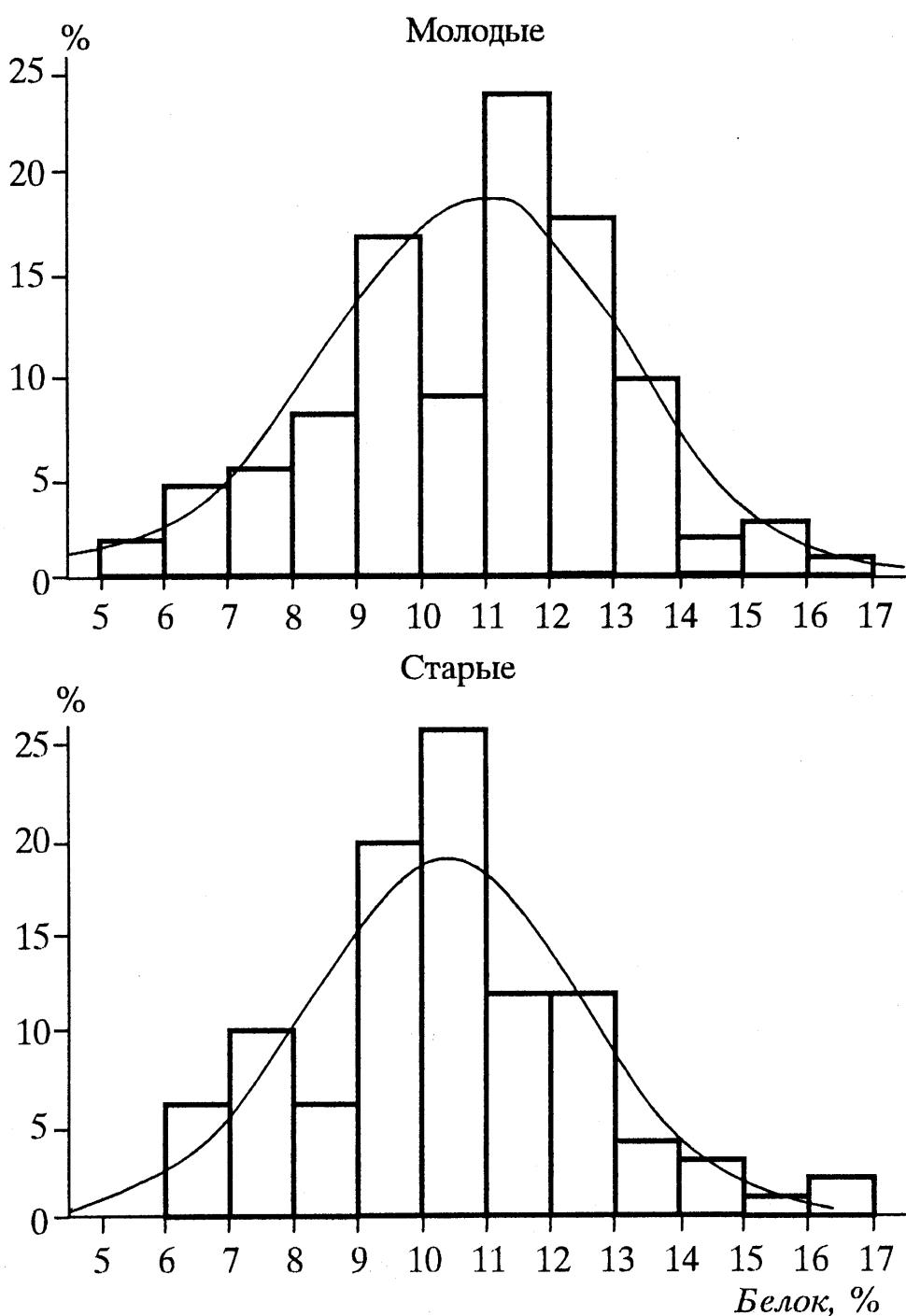


Рис. 1. Распределение значений содержания белка у самцов имаго *D. melanogaster* разного возраста; здесь и на рис. 2–4 линией обозначена кривая нормального распределения.

Гипотезу нормальности распределения содержания белка у молодых и старых мух нельзя было отклонить, так как данные всех пяти тестов были статистически недостоверными (табл. 2).

В отличие от содержания белка, распределение VCO_2 свидетельствовало о значительном отклонении от нормальности, которое было особенно выражено у молодых мух (рис. 2). В этой группе асимметрия и эксцесс, а также критерии χ^2 и Шапиро – Уилка были высокодостоверными ($P < 0,001$). Кроме того, VCO_2 молодых мух был единственным показателем, для которого критерий Колмогорова — Смирнова был статистически значимым (см. табл. 2). У старых мух животных коэффициент эксцесса и этот критерий

Таблица 1

Масса тела, содержание белка, скорость продукции CO_2 (VCO_2), СОД- и катализазная активность у самцов имаго *D. melanogaster* разного возраста

Группа	Статистич. показатель	Масса тела, мг	Содержание белка, %	VCO_2 , мкл/(мг·мин)	СОД, Ед./($\text{мг} \cdot \text{мин}$)	Катализаза, мкмоль/($\text{мг} \cdot \text{мин}$)
Молодые <i>n</i> = 115	Среднее ± <i>SE</i>	0,74 ± 0,01	10,9 ± 0,2	0,51 ± 0,02	58,4 ± 2,0	98,0 ± 3,2
	<i>CV</i> ± <i>SE</i>	10,9 ± 0,7	20,5 ± 1,4	35,6 ± 2,6	37,3 ± 2,8	35,1 ± 2,6
Старые <i>n</i> = 74	Среднее ± <i>SE</i>	0,72 ± 0,01	9,8 ± 0,3**	0,52 ± 0,02	56,8 ± 1,9	71,5 ± 3,9**
	<i>CV</i> ± <i>SE</i>	12,2 ± 1,0	23,1 ± 2,0	34,2 ± 3,1	28,8 ± 2,6*	46,8 ± 4,6*

Примечания: * — $P < 0,05$, ** — $P < 0,001$ по сравнению с молодыми мухами.

Таблица 2

Критерии нормальности статистического распределения содержания белка, скорости продукции CO_2 (VCO_2), СОД- и катализазной активности у самцов имаго *D. melanogaster* разного возраста

Группа	Критерий нормальности	Содержание белка, %	VCO_2 , мкл/(мг·мин)	СОД, Ед./($\text{мг} \cdot \text{мин}$)	Катализаза, мкмоль/($\text{мг} \cdot \text{мин}$)
Моло- дые <i>n</i> = 115	Асимметрия ± <i>SE</i>	0,24 ± 0,23	1,95 ± 0,23***	0,75 ± 0,23**	0,62 ± 0,23**
	Эксцесс ± <i>SE</i>	0,01 ± 0,45	6,28 ± 0,45***	-0,01 ± 0,45	-0,18 ± 0,45
Старые <i>n</i> = 74	Колмогорова — Смирнова	0,09	0,15*	0,11	0,10
	χ^2	7,28	28,2***	15,9**	8,1
Шапиро — Уилка		0,99	0,85***	0,95**	0,96**
Старые <i>n</i> = 74	Асимметрия ± <i>SE</i>	0,21 ± 0,28	0,21 ± 0,28***	0,07 ± 0,28	1,09 ± 0,28*
	Эксцесс ± <i>SE</i>	0,11 ± 0,55	1,78 ± 0,55	-0,35 ± 0,55	1,00 ± 0,55
χ^2		Колмогорова — Смирнова	0,053	0,11	0,04
Шапиро — Уилка		4,30	13,1**	0,6	13,4**
		0,99	0,91***	0,99	0,92***

Примечания: * — $P < 0,05$, ** — $P < 0,01$, *** — $P < 0,001$.

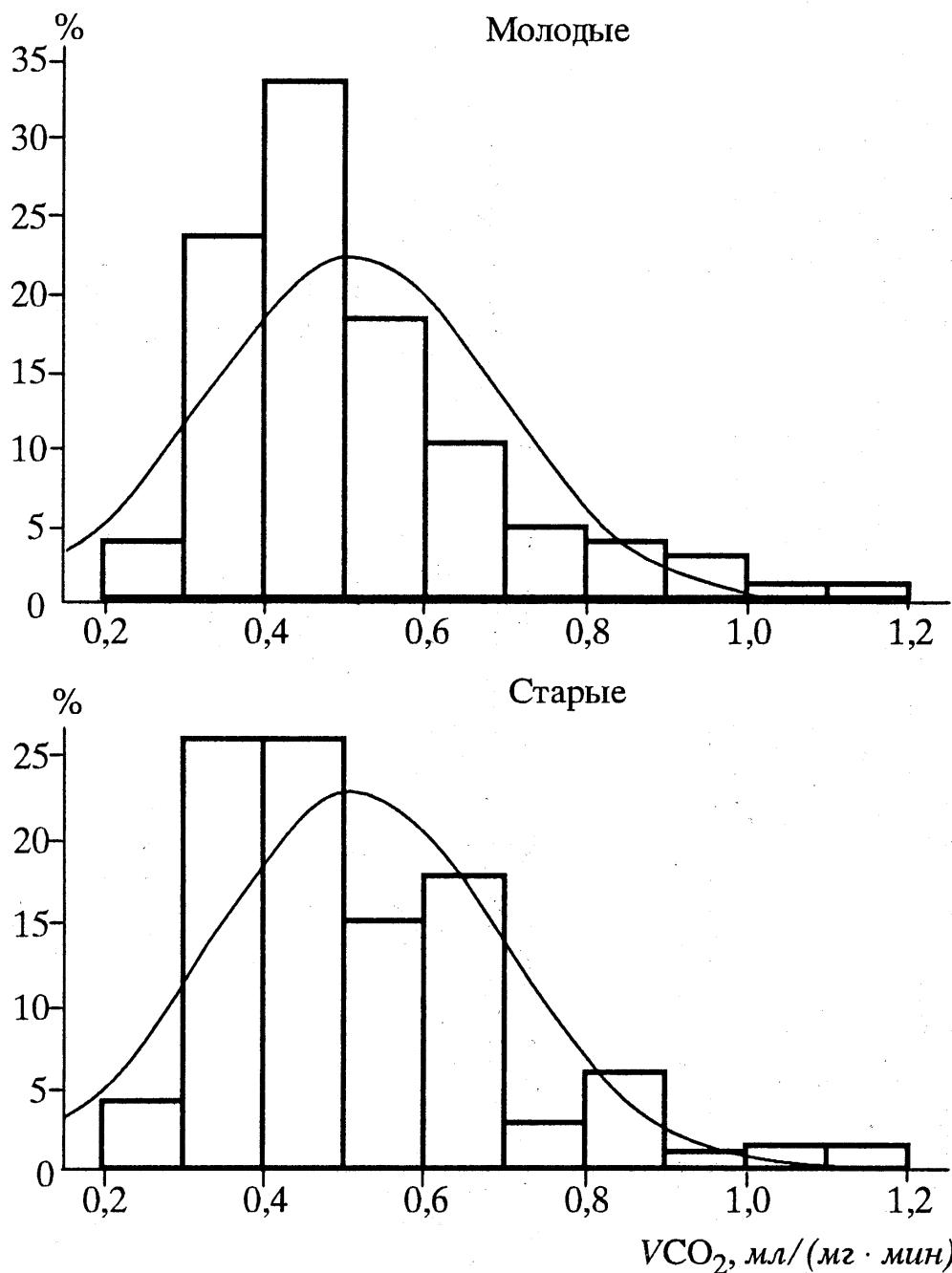


Рис. 2. Распределение значений скорости продукции CO_2 ($V\text{CO}_2$) у самцов имаго *D. melanogaster* разного возраста.

были недостоверными, тогда как коэффициент асимметрии и критерии χ^2 и Шапиро – Уилка оставались высокодостоверными (см. табл. 2).

Распределение СОД-активности отличалось от распределений других исследованных переменных (рис. 3). В группе молодых мух оно характеризовалось достоверными значениями асимметрии, критериев χ^2 и Шапиро – Уилка ($P < 0,01$), тогда как у старых мух все критерии нормальности были статистически недостоверными (см. табл. 2). Более детальный анализ гистограмм дает основание полагать, что такие возрастные различия могут быть связаны с выборочным уменьшением доли особей, которые принадлежали к субпопуляции с высокой СОД-активностью. Например, у более 10 % молодых мух СОД-активность была выше 90 Ед./($\text{мг} \cdot \text{мин}$), тогда как доля старых мух с такой СОД-активностью составляла только 1 % ($P < 0,01$).

