

ПРОБЛЕМЫ
СТАРЕНИЯ
и
долго
жизни

1
—
2014

том 23

Учредитель и издатель
Государственное учреждение "Институт геронтологии
им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины"

Главный редактор В. В. Безруков

Ответственные редакторы разделов

"Биология старения" — О. К. Кульчицкий

"Гериатрия" — О. В. Коркушко

"Социальная геронтология и герогигиена" — А. А. Поляков

Редакционная коллегия:

А. И. Божков

Г. М. Бутенко

Н. С. Верхратский

(зам. главного редактора)

В. П. Войтенко

Ю. К. Дупленко

Т. Ю. Квитницкая-Рыжова

Ю. И. Кундиев

Х. К. Мурадян

В. В. Поворознюк

А. В. Токарь

Редакционный совет:

В. Х. Анестиади

В. Н. Анисимов

С. М. Далакишвили

Н. Н. Кипшидзе

В. К. Кольтовер

В. А. Кордюм

Ю. П. Никитин

А. Г. Резников

И. М. Трахтенберг

В. Х. Хавинсон

А. Н. Хохлов

Н. Н. Яхно

Научное медицинское общество геронтологов и гериатров Украины

Том 23, № 1, 2014 г.

Научно-практический журнал

Основан в декабре 1990 г.

Выходит 4 раза в год

Киев

СОДЕРЖАНИЕ

Биология старения

<i>Хамдалла A., Давыдов В. В. Влияние стресса на содержание продуктов свободнорадикального окисления в бедренной мышце крыс разного возраста</i>	3
<i>Сенюк О. Ф., Горовой Л. Ф., Паламар Л. А., Круль Н. И. Влияние меланин-глюканового комплекса, выделенного из грибов трутовика, на продолжительность жизни самок мышей линии ICR</i>	11
<i>Шитиков Д. В., Бальва А. В., Крылова И. Е., Пищель И. Н., Сафиуллин З. Т., Ткаченко А. Г. Увеличение выживаемости мышей линии CBA/CA под воздействием пептидного комплекса "ENI-SALA 3" (предварительные данные)</i>	28
Гериатрия	
<i>Кузнецова С. М., Скачкова Н. А. Анализ информативности транскраниальной магнитной стимуляции в оценке функционального состояния кортико-спинального тракта у пациентов пожилого возраста, перенесших инсульт</i>	34
<i>Коляда О. К., Вайсерман О. М., Наумчук Н. С., Красенков Д. С., Кухарський В. М., Кошель Н. М., Карабань І. М. Генетичні та біохімічні маркери стану ліпідного обміну при хворобі Паркінсона</i>	44
<i>Жаринова В. Ю., Бутынец Ж. С., Кахановская Л. Н., Павленко Л. А., Самоць И. А. Коррекция трифлузалом состояния гемоваскулярного гомеостаза, эндотелия и уровня аутоантител у больных пожилого возраста с ХСН.....</i>	52
<i>Треумова С. І. Клініко-патогенетична роль ендотеліальної дисфункції у розвитку хронічного легеневого серця на фоні хронічного обструктивного захворювання легень, поєднаного з гіпертонічною хворобою в осіб літнього віку</i>	60

<i>Алипова О. Є. Вплив "сухих" вуглекислих ванн і загальної низькочастотної магнітотерапії на стан центральної гемодинаміки та морфо-функціональні параметри лівого шлуночка у хворих літнього віку з ізольованою систолічною артеріальною гіпертензією</i>	66
<i>Асанов Э. О., Дыба И. А. Влияние дыхательных тренировок с положительным давлением в конце выдоха на состояние системы гемодинамики и микроциркуляции у пожилых людей с физиологическим и ускоренным старением дыхательной системы</i>	76
Социальная геронтология и герогигиена	
<i>Войтенко В. П., Писарук А. В., Кошель Н. М. Україна в європейському контексті: кластерна модель смертності від головних причин</i>	85
Новые книги	96

Электронная версия журнала размещена на сайте www.geront.kiev.ua/psid

Зав. редакцией *В. В. Панюков*

Адрес редакции и издателя:
Государственное учреждение

"Институт геронтологии им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины"
04114, Киев-114, ул. Вышгородская, 67. Тел.: (44) 431 0568, факс: (44) 432 9956
E-mail: ig@geront.kiev.ua

Сдано в набор 3.03.2014. Подп. в печ. 17.03.2014. Формат 70×100/16.
Офсетная печать. Усл. печ. л. 7,9. Уч.-изд. л. 5,94. Зак. 1113.

Подготовлено к печати и изготовлено
в Государственном предприятии "Инженерно-Производственный Центр АЛКОН"
НАН Украины
04074, г. Киев, ул. Автозаводская, 2, тел. (044) 430-82-47

© Государственное учреждение "Институт геронтологии
им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины", 2014

БИОЛОГИЯ СТАРЕНИЯ

"Пробл. старения и долголетия", 2014, 23, № 1. — С. 3–10

УДК [612.66+616-092]:577.15

А. Хамдаллах, В. В. Давыдов*

*Харьковский национальный университет им. В. Н. Каразина,
61022 Харьков*

**Государственное учреждение "Институт охраны здоровья детей
и подростков НАМН Украины", 61153 Харьков*

ВЛИЯНИЕ СТРЕССА НА СОДЕРЖАНИЕ ПРОДУКТОВ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ В БЕДРЕННОЙ МЫШЦЕ КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА

В опытах на крысах-самцах линии Вистар трех возрастных групп (1,5-месячные — крысы в возрасте полового созревания, 12-месячные — взрослые половозрелые и 24-месячные — старые), подвергнутых продолжительному иммобилизационному стрессу, изучали особенности стимуляции свободнорадикальных процессов в субклеточных фракциях бедренной мышцы. Установлено, что у крыс пубертатного возраста в условиях продолжительной иммобилизации формируются выраженные проявления оксидативного стресса, причем только в митохондриальной фракции. У взрослых половозрелых животных при иммобилизации в субклеточных фракциях бедренной мышцы не происходит накопления карбонилированных белков, ТБК-реактивных веществ и шиффовых оснований. У старых животных митохондриальные системы защиты от оксидативного стресса в условиях продолжительной иммобилизации проявляют достаточную эффективность, однако в цитоплазме мышечных клеток при этом изменяются пути утилизации карбонильных продуктов свободнорадикального окисления.

Ключевые слова: старение, стресс, свободнорадикальное окисление, скелетная мышца.

В процессе онтогенеза в мышечной ткани происходят значительные изменения, которые сопровождаются модуляцией силы мышечного сокра-

© А. Хамдаллах, В. В. Давыдов, 2014.

щения. В позднем онтогенезе они проявляются в возникновении саркопении [7, 15]. Несмотря на широкое распространение этого состояния [16], механизмы его развития все еще далеки от понимания, что затрудняет разработку эффективных подходов к ее профилактике и лечению.

В настоящее время достаточно хорошо известно о существовании ряда причин, приводящих к развитию саркопении [15, 17]. Особого внимания среди них заслуживают нарушение гормональной регуляции метаболизма мышечной ткани, изменение реакции мышечных волокон на действие анаболиков, митохондриальная дисфункция в миоцитах и усиление апоптоза [4, 11]. В качестве важного фактора развития саркопении выступает возникающий при старении оксидативный стресс [5, 14, 16], однако сведения о его проявлении в скелетных мышцах при старении достаточно противоречивы [6, 13]. Еще менее изучена реакция мышечной ткани на действие прооксидантных факторов, хотя известно, что один из таковых — продолжительное обездвиживание, которое уже само по себе способствует развитию этого состояния [6].

Принимая во внимание роль стресса в стимуляции свободнорадикальных процессов в организме [3, 8], целью настоящего исследования было изучение возрастных особенностей стимуляции свободнорадикальных процессов в скелетной мышце у крыс, подвергнутых продолжительному иммобилизационному стрессу.

Материал и методы. Эксперименты проводили на 50 крысах-самцах линии Вистар трех возрастных групп: 1 — 1,5-месячные (крысы в возрасте полового созревания), 2 — 12-месячные (взрослые половозрелые), 3 — 24-месячные (старые). Животных каждой возрастной группы, в свою очередь, подразделили на 2 подгруппы: 1 — интактные и 2 — крысы, подвергнутые иммобилизационному стрессу. С целью воспроизведения иммобилизационного стресса животных привязывали к неподвижной опоре на 5 часов в день в течение 2 сут.

Крыс декапитировали, извлекали бедренную мышцу и немедленно помещали ее в охлажденный 0,9 % раствор хлористого натрия. После отмывания от крови кусочки мышечной ткани тщательно измельчали ножницами. Навеску мышечной кашицы смешивали из расчета 1:3 (масса:объем) с солевой средой, содержащей 0,05 М Трис, 0,005 М сульфата магния и 0,001 М ЭДТА (рН 7,4), и гомогенизировали в течение 3 мин в стеклянном гомогенизаторе Поттера — Эльвегайма с тефлоновым пестиком. Гомогенат фильтровали через 4 слоя марли и центрифугировали при 1000 g в течение 10 мин. Полученный супернатант переносили в чистые пробирки и центрифугировали при 10 000 g в течение 20 мин. Надосадочную жидкость использовали в качестве постмитохондриальной фракции. Осадок дважды промывали в среде гомогенизации при 10 000 g в течение 20 мин и использовали в качестве митохондриальной фракции. Все процедуры по фракционированию гомогената мышцы проводили при 4–5 °C.

В митохондриальной и постмитохондриальной фракции бедренной мышцы определяли содержание веществ, дающих положительную реакцию с 2-тиобарбитуровой кислотой (ТБК-реактивных веществ) [10],

карбонилированных белков (КБ) [2], а также флюоресцирующих продуктов метаболизма типа шиффовых оснований (ШО). Измерение флюоресценции проводили при длине волны возбуждения, соответствующей 360 нм и длине волны эмиссии, соответствующей 430 нм. Содержание белка в пробах определяли методом Лоури.

Полученные результаты подвергали статистической обработке с использованием непараметрического метода Вилкоксона — Манна — Уитни.

Результаты и их обсуждение. Проведенные исследования показали, что в митохондриальной фракции бедренной мышцы крыс 1,5-месячного возраста после иммобилизации возрастало содержание КБ и ШО по сравнению с их исходным уровнем на 74 % и 94 %, соответственно (рис. 1). При этом концентрация ТБК-реактивных веществ у них оставалась неизменной.

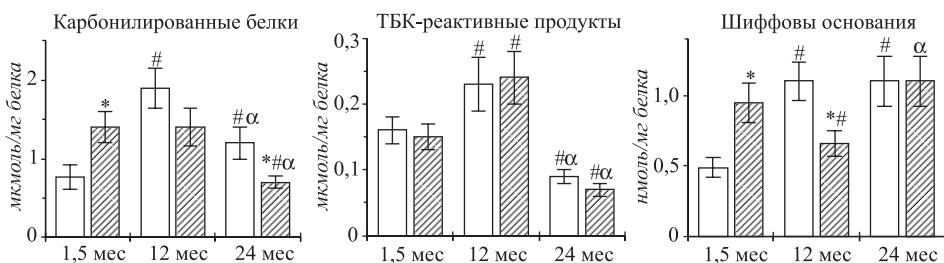


Рис. 1. Изменения содержания продуктов свободнорадикального окисления в митохондриальной фракции бедренной мышцы интактных (светлые столбики) и при иммобилизационном стрессе (заштрихованные столбики) крыс разного возраста. Здесь и на рис. 2, 3: в каждой группе использовали по 6 крыс; * — $P < 0,05$ по сравнению с интактными; # — $P < 0,05$ по сравнению с 1,5-месячными крысами соответствующих подгрупп, " — $P < 0,05$ по сравнению с 12-месячными крысами соответствующих подгрупп.

У 12-месячных животных продолжительная иммобилизация сопровождалась уменьшением содержания ШО в митохондриальной фракции на 35 %, по сравнению с его исходной величиной. Содержание ТБК-реактивных веществ у них не изменялось, но при этом возникла выраженная тенденция к снижению уровня КБ в данной субклеточной фракции.

Изменения содержания продуктов свободнорадикального окисления липидов и белков в митохондриальной фракции бедренной мышцы у крыс 1,5-месячного возраста сопровождались параллельным увеличением индекса ШО/ТБК+ на 97 % по сравнению с его исходной величиной (рис. 2). В то же время, у 12-месячных животных не происходило достоверного изменения величины этого показателя.

У 24-месячных животных при стрессе не выявлялось существенного изменения содержания продуктов свободнорадикального окисления в митохондриальной фракции бедренной мышцы. Однако при этом у них

обнаруживалась выраженная тенденция к снижению уровня КБ и ТБК-реактивных веществ.

Таким образом, продолжительная иммобилизация крыс пубертатного возраста сопровождается накоплением продуктов свободнорадикального окисления липидов и белков, а также повышением величины индекса ШО/ТБК⁺ в митохондриальной фракции скелетной мышцы, что является проявлением оксидативного стресса в митохондриях мышечных клеток [12]. Более того, возникновение оксидативного стресса сопровождается у них изменением путей утилизации карбонильных продуктов свободнорадикального окисления. На это указывает увеличение индекса ШО/ТБК⁺ в митохондриях у животных данной возрастной группы, которое отражает снижение скорости катаболизма эндогенных альдегидов в ферментативных процессах [9]. По всей вероятности, значительная их часть используется в неферментативных реакциях, связанных с образованием аддуктов с белками (карбонилированных белков и флюоресцирующих продуктов обмена типа шиффовых оснований). Несомненно, что подобного рода изменения способствуют возникновению стрессорного повреждения мышечных клеток.