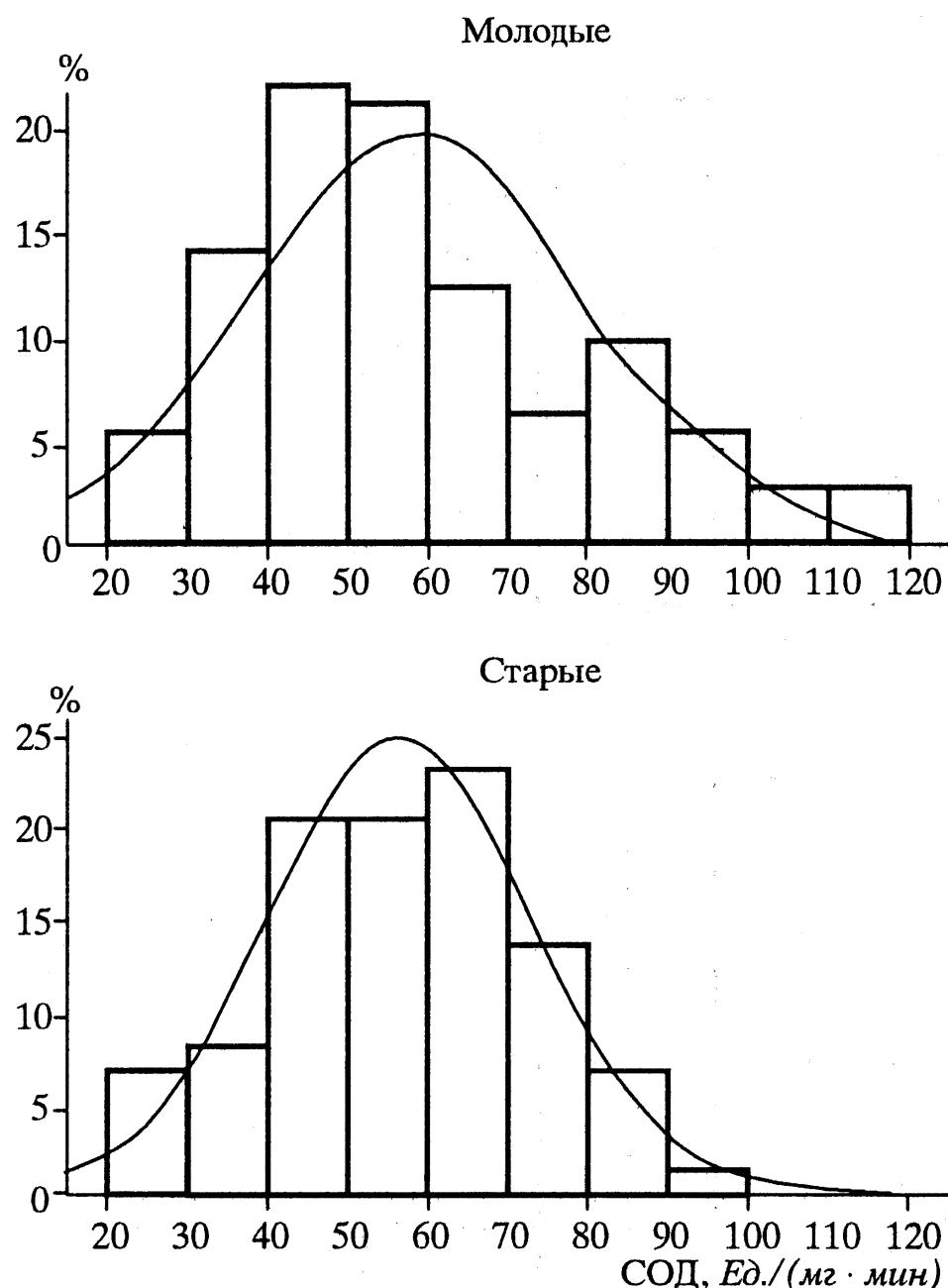


Рис. 3. Распределение значений СОД-активности у самцов имаго *D. melanogaster* разного возраста.

Гипотезу нормального распределения каталазной активности гомогенатов молодых и старых мух можно было отклонить из-за статистически значимой асимметрии, а также критериев χ^2 и Шапиро – Уилка (см. табл. 2). Однако визуальный анализ гистограмм показал, что распределения значительно отличались у молодых и старых мух (рис. 4). Например, доля мух с каталазной активностью менее 60 мкмоль/(мг · мин) составляла примерно 11 % в группе молодых и 43 % — в группе старых ($P < 0,001$), тогда как соответствующая доля молодых и старых мух с каталазной активностью выше 160 мкмоль/(мг · мин) составила 7,9 % и 2,7 % ($P < 0,05$), соответственно. Подобное возрастное изменение распределения, вероятно, является результатом как снижения активности, так и раннего вымирания особей с высокой активностью каталазы.

Таким образом, старение дрозофил характеризуется стабильностью средних величин продукции CO_2 и СОД-активности, но снижением ката-

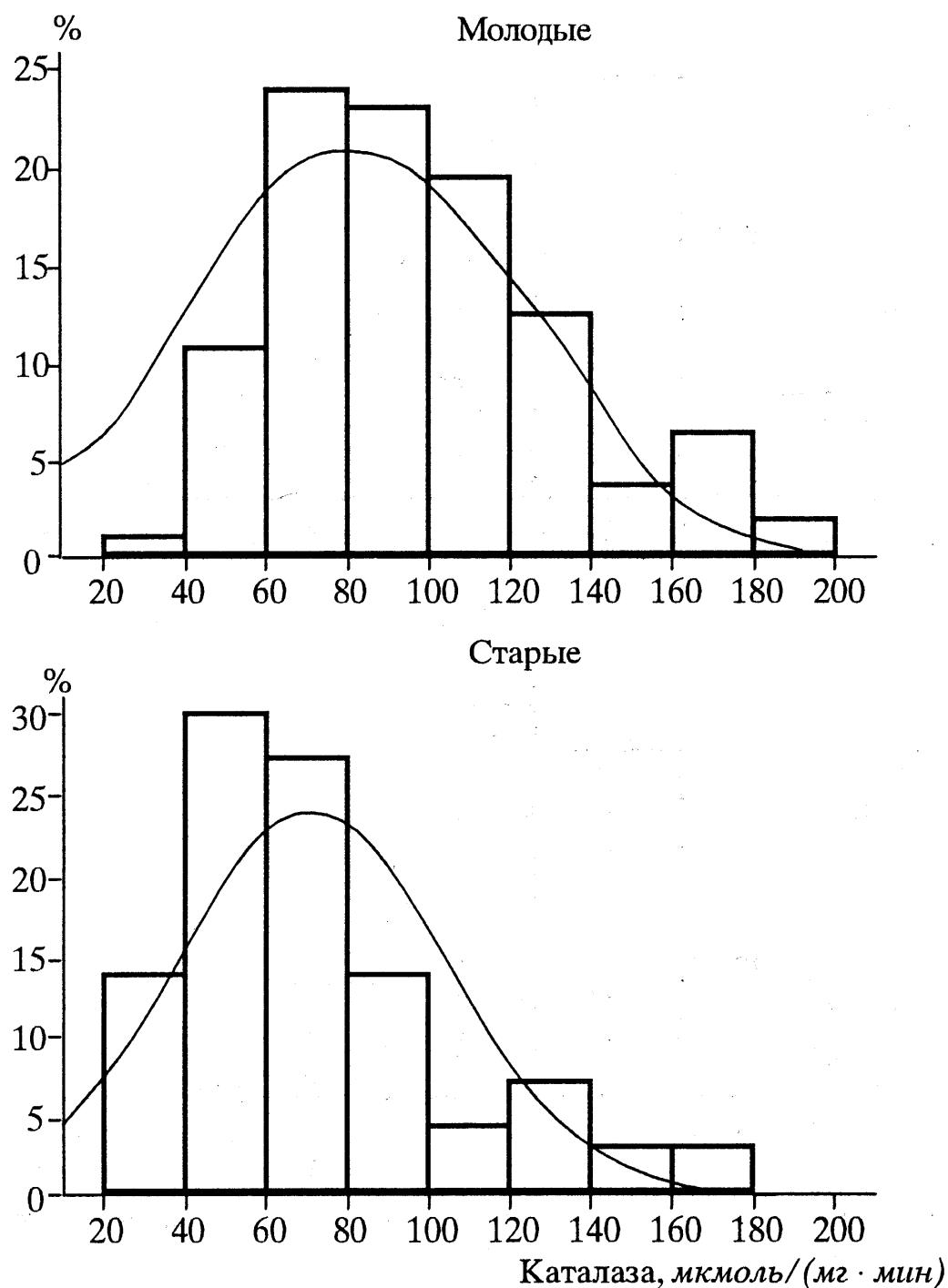


Рис. 4. Распределение значений каталазной активности у самцов имаго *D. melanogaster* разного возраста.

лазной активности и содержания белка. Детальный анализ характера статистических распределений обнаруживает существенные возрастные различия, которые могут свидетельствовать о раннем вымирании особей с высоким уровнем продукции супероксида и адаптивно повышенной активностью СОД и каталазы.

Литература

1. Закс Л. Статистическое оценивание. – М.: Статистика, 1976.– 598 с.
2. Тимченко А. Н., Мозжухина Т. Г., Мурадян Х. К. Влияние гипергравитационного стресса на выживаемость, газообмен, терморегуляцию и синтез РНК и белка у мышей разного возраста // Пробл. старения и долголетия. – 1996. – 6, № 2. – С. 145–150.

3. Aebi H. Catalase in vitro // Meth. Enzymol. – 1984. – **105**. – P. 121–126.
4. Austad S. Concepts and theories of aging // Handbook of the biology of aging / Eds: E. J. Masoro, S. N. Austad. – New York: Academic Press, 2001. – P. 3–22.
5. Camougrand N., Rigoulet M. Aging and oxidative stress: studies of some genes involved both in aging and in response to oxidative stress // Respiration Phys. – 2001. – **128**. – P. 393–401.

ГЕРИАТРИЯ

“Пробл. старения и долголетия”, 2005, № 3. – С. 226–236

УДК 616.899+616.892.2]-053.9

ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У БОЛЬНЫХ БОЛЕЗНЬЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА И СОСУДИСТОЙ ДЕМЕНЦИЕЙ

К. Н. Полетаева

Институт геронтологии АМН Украины, 04114 Киев

Проанализированы результаты обследования 25 больных болезнью Альцгеймера (БА) и 25 больных сосудистой деменцией в возрасте 61–87 лет по отдельным субтестам *MMSE*. Больные сравниваемых групп были сопоставимы по степени тяжести деменции, полу, возрасту и уровню образования. Отмечены более выраженные нарушения эпизодической памяти у больных БА, в то время как у больных сосудистой деменцией когнитивный дефицит имел более гетерогенный характер с преобладанием нарушений при выполнении заданий блока “Речь и праксис”. Результаты исследования свидетельствуют о том, что уже на этапе скрининга деменции могут быть выявлены особенности когнитивных нарушений у больных БА и сосудистой деменцией.

Деменция представляет собой одну из самых сложных медицинских и социальных проблем в пожилом и старческом возрасте. Наиболее частыми ее причинами являются болезнь Альцгеймера (БА), сосудистая деменция и их сочетание. Правильная диагностика причины этого синдрома и адекватное лечение могут в ряде случаев способствовать обратному развитию деменции либо затормозить развитие патологического процесса [1, 2]. Детальное нейропсихологическое исследование высших психических функций и выявление преимущественно пораженных и сохранных звеньев

психической деятельности используются в рамках комплексного подхода к дифференциальной диагностике сосудистой деменции и БА [4].

Актуальным представляется поиск различий в паттернах когнитивных нарушений у больных БА и сосудистой деменцией при помощи кратких когнитивных тестов. Одним из наиболее часто используемых когнитивных тестов для скрининга и мониторинга деменции разной степени тяжести является *MMSE* (*Mini Mental State Examination*), что обусловлено сочетанием краткости его проведения с возможностью оценить достаточно широкий диапазон когнитивных функций: ориентацию, речь, внимание и память.

Целью данного исследования было выявление возможных различий в паттернах когнитивных нарушений у больных БА и сосудистой деменцией с использованием теста *MMSE*.

Обследуемые и методы. Проанализированы данные обследования 50 больных деменцией разной степени тяжести в возрасте 61–87 лет (25 больных БА и 25 больных сосудистой деменцией), которые находились под наблюдением в отделе возрастной физиологии и патологии нервной системы Института геронтологии с 2000 по 2005 гг. Все пациенты соответствовали критериям деменции согласно МКБ-10. В состав группы больных сосудистой деменцией вошли 12 больных сосудистой деменцией с острым началом (*F.01.0*, в том числе 8 с остаточными явлениями ОНМК в бассейне левой средней мозговой артерии), 7 больных мультиинфарктной деменцией (*F.01.1*) и 6 больных смешанной корковой и подкорковой сосудистой деменцией (*F.01.3*).

Программа обследования включала в себя оценку соматического, эндокринологического и неврологического статусов, общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, рутинную ЭКГ, КТ или МРТ головного мозга. При обследовании по шкале Хачинского у больных БА (*F00.0* или *F00.1*) количество баллов составляло 4 или меньше, а у больных сосудистой деменцией (*F01*) — 7 и больше. Больных смешанной деменцией (*F.00.2*) и пациентов, у которых количество баллов по шкале Хачинского было больше 4, но меньше 7, не включали в исследование.

Когнитивный статус оценивали при помощи теста *MMSE* (в исследование были включены результаты от 23 до 6 баллов). Поскольку во многих исследованиях было показано, что возраст и уровень образования оказывают значимое влияние на выполнение заданий теста *MMSE*, больные БА и сосудистой деменцией были подразделены на подгруппы в пределах трех баллов *MMSE* таким образом, чтобы в них (с соответствующим количеством баллов) не было достоверных различий по полу, возрасту, уровню образования, степени тяжести деменции и количеству пациентов (табл. 1).

Проанализированы различия в паттернах когнитивных нарушений при БА ($n = 25$) и сосудистой деменции (СД, $n = 25$), а также отдельно при мяг-

Таблица 1

Характеристика больных с разными стадиями БА и сосудистой деменции

Показатель	БА (n = 25)	Сосудис- тая деменция (n = 25)	Мягкая стадия		Умеренная и выраженная стадии	
			БА (n = 12)	сосудистая деменция (n = 12)	БА (n = 13)	сосудистая деменция (n = 13)
Возраст, лет	71,5 ± 1,3	74,1 ± 1,3	74,0 ± 2,0	74,4 ± 2,0	69,2 ± 1,7	73,8 ± 1,8
Мужчины/ женщины	13/12	11/14	7/5	6/6	6/7	5/8
Образование*	3,4 ± 0,3	3,2 ± 0,2	3,5 ± 0,	3,0 ± 0,3	3,4 ± 0,4	3,5 ± 0,2
MMSE, баллы	15,6 ± 1,0	15,9 ± 1,1	20,3 ± 0,4	20,5 ± 0,5	11,7 ± 1,0	11,7 ± 1,0

Примечание: * образование: 1 — неполное среднее, 2 — среднее, 3 — среднее специальное, 4 — высшее.

кой ($MMSE = 23\text{--}18$ баллов, БА = 12, СД = 12), умеренной и выраженной ($MMSE = 18\text{--}6$ баллов, БА = 13, СД = 13) стадиях болезни. В соответствии с методикой, предложенной *E. Magni* и соавт. [13], были проанализированы значения суммарного показателя ответов на субшкалы *MMSE*, характеризующие эпизодическую память (“год”, “месяц”, “число”, “день недели”, “этаж” а также “вспоминание трех слов после отвлечения внимания”).

Результаты и их обсуждение. Из блоков субтестов *MMSE* наиболее сложным для выполнения оказался “Вспоминание трех слов после отвлечения внимания”; затем следовали блоки “Ориентация во времени”, “Внимание и счет”, “Речь и праксис” (табл. 2). Более успешно больными выполнялись задания блоков “Ориентация в месте” и “Непосредственное запоминание трех слов”. Субтесты, входящие в состав отдельных блоков, имели различный уровень сложности для обследованных больных (см. табл. 2). Так, например, при выполнении заданий блока “Ориентация во времени” достоверно большее количество больных не могли ответить на вопрос относительно текущего дня недели, числа и года по сравнению с количеством больных, которые не могли правильно назвать время года ($P < 0,05$). Ответ на вопрос “какой сейчас месяц?” занимает промежуточное положение по степени сложности. В блоке “Речь и праксис” наибольшее количество больных испытывали затруднения при выполнении субтестов, связанных с копированием пересекающихся пятиугольников и повторением сложного смыслового предложения, по сравнению с количеством больных, которые не смогли правильно назвать предметы и выполнить написанное задание. Результаты ответов по блоку “Ориентация в месте” достоверно не различались. Сравнения результатов ответов на отдельные субтесты, входящие в состав блоков “Непосредственное запоминание трех слов”, “Вспоминание трех слов после отвлечения внима-

Таблица

**Частота регистрации ошибочных ответов у больных деменцией
при выполнении субтестов MMSE**

Субтесты	%
Ориентация во времени	$98 \pm 1,9$
год	$70 \pm 6,4$
время года	$50 \pm 7,1$
месяц	$64 \pm 6,8$
число	$82 \pm 5,4$
день недели	$80 \pm 5,7$
Ориентация в месте	$68 \pm 6,5$
учреждение	$40 \pm 6,9$
этаж	$30 \pm 6,5$
город	$22 \pm 5,9$
область	$44 \pm 7,0$
страна	$40 \pm 6,9$
Непосредственное запоминание трех слов	$4 \pm 2,7$
Внимание и счет	$94 \pm 3,4$
Вспоминание трех слов после отвлечения внимания	100
Речь и праксис	$94 \pm 3,4$
наименование	$14 \pm 4,9$
повторение	$62 \pm 6,9$
выполнение трехстадийной устной команды	$30 \pm 6,5$
выполнение написанного задания	$22 \pm 5,9$
написание произвольного предложения	$44 \pm 7,0$
копирование пересекающихся пятиугольников	$76 \pm 6,0$

ния”, “Внимание и счет”, не было проведено в связи с их относительной однотипностью.

Анализ результатов выполнения субтестов MMSE больными БА и сосудистой деменцией выявил достоверно более низкие значения показателей у больных БА при выполнении задания “Вспоминание трех слов после отвлечения внимания” ($P = 0,033$) и заданий, характеризующих эпизодическую память ($P = 0,018$) (рис. 1). Больные сосудистой деменцией достоверно хуже выполняли субтесты блока “Речь и праксис” ($P = 0,038$), причем преимущественно вследствие затруднений при написании предложения ($P = 0,022$) (см. рис. 1). При мягкой деменции помимо различий, выявленных у больных общей группы, у больных сосудистой деменцией отмечаются затруднения при вспоминании названия страны, в то время как все больные БА отвечают на вопрос правильно ($P = 0,028$) (рис. 2). В подгруппах больных выраженной деменцией выявлены более значительные нарушения при выполнении заданий блока “Ориентация во времени” ($P = 0,018$) и эпизодической памяти у больных БА ($P = 0,028$), а также тенденция к более выраженным нарушениям при выполнении заданий блока “Речь и праксис” у больных сосудистой деменцией (рис. 3).

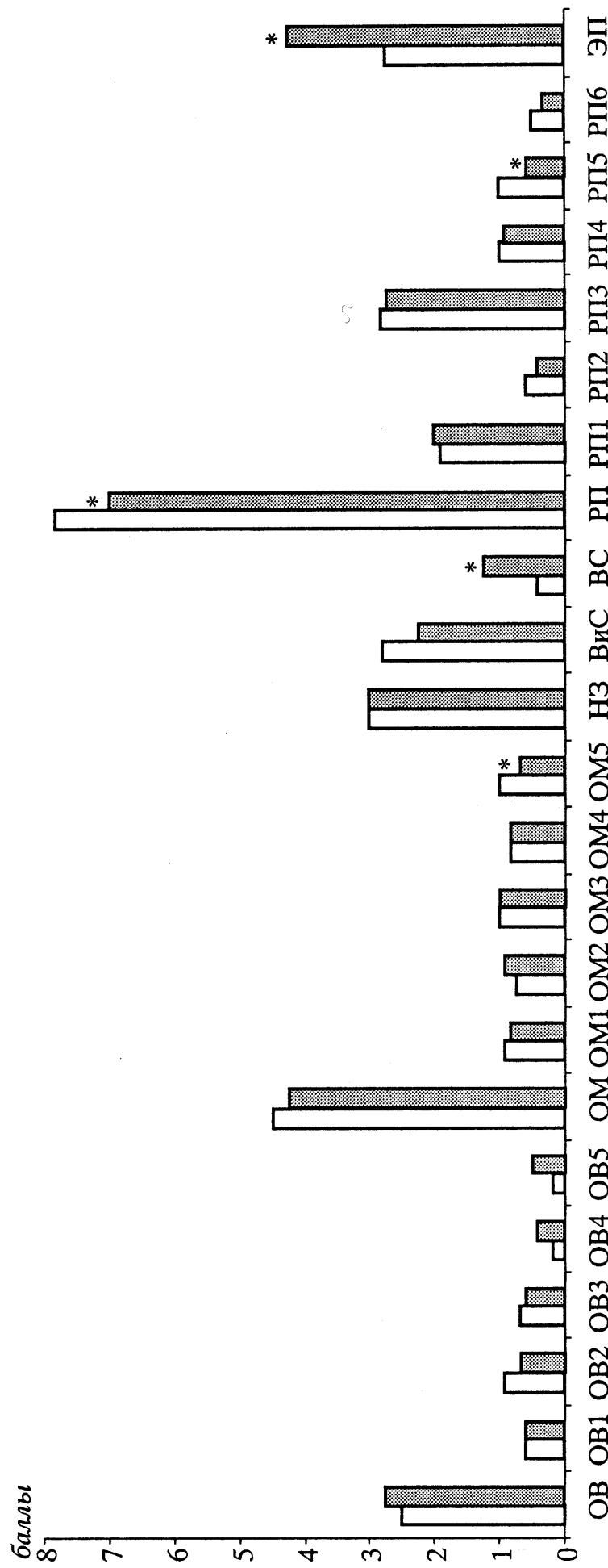


Рис. 2. Результаты выполнения субтестов *MMSE* больными с мягкими стадиями БА (светлые столбики) и сосудистой деменцией (темные столбики).

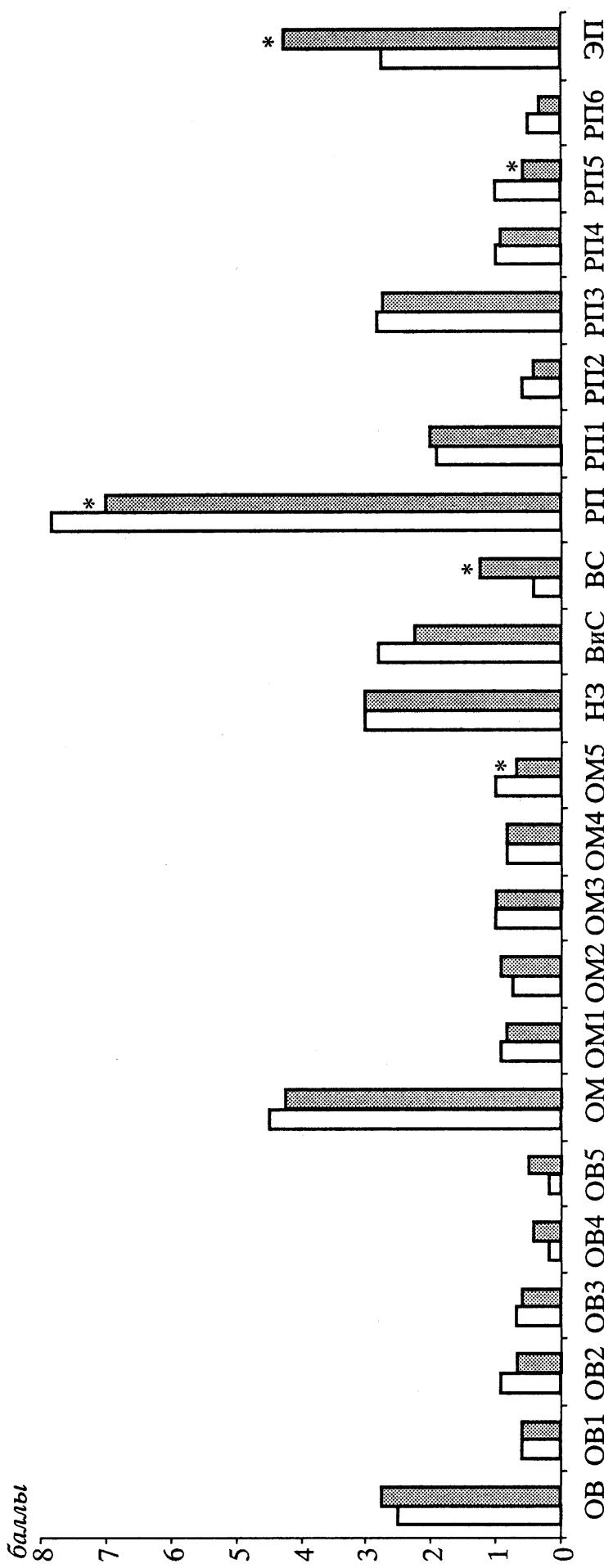


Рис. 2. Результаты выполнения субтестов MMSE больными с мягкими стадиями БА (светлые столбики) и сосудистой деменцией (темные столбики).

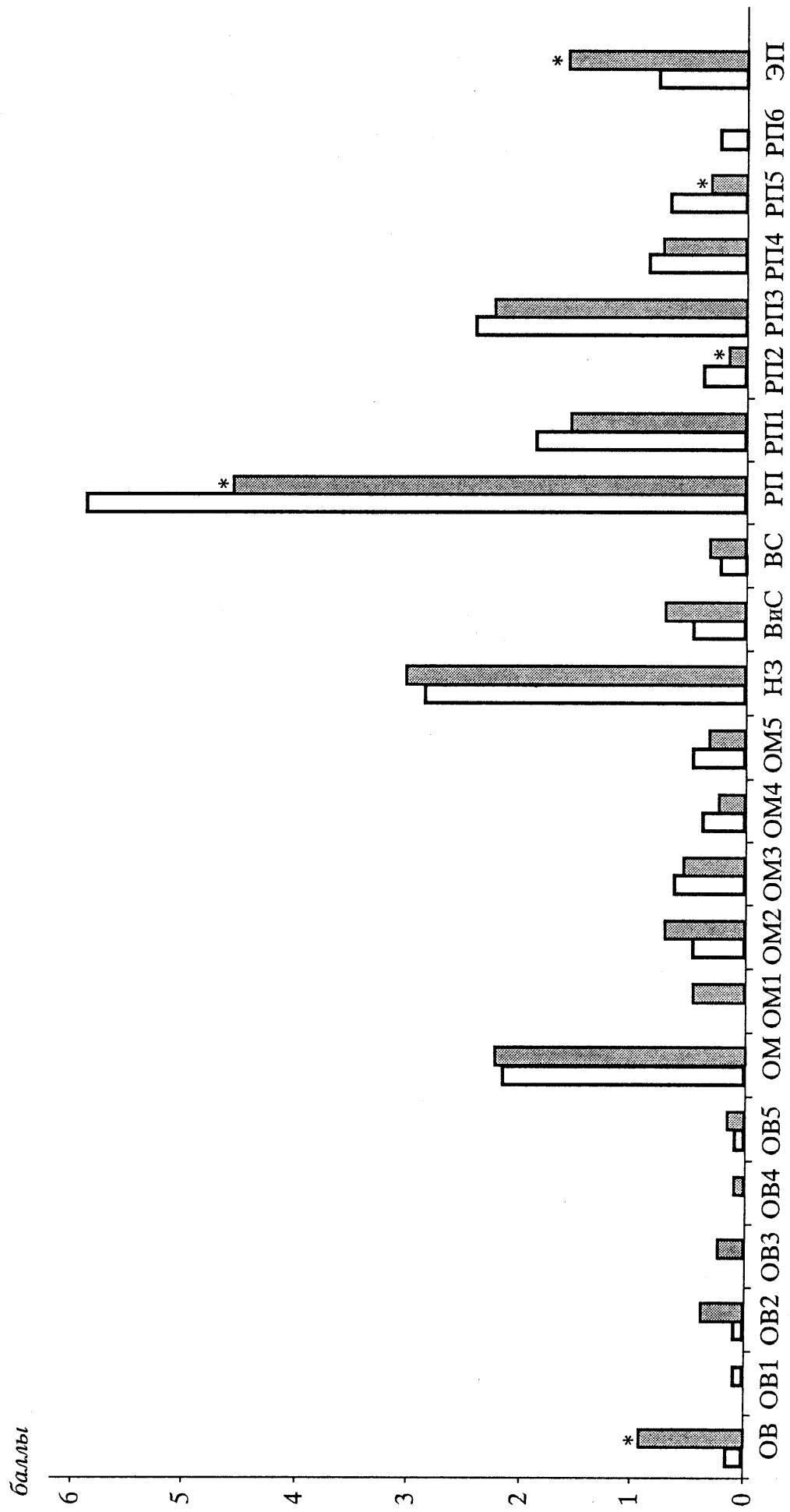


Рис. 3. Результаты выполнения субтестов MMSE больными с умеренными и выраженнымами стадиями БА (светлые столбики) и сосудистой деменции (темные столбики).