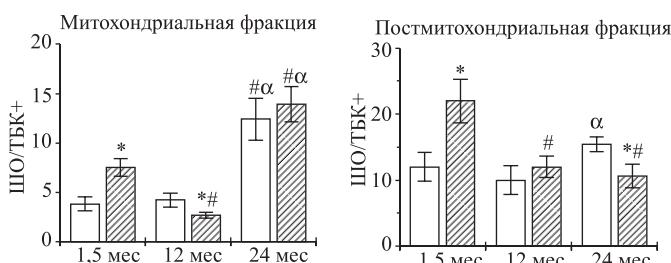


Рис. 2. Изменение величины ШО/ТБК⁺ в субклеточных фракциях бедренной мышцы крыс разного возраста при иммобилизационном стрессе.

В отличие от крыс пубертатного возраста продолжительная иммобилизация взрослых и старых животных не сопровождается накоплением продуктов свободнорадикального окисления липидов и белков в митохондриальной фракции мышечной ткани. Более того, у взрослых крыс при этом происходит даже снижение уровня ШО. Причины подобного сдвига не ясны. Можно предположить, что эти изменения связаны с повышением эффективности функционирования антиоксидантных ферментов и внутриклеточных систем reparации, а также с возрастными особенностями фосфолипидной организации митохондриальных мембран или увеличением скорости внутриклеточного распада белков, подвергнутых карбонилированию или свободнорадикальному окислению.

Сравнительная оценка полученных данных позволяет прийти к заключению о том, что наибольшую чувствительность к прооксидантному действию стресса имеют митохондрии клеток бедренной мышцы крыс пубертатного возраста, а у взрослых и старых животных они обладают высокой резистентностью к прооксидантным воздействиям, связанным

с продолжительной иммобилизацией. Вместе с тем, у взрослых крыс при этом в большей мере проявляются адаптивные сдвиги со стороны метаболизма, направленные на удаление молекул ковалентно модифицированных белков.

В постмитохондриальной фракции бедренной мышцы животных всех возрастных групп после продолжительной иммобилизации не происходило изменения содержания КБ (рис. 3). В то же время, у 12-месячных крыс после иммобилизации в данной субклеточной фракции уменьшалось содержание ТБК-реактивных веществ — на 63 % по сравнению с их исходным уровнем. При этом у 1,5- и 24-месячных животных их содержание оставалось неизменным. Уровень ШО у 12-месячных крыс после иммобилизации снижался на 24 %, о сравнению с исходным. У старых животных сходный характер изменения их содержания в постмитохондриальной фракции носил характер всего лишь выраженной тенденции. Вместе с тем, у крыс этой возрастной группы происходило двукратное увеличение индекса ШО/ТБК+ (см. рис. 2). У крыс 1,5-месячного возраста после продолжительной иммобилизации выявлялась только тенденция к повышению уровня ШО в постмитохондриальной фракции.

Таким образом, в 12-месячном возрасте у иммобилизованных крыс, в отличие от животных 1,5- и 24-месячного возраста, в постмитохондриальной фракции бедренной мышцы снижается уровень продуктов свободнорадикального окисления липидов (ШО и ТБК+-реактивных веществ). Возникновение подобного сдвига может быть следствием эффективного возрастного функционирования у них ферментативных систем антиоксидантной защиты в цитозоле мышечных клеток, а также систем утилизации карбонильных продуктов метаболизма и распада ковалентно-модифицированных молекул белка.

Несомненно, что у старых животных при иммобилизации также активируются метаболические системы антистрессорной защиты мышц. Однако в отличие от взрослых крыс у них одновременно с этим изменяется направление путей утилизации цитотоксических карбонильных продуктов свободнорадикального окисления в цитоплазме клеток скелетных мышц. Судя по характеру изменения индекса ШО/ТБК+, альдегиды у них интенсивно используются для образования аддуктов с белками [1, 9]. Одной из причин этого может быть ограничение скорости катаболизма карбонильных продуктов метаболизма в ферментативных путях в цитоплазме мышечных клеток при иммобилизационном стрессе. Подобный сдвиг формирует предпосылки для стрессорного повреждения мышц при иммобилизационном стрессе и способствует развитию саркопении. Определенное напряжение в функционировании систем защиты клеток от свободнорадикального повреждения возникает и в миоплазме мышечных клеток животных пубертатного возраста. Однако они не проявляются в той же мере, что у старых крыс.

Всесторонний анализ полученных результатов позволяет прийти к заключению о том, что у взрослых половозрелых животных в ответ на продолжительную иммобилизацию в клетках скелетных мышц возникают адаптивные сдвиги, препятствующие формированию оксидатив-

ного стресса и проявлению его негативных эффектов. Однако на этапе полового созревания и при старении возникают особенности в функционировании метаболических систем антистрессорной защиты в цитозоле и митохондриях. У животных пубертатного возраста в процессе продолжительной иммобилизации формируются выраженные проявления оксидативного стресса в митохондриях, на фоне которых происходит изменение путей утилизации цитотоксических продуктов свободно-радикального окисления. Несмотря на отсутствие подобных сдвигов в цитозоле мышечных клеток, у крыс пубертатного возраста при этом возникают условия для стрессорного повреждения мышечной ткани.

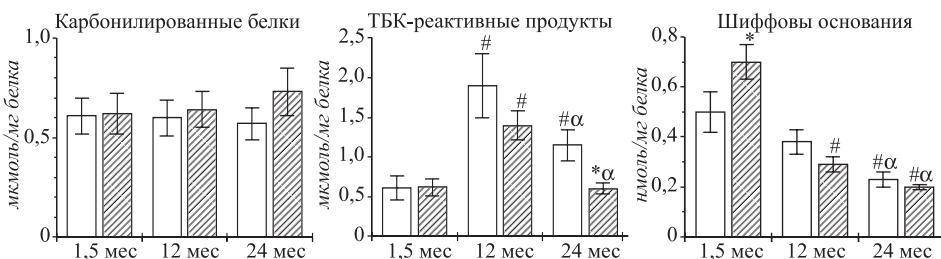


Рис. 3. Изменения содержания продуктов свободнорадикального окисления в постмитохондриальной фракции бедренной мышцы крыс разного возраста при иммобилизационном стрессе.

У старых крыс митохондриальные системы защиты от оксидативного стресса в условиях продолжительной иммобилизации проявляют достаточную эффективность. Однако в цитоплазме их мышечных клеток в условиях иммобилизационного стресса изменяется направление путей катаболизма карбонильных продуктов свободнорадикального окисления. За счет этого в условиях интенсивного по силе и продолжительности воздействия стрессора появляются метаболические предпосылки для усугубления проявлений саркопении.

Причины появления возрастных изменений реакции антистрессорных систем цитозоля и митохондрий клеток скелетных мышц на продолжительную иммобилизацию остаются неясными. Можно предположить существование связи между их появлением и возрастными особенностями эндокринной регуляции антиоксидантной системы и ферментативных систем репарации клеток в условиях стресса, а также особенностями реализации прооксидантных воздействий в различных компартментах мышечной клетки. Их изучению будут посвящены наши дальнейшие исследования.

Список использованной литературы

1. Давыдов В. В., Божков А. И., Кульчицкий О. К. Физиологическая и патофизиологическая роль эндогенных альдегидов. — Saarbrücken: Palmarium Acad. Publ., 2012. — 240 с.
2. Дубинина Е. Е. Окислительная модификация белков плазмы крови больных с психиатрическими расстройствами // Вопросы мед. химии. — 2000. — № 4. — С. 36–47.

3. Meerzon Ф. З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. — М.: Медицина, 1984. — 270 с.
4. Boirie Y. Physiopathological mechanism of sarcopenia // J. Nutr. Health Aging. — 2009. — 13, № 8. — P. 717–723.
5. Calvani R., Joseph A. M., Adhiketty P. J. et al. Mitochondrial pathways in sarcopenia of aging and disuse muscle atrophy // Biol. Chem. — 2013. — 394, № 3. — P. 393–414.
6. Chen C. N., Brown-Borg H. M., Rakoczy S. G., Thompson L. V. Muscle disuse: adaptation of antioxidant systems is age dependent // J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci. — 2008. — 63, № 5. — P. 461–466.
7. Czarkowska-Paczek B., Milczarczyk S. Age-related muscle mass loss // Przegl. Lek. — 2006. — 63, № 8. — P. 658–661.
8. Davydov V. V., Shvets V. N. Age-dependent differences in the stimulation of lipid peroxidation in the heart of rats during immobilization stress// Exp. Gerontol. — 2003. — 38, № 6. — P. 693–698.
9. Davydov V. V., Dobaeva N. M., Bozhkov A. I. Possible role of aldehyde scavenger enzymes during aging // Exp. Gerontol. — 2004. — 39. — P. 11–16.
10. Esterbauer H., Zolner H. Methods for determination of aldehydic lipid peroxidation products // Free Radic. Biol. Med. — 1989. — 7, № 2. — P. 197–203.
11. Frontera W. R., Zayas A. R., Rodriguez N. Aging of human muscle: understanding sarcopenia at the single muscle cell level // Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am. — 2012. — 23, № 1. — P. 201–207.
12. Gianni P., Jan K. J., Douglas M. J. et al. Oxidative stress and the mitochondrial theory of aging in human skeletal muscle // Exp. Gerontol. — 2004. — 39, № 8. — P. 1391–1400.
13. Hindle A. G., Lawler J. M., Campbell K. L., Horning M. Muscle aging and oxidative stress in wild-caught shrews // Comp. Biochem. Physiol. B. Biochem. Mol. Biol. — 2010. — 155, № 4. — P. 427–234.
14. Jackson M. J. Skeletal muscle aging: role of reactive oxygen species // Crit. Care Med. — 2009. — 37, № 10 (Suppl). — P. S.368–S.371.
15. Narici M. V., Maffulli N. Sarcopenia: characteristics, mechanisms and functional significance // Br. Med. Bull. — 2010. — 95. — P. 139–159.
16. Rossi P., Marzani B., Giardina S. et al. Human skeletal muscle aging and the oxidative system: cellular events // Curr. Aging Sci. — 2008. — 1, № 3. — P. 182–191.
17. Sakuma K., Yamaguchi A. Molecular mechanisms in aging and current strategies to counteract sarcopenia // Curr. Aging Sci. — 2010. — 3, № 2. — P. 90–101.

Поступила 7.10.2013

ВПЛИВ СТРЕСУ НА ВМІСТ ПРОДУКТІВ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕННЯ У СТЕГНОВОМУ М'ЯЗІ ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ

А. Хамдаллах, В. В. Давидов*

Харківський національний університет ім. В. Н. Каразина, 61022 Харків

*Державна установа "Інститут охорони здоров'я дітей і підлітків НАМН України", 61153 Харків

У дослідах на шурах-самцях лінії Вистар трьох вікових груп (1,5-місячні — шури у віці статевого дозрівання, 12-місячні —

дорослі статевозрілі та 24-місячні — стари), підданих тривалому іммобілізаційному стресу, вивчали особливості стимуляції вільнопардикальних процесів у субклітинних фракціях стегнового м'яза. Встановлено, що у щурів пубертатного віку в умовах тривалої іммобілізації формуються виражені прояви оксидативного стресу, причому лише у мітохондріальній фракції. У дорослих статевозрілих тварин при іммобілізації в субклітинних фракціях стегнового м'яза не відбувається накопичення карбонільованих білків, ТБК-реактивних речовин і шиффових основ. У старих тварин мітохондріальні системи захисту від оксидативного стресу в умовах тривалої іммобілізації достатньо ефективні, проте у цитоплазмі м'язових клітин при цьому змінюються шляхи утилізації карбонільних продуктів вільнопардикального окислення.

EFFECT OF STRESS ON THE CONTENT OF FREE RADICAL OXIDATION PRODUCTS IN THE FEMORAL MUSCLE OF RATS OF VARIOUS AGE

A. Hamdallakh, V. V. Davydov*

V. N. Karazin Kharkov National University, 61022 Kharkov

*State Institution "Institute of Children and Adolescent Health Care NAMS Ukraine", 61153 Kharkov

Experiments were performed on male Wistar rats divided in three groups (1.5-month-old — pubertal rats, 12-month-old — adult mature rats, 24-month-old — old rats), exposed to long-term immobilization stress. A study was made of the peculiarities of free radical processes in the subcellular fractions of the femoral muscle. The results obtained revealed formation of marked manifestations of oxidative stress in mitochondrial fractions only. In adult mature rats the immobilization produced no accumulation of carbonylated proteins, TBA-positive substances and Schiff bases in the subcellular fractions of femoral muscles. In long-term immobilization of old rats their mitochondrial systems of protection display sufficient efficacy, however, in the muscle cell cytoplasm there are changes in the pathways of utilization of carbonyl products of free radical oxidation.