Таким образом, при сравнении полученных нами результатов обследования были выявлены достоверные различия, указывающие на более выраженные нарушения эпизодической памяти у больных БА, в то время как у больных сосудистой деменцией когнитивный дефицит имел более гетерогенный характер с преобладанием нарушений при выполнении заданий блока "Речь и праксис". Достоверных различий в способностях к концентрации внимания и счету при сравнении указанных групп больных выявлено не было. Результаты нашего исследования в основном совпадают с данными других работ, полученных как с использованием анализа отдельных субтестов *MMSE* [13], так и при помощи других экспериментально-психологических методик.

В исследованиях, направленных на выявление различий выраженности нарушений эпизодической памяти у больных БА и сосудистой деменцией, отмечают более тяжелые нарушения у больных БА или не находят различий, и только в единичных работах получены противоположные результаты [9, 20]. *Looi и Sachdev* [12], проанализировав данные 18 работ, отметили большую выраженность нарушений эпизодической памяти у больных БА (например, по сравнению с больными сосудистой деменцией у них выявлены более низкие значения показателей при заучивании списка слов, а также при непосредственном и отсроченном вспоминании рассказа). При исследовании невербальной эпизодической памяти в большинстве работ не были найдены различия в группах больных БА и сосудистой деменцией, однако некоторые авторы отметили лучшее выполнение заданий, связанных с запоминанием зрительно-пространственной информации, при сосудистой деменции.

Наличие нарушений эпизодической памяти у больных БА не вызывает сомнений. Согласно данным последних исследований, они появляются уже на преклинической стадии болезни [6, 16] и их выраженность достоверно коррелирует с наличием в генотипе человека (4 аллеля *APOE*, который считается одним из основных генетических факторов риска БА [7, 11, 18]. Полученные нами данные об отсутствии различий при выполнении обследованными группами больных блока заданий, связанных с со счетом, совпадают с данными большинства исследователей, и выраженность этих нарушений отражает преимущественно степень тяжести как сосудистой деменции, так и деменции при БА [12].

Согласно полученным нами данным, больные мягкой сосудистой деменцией по сравнению с такими же больными при наличии БА испытывают большие затруднения при выполнении заданий блока "Речь и праксис" (преимущественно при написании предложения). В обследованной нами группе больных мягкой деменцией при БА все больные справились с тестом, требующим написания предложения. На более выраженных стадиях деменции при БА около половины больных испытывали затруднения при выполнении этого задания. Различия в teste, требующем написания произвольного предложения, отражают динамику нарастания когнитивного

дефицита при БА, на начальной стадии которой, как правило, доминируют нарушения эпизодической памяти, и только на выраженных стадиях деменции при БА появляются нарушения письма, чтения и наименования объектов, что согласуется с данными J. W. Ashfort [5].

Вариабельность данных о преобладающих паттернах когнитивных нарушений при сосудистой деменции может быть объяснена значительной неоднородностью нозологической группы (которая, согласно МКБ-10, включает в себя сосудистую деменцию с острым началом, мультиинфарктную деменцию, субкортикальную деменцию, смешанную корковую и подкорковую сосудистую деменцию), сложностью выделения чистой сосудистой деменции из смешанных форм, а также низкой конкордантностью существующих критериев сосудистой деменции [15].

Несмотря на значительную гетерогенность сосудистой деменции и так называемый пятнистый характер когнитивных нарушений в их структуре рядом авторов выделяются некоторые характерные черты: это прежде всего нарушение исполнительного звена действия [14] или, согласно представлениям А. Р. Лурия [3], нарушение работы третьего функционального блока головного мозга. Однако, по результатам нашего исследования, субтест MMSE (трехстадийное задание), используемый для оценки исполнительных функций, не позволяет выявить различия в группе больных сосудистой деменцией и деменцией при БА.

Предполагается, что различный характер когнитивных нарушений является следствием преимущественного поражения разных участков головного мозга у подавляющего числа больных. Преобладающий дефицит эпизодической памяти при БА является следствием грубого поражения гиппокампа и связанных с ним структур уже на ее начальных стадиях [8]. При сосудистой деменции отмечается и преимущественное вовлечение в патологический процесс лобных долей и базальных ганглиев [19].

Учитывая вышеизложенное, отсутствие в нашем исследовании различий между группами больных сосудистой деменцией и БА при выполнении трехстадийного задания может быть объяснено неодинаковым состоянием у них исполнительного звена действия. Так, трехстадийное задание является достаточно простым для больных мягкой деменцией, тогда как при выраженных стадиях деменции больные сосудистой деменцией и больные БА допускают ошибки при выполнении этого задания.

В настоящее время активно ведется тщательное изучение нейрональной активности регионов мозга, связанных с процессом выполнения различных интеллектуальных заданий при помощи технологий функциональной нейровизуализации (таких, как ПЭТ и фМРТ), позволяющих получить информацию о состоянии церебрального кровотока и уровне оксигенации мозга, которые коррелируют с нейрональной активностью. Последние данные, полученные при обследовании практически здоровых добровольцев, свидетельствуют о преимущественном вовлечении в процессы кодирования и воспроизведения эпизодической памяти лобной доли

и внутренних отделов височной доли, включая гиппокамп [10]. При проведении ПЭТ больным сосудистой деменцией и деменцией при БА одинаковой степени тяжести во время выполнения задания, направленного на оценку вербальной эпизодической памяти, были выявлены значимые корреляции, отражающие связи между нарушением памяти и уровнем метаболизма в префронтальной коре (больные сосудистой деменцией) и в височных структурах (больные БА), что позволило сделать вывод о различном патогенетическом механизме нарушений эпизодической памяти у больных этих групп [17].

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что уже на этапе скрининга деменции могут быть выявлены особенности когнитивных нарушений у больных БА и сосудистой деменцией, которые отражают различный характер нейроанатомического поражения. Более выраженные нарушения эпизодической памяти выявлены у больных БА, в то время как у больных сосудистой деменцией когнитивный дефицит имел более гетерогенный характер с преобладанием нарушений при выполнении заданий блока “Речь и праксис”. Полученные результаты могут быть использованы при разработке комплексных критериев для дифференциальной диагностики сосудистой деменции и деменции при БА.

Литература

1. Дамулин И. В. Дифференциальная диагностика и терапия деменций // http://www.consilium-medicum.com/media/concilium/03_12/721.shtml
2. Жариков Г. А. Синдром мягкой деменции в пожилом и старческом возрасте // Журн. неврол. и психиатр. – 1998. – № 1. – С. 22–26.
3. Лурия А. Р. Основы нейропсихологии. – М.: МГУ, 1973. – 373 с.
4. Роццина И. Ф., Жариков Г. А. Нейропсихологический метод в диагностике мягкой деменции у лиц пожилого и старческого возраста // Журн. неврол. и психиатр. – 1998. – № 2. – С. 34–40.
5. Ashfort J. W., Kolm P., Colliver J. A. et al. Alzheimer patient evaluation and the Mini-Mental State: Item characteristic curve analysis // J. Geront. – 1989. – **44**, № 5. – Р. 139–146.
6. Backman L., Jones S., Berger A. K. et al. Multiple cognitive deficits during the transition to Alzheimer’s disease // J. Intern. Med. – 2004. – **256**, № 3. – Р. 195–204.
7. Bondi M. W., Houston W. S., Eyler L. T., Brown G.G. fMRI evidence of compensatory mechanisms in older adults at genetic risk for Alzheimer disease // Neurology. – 2005. – **64**, № 3. – Р. 501–508.
8. Braak H., Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes // Acta Neuropathol. – 1991. – **82**. – Р. 239–259.
9. Graham N. L., Emery T., Hodges J. R. Distinctive cognitive profiles in Alzheimer’s disease and subcortical vascular dementia // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2004. – **75**, № 1. – Р. 61–71.
10. Hayes S. M., Ryan L., Schnyer D. M., Nadel L. An fMRI study of episodic memory: retrieval of object, spatial, and temporal information // Behavioral neuroscience. – 2004. – **118**, № 5. – Р. 885–896.
11. Lahiri D. K., Sambamurti K., Bennett D. A. Apolipoprotein gene and its interaction with the environmentally driven risk factors: molecular, genetic and epidemiologi-

- cal studies of Alzheimer's disease // Neurobiol. Aging. – 2004. – **25**, № 5. – P. 651–660.
12. Looi J. C. L., Sachdev P. S. Differentiation of vascular dementia from AD on neuropsychological tests // Neurology. – 1999. – **53**. – P. 670–678.
 13. Magni E., Binetti G., Padovani A. et al. The Mini-Mental State Examination in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia // Internat. Psychogeriatr. – 1996. – **8**, № 1. – P. 127–134.
 14. Mc Pherson S. E., Cummings J. L. Neuropsychological aspects of vascular dementia // Brain Cogn. – 1996. – **5**. – P. 261–282.
 15. Pohjasvaara T., Mäntylä R., Ylikoski R. et al. Comparison of different clinical criteria (DSM-III, ADDTC, ICD-10, NIDS-AIREN, DSM-IV) for the diagnosis of vascular dementia // Stroke. – 2000. – **31**. – P. 2952–2957.
 16. Rapp M. A., Reischies F. M. Attention and executive control predict Alzheimer's disease in late life: results from the Berlin Aging Study (BASE) // Am. J. Geriatr. Psychiatry. – 2005. – **13**, № 2. – P. 134–141.
 17. Reed B. R., Eberling J. L., Mungas D. et al. Memory failure has different mechanisms in subcortical stroke and Alzheimer's disease // Annals of Neurology. – 2000. – **48**, № 3. – P. 275–284.
 18. Small B. J., Rosnick C. B., Fratiglioni L., Backman L. Apolipoprotein E and cognitive performance: a meta-analysis // Psychol. Aging. – 2004. – **19**, № 4. – P. 592–600.
 19. Starkstein S. E., Sabe L., Vazquez S. et al. Neuropsychological, psychiatric, and cerebral blood flow findings in vascular dementia and Alzheimer's disease // Stroke. – 1996. – **27**. – P. 408–414.
 20. Traykov L., Baudic S., Thibautet M. C. et al. Neuropsychological deficit in early subcortical vascular dementia: comparison to Alzheimer's disease // Dement. Geriatr. Cogn. Disord. – 2002. – **14**, № 1. – P. 26–32.

Поступила 18.07.2005

PECULIARITIES OF DISTURBANCE OF COGNITIVE FUNCTIONS IN PATIENTS WITH ALZHEIMER DISEASE AND VASCULAR DEMENTIA

K. N. Poletaeva

Institute of Gerontology AMS Ukraine, 04114 Kiev

25 patients with Alzheimer diseases (AD) and 25 patients aged 61–87 with vascular dementia having comparable severity of dementia, sex, age and level of education were investigated using some MMSE sub-tests. Analysis of the results obtained showed more marked disturbances of the episodic memory in AD patients, whereas a cognitive deficiency of patients with vascular dementia has a more heterogenic pattern with the prevalence of disturbances during fulfillment of tests from "Speech and practice" block. The above data suggest that the peculiarities of disturbances in cognitive function can be revealed in AD patients and in patients with vascular dementia during screening for dementia.

УДК 616.858–053.9–08:615.217.22:616.153.915

НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА С СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ИХ КОРРЕКЦИЯ БРОМОКРИПТИНОМ

С. Н. Новикова, Н. В. Карабань, Т. И. Яворская

Институт геронтологии АМН Украины, 04114 Киев

Проведено исследование липидного обмена у 96 пожилых больных болезнью Паркинсона (БП) с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа. У всех обследованных обнаружены нарушения липидного обмена по сравнению с практически здоровыми лицами того же возраста. Выраженная дислипопротеинемия особенно проявляется у больных с нарушенной толерантностью к глюкозе. Курсовое лечение бромокриптином не только нормализовало состояние липидного метabolизма, но и существенно улучшало неврологический и соматический статус пациентов.

В структуре возрастзависимой патологии одно из главных мест занимает сахарный диабет 2 типа (СД 2) [6]. Болезнь Паркинсона (БП), которая также наиболее характерна для лиц старших возрастов, представляет собой хронически прогрессирующее нейродегенеративное заболевание ЦНС. Известно, что при недостаточности трофического и энергетического обеспечения мозга резко усугубляется развитие и прогресс этого заболевания. Развитие СД 2 в пожилом возрасте часто связано с сопутствующей цереброваскулярной патологией, в том числе с БП [5, 18]. Многочисленными исследованиями установлена роль нарушений липидного обмена в формировании атеросклеротических поражений, в частности у больных СД [2, 7, 10]. В то же время, отсутствуют данные о патогенетической связи БП и СД 2, предикторной роли нарушений обмена липидов при этой

патологии. В настоящее время в комплексной патогенетической терапии БП широко используются агонисты ДА-рецепторов [1, 11, 16]. В связи со стимулирующим действием агонистов дофамина на ДА-рецепторы гипоталамуса препараты этого класса оказывают тормозящее влияние на секрецию гормонов передней доли гипофиза, особенно пролактина и соматотропина. Показано, что у больных БП, получающих специфическое лечение, имеются определенные изменения уровня тропных гормонов [4, 13, 14, 17]. В современной диабетологии агонисты дофамина (например, бромокриптин) назначают больным СД 2, что улучшает гликемический профиль, снижает концентрацию липидов в крови. Кроме того, бромокриптин блокирует выделение глюкозы из печени, снижает инсулинерезистентность за счет влияния на ферменты — транспортеры глюкозы в клетки. Такой эффект действия бромокриптина у больных СД 2 объясняется тормозящим влиянием на секрецию соматотропина — одного из основных контринсуллярных гормонов. В связи с этим нам представилось целесообразным изучить состояние липидного обмена у больных БП с сопутствующим СД 2 (с разной толерантностью к глюкозе) и влияние на него бромокриптина.

Обследуемые и методы. Обследовано 96 больных БП в возрасте 55–65 лет со стадией болезни 1,5–3,0 по *Hoehn—Yahr*. Клинический диагноз БП устанавливали в соответствии с критериями “включения-исключения” согласно *UK Brain Bank Criteria* (8.). Все больные получали бромокриптин (7,5 мг/сут) в течение 25 дней. По степени нарушения углеводного обмена больные были разделены на 3 группы: 1 группа — нормальная толерантность к глюкозе (45 чел.), 2 группа — нарушенная толерантность к глюкозе (22 чел.), 3 группа — сопутствующий СД 2 (29 чел.). Для сравнения обследовано 35 практически здоровых лиц соответствующего возраста.

Состояние углеводного обмена оценивали по концентрации глюкозы, толерантности к глюкозе и уровню иммунореактивного инсулина (ИРИ) в крови. Концентрацию глюкозы определяли стандартными наборами фирмы *Boehringer* (Германия). Уровень ИРИ определяли стандартными радиоиммунологическими наборами рио-ИНС-ПГ-1251 (Белоруссия). Состояние липидного обмена оценивали по концентрации в крови общего холестерина (ХС), ХС липопroteинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), триглицеридов (ТГ), аполипопротеина B; рассчитывали коэффициент атерогенности (КА).

Все исследования выполнены стандартными наборами фирмы *SENTENEL CH* (Италия) и *Elitech* на фотометре 5010 *Boehringer* с использованием контрольной сыворотки для определения липидных компонентов *SENTENEL CH* (Италия).

Результаты и их обсуждение. У больных 1 группы выявлен более высокий, чем у здоровых лиц, уровень общего ХС и КА (табл. 1). Отмечена тенденция к увеличению уровня ХС ЛПНП (на 17 %) и ТГ (на 9 %).

Таблица 1

Состояние липидного обмена у больных БП с разной толерантностью к глюкозе

Показатель	Здоровые	Нормальная толерантность	Нарушенная толерантность	СД 2
Общий ХС, ммоль/л	5,2 ± 0,4	5,7 ± 0,5	6,0 ± 0,5	6,6 ± 0,4*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,4 ± 0,1	1,1 ± 0,1*	1,05 ± 0,1*	0,9 ± 0,1**
ХС ЛПНП, ммоль/л	1,7 ± 0,1	2,1 ± 0,1*	2,0 ± 0,1	2,2 ± 0,1*
АпоB, мг/дл	75 ± 1,5	86 ± 1,4*	130 ± 1,6**	145 ± 1,7** ^α
ТГ, ммоль/л	1,4 ± 0,1	1,5 ± 0,1	1,8 ± 0,1*	2,2 ± 0,1*
КА	2,9 ± 0,1	4,2 ± 0,3*	4,7 ± 0,2*	5,9 ± 0,4** ^α

Примечания: * — $P < 0,05$ по сравнению со здоровыми лицами, ** — $P < 0,05$ по сравнению с нормальной толерантностью, ^α — $P < 0,05$ по сравнению с нарушенной толерантностью.

У больных 2 группы по сравнению с нормальным уровнем гликемии в 1 группе прослеживается ухудшение липидного спектра (см. табл. 1). При этом уровень ХС ЛПВП падает ниже нормы, а КА достоверно растет. Обращает на себя внимание увеличение концентрации ТГ, которое согласуется с повышенным уровнем глюкозы крови.

У больных 3 группы обнаружена наиболее выраженная дислипопротеинемия (см. табл. 1). Так, уровень общего ХС выше не только, чем во всех обследованных группах, но и значительно превышает допустимый (5,2 ммоль/л). В этой группе больных обнаружена гипоальфаолестеринемия — (0,9 ± 0,1) ммоль/л. О наличии в организме атерогенной ситуации свидетельствует и очень высокий КА. У больных этой группы выявлен наиболее высокий уровень АпоB, что указывает на преобладание образования фракций атерогенных ЛПНП и ЛПОНП.

Уровень ТГ у больных БП с сопутствующим СД 2 был самым высоким, что согласуется с данными литературы о наличии гипертриглицеридемии у больных СД 2 [2]. Анализ полученных данных свидетельствует о необходимости учитывать возможный риск развития сосудистой патологии у больных БП, особенно с нарушением углеводного обмена. Можно полагать, что своевременная коррекция дислипопротеинемий у таких больных, согласно современным представлениям, будет способствовать профилактике развития возможных сосудистых осложнений [3].

Проведенные исследования показали, что лечение бромокриптином способствует значительному улучшению липидного обмена (табл. 2), в особенности у больных 2 и 3 групп. Так, уровень общего ХС снизился на 10,9 % во 2 группе и на 12,3 % — в 3 группе. Концентрация атерогенного ХС ЛПНП снизилась у больных 1 группы на 6 %, 2 группы — на 28,6 % и у больных 3 группы — на 18,2 %. Обращает на себя внимание повышение уровня антиатерогенного ХС ЛПВП в плазме крови у всех больных БП: на 25 % — в 1 группе, на 27 % — во 2 группе и на 26 % — в 3 группе. Как и предполагалось, наиболее значимое снижение концентрации ТГ после курсового лечения бромокриптином выявлено у больных БП с на-

Таблица 2

**Влияние курсового лечения бромокриптином на состояние липидного обмена
у больных БП с разной толерантностью к глюкозе**

Показатель	Нормальная толерантность		Нарушенная толерантность		СД 2	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Общий ХС, ммоль/л	5,9 ± 0,4	5,3 ± 0,5	6,4 ± 0,4	5,7 ± 0,5	6,5 ± 0,5	5,7 ± 0,5
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,2 ± 0,1	1,5 ± 0,04*	1,1 ± 0,03	1,4 ± 0,04*	0,9 ± 0,05	1,2 ± 0,03** ^α

Литература

1. Голубев В. Л., Левин Я. И., Вейн А. М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. – М.: МЕДпресс, 1999. – 415 с.
2. Ефимов А. С., Скрабонская Н. А. Клиническая диабетология. – Киев: Здоров'я, 1998. – 319 с.
3. Климов А. Н., Никульчева Н. Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. – СПб.: Питер, 1999. – 505 с.
4. Крыжановский Г. Н., Карабань И. Н., Магаева С. В. и др. Болезнь Паркинсона (этиология, патогенез, диагностика, клиника, лечение). – М.: Медицина, 2002. – 325 с.
5. Смирнов В. Е., Манвелов Л. С. Факторы риска сосудистых поражений мозга у больных сахарным диабетом // Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. – 2001. – № 3. – С. 8–15.
6. Фролькис В. В. Биология старения: Прогнозы, вопросы и надежды // Пробл. старения и долголетия. – 1996. – 6, № 3–4. – С. 119–136.
7. Целуйко В. И., Чернышов В. А., Малая Л. Т. Метаболический синдром X. – Харьков: Гриф, 2002. – 247 с.
8. 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.
9. Jacobs M. J., Kleisli T., Pio J. R. et al. Prevalence and control of dyslipidemia among persons with diabetes in the United States // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2005. – № 9. – P. 78–91.
10. Kim H. K., Chang S. A., Choi E. K. et al. Association between plasma lipids, and apolipoproteins and coronary artery disease: a cross-sectional study in a low-risk Korean population // Int. J. Cardiol. – 2005. – 101, № 3. – P. 435–440.
11. Le W. D., Jankovic J. Are dopamine receptor agonists neuroprotective in Parkinson's disease? // Drugs Aging. – 2001. – 18, № 6. – P. 389–396.
12. Lee E. S., Chen H., Shepherd K. R. et al. Inhibitory effects of lysophosphatidylcholine on the dopaminergic system // Neurochem Res. – 2004. – 29, № 7. – P. 1333–1342.
13. Olanow C. W., Watts R. L., Koller W. C. An algorithm for the management of Parkinson's disease. Treatment guidelines // Neurology. – 2001. – 56, suppl. 5. – P. 1–88.
14. Poewe W. Dopamine agonists and the management of long-term complications in Parkinson's disease // Beyond the decade of the brain / Eds: W. Olanow, J. Obeso. – Vienne: Wells Medical Ltd, 1997. – V. 2. – P. 201–208.
15. Redmon J. B., Reck K. P., Raatz S. K. et al. Two-year outcome of a combination of weight loss therapies for type 2 diabetes // Diabetes Care. – 2005. – 28, № 6. – P. 1311–1315.
16. Schapica A. H. Neuroprotection and dopamine agonists // Neurology. – 2002. – 58, № 4, suppl. 1. – P. 9–18.
17. Stacy M. A. Dopamine agonists // Handbook of Parkinson's disease / Eds: R. Pahwa, K. Lyons, W. Koller. – N-York, Basel, Marcel: Dekker Inc, 2003. – P. 407–424.
18. Wattanakit K., Folsom A. R., Selvin E. et al. Risk factors for peripheral arterial disease incidence in persons with diabetes: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study // Atherosclerosis. – 2005. – 180, № 2. – P. 389–397.

Поступила 14.06.2005

**DISTURBANCES OF LIPID METABOLISM
IN THE GERIATRIC PATIENTS WITH PARKINSON'S
DISEASE AND CONCOMITANT DIABETES MELLITUS
TYPE 2 AND THEIR CORRECTION
WITH BROMOCRYPTIN**

S. N. Novikova, N. B. Karaban, Y. I. Yavorskaya

Institute of Gerontology AMS Ukraine, 04114 Kiev

Investigation of the lipid metabolism in 96 elderly patients with Parkinson's disease (PD) and concomitant diabetes mellitus type 2 revealed disturbances in the lipid metabolism compared to apparently healthy subjects of similar age. A marked dyslipoproteinemia was especially evident in patients with abnormal glucose tolerance. A course treatment with bromocryptin appeared to return lipid metabolism back to normal and significantly improved neurological and somatic status of the patients.

УДК 616.12–008.331. –053.9:615.355

**ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ
ВПЛИВУ ІНГІБІТОРІВ АПФ
(ФОЗИНОПРИЛА, ЛІЗИНОПРИЛА)
ТА БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРА
(КАРВЕДІЛОЛА) НА ЦЕНТРАЛЬНУ,
ІНТРАКАРДІАЛЬНУ ГЕМОДИНАМІКУ
І РЕГРЕС ГІПЕРТРОФІЇ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА
У ХВОРИХ СТАРШОГО ВІКУ З М’ЯКОЮ
ТА ПОМІРНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ
ГІПЕРТЕНЗІЄЮ**

Л. М. Єна, В. Є. Кондратюк

Інститут геронтології АМН України, 04114 Київ

Проведено порівняльний аналіз впливу фозиноприла, лізиноприла і карведілола на системну, інтракардіальну гемодинаміку, а також регрес гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) методом ехокардіографії в *M*-, *B*-режимах у 68 хворих з м’якою та помірною артеріальною гіпертензією (АГ) старшого віку на фоні тримісячної терапії. В результаті монотерапії фозиноприлом, лізиноприлом і карведілолом цільовий рівень артеріального тиску (АТ) був досягнутий, відповідно, у 75 %, 74 % і 60 % хворих. Антигіпертензивна дія інгібіторів АПФ (ІАПФ) здійснюється за рахунок зменшення загального периферичного і еластичного опорів артеріальної системи, а бетаадреноблокатора (карведілола) — внаслідок зниження об’ємного хвилинного кровообігу. Лікування цими препаратами супроводжувалося регресом ГЛШ, найбільш вираженим при застосуванні ІАПФ. При лікуванні ІАПФ зворотній розвиток ГЛШ здійснюється за рахунок зменшення товщини стінок ЛШ (екскентричний тип регресу), при терапії карведілолом — за рахунок одночасного зменшення об’ємів камер серця й товщини стінок (нормометричний тип регресу).