Сведения об авторах

ГУ "Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины"

В. В. Давыдов — зав. лабораторией возрастной эндокринологии и обмена веществ, д.м.н., профессор (vaddavydov@mail.ru)

Харьковский национальный университет им. В. Н. Каразина

А. Хамдаллах — аспирант кафедры биологической химии

О. Ф. Сенюк, Л. Ф. Горовой*, Л. А. Паламар, Н. И. Круль

*Институт проблем безопасности атомных электростанций
НАН Украины, 07270 Чернобыль*

**Институт клеточной биологии и генетической инженерии
НАН Украины, 03143 Киев*

ВЛИЯНИЕ МЕЛАНИН-ГЛЮКАНОВОГО КОМПЛЕКСА, ВЫДЕЛЕННОГО ИЗ ГРИБОВ ТРУТОВИКА, НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ САМОК МЫШЕЙ ЛИНИИ ICR

Исследовали влияние пожизненного употребления в виде питья мощного антиоксиданта меланина в составе меланин-глюканового комплекса (МГК) из трутовика *Fomes fomentarius* на продолжительность жизни и спонтанный канцерогенез у мышей линии ICR. Результаты этого исследования свидетельствуют о способности МГК противодействовать развитию не только опухолевой болезни, но и значительно увеличивать продолжительность жизни мышей этой линии, у которых не возникли спонтанные опухоли и, согласно данным литературы, могли иметь место множественные соматические системные заболевания, не связанные с канцерогенезом.

Ключевые слова: старение, опухолевая болезнь, продолжительность жизни, антиоксиданты, меланин.

Сегодня наиболее популярными и приемлемыми для объяснения процесса старения считаются свободно-радикальная теория и теломерная гипотеза. Первая почти одновременно была выдвинута Д. Харманом [33] и Н. М. Эмануэлем [21], а основоположником теломерной гипотезы считается А. М. Оловников, сформулировавший теорию маргинотомии [44], которую со временем трансформировал в редусомную гипотезу [14].

За 70 лет жизни человека организм производит около одной тонны радикалов кислорода, и только 2–5 % вдыхаемого с воздухом кислорода

превращается в его токсические радикалы [24]. Подавляющее большинство из них нейтрализуется еще до того как успеют повредить те или иные компоненты клетки. Так, из каждого миллиона образующихся супероксидных радикалов от ферментной защиты ускользает не более четырех [2]. Тем не менее, показано, что за сутки в клетке крысы может возникать до 10^4 повреждений ДНК, вызванных активными формами кислорода (АФК), а до 10 % молекул белка могут иметь карбонильные модификации (результат окисления аминокислот) [24, 62]. Свободно-радикальная теория объясняет не только механизм старения [8], но и широкий круг связанных с ним патологических процессов (болезни Альцгеймера и Паркинсона, старческую катаракту [22, 57], атеросклероз [38, 66], гипертензию [47], диабет [32], рак [1, 67] и некоторые другие). Согласно этой теории, продуцируемые главным образом в митохондриях клеток молекулы супероксида, H_2O_2 , гидроксильного радикала и, возможно, синглетного кислорода повреждают клеточные макромолекулы ДНК, белки, липиды [53]. При старении в клетках доминирует накопление неустранимых продуктов обмена веществ и свободных радикалов, повреждающих макромолекулы (ДНК, белки и др.) и хромосомы, а также нарушающих процессы репарации ДНК, зависящей от уровня фермента поли(АДФ-рибозы)-полимеразы-1(*PARP-1*) [26]. Патологические последствия возникают при чрезмерном накоплении АФК, пероксидов и их вторичных продуктов, то есть при состоянии, называемом обычно оксидативным стрессом. С одной стороны, с АФК связывают развитие у человека широкого спектра хронических заболеваний, а с другой, показано, что высокие концентрации АФК и липидных гидропероксидов ингибируют синтез ДНК и деление клеток, а также могут активировать апоптоз, что полезно для организма, так как ценой гибели части клеток предупреждается прогрессирование злокачественных процессов и гибель всего организма [67]. Совсем недавно показано, что АФК представляют особый класс вторичных посредников, образование которых регулируется при помощи набора гормонов, цитокинов, ростовых факторов и т. п. [18, 28]. АФК стимулируют накопление в клетке циклонуклеотидов — цАМФ и цГМФ, вызывают накопление Ca^{2+} в цитозоле и стимуляцию фосфорилирования белков в результате активации протеинкиназ (особенно протеинкиназы *C*) и протеинтиrozинкиназ и ингибирования протеинфосфатаз, а также активируют белок *Ras*, играющий важную роль в передаче сигналов в ядро клетки. АФК могут опосредовать функции гормонов. Они накапливаются при воздействии факторов роста клеток, цитокинов, инсулина, паратгормона, витамина D_3 . Эффекты этих гормонов модифицируются под влиянием АФК, снижаются или блокируются антиоксидантами. АФК и липидные гидропероксиды в низких концентрациях индуцируют экспрессию генов (в том числе генов раннего ответа и другихprotoонкогенов) и деление клеток. H_2O_2 , накапливающаяся при инвазии вирусов и бактерий, активирует транскрипционный фактор *NF_{κB}* с последующей индукцией ряда цитокинов и иммунных рецепторов и стимуляций иммунных и воспалительных ответов, а также индукцией

белков острой фазы и адгезии. Важная роль АФК в защите организма очевидна: она включает в себя не только фагоцитоз опасных клеток, но и запуск других воспалительных реакций и иммунных процессов [10].

Согласно теломерной гипотезе, в хромосомах есть особые концевые участки — теломеры, которые немного укорачиваются после каждого удвоения хромосом и являются причиной потери клеткой способности делиться с последующим снижением ее жизнеспособности [36]. Совсем недавно было обнаружено, что оксидативный стресс также может влиять на утрату теломер, значительно ускоряя этот процесс в определенных тканях [69]. И хотя в 2003 г. сторонники этих теорий отказались рассматривать окислительный стресс [20] и укорочение теломер [15] как первопричину нормального старения, эти концепции приемлемы для объяснения механизмов патологического старения, формирующегося на фоне ряда заболеваний с выраженным воспалительными и нарушенными обменными процессами, которые, в свою очередь, связаны с повышенным образованием высоких концентраций токсичных АФК.

Клеточное старение, замеченное и описанное Л. Хейфликом в 1961 г. как потеря способности клеток к пролиферации после (50 ± 10) делений [35], вызывается самоускоряющимся процессом повреждения генома, когда нарушения в ДНК ведут к выбросу активных веществ, вызывающих новые нарушения в ДНК-коде. Из-за этого ткани организма перестают регенерировать, постепенно все хуже и хуже выполняют свои функции. Вместе с тем, нарушение механизмов клеточного старения приводит к бесконтрольному размножению клеток, то есть к раковым заболеваниям. Старение и рак идут параллельно. Опухоли развиваются преимущественно в пожилом возрасте: 70 % всех раков возникает после 50 лет [1].

Таким образом, для восстановления нормального функционирования стареющего организма среди широкого спектра антиоксидантных средств целесообразно отобрать те, которые не только снижают уровень свободных радикалов в его внутренних средах, но и способны одновременно нормализовать состояние системы окислительного гомеостаза. Это должны быть вещества естественного происхождения по следующим причинам: естественные метаболиты высокоспецифичны в отношении отдельных систем клеточного обмена, легко адаптируются к системам транспорта через клеточную мембрану и не нарушают регуляцию клеточного метаболизма [6].

Трутовые грибы, будучи мощным источником меланиновых пигментов, считаются наиболее перспективными для создания лекарственных антиоксидантных средств. К сожалению, наши практикующие врачи пока еще мало осведомлены о целебных свойствах этих грибов, тогда как в странах Индокитая ежегодный объем производства грибов составляет уже многие миллионы тонн. *Inonotus obliquus* — трутовик скошенный (чага), наиболее известный лекарственный гриб в народной медицине славян, использовавших его при опухолях, туберкулезе, язве желудка, гастритах, болезнях печени, сердца. На его основе создан даже противоопухолевый препарат Бефунгин, но этот гриб достаточно редкий. На территории Украины широко распространен *Fomes fomentarius* — тру-

товик настоящий, который в нашей народной медицине с успехом применяется как ранозаживляющий и помогающий при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. *Ganoderma applanatum* — трутовик плоский (рейши в Японии и линджи в Китае) — считается почти панацеей от многих острых и хронических заболеваний с мощным обезболивающим, седативным, тонизирующим эффектом и высокой онкостатической, антивирусной (в том числе против ВИЧ-инфекции), антибактериальной и антипаразитарной активностью.

Меланины относятся к группе высокомолекулярных (от 2 до 200 кДа) пигментов разнообразного, нерегулярного химического строения, которые образуются в результате совокупности окислительно-восстановительных и кислотно-основных реакций, сопровождающих полимеризацию фенолов в живой клетке. Они широко распространены в природе: в грибах, растениях, в организме животных и человека, и представляют собой естественные полимеры с сильно развитой системой сопряженных связей. По химическому строению среди меланинов выделяют эумеланины (черные пигменты животного, реже растительного происхождения, являются продуктами полимеризации тирозина или ДОФА, структурный элемент которых представлен индол-(5,6)-бензохиноном), феомеланины (продукты сополимеризации тирозина и цистеина желтого, красного или коричневого цвета, которые встречаются только у животных) и алломеланины (черно-коричневые пигменты высших растений и грибов, биополимеры нафтилинового или катехольного типов). Грибные меланины относятся к подклассу алломеланинов пентакетидной природы [11].

Характерной особенностью меланинов является специфическая реакционная способность, обусловленная не только различными функциональными группами, но и существованием парамагнитных центров (ПМЦ), возникающих как при окислении органического вещества в форме стабильных (феноксильных или семихинонных) радикалов на отдельных фрагментах полимерных цепей, так и при комплексообразовании донорных атомов функциональных групп парамагнитными ионами переходных металлов.

Природные меланиновые пигменты растительного, грибного и животного происхождения отличаются низкой токсичностью и выступают не только в качестве фотоэкрана и радиопротектора. В зависимости от особенностей химического строения они обладают широким спектром свойств, включая антиоксидантную [6, 37, 56], генопротекторную [12, 13, 52], противоопухолевую [16], антибактериальную, вируцидную, антифунгальную [35] и гепатопротекторную [50] активность. Существует мнение, что кроме непосредственных воздействий на окислительно-восстановительный гомеостаз меланины также могут косвенно действовать на систему естественной резистентности; при этом механизм действия подобен действию биологически активных полисахаридов, когда имеет место стимуляция ретикулоэндотелиальной системы высокомолекулярными структурами меланина [8].

Цель работы состояла в исследовании влияния пожизненного употребления в виде питья мощного антиоксиданта меланина в составе

меланин-глюканового комплекса (МГК), выделенного из трутовика *Fomes fomentarius* на продолжительность жизни и спонтанный канцерогенез у мышей линии *ICR* (*Institute of Cancer Research*).

Материал и методы

Получение МГК и очищенного меламина из трутового гриба *F. fomentarius*. В качестве потенциального средства, способного противодействовать процессам старения через снижение избыточного количества свободно-радикальных метаболитов и нормализацию окислительного гомеостаза, использовали меланин в составе водорастворимого МГК. Для его получения препарат клеточной стенки *F. fomentarius* выдерживали в дистиллированной воде в течение суток при температуре 90–95 °C, пока жидкую фракцию приобретала насыщенный коричневый цвет. Жидкость упаривали в 20 раз по объему при температуре 60 °C, а концентрат сушили лиофильным способом до образования сухого порошка при 40 °C. Полученный таким образом порошок имел черный цвет, смолянистую консистенцию и растворялся в воде при комнатной температуре в любых соотношениях.

Разделение МГК на фракцию меланинов и β-глюканов осуществляли осаждением меланинов при подкислении среды до pH 2 соляной кислотой. Меланины отделяли при помощи центрифугирования. Осадок черного цвета растворяли в воде при pH 8 и снова осаждали путем подкисления среды до pH 2, повторив процедуру трижды, после чего осадок меланинов высушивали. Соотношение β-глюканов и меланинов в полученном субстрате составило 1:4.

Изучение антиоксидантных свойств очищенного меламина и МГК. Антиоксидантные свойства меланин-глюканового и очищенного меланинового препаратов, полученных из клеточных стенок *F. fomentarius*, оценивали по изменению скорости реакции пероксидазного окисленияベンзидина, которое проводили в 1 М цитратно-ацетатном буфере при pH 5,5. Реакционная смесь содержала $7 \cdot 10^{-11}$ М пероксидазы, 0,5 mMベンзидина и 0,1 mM H₂O₂. Результаты реакции определяли по накоплению окрашенных продуктов. Препараты вносили в реакционную смесь в концентрации 50, 100, 150, 200 и 250 мкг/мл и определяли накопление продуктов окисления ароматических аминов по изменению оптической плотности поглощения на спектрометре СФ-26. Интенсивность снижения скорости реакции (*I*) рассчитывали по формуле

$$I = \frac{\Delta A \cdot 100}{\Delta A'},$$

где ΔA — плотность поглощения реакционной смеси без ингибитора (контрольная проба), $\Delta A'$ — плотность поглощения реакционной смеси с ингибитором (опытная проба).