Аналіз результатів лікування гіпертонічної хвороби (ГХ) протягом останніх років однозначно свідчить про незаперечне значення антигіпертензивної терапії в зниженні кардіоваскулярних ускладнень і пов'язаної з нею передчасною смертністю, насамперед у хворих старших вікових груп. Сформовані сучасні вимоги щодо вибору оптимального антигіпертензивного препарату не тільки з антигіпертензивними властивостями, а й позитивним впливом на регрес гіпертрофії серця. Особливо важкий вибір для хворих старчого віку у зв'язку з наявністю у них різноманітної супутньої патології і віковими особливостями фармакодинаміки препаратів. Серед засобів монотерапії ГХ предметом найбільш ретельного вивчення залишаються інгібітори ангіотензинпревертуючого фермента (ІАПФ) і бетаадреноблокатори (БАБ) [9, 13]. Застосування ІАПФ має патофізіологічне обґрунтування: система ренін — ангіотензин — альдостерон відіграє важому роль не тільки як функціональний регулятор водно-сольового гомеостазу і діяльності серцево-судинної системи, але й виконує трофічну функцію, необхідну для нормального онтогенетичного розвитку організму, і визначає формування численних структурних змін, що властиві для різних нозологічних форм артеріальної гіпертензії (АГ) [6]. Клінічні переваги препаратів групи ІАПФ полягають також у тім, що вони не здійснюють несприятливого впливу на вуглеводний, ліпідний, пуриновий обмін, не викликають гіпокаліємії при відсутності ряду клінічно значущих негативних ефектів — бронхоспазму, рефлекторної тахікардії. Це дає можливість застосовувати дану групу препаратів для хворих із супутньою патологією — ішемічною хворобою серця (ІХС), бронхіальною астмою, цукровим діабетом, подагрою, тобто при найбільш розповсюджених видах вікзалежної патології [11].

БАБ уже протягом десятиліть також є препаратами першого вибору при лікуванні хворих з АГ (особливо із супутньою ІХС і порушеннями ритму серця) за рахунок антигіпертензивної, антиангінальної та антиаритмічної властивостей, що знайшло відображення в рекомендаціях ВООЗ. Інтерес до цієї групи препаратів зрос в останні роки як у зв'язку з результатами досліджень, що свідчать про їхню високу ефективність при лікуванні саме тих категорій хворих, у яких вони традиційно вважалися противоказаними (при серцевій недостатності, цукровому діабеті), так і у зв'язку з розробкою засобів, що мають поряд із β - і α -блокуючою властивостями антиоксидантний ефект [12, 20]. Обережне використання БАБ при лікуванні хворих на ГХ у похилому віці пов'язане з тим, що вони справляють більш виражений негативний інотропний, хронотропний та дромотропний ефекти. Також істотно зростає ризик таких побічних явищ, як периферична вазоконстиракція, бронхоспазм, зниження толерантності до вуглеводів, несприятливий вплив на ліпідний профіль, що зумовлені блокадою β_2 -рецепторів.

Безперечно, необхідне більш детальне вивчення впливу сучасних антигіпертензивних препаратів із різними механізмами дії на центральну

гемодинаміку, морфо-функціональний стан серця та зворотній розвиток гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) при їх тривалому застосуванні для лікування хворих на ГХ середнього та літнього віку.

Метою дослідження було вивчення впливу фозиноприла, лізиноприла і карведілола на системну гемодинаміку, структурно-функціональний стан серця та регрес ГЛШ при їх тримісячному застосуванні у хворих на ГХ середнього та літнього віку.

Обстежувані та методи. 68 хворих середнього та літнього віку обстежені до і після 3-місячної антигіпертензивної терапії: 23 (2 чоловіки та 21 жінка) — лізиноприлом (диротоном), 20 (6 чоловіків і 14 жінок) — фозиноприлом (моноприлом) і 25 (5 чоловіків і 20 жінок) — карведілолом (коріолом). Прийом усіх антигіпертензивних засобів припинявся не менше як за 2 тижні до потрапляння в стаціонар. У дослідження не включалися хворі з важкою серцевою недостатністю (ІІІ-ІV ФК за NYHA), онкологічними, ендокринними, гематологічними, імунними, інфекційними, бронхолегеневими захворюваннями, ожирінням вище 2 ступеня, гострим інфарктом міокарда, порушеннями атріовентрикулярної провідності.

Лізиноприл назначали в початковій дозі 10 мг. В подальшому при необхідності через 2–3 тижні дозу підвищували, але не більше 40 мг на добу (тому що подальше збільшення дози не сприяло зниженню АТ, а призводило до прояву побічних явищ препарату); середня доза — $(21,3 \pm 1,9)$ мг на добу. У 4 (17,4 %) хворих цієї групи була АГ І ступеня, у 19 (82,6 %) — ІІ ступеня. Середня тривалість захворювання становила $(12,1 \pm 1,5)$ років.

Фозиноприл назначали в початковій дозі 10 мг. В подальшому при необхідності через 2–3 тижні дозу підвищували, але не більше 30 мг на добу; середня доза — $(18,5 \pm 1,5)$ мг на добу. У 4 (20 %) хворих цієї групи була АГ І ступеня, у 16 (80 %) — ІІ ступеня. Середня тривалість захворювання становила (12 ± 2) років.

Карведілол назначали в початковій дозі 6,25–12,5 мг 2 рази на добу. В подальшому при необхідності дозу підвищували, але не більше 75 мг на добу; середня доза — $(32,5 \pm 3,0)$ мг на добу. У 5 (20 %) хворих даної групи була АГ І ступеня, у 20 (80 %) — ІІ ступеня. Середня тривалість захворювання становила $(7,7 \pm 1,1)$ років.

Хворі на ГХ приймали дані препарати на протягом 3 міс, після чого на наступний день після відміни препарату проводилось повторне дослідження в тому ж обсязі і в тих же умовах, що і до початку лікування.

Антигіпертензивну ефективність проведеної терапії визначали як достатню, задовільну, незадовільну. Ефект лікування розцінювався як достатній при досягненні хворими цільового рівня АТ. Задовільний ефект констатували при зниженні систолічного АТ (САТ) на 10–15 мм рт. ст., а діастолічного АТ (ДАТ) — на 5–9 мм рт. ст. В інших випадках ефект розцінювався як незадовільний.

АТ (як САТ, так і ДАТ) вимірювали за методом Короткова, розраховуючи середній і пульсовий АТ (відповідно, Сер. АТ і ПАТ). Інтракардіальну геодинаміку досліджували за допомогою трансторакальної ехокардіографії в *M*-, *B*-режимах на апараті *Versa-Pro* (*Siemens*, Німеччина). Визначали такі показники інтракардіальної гемодинаміки: кінцево-sistолічний (КСО) і кінцево-діастолічний (КДО) об'єми лівого шлуночка (ЛШ), діастолічний розмір лівого передсердя (ЛП); показники центральної гемодинаміки: хвилинний (ХОК) і ударний (УО) об'єми крові, загальний периферичний (ЗПСО) і загальний еластичний опір артеріальної системи (E_0), частоту серцевих скорочень (ЧСС), час систоли передсердь ($\text{Ч}_{\text{сп}}$) і діастолічний період (ДП); показники скоротливості міокарда: фракцію викиду (ФВ), швидкість розслаблення задньої стінки ЛШ (V_p), фракцію передньо-заднього скорочення ЛШ і ЛП ($\Delta S_{\text{лш}}$ і $\Delta S_{\text{лп}}$); показники, які характеризують напруження міокарда та його енергетичні витрати: кінцево-sistолічне напруження (КСН) міокарда, споживання міокардом кисня (СМК), кінцево-sistолічний мерідіональний КСМС) і міокардіальний стрес (МС). Вимірювали товщину міжшлуночкової перетинки (МШП) і задньої стінки (ЗС) ЛШ. Масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) розраховували за формулою *Penn Convention* [10]. Розраховували індекс ММЛШ (ІММЛШ) як ММЛШ/площа поверхні тіла та індекс ре-моделювання (ІР). Критерієм ГЛШ була величина ІММЛШ, яка перевищувала 134 г/м² у чоловіків і 110 г/м² у жінок [7]. Для визначення типу ГЛШ застосовували ІР: якщо він перевищував 0,45, то таку ГЛШ відносили до концентричної (КГ), якщо менше 0,45 — до ексцентричної (ЕГ); при цьому в останній групі виділяли хворих без вираженої дилатації ЛШ і з вираженою дилатацією ЛШ, якщо індекс кінцево-діастолічного розміру (ІКДР) ЛШ був більше 3,2 см/м² у жінок і 3,1 см/м² у чоловіків [16].

Достовірність відмінностей оцінювали параметричним (за *t*-критерієм Ст'юдента для незв'язаних та парних вимірювань) і непараметричним (χ^2 Пірсона) методами.

Результати та їх обговорення. Широкий діапазон використання ІАПФ як ліпофільних (фозиноприл), так і водорозчинних (лізиноприл), а також БАБ, особливо нової генерації (карведілол), у клінічній практиці визначається спектром їх лікувального впливу при різних видах серцево-судинної патології (це й АГ, і серцева недостатність, а також цукровий діабет і ураження нирок) та їх впливом на якість і тривалість життя хворих [3, 15]. Це пов'язано не тільки з поширеністю і віковозалежним характером цих видів патології, але і безпекою, низькою частотою виникнення побічних ефектів препаратів цієї групи, що особливо важливо для осіб літнього віку в умовах властивої їм поліморбідності.

На фоні проведеного лікування ІАПФ і карведілолом усі хворі на ГХ відзначали поліпшення загального самопочуття, зменшення частоти розвитку та інтенсивності головних болів, запаморочень, а та-

кож підвищення переносності фізичного навантаження. На відміну від терапії фозиноприлом 2 (8,7 %) хворих, що приймали лізиноприл, пред'являли скарги на кашель — типовий побічний ефект ІАПФ. У свою чергу, один (4 %) хворий із групи карведілола пред'являв скарги на стомлюваність.

Ефективність цих препаратів доведена в багатьох дослідженнях [4, 14, 17, 18]. Аналіз наших даних показав, що ефективна доза фозиноприла і лізиноприла для хворих середнього й літнього віку з м'якою АГ була однаковою і становила 10–20 мг/добу, з помірною АГ — 20–40 мг/добу. Ефективна доза карведілола для хворих з м'якою АГ становила 12,5–25 мг/добу, з помірною АГ — 25–50 мг/добу. Відзначимо, що досліджувані препарати були однаково ефективними у хворих середнього й літнього віку; при цьому добові дози з віком не потребували зменшення і були практично однаковими для обох вікових груп.

Необхідно зазначити, що при тривалій монотерапії ІАПФ (фозиноприлом і лізиноприлом) цільовий рівень АТ був досягнутий, відповідно, у 75 % і 74 % випадків, а при лікуванні БАБ карведілолом — у вірогідно меншої кількості (60 % хворих із м'якою та помірною АГ). Лікування цими препаратами сприяло достовірному зниженню САТ, Сер. АТ і ДАТ, а ступінь зниження у хворих усіх груп був співставним (табл. 1). Серед складових АТ найбільш виражено при антигіпертензивній терапії фозиноприлом, лізиноприлом і карведілолом знижувався ПАТ — відповідно, на 22 %, 18,1 % і 18,7 % ($P < 0,001$), тобто параметр, збільшення значень якого характеризує погіршення з віком демпфуючих властивостей аорти і крупних артеріальних судин, є незалежним чинником ризику виникнення серцево-судинних ускладнень. Це свідчить про оберненість процесів, які зумовлюють зниження еластичних можливостей великих артеріальних стовбурів [5].

Антигіпертензивна дія цих препаратів здійснюється найбільш сприятливим гемодинамічним шляхом — за рахунок зменшення загального периферичного і в більшій мірі еластичного опорів артеріальної системи з аналогічною тенденцією вірогідного превалювання зменшення значень даного показника при використанні фозиноприле в порівнянні з лізиноприлом (на 6,8 %) і карведілолом (на 14,2 %). Необхідно відзначити, що був досягнутий рівень значень E_0 , характерний для практично здорових людей відповідного віку. Через 3 міс лікування лізиноприлом об'ємний хвилинний кровообіг не змінювався, а при застосуванні фозиноприла і карведілола відзначались достовірні різноспрямовані ефекти. Так, фозиноприл достовірно збільшував значення даного показника центральної гемодинаміки на 10,7 %, а карведілол знижував на 9 %. Це було зумовлено змінами УО серця, який вірогідно збільшувався при лікуванні фозиноприлом і зменшувався при терапії карведілолом при відсутності його змін при лікуванні лізиноприлом. ЧСС при терапії ІАПФ не змінювалася (тобто не була розвинута рефлекторна тахікардія), а при лікуванні карведілолом —

Таблиця 1

Зсуви значень показників системної гемодинаміки у хворих на ГХ старшого віку під впливом тримісячного лікування різними антигіпертензивними препаратами, %

Показник	Фозиноприл (n = 20)	Лізиноприл (n = 23)	Карведілол (n = 25)
САТ	-14,9 ± 1,2**	-15,4 ± 1,0**	-15,0 ± 1,1**
ДАТ	-9,0 ± 1,7**	-12,6 ± 1,4***	-11,6 ± 1,3**
Сер. АТ	-11,9 ± 1,1**	-14,6 ± 0,9***	-13,3 ± 1,0**
ПАТ	-22,0 ± 3**	-18,1 ± 2,7**	-18,7 ± 2,7**
ЧСС	2,1 ± 4,2	-2,5 ± 2,5	-6,2 ± 1,9**
ХОК	10,7 ± 4,4*	-1,1 ± 2,8#	-9,0 ± 1,7**
УО	8,9 ± 1,8**	1,5 ± 1,5#	-2,7 ± 1,1** ^{#α}
ЗПСО	-18,2 ± 3,1**	-11,4 ± 2,8***	-4,0 ± 1,9**
E ₀	-27,3 ± 3,2**	-19,3 ± 2,8***	-17,0 ± 3,6***
ДП	1,8 ± 5,2	3,2 ± 6,1	10,3 ± 3,5*
Ч _{сп}	0,3 ± 7,0	5,3 ± 6,1	-6,7 ± 4,9*

Примітки (тут і в табл. 2): * — P < 0,05, ** — P < 0,001 порівняно зі значеннями показників до лікування; # — P < 0,05 порівняно з фозиноприлом, ^α — P < 0,05 порівняно з лізиноприлом.

вірогідно зменшувалася (на 6,2 %), але достовірної різниці між дією досліджуваних препаратів не виявлено.

Лише при терапії карведілолом відзначалось достовірне збільшення часу ДП і зменшення його складової (Ч_{сп}) при відсутності вірогідних змін при лікуванні ІАПФ. Це має велике значення з погляду нормалізації метаболічних процесів, покращання розслаблення серця і коронарного кровотоку.

Слід зазначити, що після 3 міс лікування фозиноприлом на 30 % зросла кількість пацієнтів із гіперкінетичним типом гемодинаміки (серцевий індекс — CI > 3,5 л/(хв · м²) при збереженні еукінетичного типу (CI від 2,2 до 3,5 л/(хв · м²) у 7 (35 %) хворих і відсутності пацієнтів із гіпокінетичним типом гемодинаміки. Це може свідчити про доцільність лікування фозиноприлом хворих із гіпо- та еукінетичними типами гемодинаміки. В свою чергу, як до, так і після терапії лізиноприлом питома вага хворих із гіперкінетичним і еукінетичним типом гемодинаміки була, відповідно, 26,1 % і 69,6 %, що може зумовлювати можливість лікування цим препаратом хворих з усіма типами гемодинаміки. До лікування карведілолом у 8 (32 %) хворих з АГ визначався гіперкінетичний тип гемодинаміки, у 17 (68 %) — еукінетичний; після терапії відповідні типи виявлялись у 3 (12 %) і 21 (84 %) хворих. Така гемодинамічна вибірковість дії карведілола свідчить про доцільність його прийому пацієнтами з гіперкінетичним типом гемодинаміки.

Зменшення післянавантаження, яке було виявлено при терапії трьома препаратами, в групах карведілола і лізиноприла асоціювало зі значним

Таблиця 2

Зсуви значень показників інtrakардіальної гемодинаміки та ІММЛШ у хворих на ГХ старшого віку під впливом тримісячного лікування різними антигіпертензівними препаратами, %

Показник	Фозиноприл (n = 20)	Лізиноприл (n = 23)	Карведілол (n = 25)
КДО	1,8 ± 1,1	-0,2 ± 1,3	-5,6 ± 0,9*** ^α
КСО	-9,1 ± 2,7*	-2,5 ± 2,7 [#]	-10,6 ± 2,1** ^α
ФВ	7,0 ± 1,7**	1,8 ± 1,1 [#]	3,1 ± 1,0** [#]
ЛП	-6,3 ± 2,4*	-5,3 ± 0,7**	-2,4 ± 0,5*** ^α
МШП	-14,2 ± 1,3**	-10,1 ± 1,4**	-4,7 ± 0,6*** ^α
ЗС	-15,1 ± 1,0**	-12,9 ± 1,1**	-5,3 ± 0,5*** [#]
ІММЛШ	-16,9 ± 0,9**	-14,0 ± 0,9***	-8,3 ± 0,7*** ^α
ММ/О	-18,2 ± 1,0**	-13,6 ± 1,3***	-2,8 ± 0,5*** ^α
ІР	-15,5 ± 0,9**	-11,5 ± 1,0***	-2,5 ± 0,4*** ^α
ΔSлш	9,9 ± 2,3**	2,5 ± 1,4 [#]	4,2 ± 1,4** [#]
V _p	23,9 ± 6,5**	11,3 ± 2,5***	11,6 ± 2,3***
ΔSлп	0,4 ± 7,7	6,9 ± 2,1*	9,4 ± 3,5** [#]
СМК	-7,4 ± 4,9	-14,2 ± 3,3*	-15,7 ± 2,2** [#]
КСМС	-7,9 ± 2,7**	-8,9 ± 3,2*	-14,3 ± 1,6*** ^α
КСН	-12,2 ± 1,5**	-13,8 ± 1,7**	-15,1 ± 1,0***
МС	-27,1 ± 2,0**	-22,5 ± 1,7***	-21,5 ± 1,5***

вірогідним зниженням СМК, механізм якого дещо різний: у лізиноприла — лише за рахунок зниження рівня АТ, у карведілола крім цього — завдяки зменшенню ЧСС; при цьому ступінь зниження СМК у хворих, що приймали карведілол, був достовірно більший порівняно з пацієнтами, що приймали фозиноприла (табл. 2).

Порівняльний аналіз даних ЕхоКГ через 3 міс активного лікування показав, що всі 3 препарати вірогідно знижували ІММЛШ; при цьому при терапії фозиноприлом вірогідно в більшій мірі, ніж при лікуванні карведілолом. У свою чергу, карведілол знижував ІММЛШ достовірно в меншій мірі, ніж лізиноприла. Також відзначалась аналогічна тенденція вірогідного перевалювання в ступені зменшення товщини МШП у фозиноприла в порівнянні з карведілолом і лізиноприлом. Таким чином, до кінця 3-го міс лікування у хворих на ГХ відзначалося зменшення розмірів ЛШ за рахунок достовірного зменшення товщини МШП і ЗС ЛШ, в більшій мірі виражене у фозиноприла, в меншій — у лізиноприла і в найменшій — у карведілола, але лише лікування останнім сприяло вірогідному зменшенню КДО

при відсутності його змін при лікуванні ІАПФ (див. табл. 2). Тобто ступінь зниження ІММЛШ і розмір стінок ЛШ був в деякій мірі співставимим для ІАПФ, але вірогідно превалював над зменшенням даних параметрів під впливом терапії БАБ. Подібні результати у пацієнтів похилого віку були отримані і в іншому дослідженні [3]. Достовірне зменшення КСО ЛШ найбільш істотне при терапії карведілом. Дані структурні зміни ЛШ супроводжувалися вірогідним збільшенням ФВ і ΔS_{LP} , причому найбільш виражене і достовірно в більшій мірі при лікуванні фозиноприлом, ніж лізиноприлом і карведілом.

При тримісячному лікуванні досліджуваними препаратами відзначалося вірогідне зменшення діастолічного розміру ЛП, при цьому карведілом вірогідно поступався ІАПФ в ступені зменшення дилатації камери ЛП. Зменшення розмірів ЛП до нормальних значень було досягнуто в 8 (34,8 %), 4 (20,0%) і 7 (28,0 %) хворих, відповідно, при терапії лізиноприлом, фозиноприлом і карведілом. Також відзначалося збільшення V_p , ΔS_{LP} , що можна розцінити як непрямі ознаки поліпшення діастолічної функції ЛШ [1, 2]. При цьому ступінь підвищення швидкості розслаблення задньої стінки ЛШ у хворих, що приймали фозиноприл, був достовірно вищим, ніж в групах лізиноприла і карведілола. Поліпшення як систолічної, так діастолічної функції ЛШ при терапії фозиноприлом, карведілом відзначалося й в інших дослідженнях [8, 19].

Звертає на себе увагу те, що якщо при лікуванні фозиноприлом ступінь зменшення ГЛШ перевищує ступінь зниження САТ, то при застосуванні лізиноприла й карведілола відзначається зворотна динаміка превалювання зниження АТ порівняно із зниженням ММЛШ. Зворотній розвиток ГЛШ супроводжувався вірогідним зменшенням КСН, КСМС і МС, підвищення яких є одним із провідних чинників розвитку ГЛШ. При цьому вираженість зниження КСМС була достовірно більшою при лікуванні карведілом, ніж ІАПФ, в той час як вираженість зниження рівня МС при терапії фозиноприлом була більшою, ніж лізиноприлом і карведілом. Ступінь достовірного зниження КСН за допомогою ІАПФ був практично однаковим; при цьому карведілом знижував значення даного показника достовірно в більшій мірі, ніж фозиноприл. Це може бути зумовлено деякою кількісною різницею за змінами АТ, товщини стінок міокарда і розмірів камери ЛШ у систему й діастолу. Карведілол (на відміну від двох інших антигіпертензивних засобів) більш виражено знижував споживання міокардом кисню і у меншому ступені викликав зворотній розвиток ГЛШ (у вихідному стані ІММЛШ у пацієнтів групи фозиноприла був дещо вищий, ніж у двох інших). Функціональні наслідки цього процесу для хворих мають потребу в подальшому вивченні.

В умовах тримісячного лікування даними препаратами у хворих на ГХ старшого віку встановлено не тільки виражене достовірне зменшення ІММЛШ — головного маркера ГЛШ (відповідно, на 17 %, 14 % і 8,3 %), але й різноспрямовані зміни геометрії серця при регресії ГЛШ. Зниження

ММЛШ відбувається головним чином за рахунок зменшення товщини стінок ЛШ, що характерно більше для ІАПФ (екскентричний тип регресу ГЛШ). Одночасне зменшення порожнин серця слід розглядати як більш гармонійний варіант регресії, визначений при лікуванні карведілолом (нормометричний тип регресу ГЛШ).

Якщо до лікування фозиноприлом у всіх хворих відзначена ГЛШ (переважно ЕГ — 80 %), то після його загальна кількість ГЛШ зменшилась на 25 % ($\lambda^2 = 5,71, P < 0,05$), переважно за рахунок зменшення чисельності КГ на 20 % ($\lambda^2 = 4,44, P < 0,05$). Аналогічні зміни виявлені при лікуванні іншим ІАПФ — лізиноприлом: до лікування у всіх хворих була виявлена ГЛШ (переважно ЕГ — 78,3 %), після його загальна кількість ГЛШ зменшилась на 30,4 % ($\lambda^2 = 6,07, P < 0,05$) за рахунок зменшення чисельності КГ (на 13 %) і ЕГ (на 17,4 %); при цьому спостерігалися зміни в геометрії серця за рахунок зменшення товщини стінок ЛШ без змін розміру камери ЛШ в кінці діастоли. В свою чергу, тривала терапія карведілолом призводила до іншої динаміки типів ГЛШ. Так, якщо до лікування карведілолом у 24 (96 %) хворих була виявлена ГЛШ (переважно ЕГ — 84,0 %), то після терапії загальна кількість ГЛШ зменшилась на 16,0 %, головним чином за рахунок зменшення чисельності ЕГ без дилатації ЛШ на 16,0 % ($\lambda^2 = 8,21, P < 0,01$); при цьому кількість хворих з ЕГ з дилатацією ЛШ і КГ залишилась незмінною — відповідно, 1 (4 %) і 3 (12 %).

Важливим представляється той факт, що до кінця тримісячного лікування ІАПФ і БАБ (карведілолом) досягалося не тільки зниження ІММЛШ до нормальних величин, але спостерігалися сприятливі, але дещо різноспрямовані зміни в геометрії серця — рівномірне зменшення товщини стінок (ІАПФ) і порожнини ЛШ (карведілол). Про це свідчать зміни значень таких показників, як IP і ММ/О ЛШ, що вірогідно більше зменшувалися при лікуванні ІАПФ у порівнянні з терапією карведілолом. У свою чергу, фозиноприл достовірно в більшій мірі знижував значення даних показників, ніж лізиноприл.

Порівняльне дослідження препаратів двох фармакологічних груп (ІАПФ і БАБ), які найбільш поширено використовуються для лікування хворих з кардіоцеребральною патологією, підтвердило дані, які були отримані при обстеженні більш молодих контингентів: регрес ГЛШ супроводжується покращанням головним чином діастолічної функції серця, що проявляється зменшенням діастолічних розмірів ЛП, достовірним збільшенням ΔS_{LP} і V_p .

Висновки

Фозиноприл, лізиноприл і карведілол є ефективними антигіпертензивними і антигіпертрофічними препаратами у лікуванні хворих старшого віку з м'якою й помірною АГ. Цільове зниження АТ відзначалося, відповідно, в 75 %, 74 % і 60 % випадків. Антигіпертензивна дія ІАПФ забезпечується зменшенням загального периферичного і у більшій мірі ела-

стичного опорів артеріальної системи, а карведілола — ще за рахунок зниження об'ємного хвилинного кровообігу. При лікуванні ІАПФ більш виражений зворотній розвиток ГЛШ здійснюється за рахунок зменшення товщини стінок ЛШ (екскентричний тип регресу), при терапії бета-блокатором карведілолом — за рахунок одночасного зменшення об'ємів камер серця й товщини стінок (нормометричний тип регресу ГЛШ). ІАПФ (фозиноприл і лізиноприл) рекомендується застосовувати при лікуванні хворих з АГ із вираженою ГЛШ (перш за все, концентричного типу). Карведілол доцільно використовувати для лікування пацієнтів з менш вираженим ступенем ГЛШ, переважно з ексцентричним типом. Регрес ГЛШ під впливом лікування фозиноприлом і карведілолом супроводжувався поліпшенням початково незниженої систолічної функції ЛШ при відсутності впливу на неї у лізиноприла.