Электронный парамагнетизм сухих образцов МГК исследовали на спектрометре *Varian E-112* (США).

Определение токсичности МГК в *in vitro* и *in vivo* тест-системах. Острое токсическое действие изучали *in vitro* на культуре лимфоцитов периферической крови мыши (линия *Balb/c*), экспонируя их в течение 24 часов в питательной среде *RPMI 1640* с 5 % аутологичной сыворотки крови, содержащей широкий диапазон концентраций МГК — от 0,5 до 5000 мкг/л. Для определения содержания погибших клеток в пробирки с культивируемыми лимфоцитами (0,1 мл) добавляли 2 % раствор трипанового синего в соотношении 4:1, каплю смеси переносили на предметное стекло, накрывали покровным стеклом и в световом микроскопе подсчитывали количество окрашенных в синий цвет (неживых) клеток и неокрашенных (живых) клеток. Реакцию оценивали в процентах.

Острую токсичность МГК *in vivo* изучали в модельной системе на мышах линии *Balb/c* (по 10 животных в группе), которым внутрибрюшинно вводили по 1 мл МГК в изотоническом растворе в разных концентрациях — 200, 100, 50, 101 и 1 мг/л.

Продолжительность жизни изучали у самок белых мышей линии *ICR*, созданной в 1948 г. Т. С. Хошка в Центре рака (Филадельфия, США). Эти мыши характеризуются быстрым ростом и относительно большой массой тела (за семь недель самки достигают 26 г, а самцы — 30 г), ранним половым созреванием и высокой плодовитостью (в помете в среднем 15 мышат) [4, 34]. Эта порода широко используется для изучения многих биологических проблем в онкологии, инфектологии и фармакологии. Мышей содержали в виварии Института проблем безопасности атомных электростанций НАН Украины согласно международным рекомендациям. В опыт брали самок в возрасте от 8 до 10 недель массой тела 24–26 г.

Животные были подразделены на следующие группы:

1 группа (контроль 1, $n = 172$) — мыши, содержащиеся на обычном рационе и получавшие в качестве питья воду;

2 группа ($n = 168$) — мыши, содержащиеся на обычном рационе, но получавшие в качестве питья водный раствор МГК (1,5 г/л) на протяжении дальнейшей жизни;

3 группа ($n = 100$) — мышата, рожденные самками 2 группы, которые после отсадки содержались на обычном рационе и получали в качестве питья водный раствор МГК, как и мыши 2 группы;

4 группа (контроль 2, $n = 100$) — мышата, рожденные самками 2 группы, которые после отсадки содержались на обычном рационе, а в качестве питья получали воду.

Контрольные и опытные группы мышей наблюдались параллельно, были аналогичного возраста и пола. У животных всех групп определяли не только продолжительность жизни, но и время появления макроскопических признаков опухолевой болезни.

Полученные результаты обрабатывали методами вариационной статистики с использованием *t*-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Сравнение антиоксидантной активности МГК и выделенного из него меланина. Исследование антиоксидантной активности МГК и очищенного меланина выявило, что в первом случае при концентрации препарата 50 мкг/мл скорость реакции пероксидазного окисления бензидина снижалась на 60 %, а в другом — значительно меньше (на 10 %). При использовании концентрации в два раза выше (100 мкг/мл) МГК снижал скорость реакции пероксидазного окисления бензидинана 80 %. При этом дальнейшее увеличение концентрации МГК (до 250 мкг/мл) уже мало отражалось на процессе окисления. Препарат очищенного меланина показал почти прямую зависимость влияния концентрации на скорость пероксидазного окисления бензидина. При максимальной концентрации 250 мкг/мл значения этого показателя в описанных условиях снизились на 50 %. Для полученного указанным способом меланина, как и для всех меланинов, характерна плохая растворимость в воде и образование комплексов с аминокислотами, белками, катионами металлов, антибиотиками. Возможно, более высокие значения антиокислительной активности МГК объясняются большим содержанием функциональных групп, ПМЦ и развитой системой сопряженных двойных связей, частично разрушающихся в процессе очистки меланина. Учитывая полученные результаты, все дальнейшие исследования были выполнены с использованием в качестве антиоксидантного средства меланина в составе МГК.

Результаты оценки физико-химических свойств МГК из разных видов трутовиков. С целью сравнения физико-химических свойств материала из *F. fomentarius* с материалами, получаемыми из других трутовых грибов, дополнительно изучали сухие образцы МГК из *I. obliquus* и *G. applanatum*.

Как видно из данных табл. 1, меланин в составе МГК из *I. obliquus* содержал всего 0,6 % азота, что характерно для алломеланинов. Относительно высокое содержание азота в меланинах из МГК *F. fomentarius*, *G. applanatum* (5,6 % и 6,0 %) может быть связано как с азотсодержащими гетероциклами, так и с аминокислотами и пептидами. Антиоксидантная активность меланинов связана сокислительно-восстановительными свойствами, а также с наличием большого количества ПМЦ [3].

Таблица 1
Физико-химические свойства меланинов из трутовых грибов

Источник меланина	Элементный состав, %						$\varepsilon^{0,001\%}$ в 0,01N NaOH				ПМЦ 10^{17} спин/г
	C	H	N	O	H/C	УФС 240 нм	УФВ 285 нм	УФА 360 нм	465 нм		
Трутовик плоский <i>Ganoderma applanatum</i>	46,3	6,4	6,0	30,8	0,14	0,13	0,10	0,03	0,01	8,7	
Трутовик настоящий <i>Fomes fomentarius</i>	47,4	6,2	5,7	34,9	0,13	0,16	0,12	0,06	0,02	5,9	
Трутовик склоненный <i>Inonotus obliquus</i>	49,4	4,8	0,6	38,7	0,10	0,30	0,20	0,09	0,03	3,5	

Токсическая активность МГК в системах *in vivo* и *in vitro*. Изучению биологического влияния МГК из *F. Fomentarius* на продолжительность жизни мышей линии *ICR* закономерно предшествовало определение его острой токсичности, которую оценивали в культуре лимфоцитов периферической крови мыши (линии *Balb/c*) на протяжении 24 часов в питательной среде с широким диапазоном концентраций МГК — от 0,5 до 5000 мкг/л. Полученные данные, приведенные в табл. 2, свидетельствуют, что в диапазоне изучаемых концентраций исследуемая субстанция не проявляет видимых лимфотоксических эффектов, за исключением первой самой высокой концентрации — 5000 мкг/л.

Таблица 2

Жизнеспособность лимфоцитов периферической крови мышей линии *Balb/c* после 24-часовой экспозиции с МГК из *F. fomentarius*

Исследуемые клетки	Концентрация препарата МГК, мкг/л				
	5000	500	50	5,0	0,5
Лимфоциты крови (количество живых клеток), %	72	93	95	97	98

Иная картина наблюдалась при оценке острой токсичности МГК *in vivo*. Данные по 24-часовой выживаемости мышей линии *Balb/c* после получения различных доз МГК приведены в табл. 3.

Таблица 3

Влияние однократной внутрибрюшинной инъекции различных доз МГК на смертность мышей линии *Balb/c*

Показатель	Концентрация МГК, мг/л				
	200	100	50	10	1
Смертность, %	Через 16 ч	Через 16 ч	Через 16 ч	Через 24 ч	Через 24 ч
	100	100	40	0	0

Полученные результаты свидетельствуют о способности МГК оказывать острое токсическое воздействие, приводящее к тотальной смертности в группах мышей уже на протяжении 16 часов после инъекции двух первых доз вещества — 200 и 100 г/л. В группе мышей, получивших дозу МГК 50 мг/л, через 16 ч погибло 40 % мышей, а через 24 ч погибли все животные. Инъекции двух последних доз (10 и 1 мг/л) за период наблюдения не вызывали падежа животных. Исходя из этих данных, мышам в качестве питья пожизненно давали водный раствор МГК с концентрацией 1,5 мг/л.

Влияние МГК на продолжительность жизни мышей линии *ICR*. Результаты изучения влияния пожизненного употребления в качестве питья водного раствора МГК на длительность жизни мышей линии *ICR* представлены на рис. 1. Показано, что под влиянием приема этого мощного антиоксиданта она увеличилась по сравнению с контрольной группой в среднем на 48 сут (~10 %) и составила (480 ± 69) сут. При этом мыши, рожденные от самок, получавших водный раствор МГК, и

получавшие это вещество пожизненно после отсадки, по сравнению с контролем жили еще дольше — в среднем на 79 сут. Следует отметить, что у мышей контрольной группы 2 исследуемые характеристики практически не отличались от аналогичных показателей мышей 1 группы контроля — соответственно (441 ± 59) сут и (432 ± 41) сут. Поэтому графические данные контрольной группы 2 рис. 1 не приводятся. Полученные нами результаты свидетельствуют о положительном влиянии пожизненного приема антиоксиданта меланина в составе МГК на продолжительность жизни самок мышей линии *ICR*. Тем не менее, мы не считаем правомерным делать вывод о важном влиянии окислительного стресса на процессы нормального старения. Углубленный анализ качества здоровья наблюдавшихся нами мышей свидетельствует о том, что их старение реализуется на фоне многих заболеваний. Известно, что самок мышей этой линии часто (в 55 % случаев) возникают спонтанные опухоли, а также множественные новообразования (в 28 % случаев), составляя в среднем 1,7 опухоли на одну мышь. При этом преобладают опухоли легких (23 %), за ними следуют лимфоретикулярные новообразования (20 %) и рак молочной железы (от 14 % до 23 %) [29], которые сопровождаются появлением видимых образований + ткани, очень удобных для длительного наблюдения. В нашем исследовании спонтанные опухоли различной локализации возникли у 60 % наблюдавшихся мышей, что совпадает с данными литературы. Известно также, что в патогенезе опухолевой болезни важное значение имеет окислительный стресс, индуцирующий появление малигнизированных клеток и наличие которого оправдывает назначение антиоксидантной терапии. Поэтому положительное влияние антиоксиданта на продолжительность жизни мышей-опухоленосителей вполне объяснимо.

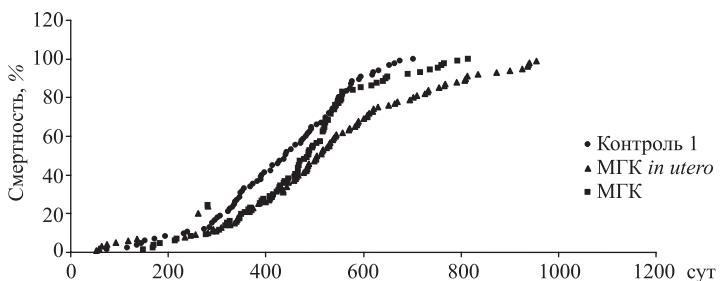


Рис. 1. Влияние МГК на смертность самок мышей линии *ICR*. МГК *in utero* — мыши, употреблявшие водный раствор МГК в качестве питья и рожденные самками, пожизненно получавших вместо воды такой же раствор МГК.

Влияние МГК на развитие спонтанной опухолевой болезни у мышей линии *ICR*. Было установлено, что количество спонтанно возникших опухолей у мышей, получавших после отсадки водный раствор МГК на протяжении всей жизни (57 % случаев), практически не отличалось как от аналогичного показателя мышей контрольных групп 1 и 2 (60 % и

58 %, соответственно), содержавшихся без МГК, так и мышей, рожденных от самок, которые употребляли МГК всю жизнь (56 % случаев), получавших пожизненно МГК в виде раствора. Очевидно, антиоксидантная терапия с использованием низких доз МГК априори не может кардинально повлиять на генетически запрограммированную реализацию опухолевой болезни и снизить количество возникающих опухолей. Но, как показывает наш опыт, использование антиоксидантных веществ отодвигает сроки ее проявления, существенно увеличивая латентный период (рис. 2). Так, в группах мышей, которые получали МГК, выявление опухолевых узлов разной локализации было существенно отсрочено (в среднем на 40 сут). Если у мышей контрольной группы первые макроскопически идентифицируемые опухолевые узлы возникали на (411 ± 59) -е сут, то у мышей, пожизненно получавших МГК после отсадки, и у мышей, рожденных самками, всю жизнь получавших этот антиоксидант, срок макроскопического выявления опухолей был большим и составил, соответственно (451 ± 69) -е сут и (451 ± 48) -е сут. При этом время появления первых макроскопически различных опухолевых узлов у мышей контрольной группы 2 составило (418 ± 78) -е сут и практически не отличалось от аналогичного показателя мышей контрольной группы 1.

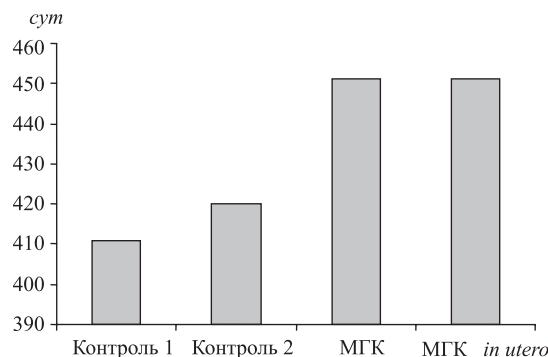


Рис. 2. Возраст диагностирования макроскопически определяемых опухолевых узлов у мышей линии *ICR* разных групп.