Література

1. Бобров В. А., Поливода С. Н. Гипертензивное сердце. – Киев: Наук. думка, 1994. – 107 с.
2. Бобров В. О., Стаднюк Л. А., Крижанівський В. О. Ехокардіографія: Навч. посібник. – К.: Здоров'я, 1997. – 152 с.
3. Карпов Ю. А. Клиническая гипертензиология: анализ завершенных исследований 2001–2002 гг. // Кардиология. – 2002. – № 10. – С. 62–66.
4. Сидоренко Б. А., Савченко Н. В., Преображенский Д. В. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента при лечении гипертонической болезни // Кардиология. – 2000. – № 2. – С. 74–81.
5. Титов В. И., Чорбинская С. А., Белова И. В. Отраженная волна и изолированная систолическая гипертония: вопросы патогенеза и терапии // Кардиология. – 2002. – № 3. – С. 95–98.
6. Токарь А. В., Приходько В. Ю. Гипертензивное сердце в пожилом и старческом возрасте // Укр. кардіол. журн. – 2000. – № 1–2. – С. 38–43.
7. Abergel E., Tase M., Bohlader J. Which definition for echocardiographic left ventricular hypertrophy? // Am. J. Cardiol. – 1995. – **75**. – P. 489–503.
8. Chang N. C., Lai Z. Y., Shih T. C. et al. Fosinopril can improve diastolic function in young mild hypertensives without hypertrophy // J. Hypertens. – 1999. – **17** (Suppl. 3.). – P. 76.
9. Devereux R. B. Do antihypertensive drugs differ in their ability? // Circulation. – 1997. – **95**. – P. 1983–1985.
10. Devereux R. B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man // Circulation. – 1977. – **55**. – P. 613–618.
11. Devereux R. B., Roman M. J. Left ventricular hypertrophy in hypertension: stimuli, patterns, and consequences // Hypertens. Res. – 1999. – **22**. – P. 1–9.
12. Eichstaedt H. W., Schroeder R. J., Auffermann W., Richter W. Regression of left ventricular hypertrophy // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1992. – **19** (Suppl. 1). – P. 55–61.
13. Eichstaedt H., Metens D. Ch., Danne O. et al. Effects of lisinopril on LVH-regression in patients treated for essential hypertension // Perfusion. – 1994. – **7**. – P. 426–428.
14. EUCLID Study Group. A randomized placebo controlled trial of lisinopril on urinary albumin excretion rate in normotensive insulin-dependent diabetes patients with normoalbuminuria or microalbuminuria // Lancet. – 1997. – **349**. – P. 1787–1792.

15. Oren S., Grossman E., Fronlich E. D. Reduction in left ventricular mass in patients with systemic hypertension treated with enalapril, lisinopril, or fosinopril // Amer. J. Cardiol. – 1996. – 77. – P. 93–96.
16. Savage D. D., Garrison M. S., Kannel W. B. et al. The spectrum of left ventricular hypertrophy in a general population simple: The Framingham Study // Circulation. – 1987. – 75, №1. – P. I26–I33.
17. Tani P., Pahor M., Byington R. P. et al. Outcomes results of the Fosinopril versus Amlodipine cardiovascular events randomized trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM // Diabet. Care. – 1998. – 21. – P. 597–603.
18. Toyono M., Kondo C., Nakajima Y. et al. Effects of carvedilol on left ventricular function, mass, and scintigraphic findings in isolated left ventricular non-compaction // Heart. – 2001. – 86, № 1. – P. E4.
19. Why H. J., Richardson P. J. Effect of carvedilol on left ventricular function and mass in hypertension // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1992. – 19 (Suppl. 1). – P. 50–54.
20. Yue T. L., Lysko P. G., Barone F. C. et al. Carvedilol, a new antihypertensive drug with unique antioxidant activity: potential role in cerebroprotection // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 1994. – 17, № 738. – P. 230–242.

Надійшла 07.02.2005

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EFFECTS OF FOSINOPRIL, LISINOPRIL AND CARVEDILOL ON CENTRAL AND INTRACARDIAL HEMODYNAMICS AND THE REGRESS OF LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY IN ELDERLY PATIENTS WITH MILD AND MODERATE HYPERTENSION

L. M. Yena, V. E. Kondratjuk

Institute of Gerontology AMS Ukraine, 04114 Kiev

Comparative analysis of the effects of fosinopril, lisinopril and carvedilol on the systemic, intracardial hemodynamics, as well as regression of left ventricular hypertrophy (LVH) was made against the background of a three-month therapy of 68 patients aged 45–74 with mild-to-moderate arterial hypertension (AH) by 2D and M-mode echocardiography. As a result of monotherapy with fosinopril, lisinopril, and carvedilol the target level of arterial blood pressure was achieved in 75%, 74%, and 60 % of patients, respectively. Antihypertensive effect of ACE inhibitors was achieved through a decrease of elastic and total peripheral vascular resistance, while that of beta-blocker carvedilol — by a reduction of cardiac output. Treatment with the above antihypertensive drugs was accompanied by LVH regression, which was most pronounced during therapy with ACE inhibitors. There was a difference in the type of LVH regression: treatment with lisinopril and fosinopril led to a decrease in the thickness of myocardial wall; carvedilol caused a decrease in the thickness of myocardial wall and volumes of heart chambers.

УДК 616.12–008.331.1–053.9–08:615.874.2

ЕФЕКТИВНІСТЬ РОЗВАНТАЖУВАЛЬНО-ДІЄТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ РІЗНОГО ВІКУ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ОЖИРІННЯМ

**М. Г. Ахаладзе, Л. М. Єна, І. О. Баранова, В. Є. Кондратюк,
О. М. Волянський*, Д. О. Варlamов**

Інститут геронтології АМН України, 04114 Київ,

* Ірпінський військовий госпіталь МО України, 08203 Ірпінь

У 91 хворого віком 32–53 років (24 чоловіки, 67 жінок) з м'якою і помірною артеріальною гіпертензією (АГ) і супутнім ожирінням без ознак хронічної серцевої недостатності вивчався вплив 10–12-добового курсу розвантажувально-дієтичної терапії (РДТ) на стан вегетативної нервової системи (ВНС), центральної і церебральної гемодинаміки і мікроциркуляції. В процесі РДТ на фоні зниження маси тіла достовірно знижувався артеріальний тиск, що супроводжувалось покращенням загального стану хворих. Не встановлено істотних вікових і статевих відмінностей клінічного і антигіпертензивного ефектів РДТ. Як при м'якій, так і при помірній формах АГ артеріальний тиск знижувався за рахунок зменшення ударного об'єму. Скоротлива функція міокарда в процесі РДТ не змінювалась, але знизилися ступінь напруженості адаптаційних механізмів ВНС і симпатична активність. Динаміка мозкового кровообігу свідчила про нормалізацію значень основних гемодинамічних показників. Зміни спектру ліпідів крові характеризувалися зниженням загального холестерину та альфа-холестерину при незмінності індекса атерогенності.

Ігнорування рекомендованих ВООЗ [3] загальних принципів лікування артеріальної гіпертензії (АГ), серед яких одне з перших місць займає виявлення і усунення модифікованих чинників ризику (надлишкової маси

© М. Г. Ахаладзе, Л. М. Єна, І. О. Баранова, В. Є. Кондратюк, О. М. Волянський, Д. О. Варламов, 2005.

тіла — МТ, підвищеного споживання алкоголю, повареної солі і жирів), часто робить медикаментозну антигіпертензиву терапію малоефективною. Реальність немедикаментозного лікування АГ шляхом оптимізації харчування і корекції МТ, з точки зору доказової медицини (*evidence-based medicine*), підтверджена численними дослідженнями.

Думки про ефективність застосування розвантажувально-дієтичної терапії (РДТ) для лікування захворювань людини діаметрально протилежні — від визнання РДТ найбільш ефективним методом лікування і профілактики більшості захворювань до її характеристики як одного з найбільш небезпечних порушень режима харчування. Зрозуміло, що такий діапазон думок у першу чергу пов'язаний з недостатньотою вивченістю окремих аспектів механізму дії РДТ, невірною інтерпретацією закономірно виникаючих при цьому змін метаболізму або, гірше того, ототожнюванням РДТ з іншими (патологічними) формами голодування [1, 2].

Добре відомий зв'язок між рівнем артеріального тиску (АТ) і МТ, простежений в численних епідеміологічних дослідженнях у різних соціально-економічних, расових і етнічних групах [1, 11–13]. У той же час, більш складним є питання про механізми підвищення АТ при ожирінні та його зниження в умовах калорійно обмеженого харчування. Особливий інтерес представляє крайня форма калорійно обмежених раціонів — лікувальне голодування (це зумовлено значним антигіпертензивним ефектом, що спостерігається у хворих з АГ у процесі проведення курсу РДТ). Однак багато в чому механізми впливу РДТ при цій патології неясні, а також недостатньо обґрунтована її патогенетична доцільність.

Метою нашого дослідження було вивчення впливу одноразового курсу РДТ на стан вегетативної нервої системи (ВНС), центральної і церебральної гемодинаміки, мікроциркуляції, метаболічні та функціональні зміни у хворих різного віку з артеріальною гіпертензією (АГ) та ожирінням.

Обстежувані та методи. В дослідження включено 91 хворого (24 чоловіки, 67 жінок) двох вікових груп (32–42 і 43–53 роки) з м'якою і помірною АГ без ознак хронічної серцевої недостатності та ожирінням I–II ст., які проходили одноразовий курс РДТ (тільки з особистого бажання пацієнта) тривалістю 10–12 діб за методикою Державного НДІ психіатрії [9], без призначення антигіпертензивних препаратів. Одним із критеріїв відбору хворих для даного метода лікування була недостатня ефективність медикаментозної антигіпертензивної терапії або їх небажання лікуватись за допомогою традиційних фармакологічних засобів.

У динаміці (до РДТ та на 10–12 добу РДТ) визначали показники загального аналізу крові, загального аналізу сечі, концентрацію загального холестерину, бета-ліпопротеїдів, сечовини, креатиніну, глюкози, білірубіну, аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази. Всі показники визначали за допомогою загальноприйнятих стандартизованих методів.

АТ щоденно вимірювали (у положенні стоячи і лежачи) аускультивним методом з реєстрацією тонів Короткова мембраним тонометром за загальноприйнятою методикою. Секундоміром реєстрували частоту серцевих скорочень (ЧСС) у положенні стоячи і лежачи, щоденно реєстрували МТ.

Показники центральної гемодинаміки визначали за допомогою тетраполярної грудної реографії [5]. Розраховували ударний об'єм (УО) серця і загальний перефірійний опір судин (ЗПОС). Стан інtrakардіальної гемодинаміки оцінювали за допомогою ехокардіографа *Versa-Pro* (*Siemens*, Німеччина).

Стан ВНС оцінювали за даними вегетативного тонусу, вегетативної реактивності і вегетативного забезпечення діяльності. Для оцінки вегетативного статусу реєстрували не менш 150 кардіоінтервалів у другому стандартному відведенні (лежачі і в положенні ортостазу). Методом варіаційної пульсометрії [4] обчислювали варіаційний розмах (ВР), моду (Мо), амплітуду моди (Амо), індекс напруги (ІН). Вегетативну реактивність оцінювали за допомогою око-серцевої проби Даньїні – Ашнера: визначали амплітуду реакції (АР), висоту хвилі перерегулювання, час початкового збільшення (T_1) і час наступного зменшення (T_2).

Для оцінки стану мікроциркуляції проводили біомікроскопію кон'юнктиви очного яблука за допомогою щільової лампи ЩЛ-56, яка була обладнана фотоапаратом. Візуально і по фотографіях оцінювали периваскулярні, судинні і внутрішньосудинні зміни мікроциркуляції, ступінь яких визначали в балах за спеціальною шкалою [10]. Визначали перива-
скулярний, судинний, внутрішньосудинний і зазальнокон'юнктивальний індекси, а також діаметр артеріол, венул і кількість функціонуючих капілярів в 1 мм^2 .

За формулою *Grotta* та співавт. (цит. за [8]) визначали рівень мозкового кровотоку (враховуючи рівень гематокріту і фібріногену). Для визначення показників мозкової гемодинаміки застосовували метод ультразвукової доплерографії [6]. За допомогою апарату *LOGIQ-500 MD* (Японія) реєстрували лінійну швидкість кровотоку (ЛШК) та індекс резистентності (ІР), визначали асиметрію ЛШК.

Результати та їх обговорення. Стадію юстівного збудження [1] (2–4 доби РДТ) більшість хворих переносили достатньо спокійно. При цьому 45 % із них скаржились на незначний головний біль, дратівливість, погіршення сну. МТ знижувалась до 600–700 г на добу.

У кінці 4 доби систолічний артеріальний тиск (САТ) в середньому по групі знизився — від (160 ± 5) до (139 ± 4) мм рт. ст. ($P < 0,01$), діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) — від (95 ± 5) до (86 ± 4) мм рт. ст. ($P < 0,05$). Більше того, ця різниця на 4 добу була меншою, ніж на початку лікування. Так, до початку РДТ різниця САТ у кліно- і ортостатичному положенні обстежених становила 12 мм рт. ст., на 4 добу РДТ ця різниця