По данным литературы известно, что у 63 % мышей линии *ICR* не развиваются спонтанные опухоли [29]. Для более глубокого понимания качества здоровья этих животных необходимо четкое признание того факта, что отсутствие опухолевой болезни автоматически не гарантирует отсутствия других заболеваний. Интегральная картина качества здоровья этих мышей, проживших жизнь без опухолевой патологии, согласно исследованиям различных авторов выглядит следующим образом. Они имеют рецессивную мутацию *Pde6brd1*, связанную с дегенерацией сетчатки глаз, которая наблюдается в 9,8 % случаев; при этом в 4,2 % случаев выявляются рубцы на роговице и в 2,2 % случаев — фокальная катаракта [45]. Имеются сообщения о чувствительности мышей

этой линии к *Klebsiella pneumoniae* [31], *Salmonela ulteridies* [27], *Helicobacter bilis* [54], *Herpes Simplex Virus* [58], *Coxsackie virus* [40] и к другим возбудителям, вызывающих воспалительно-дегенеративные заболевания в разных органах и тканях [56], в частности в почках [25, 43], кишечнике [41], костной ткани [68], сердечной мышце, кровеносных сосудах, коже, легочной ткани [29]. У них выявляется неопухолевая патология — амилоидоз, сердечно-сосудистые заболевания, невирусные гепатиты (абсцессы, билиарные ангиоэктазии, перипортальные гепатиты, микроинфаркты), хронические язвенные дерматиты, заболевания легких (интерстициальные пневмонии, ассоциированные с вирусом Сендай, гнойные бронхопневмонии), гломерулонефрит с гломерулосклерозом, гемолитические анемии с эритроидной гиперплазией в селезенке. Болезни легких наблюдаются в 24,1 %, в основном у молодых особей, когда от заболеваний почек (31,2 %) и сердечно-сосудистой системы (10,2 %) страдали в основном животные старшего возраста. При этом на одну мышь приходится около трех неопухолевых заболеваний одновременно [29].

Наша оценка продолжительности жизни мышей с опухолевой болезнью и без нее выявила неожиданный факт: как видно на рис. 3, продолжительность жизни мышей-опухоленосителей — (462 ± 53) сут — была на 20 % больше (на 82 сут) по сравнению с мышами без опухолей — (380 ± 47) сут. Следует особо подчеркнуть, что в патогенезе перечисленных болезней важную роль играют системные воспалительные процессы, ассоциированные с инфекцией. Известно, что необходимым условием прогрессирования опухолевого роста является депрессия иммунного воспаления. Очевидно, это обстоятельство может снижать интенсивность системной воспалительной реакции и пролонгировать сроки манифестиации инфекционно-воспалительных процессов в различных органах и тканях и (как ни парадоксально это звучит) увеличивать продолжительность жизни стареющих мышей-опухоленосителей линии *ICR* по сравнению с мышами, у которых развились системные инфекционно-воспалительные заболевания.

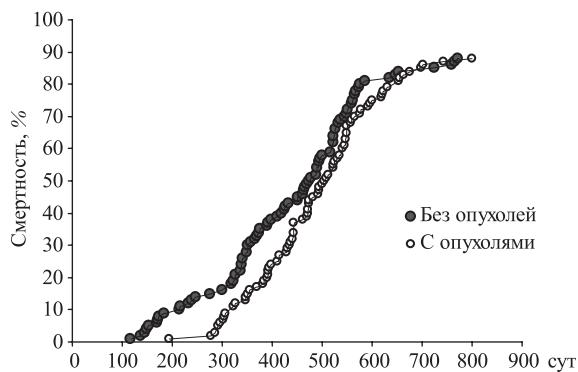


Рис. 3. Смертность мышей-опухоленосителей и не имеющих опухолевой болезни.

Анализ данных рис. 3 показывает, что у мышей, проживших без опухолей и получавших МГК в течение всей жизни, ее продолжительность — (469 ± 47) сут — была увеличена на 89 сут и на 135 сут в группе мышей, рожденных от самок, употреблявших всю жизнь МГК, и также пожизненно получавших МГК в виде питья — (515 ± 59) сут. Очевидно, что попытка оптимизировать здоровье самок при помощи МГК не оказала видимого влияния на качество здоровья потомства, которому после отсадки в рацион не вводили МГК. Продолжительность жизни мышей контрольной группы 2, у которых не развился опухолевый процесс, составила (372 ± 62) сут и была практически такой же, как у мышей контрольной группы 1.

Хронические инфекционно-воспалительные процессы нарушают состояние системы окислительно-восстановительных реакций, которая преобразует энергию, накопившуюся в углеводах и липидах, в энергию макроэргических соединений. Последняя необходима для реакций синтеза биомолекул, детоксикации продуктов жизнедеятельности, активного транспорта молекул и ионов, поддержки мембранныго потенциала. Наличие таких механизмов является залогом эффективной адаптации клеток к меняющимся условиям внеклеточной среды, связанных с различными инфекционными агентами (вирусами, бактериями, грибками, паразитами и т. д.), канцерогенезом, ионизирующими излучениями, токсическими воздействиями. Известно, что любой повреждающий фактор вызывает развитие окислительного стресса и изменяет активность специфических генов [23, 27]. При этом роль сенсорных молекул выполняют активные формы кислорода и азота, а также продукты перекисного окисления липидов, которые необходимо рассматривать в качестве субклеточных посредников в регуляции экспрессии генов и трансдукции сигналов. Антиоксиданты (в частности, меланины из грибных МГК), изменения редокс-потенциал, могут вызвать активацию генов и метаболических путей, в частности влиять на процессы преобразования коллагена, посттрансляционный контроль метаболизма ферритина, транскрипционные факторы (например, *Myb*, *Egr-1*). Усиление окислительных процессов активирует некоторыеprotoонкогены. Например, супероксидный радикал и пероксид водорода стимулируют активацию *Jun-B*, *Jun-D*, *c-fos* и *fos-B* [23].

Увеличение продолжительности жизни мышей без опухолевых заболеваний под влиянием постоянного употребления МГК можно объяснить не только наличием в нем меланина со всеми положительными его качествами (мощная антиоксидантная активность, наличие окисленной и восстановленной форм меланина, наделяющих его свойствами полупроводников и обусловливающих наличие одновременно антиоксидантных, радио- и фотопротекторных, а также электронно-ионообменных свойств [7, 9, 17, 19, 30, 46, 51, 63], но и наличием β -глюканов.

Как уже указывалось ранее, использованный в этом исследовании МГК содержит 20 % грибных β -глюканов, имеющих широкий спектр биологических и иммуно-фармакологических активностей, выявление

которых зависит от структуры, растворимости в воде, молекулярной массы, степени ветвления и конформации. Противоопухолевую активность β -глюканов связывают с влиянием на проницаемость сосудов [64], с активацией апоптоза и угнетением пролиферации опухолевых клеток [42, 49, 59, 65, 66], непосредственной индукцией выработки ряда цитокинов, в частности фактора ракового некроза ($TNF-\lambda$) [39, 49, 60, 61], модификацией иммунного ответа на опухоль [19, 39, 61, 64], производством противоопухолевых нейтрализующих антител *in vivo* [46]. Таким образом, наличие в МГК β -глюканов должно усиливать противоопухолевый антиоксидантный эффект имеющегося в нем меланина за счет одновременной мобилизации защитных сил организма — стимуляции его иммунных реакций.

Ранее мы показали наличие у МГК одновременно сильной антибактериальной, антивирусной и антимикотической активности, превышающей в ряде случаев аналогичную активность фармакопейных препаратов [50]. Вследствие указанных свойств МГК его постоянное присутствие в организмах наблюдаемых животных также может неблагоприятствовать на инфекционные процессы, закономерно возникающие у стареющих мышей линии *ICR*.

Таким образом, результаты этого исследования свидетельствуют о способности МГК замедлять возникновение не только опухолевой болезни, но и значительно увеличивать продолжительность жизни мышей линии *ICR*, у которых не возникли спонтанные опухоли, но, согласно данным литературы, могли иметь место множественные соматические системные заболевания, не связанные с онкогенезом.

Список использованной литературы

1. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения: В 2 т. — Т. 2. — СПб.: Наука, 2008. — 434 с.
2. Анисимов В. Н., Соловьев М. В. Эволюция концепций в геронтологии // Биомед. журн. — 2002. — 3, № 5. — С. 55–56.
3. Барабой В. А. Меланин: структура, биосинтез, биологические функции // Укр. биохим. журн. — 1999. — 71, № 4. — С. 5–12.
4. Бландова З. К., Душкин В. А., Малащенко А. Н. и др. Линии лабораторных животных для медико-биологических исследований. — М.: Наука, 1983. — 180 с.
5. Борщевская М. И. Развитие представлений о биохимии и фармакологии меланиновых пигментов // Вопр. мед. химии. — 1999. — 46, № 1. — С. 38–42.
6. Борщевская М. И., Васильева С. И. Развитие представлений о биохимии и фармакологии меланиновых пигментов // Вопр. мед. химии. — 1998. — 45, № 1. — С. 13–23.
7. Гавриленко Н. В., Кукуянская Т. А., Новиков Д. А., Курченко В. П. Генопротекторные свойства меланиновых пигментов различного происхождения // Сб. трудов БГУ. — Минск, 1997. — С. 234–238.
8. Жданова Н. Н., Борщевская М. И. Биомелан — лечебный препарат грибного происхождения // Современная микология в России: Тез. докл. 1-го съезда микологов России. — М., 2002. — С. 259.

9. Запрометова Л. М., Мирчинк Т. Г. Микробные метаболиты // Пигменты темноокрашенных грибов и их экологическая роль. — М.: Изд-во МГУ, 1979. — С. 193–209.
10. Кулинский В. И. Активные формы кислорода и оксидативная модификация макр-молекул: польза и вред // Соросовский образовательный журнал. — 1999. — № 1. — С. 2–7.
11. Курченко В. П., Кухулянская Т. А., Сенчук В. В. и др. Сравнительная характеристика меланиновых пигментов *Phellinus igniarius* и *Inonotus sp.* // Вестник БГУ: Сер. 2. — 1998. — № 3. — С. 38–41.
12. Курченко В. П., Сенюк О. Ф., Горовой Л. Ф. и др. Антиоксидантные и гено-протекторные свойства природных меланиновых пигментов // Биохимия. — Минск: РИВШ, 2005. — С. 86–93.
13. Моссе И. Б., Кострова Л. Н., Дубовик Б. В. и др. Влияние меланина на мутагенное действие хронического облучения и адаптивный ответ у мышей // Радиц. Биология. Радиоэкология. — 1999. — № 2–3. — С. 329–333.
14. Оловников А. М. Редусомная гипотеза старения // Биохимия. — 2003. — № 68. — С. 2–33.
15. Оловников А. М. Редусомное старение: комментарии // Успехи геронтологии. — 2003. — Вып. 12. — С. 28–45.
16. Сенюк О. Ф., Сушинская Н. В., Горовой Л. Ф. и др. Генопротекторные свойства меланиновых пигментов грибов // Экологическая антропология. — Минск: Белорус. комитет "Дзеі Чарнобыля", 2006. — С. 214–219.
17. Тарасов Б. П., Юрлова Н. А., Елинов Н. П. Меланины, образуемые культурой *Auerobasidium (Pullularia) pullulans Arnaud (DeBary)*, 1910 // Химия природных соединений. — 1977. — № 2. — С. 254–261.
18. Турнаев К. Т. Активные формы кислорода в регуляции генной экспрессии // Биохимия. — 2002. — № 67. — Р. 339–352.
19. Филиппова С. Н., Кузнецов В. Д., Заславская П. Л. Синтез меланина *Streptomyces gatibus* как ответ на повышение температуры культивирования и локализация меланина // Микробиология. — 1987. — № 5. — С. 710–771.
20. Хаявкин А. В., Блохин А. В. Длительное ограничение пролиферации клеток в культуре не приводит к их пролиферативному старению // Цитология. — 1994. — № 5. — С. 460–468.
21. Эммануэль Н. М. Свободные радикалы и старение // Биологические возможности увеличения продолжительности жизни. — Киев, 1976. — С. 103–110.
22. Яхно Н. Н., Штульман Д. Р. Болезни нервной системы. — М.: Медицина, 2001. — 744 с.
23. Allen R. G., Tresini M. Oxidative stress and gene regulation // Free Radical Biol. Med. — 2000. — № 28. — Р. 463–499.
24. Antes B. N., Shigenaga M. K., Hogen T. M. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging // Proc: Natl. Acad. Sci. USA. — 1993. — № 90. — Р. 7915–7921.
25. Baze W. B., Steinbach T. J., Fleetwood M. L. et al. Karyomegaly and intranuclear inclusions in the renal tubules of sentinel ICR mice (*mus. musculus*) // Comp. Med. — 2006. — № 56. — Р. 435–438.
26. Burke A. Physiology and pathophysiology of poly (ADP-rebosyl)ation // Bioessay. — 2001. — № 23. — Р. 795–806.
27. Carter P. B., Collings F. M. The route of enteric infections in normal mice // J. Exp. Med. — 1974. — № 135. — Р. 1189–1204.
28. Droke W. Free radicals in the physiological control of cell function // Physiol. Rev. — 2002. — № 82. — Р. 47–95.

29. Eaton Q. J., Johnson F. N., Custer R. F., Crane A. R. The Icr: Ha (ICR) mouse: a current account of breeding, mutations, diseases and mortality // Laboratory Animals. — 1980. — **14**. — P. 17–24.
30. Fogarty R. V., Tobin J. M. Fungal melanins and their interactions with metals // Enzyme Microb. Technol. — 1996. — **19**. — P. 311–317.
31. Georgieva P., Ivanovska N., Barot C. K. Immunomodulatory properties of Nocardia lysozyme digest (NLD) in complement normal and C5-deficient mice // Vaccine. — 1998. — **16**. — P. 1237–1242.
32. Giacco F., Brownlee M. Oxidativestressanddiabeticcomplications // Circ. Res. — 2010. — **107**, № 9. — P. 1058–1070.
33. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry // J. Gerontol. — 1956. — **11**, № 3. — P. 298–300.
34. Hauschka T. S., Mirand E. A. The Breeder: Ha-(ICR) "Swiss" mouse, a multipurpose stock selected for fecundity // Perspectives in cancer research and treatment / Ed. G. P. Murphy. — New-York: Liss, 1973. — P. 319–331.
35. Hayflick L. Biological aging is no longer an unsolved problem // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2007. — **1100**. — P. 1–13.
36. Hayflick L., Moorhead P. S. The serial cultivation of human diploid cell strains // Exp. Cell Res. — 1961. — **253**. — P. 585–621.
37. Jacobson E. S., Hove E., Emeri H. S. Antioxidant function of melanin in black fungi // Infect. Immun. — 1995. — **63**. — P. 4944–4945.
38. Kaneto H., Katakami N., Matsuhisa M., Matsuoka T. A. Role of reactive oxygen species in the progression of type 2 diabetes and atherosclerosis // Mediators Inflamm. — 2010. — doi: 10.1155/2010/453892.
39. Keypour S., Riahi H., Moradali M., Rafati H. Investigation of the antibacterial activity of a chloroform extract of Ling Zhi or Reishi medicinal mushroom, *Ganoderma lucidum* (W. Curt.: Fr.) P. Karst. (Aphyllophoromycetideae), from Iran // Int. J. Med. Mushrooms. — 2008. — **10**, № 4. — P. 345–349.
40. Khativ R., Chason J. L., Sielberberg B. K., Lerner A. M. Age-dependent pathogenicity of group B coxsackievirus in Swiss-Webster mice: in faculty for myocardium and pancreas // J. Infect. Dis. — 1980. — **141**. — P. 394–403.
41. Krugner-Higly L., Girard I., Welter J. et al. Clostridialenteropathy in lactating outbred swiss-derived (ICR) mice // J. Am. Ass. Lab. Animals Sci. — 2006. — **45**, № 6. — P. 80–87.
42. Montana R. A. A., Jansen R., Julich W.-D. et al. Ganomycin A and B, new antimicrobial farnesil hydroquinones from the basidiomycete *Ganoderma pheifferi* // J. Nat. Prod. — 2000. — **63**. — P. 416–418.
43. Ogura A., Asano J., Matsuda J. et al. Development of the nephritic ICGN mic the origin reproductive ability, and incidence of glomeruloneohritis // Exp. Anim. — 1989. — **38**, № 4. — P. 349–352.
44. Olovnikov A. M. A theory of marginotomy: The in-complete copying of template margin in enzymic synthesis of polynucleotides and biological significance of the phenomenon // J. Theor. Biol. — 1973. — **41**. — P. 181–190.
45. Park S. A., Jeong S. M., Yi N. Y. et al. Study on the ophthalmic diseases in ICR mice and Balb/c mice // Exp. Anim. — 2006. — **55**, № 2. — P. 83–90.
46. Prota G. Melanins and melaninogenesis. — San Diego: Acad. Press, 1992. — 248 p.
47. Rodrigo R., González J., Paoletto F. The role of oxidative stress in the pathophysiology of hypertension // Hypertens Res. — doi: 10.1038/hr.2010.264.
48. Romano A. D., Serviddio G., de Matthaies A. et al. Oxidative stress and aging // J. Nephrol. — 2010. — **23**, № 15. — P. 29–36.
49. Rouhana-Toubi A., Wasser S. P., Fares F. Ethyl acetate extracts of submerged cultured mycelium of Higher Basidiomycetes mushrooms inhibit human cancer

- ovarian cancer cell growth // Proc. 5th Internat. Med. Mushroom Con. (Nantong, China, 5th–8th September, 2009). — Nantong, 2009. — P. 703–712.
50. Seniuk O. F., Gorovoj L. F., Beketova G. V. et al. AntiInfective properties of melanin-glucan complex (Obtained L.: Fr.) F. Aphylophoromyetideae // Int. J. Med. Mush. — 2011. — 13, № 1. — P. 7–18.
51. Seniuk O., Gorovoj L., Kovalev V. et al. Anticancerogenic propertis of melanin-glucan complex from higher fungi // Proc. 5th Internat. Med. Mushroom Con. (Nantong, China, 5th–8th September, 2009). — Nantong, 2009. — P. 142–149.
52. Senyuk O., Gorovoj L., Kurchenko V. et al. Genome protection properties of the melanin-containing complexes from the Hygher Basidiomycetes. Carrent problems of radiation research // Proc. 35th Annual Meeting of the European Radiation Research Society (Kiev, Ukraine, Aug 23–25, 2006). — Kiev, 2007. — P. 224–239.
53. Shigenaga M. K., Hogen T. M., Ames B. N. Oxidative damage and mitochondrial decay in aging // Proc. Natl. Acad. Sci. — 1994. — 91. — P. 10771–10778.
54. Shomer N. H., Dangler C. A., Schrenzel M. D., Fox J. C. Helicobacter bilis – induced inflammatory bowels diseases in scid mice with defined flora // Infect. Immunol. — 1997. — 65, № 11. — P. 4858–864.
55. Sichel G., Corsaro C., Scalia M. et al. *In vitro* scavenger activity of some flavonoids and melanins against O²⁻ // Free Radicals Biol. Med. — 1991. — 11, № 1. — P. 1–8.
56. Silberman M. Experimentally induced osteoarthritis in the temporomandibular joint of the mouse // Acta Anatomica. — 1976. — 96. — P. 9–24.
57. Skulachev V. P., Anisimov V. N., Antonenko Y. N. et al. Mitochondrial physiology and pathology. An attempt to prevent senescence: A mitochondrial approach. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) // Bioenergetics. — 2009. — 1787, № 5. — P. 437–461.
58. Sohn S. Etiopathology of behcet's disease, herpes simplex virus infection and animal model // Yonsei Med. J. — 1997. — 38, № 6. — P. 359–364.
59. Solo K., Kiranmayi K. Extracts from White Button, Shiitake, Portabella and maitake mushrooms increase intracellular alpha-defensis 1–3 concentration in HL60 cells // Proc. 5th Internat. Med. Mushroom Con. (Nantong, China, 5th–8th September, 2009). — Nantong, 2009. — P. 72–81.
60. Smania E. F. A., Delle Monache F., Smania Jr. A., Yunes R. A. Cuneo. Antifungal activity of sterols and triterpenes from *Ganoderma anulare* // Fitoterapia. — 2003. — 74. — P. 375–377.
61. Smania Jr. A., Delle Monache F., Smania E. F. A., Cuneo R. S. Antibacterial activity of steroidal compounds isolated from *Ganoderma applanatum* (Pers). Pat. (Aphylophormy-ceideae) fruitbody // Int. J. Med. Mushrooms. — 1999. — 1. — P. 325–330.
62. Stadtman E. R. Protein oxidation and aging // Science. — 1992. — 257. — P. 1220–1224.
63. Swan G. A. Chemical structure of melanins // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1963. — 100. — P. 1005–1019.
64. Tidke G., Rai M. Biotechnological potential of mushrooms: drugs and dey production // Int. J. Med. Mushrooms. — 2006. — 8. — P. 351–360.
65. Tsvetkova I., Naydenski H., Petrova A. et al. Antibacterial activity of some Bulgarian Higher Basidiomycetes Mushrooms // Int. J. Med. Mushrooms. — 2006. — 8. — P. 63–66.
66. Uno K., Nicholls S. J. Biomarkers of inflammation and oxidative stress in atherosclerosis // Biomark Med. — 2010. — 4, № 3. — P. 361–373.
67. Wiseman H., Halliwell B. Damage to DNA by reactive oxygen and nitrogen to cancer // Biochem. J. — 1996. — 313, № 1. — P. 17–29.

68. Yamasati K., Itakura Ch. Osteosclerosis in aged ICR mice // J. Vet. Sci. — 1985. — 47, № 5. — P. 799–802.
69. Zglinicki T. von. Oxidative stress shortens telomeres // Trends Biochem. Scie. — 2002. — 27. — 339–344.

Поступила 19.12.2013

**ВПЛИВ МЕЛАНИН-ГЛЮКАНОВОГО КОМПЛЕКСУ,
ВІДДІЛЕНОГО З ГРИБІВ ТРУТОВИКА, НА ТРИВАЛЬТЬ
ЖИТТЯ САМИЦЬ МИШЕЙ ЛІНІЇ ICR**

О. Ф. Сенюк, Л. Ф. Горовий*, Л. А. Паламар, М. І. Круль

Інститут проблем безпеки атомних електростанцій

НАН України, 07270 Чорнобиль

*Інститут клітинної біології і генетичної інженерії НАН України, 03143 Київ

Досліджували вплив довічного вживання у виді пиття потужного антиоксиданта меланіну у складі меланін-глюканового комплексу (МГК), виділеного з трутовика *Fomes fomentarius* на тривалість життя і спонтанний канцерогенез у мишій лінії *ICR*. Результати цього дослідження свідчать про здатність МГК протидіяти розвитку не тільки пухлинної хвороби, але і значно збільшувати тривалість життя мишій цієї лінії, у яких не виникли спонтанні пухлини і, згідно з даними літератури, могли мати місце множинні соматичні системні захворювання, не пов’язані з канцерогенезом.

**EFFECTS OF MELANIN-GLUCAN COMPLEX, ISOLATED
FROM POLYPORE FUNGI, ON THE LIFESPAN OF
FEMALE ICR MICE**

O. F. Seniuk, L. F. Gorovyj*, L. A. Palamar, N. I. Krul

Institute for Safety Issues at the Atomic Power Stations NAS
Ukraine, 07270 Chernobyl

*Institute of Cell Biology and Genetic Engineering NAS Ukraine, 03143 Kyiv

The effects of life-long *per os* consumption of powerful antioxidant melanin in the melanin-glucan complex (MGC) from polypore *Fomes fomentarius* on the lifespan and spontaneous carcinogenesis were studied in the *ICR* mice. The results obtained testify to the ability of MGC to counteract the development of tumor diseases, as well as significantly increase the lifespan of mice of this strain, in which there were no spontaneous tumors and which, according to literature data, might have numerous somatic systemic diseases, not associated with carcinogenesis.

Сведения об авторах

Институт проблем безопасности атомных электростанций НАН Украины

Сектор радиобиологии и радиозащиты

О. Ф. Сенюк — зав. сектором, к.м.н. (olga.seniuk@yahoo.com)

Л. А. Паламар — м.н.с.

Н. И. Круль — инженер 2-й категории

Институт клеточной биологии и генетической инженерии НАН Украины

Л. Ф. Горовой — гл.н.с. отдела молекулярной генетики, д.б.н.

Д. В. Шитиков, А. В. Бальва, И. Е. Крылова, И. Н. Пишель,
З. Т. Сафиуллин*, А. Г. Ткаченко*

Государственное учреждение "Институт геронтологии
им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины", 04114 Киев
*ООО "ENI-SALA", 95026 Симферополь

УВЕЛИЧЕНИЕ ВЫЖИВАЕМОСТИ МЫШЕЙ ЛИНИИ *CBA/CA* ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ПЕПТИДНОГО КОМПЛЕКСА "ENI-SALA 3" (предварительные данные)

Исследования проведены на мышах линии *CBA/Ca*, которых подразделили на 2 группы: контрольная — животные получали воду, основная — животные получали раствор пептидного комплекса "ENI-SALA 3". Установлено, что эффект препарата отсутствовал у самцов, но повышал выживаемость самок на 27 % по сравнению с контролем. Полученные результаты могут свидетельствовать о геропротекторных свойствах препарата, но механизм его действия нуждается в дальнейшем исследовании.

Ключевые слова: биопептидные регуляторы, продолжительность жизни.

Новым подходом к проблеме профилактики и лечения возрастных заболеваний, а также восстановления нарушенных функций организма является биорегулирующая терапия, которая основана на применении эндогенных пептидных биорегуляторов — пептидных комплексов [7]. Известно, что пептиды часто имеют достаточно специфичные функции, являясь гормонами, нейромедиаторами или факторами роста [14, 17, 18]. В организме млекопитающих пептиды могут продуцироваться разными способами, в том числе деградацией белков протеасомами или протеолитическими ферментами, а также специфическим синтезом. Особый интерес представляют собой тканеспецифические пептиды, которые выполняют роль медиаторов трансдукции сигнала в эндокринной, нервной, дыхательной, иммунной и сердечно-сосудистой системах [7].

Практическое применение пептидной регуляции имеет длительную историю. Наиболее известные отечественные ученые, работавшие в

© Д. В. Шитиков, А. В. Бальва, И. Е. Крылова, И. Н. Пишель, З. Т. Сафиуллин,
А. Г. Ткаченко, 2014.

данном направлении исследований, — это академик В. П. Филатов, предложивший термин "тканевая терапия", и академик В. П. Комиссаренко, который разработал пептидный препарат селезенки "Спленин" [1, 3, 6]. Пептидные биорегуляторы (препараты, выделенных из органов и тканей животных) уже длительное время находят применение при различных заболеваниях, патологических состояниях и старении [2, 7]. Экспериментальные и клинические исследования показали, что иммунная защита организма является первой системой, которая нарушается при старении, и пептидные экстракты тимуса и пептиды, выделенные из этих экстрактов, были первыми препаратами, предложенными для коррекции иммунодефицитных состояний [11]. Было установлено, что короткие пептиды, выделенные из различных органов и тканей, а также их синтезированные аналоги (ди-, три-, тетрапептиды) обладают выраженной тканеспецифической активностью как в культуре клеток, так и в экспериментальных моделях у молодых и старых животных [9].

Воздействие пептидов приводит к тканеспецифической стимуляции синтеза белка и усиливает функции тех органов, из которых эти пептиды были выделены (как у молодых, так и у старых животных) [10, 15]. В доклинических исследованиях установлена высокая биологическая активность пептидов. Так, введение пептидов различной природы животным способствовало уменьшению частоты развития опухолей и увеличению средней продолжительности жизни, приводило к снижению уровня глюкозы в крови у животных с экспериментальным сахарным диабетом и повышению плотности костной ткани, способствовало восстановлению функций клеток бронхиального эпителия и восстановлению функциональной активности клеток миокарда [7].

В настоящее время продолжается исследование пептидных препаратов, выделенных из хрящей, семенников, печени, сосудов, мочевого пузыря, щитовидной железы, а также синтезированных пептидов, регулирующих функцию мозга, сетчатки, иммунной системы, пролиферацию и дифференцировку полипотентных клеток. Эти физиологически активные вещества, безусловно, являются перспективными для создания на их основе новых лекарственных препаратов для биорегулирующей терапии [8].

В нашем исследовании был использован пептидный комплекс "ENI-SALA 3" (ООО "ENI-SALA 3", Симферополь), содержащий пептиды нескольких типов ткани — печени, селезенки, хряща а также незначительное количество пептидов сосудов, нервной ткани, мышц поросят первого месяца жизни.

Целью данной работы было исследование влияния препарата "Пептидный комплекс ENI-SALA 3", обладающего широкой тканевой специфичностью, на выживаемость мышей линии *CBA/Ca*.

Материал и методы. Исследования проводили на мышах линии *CBA/Ca* разводки питомника ГУ "Институт геронтологии им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины". Животные в возрасте 11–14 мес по рандомизированному принципу были распределены по клеткам по 4–5 мышей. Мыши содержались при природном освещении. Количество воды

и стандартного лабораторного корма не ограничивалось. Мышей подразделили на 2 группы с учетом пола, возраста и массы тела: животные первой (контрольной) группы получали воду в качестве питья; животные второй (основной) группы, получали с питьем водный раствор пептидного комплекса "ENI-SALA 3" на протяжении 16 часов (с 17⁰⁰ до 9⁰⁰ следующего дня), 3 раза в неделю по будним дням (через день) в течение 10 мес. (исследование продолжается). Дозировка препарата была экспериментально подобрана производителем и составила 0,3 мкг/сут [5].

Концентрацию глюкозы в крови определяли натощак утром с использованием глюкометра *On-Call Plus (Acon Lab. Inc., REF G133-115)* и специфических тест-полосок (*REF G133-111, Lot 392078*). Накануне измерения уровня глюкозы животных пересаживали в чистые клетки во избежание попадания остатков пищи. Кровь в объеме 7–8 мкл отбирали из хвостовой вены в асептических условиях и проводили измерения согласно инструкции к прибору. Учет смертности проводили ежедневно, за исключением выходных дней.

Статистическую обработку данных проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента для зависимых выборок. Анализ кривых выживания проводили при помощи *U*-критерия Гехана — Уилкоксона.

Результаты и их обсуждение. Данные исследования приведены в таблице, из которой видно, что через 10 мес после начала хронического воздействия препарата у самцов основной группы имелась тенденция к снижению средней массы тела по сравнению с контрольной группой ($P_{(t)} = 0,093$). В группе самок после 10 мес воздействия препарата средняя масса тела не отличалась от мышей контрольной группы, но было выявлено достоверное снижение значений этого показателя по сравнению с исходными (см. табл.), что может косвенно свидетельствовать об изменении метabolизма животных.

Влияние пептидного комплекса "ENI-SALA 3" на массу тела мышей линии CBA/Ca, г ($M \pm m$)

Показатель	Пол	Контроль	ENI-SALA 3
Начальная масса тела, г	самцы	$25,9 \pm 0,8$ (n = 15)	$25,0 \pm 1,2$ (n = 9)
	самки	$23,6 \pm 0,5$ (n = 37)	$23,3 \pm 0,4$ (n = 42)
Масса тела, через 10 мес, г	самцы	$26,8 \pm 0,6$ (n = 8)	$23,7 \pm 2,1$ (n = 4)
	самки	$22,4 \pm 0,4^*$ (n = 15)	$22,0 \pm 0,6^*$ (n = 25)

Примечание: * — $P(t) < 0,05$ по сравнению с начальной массой тела животных данной группы.

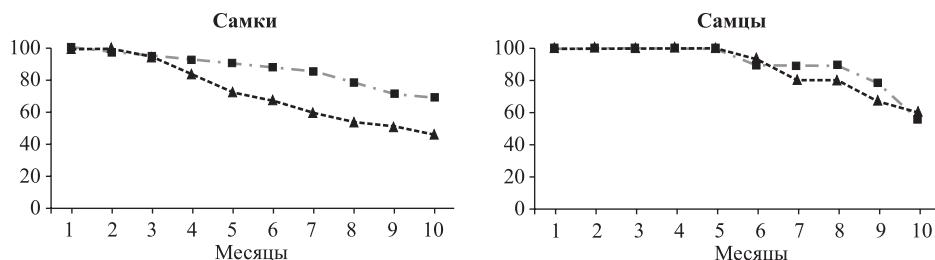
Следует отметить, что пептидный состав раствора зависит от физиологического состояния органа или ткани, а также от многих физических и химических факторов и условий. Каждый вариант такого биологически активного "коктейля" имеет свою направленность действия на клеточный метаболизм ткани. Нами были получены пептидные комплексы, которые

способны запускать процессы внутриклеточной регенерации. Известно, что геропротекторный эффект при использовании пептидных комплексов может быть связан с процессами клеточной регенерации [4, 7]. Нормализация количества и качества внутриклеточных органелл (особенно митохондрий), а также строения клеточных мембран с их транспортными механизмами и рецепторным аппаратом в конечном счете может обуславливать восстановление физиологического функционирования клеток стареющего организма. Однако данный механизм является гипотетическим и нуждается в экспериментальном подтверждении.

В нашем исследовании установлено, что у самок, получавших пептидный комплекс "ENI-SALA 3", через 10 мес достоверно снижается масса тела. В то же время, известно, что снижение массы тела при голодании связано с повышением гомеостаза глюкозы, со снижением инсулинерезистентности и способно индуцировать увеличение продолжительности жизни мышей [12].

Для проверки предполагаемого механизма действия препарата мы использовали простой, но все же значимый показатель — уровень глюкозы в крови. Известно, что уровень глюкозы у людей повышается с возрастом [15], корелируя с развитием сахарного диабета 2 типа, сердечно-сосудистой патологией и увеличением риска смертности [13]. В нашем эксперименте было установлено, что через 10 мес хронического воздействия наблюдается тенденция к увеличению концентрации глюкозы в крови животных, получавших препарат: самки — $(2,92 \pm 0,11)$ ммоль/л, самцы — $(3,23 \pm 0,26)$ ммоль/л по сравнению с контрольной группой — соответственно $(2,65 \pm 0,11)$ ммоль/л и $(2,85 \pm 0,10)$ ммоль/л. Эта тенденция имеет такую же направленность, которая наблюдается при старении организма, что свидетельствует об отсутствии стабилизирующего действия препарата на значения этого показателя при длительном применении.

Установлено, что более выраженный геропротекторный эффект препарата проявляется у самок — их средняя выживаемость в основной группе была на 27 % выше, чем в контрольной ($P_{(U)} < 0,01$). У самцов разницы в их средней выживаемости между контрольной и опытной группами выявлено не было (рисунок).



Кривые выживаемости Каплана — Майера самок и самцов мышей линии CBA/Ca контрольной группы (сплошная линия) и при хроническом воздействии препарата "ENI-SALA 3" (штрих-пунктирная линия). По оси абсцисс указан период с начала воздействия препарата (нулевая точка).

Полученные результаты могут свидетельствовать о том, что препарат обладает геропротекторным свойством, но механизм его действия нуждается в дальнейших исследованиях.

Причины появления возрастных изменений реакции антистрессорных систем цитозоля и митохондрий клеток скелетных мышц на продолжительную иммобилизацию остаются неясными. Можно предположить существование связи между их появлением и возрастными особенностями эндокринной регуляции антиоксидантной системы и ферментативных систем reparации клеток в условиях стресса, а также особенностями реализации прооксидантных воздействий в различных компартментах мышечной клетки. Их изучению будут посвящены наши дальнейшие исследования.

Список использованной литературы

1. Комисаренко В. П. Спленин. — Киев: Изд-во АН УССР, 1963. — 40 с.
2. Коркушко О. В., Хавинсон В. Х., Шатило В. Б., Антонюк-Щеглова И. А. Геропротекторное действие пептидного препарата эпифиза у пожилых больных с хронической ишемической болезнью сердца (результаты лонгитудинального наблюдения) // Пробл. старения и долголетия. — 2012. — 21, № 3. — С. 347–356.
3. Логай И. М. Тканевая терапия по методу академика В. П. Филатова: основные направления и перспективы ее развития // Офтальмолог. журн. — 1995. — № 2. — С. 68–73.
4. Саркисов Д. С. Очерки по структурным основам гомеостаза. — М.: Медицина, 1977. — 352 с.
5. Сафиуллин З. Т., Ткаченко А. Г. Перспективы применения препаратов селезенки при бронхолегочной патологии // Астма та алергия. — 2013. — № 1. — С. 38.
6. Філатов В. П. Оптична пересадка рогівки і тканинна терапія. — К.: ДМВ, 1948. — 382 с.
7. Хавинсон В. Х. Пептидная регуляция старения. — СПб.: Наука, 2009. — 54 с.
8. Хавинсон В. Х., Анисимов В. Н. Пептидные биорегуляторы и старение. — СПб.: Наука, 2003. — 223 с.
9. Хавинсон В. Х., Анисимов С. В., Малинин В. В., Анисимов В. Н. Пептидная регуляция генома и старение. — М.: ПАМН, 2005. — 208 с.
10. Anisimov V. N., Khavinson V. Kh., Morozov V. G. Effect of synthetic dipeptide Thymogen® (Glu-Trp) on life span and spontaneous tumor incidence in rats // Gerontologist. — 1998. — 38. — P. 7–8.
11. Audhya T., Scheid M. P., Goldstein G. Contrasting biological activities of thymopoietin and splenin, two closely related polypeptide products of thymus and spleen // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1984. — 81, № 9. — P. 2847–2849.
12. Avogaro A., de Kreutzenberg S. V., Fadini G. P. Insulin signaling and life span // Pflügers Archiv. — 2010. — 459, № 2. — P. 301–314.
13. Basu R., Breda E., Oberg A. L. et al. Mechanisms of the age-associated deterioration in glucose tolerance: contribution of alterations in insulin secretion, action, and clearance // Diabetes. — 2003. — 52, № 7. — P. 1738–1748.
14. Ivanov V. T., Karelina A. A., Yatskin O. N. Generation of peptides by human erythrocytes: facts and artifacts // Biopolymers. — 2005. — 80, № 2–3. — P. 332–346.
15. Khavinson V. Kh., Goncharova N., Lapin B. Synthetic tetrapeptide epitalon restores disturbed neuroendocrine regulation in senescent monkeys // Neuroendocrinology Lett. — 2001. — 22. — P. 251–254.

16. Ko G. T. C., Wai H. P. S., Tang J. S. F. // Croat. Med. J. — 2006. — **47**. — P. 709–713.
17. Merchant J. L. Tales from the crypts: regulatory peptides and cytokines in gastrointestinal homeostasis and disease // J. Clin. Invest. — 2007. — **117**, № 1. — P. 6–12.
18. Mookherjee N., Hancock R. E. W. Cationic host defense peptides: Innate immune regulatory peptides as a novel approach for treating infections // Cell. Mol. Life Sci. — 2007. — **64**. — P. 922–933.

Поступила 25.11.2013

**ЗБІЛЬШЕННЯ ВИЖИВАНОСТІ МИШЕЙ ЛІНІЇ CBA/CA
ПІД ВПЛИВОМ ПЕПТИДНОГО КОМПЛЕКСУ "ENI-SALA 3"
(попередні дані)**

Д. В. Шитіков, О. В. Бальва, І. Е. Крилова, І. М. Пішель,
З. Т. Сафіуллін*, О. Г. Ткаченко*

Державна установа "Інститут геронтології
ім. Д. Ф. Чеботарєва НАМН України", 04114 Київ
*ТОВ "ENI-SALA", 95026 Сімферополь

Дослідження проведено на миших лінії *CBA/Ca*, яких підрозділили на 2 групи: контрольна — тварини одержували воду, основна — тварини одержували розчин пептидного комплексу "ENI-SALA 3". Установлено, що ефект препарату був відсутній у самців, але підвищував виживаність самок на 27 % у порівнянні з контролем. Отримані результати можуть свідчити про геропротекторні властивості препарату, але механізм його дії має потребу в подальшому дослідженні.

**INCREASE OF SURVIVAL RATE OF CBA/CA MICE BY
PEPTIDE COMPLEX "ENI-SALA 3" (preliminary data)**

D. V. Shitikova, A. V. Balva, I. E. Krylova, I. N. Pishel,
Z. T. Safiullin*, A. G. Tkachenko*

State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology
NAMS Ukraine, 04114 Kyiv
* "ENI-SALA" Ltd., 95026 Simferopol

Experiments were performed on *CBA/Ca* mice divided in two groups: control — animals received water, and experimental — animals received a solution of peptide complex "ENI-SALA 3". Compared to control animals, the results obtained showed no effect of the preparation in the males, but increased survival rate in the females by 27 %. This may signify geroprotecting properties of the preparation, but the mechanism of its effect needs further studies.

Сведения об авторах

ГУ "Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарєва НАМН України"

Лаборатория патофизиологии и иммунологии

Д. В. Шитиков — м.н.с.

А. В. Бальва — м.н.с.

І. Е. Крилова — м.н.с.

І. Н. Пішель — гл.н.с., д.м.н. (iryna.pishel@gmail.com)

ООО "ENI-SALA"

З. Т. Сафіуллін — генеральний директор

А. Г. Ткаченко — директор

ГЕРИАТРИЯ

"Пробл. старения и долголетия", 2014, 23, № 1. — С. 34–43

УДК 616.8-005-053.9:615.849.11

С. М. Кузнецова, Н. А. Скачкова

Государственное учреждение "Институт геронтологии им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины", 04114 Киев

АНАЛИЗ ИНФОРМАТИВНОСТИ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ В ОЦЕНКЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ КОРТИКО-СПИНАЛЬНОГО ТРАКТА У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА, ПЕРЕНЕСШИХ ИНСУЛЬТ

С помощью электронейромиографии и транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) обследовано 99 пациентов пожилого возраста, подразделенных на 2 группы: основную группу составили 69 пациентов с ишемическим инсультом, контрольную группу — 30 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией I-II стадии. Показано, что у пациентов пожилого возраста, перенесших инсульт, чувствительность основных параметров ТМС составляет от 62,1 % до 88,4 %, специфичность — от 76,7 % до 96,7 %, положительное прогностическое значение — от 89,7 % до 98,0 %, а отрицательное прогностическое значение — от 48,9 % до 74,2 %. Высокая информативность параметров ТМС является основанием для рекомендации включения данного метода в программу обследования пациентов пожилого возраста, перенесших инсульт.

Ключевые слова: пациенты пожилого возраста, перенесшие инсульт, транскраниальная магнитная стимуляция, диагностика.

Мозговой инсульт (МИ) является основной причиной приобретенной инвалидности и длительной временной утраты трудоспособности [3, 12]. К основным постинсультным дефектам, инвалидизирующих боль-

ных, относят центральные параличи и парезы (развиваются у 50–80 % пациентов), нарушения речи (у 30 %) и других корковых функций, нарушения чувствительности (у 25 %), судорожные припадки (у 5 %), экстрапирамидные расстройства (менее 1 %), нарушения равновесия и падения [4]. Своевременная и правильно организованная система реабилитации пациентов, перенесших инсульт, позволяет в значительной степени сохранить их социальные возможности [15]. Для разработки эффективных методов нейрореабилитации необходимо глубокое понимание нейрофизиологических процессов, которые лежат в основе восстановления нарушенных неврологических функций [5].

Развитие неинвазивной стимуляции головного мозга при помощи транскрианальной магнитной стимуляции (ТМС) определяет актуальность изучения функциональных изменений двигательной системы при МИ [1, 17]. Разработка метода ТМС стала вехой в развитии неинвазивных методов исследования головного мозга. В 1985 г. группа ученых Шеффилдского университета во главе с *A. Barker* создали серию приборов, обладающих достаточной мощностью для возбуждения моторной коры головного мозга человека через кости черепа и, в результате этого, вызывать движения в верхних и нижних конечностях [1].

ТМС является неинвазивным и безболезненным методом стимуляции головного мозга и периферических нервов, который позволяет оценить функциональное состояние двигательной коры головного мозга и провести количественную оценку степени вовлечения кортико-спинального тракта, а также разных участков периферических моторных аксонов (в том числе моторных корешков спинного мозга) в патологический процесс [9, 13].

В настоящее время диагностика функционального состояния кортико-спинального тракта не используется в рутинной практике, однако появляется все больше данных о высокой информативности данного метода исследования в изучении состояния двигательной системы и оценке прогноза восстановления нарушенных функций при МИ [8, 10, 11, 14, 16].

Цель исследования — оценить информативность ТМС для исследования функционального состояния кортико-спинального тракта у пациентов пожилого возраста, перенесших ишемический инсульт.

Обследуемые и методы. Обследовано 99 пациентов в возрасте от 60 до 74 лет, подразделенных на две группы: 69 пациентов с полушарным атеротромботическим ишемическим инсультом (ИИ) в восстановительном периоде (до 1 года) заболевания (основная группа) и 30 пациентов с дисциркуляторной атеросклеротической и гипертонической энцефалопатией (ДЭ) I–II стадии (контрольная группа). Все пациенты были праворукими. Они находились на стационарном лечении в отделении реабилитации больных с нарушением мозгового кровообращения Института геронтологии им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины.

Критериями включения пациентов в исследование являлись подтвержденный диагноз ДЭ I–II стадии или ИИ (полушарная локализа-

ция очага поражения, атеротромботический подтип, восстановительный период заболевания). От всех пациентов получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения пациентов из исследования: наличие имплантированных намагничивающихся устройств (пластин, шурупов, шунтов и т. п.), наличие водителя ритма сердца или любых других электронных приспособлений, управляющих функциями организма, тяжелая общесоматическая патология, эпилепсия или признаки судорожной готовности на электроэнцефалограмме (ЭЭГ).

Все пациенты прошли клинико-неврологический осмотр, анализ ЭЭГ (16-канальный электроэнцефалограф *Neurofax EEG-1100 Nihon Kohden*, Япония), электрокардиографию (6-канальный кардиограф *Nihon Kohden*, Япония), электронейромиографию (Нейро-МВП-микро, Россия), ТМС (магнитный стимулятор *MagPro R100, Medtronic A/S*, Дания). Ишемический характер инсульта подтверждался данными магнитно-резонансной томографии (МРТ) (1,5 Тл *Magnetom Vision Plus, Siemens*, Германия).

Стимуляционная электронейромиография включала в себя исследование *M*-ответа и *F*-волны с симметричных тестовых мышц верхних и нижних конечностей (*m. abductor digiti minimi V*, *n. ulnaris* и *m. abductor hallucis*, *n. tibialis*, соответственно) по стандартной методике "мышца-сухожилие" ("belli-tendon"). ТМС выполнялась с помощью 8-образной индукционной катушки *Cool-B65*. При ТМС кортикальный вызванный моторный ответ (кВМО) регистрировали в покое, а у пациентов, перенесших инсульт, и при произвольном сокращении тестовой мышцы или симметричной тестовой мышцы — в случае отсутствия произвольных движений в паретичной конечности (тест с фасилитацией). Проводили анализ латентности, амплитуды (от изолинии до максимальной точки негативного отклонения), длительности, площади кВМО, "неактивного" порога кВМО, амплитудного коэффициента (А/К), кортикального периода молчания, а также оценивали асимметрию значений амплитуды кВМО при исследовании пораженного и интактного полушарий. Для определения скорости проведения нервного импульса по пирамидному пути кортико-цервикального и кортико-люмбального тракта рассчитывали время центрального моторного проведения (ВЦМП) и ВЦМП по *F*-волне (ВЦМП-*F*). При оценке латентности кВМО, кортикального периода молчания, ВЦМП и ВЦМП-*F* отклонением от нормы считали увеличение оцениваемого параметра более чем на два стандартных квадратических отклонения от средней. Амплитуду кВМО считали сниженной, если амплитуда кВМО интактного полушария более чем на 50 % превышала амплитуду кВМО, полученную при исследовании пораженного полушария. Нормой "неактивного" порога кВМО для тестовых мышц верхних конечностей считали 40–55 % от максимальной выходной мощности магнитного стимулятора; для тестовых мышц нижних конечностей — 60–80 % [6].

При статистическом анализе полученных данных рассчитывали средние значения (*M*), средние квадратические отклонения (σ) и статистическую значимость различий по *t*-критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение. У пациентов контрольной группы статистически значимых различий при сравнении усредненных параметров ТМС правого и левого полушария, зарегистрированных с контролатеральными тестовыми мышц верхних и нижних конечностей, не наблюдалось (табл. 1). Принимая во внимание, что все пациенты этой группы были праворукими и, статистически значимых различий параметров ТМС правого и левого полушарий выявлено не было, для последующего нейрофизиологического анализа использовали усредненные параметры ТМС левого полушария.

Таблица 1
Основные параметры ТМС при тестировании верхних (*m. abductor digiti minimi V*)
и нижних (*m. abductor hallucis*) конечностей у пациентов с ДЭ I-II стадии, $M \pm \sigma$

Показатель	Левое полушарие	Правое полушарие
Верхние конечности (<i>m. abductor digiti minimi V</i>) ($n = 30$)		
Латентность кВМО, мс	21,4 ± 1,6	21,6 ± 1,8
Амплитуда кВМО, мВ	2,6 ± 1,2	2,6 ± 1,2
Длительность кВМО, мс	9,0 ± 1,6	9,5 ± 1,6
Площадь кВМО, мВ·мс	10,6 ± 5,3	10,7 ± 5,5
A/K, %	33,0 ± 15,1	33,1 ± 15,9
"Неактивный" порог кВМО, %	51,3± 5,7	52,8 ± 6,7
Кортикальный период молчания, мс	79,4 ± 21,1	78,6 ± 21,5
ВЦМП, мс	7,3 ± 0,9	7,2 ± 0,9
ВЦМП- <i>F</i> , мс	6,9 ± 0,9	6,6 ± 1,0
Нижние конечности (<i>m. abductor hallucis</i>) ($n = 27$)		
Латентность кВМО, мс	40,8 ± 2,3**	40,4 ± 2,6*
Амплитуда кВМО, мВ	1,4 ± 0 1,0**	1,1 ± 0,7
Длительность кВМО, мс	14,0 ± 6,9**	14,4 ± 4,8
Площадь кВМО, мВ·мс	5,8 ± 3,9**	5,3 ± 3,6
A/K, %	23,7 ± 16,2*	18,4 ± 13,2
"Неактивный" порог кВМО, %	66,9 ± 8,3**	69,8 ± 7,7
ВЦМП- <i>F</i> , мс	13,4 ±1,5**	13,3 ± 1,6*

Примечания: * — $P < 0,05$, ** — $P < 0,01$ по сравнению с *m. abductor digiti minimi V* (соответствующего полушария).

Сравнительный анализ усредненных параметров ТМС левого полушария, зарегистрированных с контролатеральными тестовыми мышц верхних и нижних конечностей у пациентов контрольной группы, позволил установить статистически значимые различия всех оцениваемых параметров (см. табл. 1), соответствующих данным литературы [6, 9]. Эти различия обусловлены анатомическими особенностями расположения коркового представительства тестовых мышц в двигательной коре головного мозга, а также возрастающими явлениями десинхронизации при увеличении пути прохождения нервного импульса по кортико-спинальному тракту к нижней конечности.

У пациентов пожилого возраста, перенесших инсульт, выявлены статистически значимые различия при сравнении всех усредненных параметров ТМС пораженного полушария, зарегистрированных с контрлатеральными тестовыми мышц верхних конечностей, с соответствующими усредненными параметрами ТМС интактного полушария (табл. 2). Анализ этих параметров позволил установить, что латентность кВМО увеличена у 48 (69,6 %) пациентов, амплитуда кВМО снижена у 55 (79,7 %) пациентов, "неактивный" порог кВМО повышен у 61 (88,4 %) пациента, ВЦМП увеличено у 51 (73,9 %), а ВЦМП-*F* — у 50 (72,5 %) пациентов с инсультом.

Таблица 2

**Основные параметры ТМС при тестировании верхних конечностей
(*m. abductor digiti minimi V*) у пациентов, перенесших инсульт, $M \pm \sigma$**

Показатель	Пациенты с ДЭ	Пациенты с инсультом		<i>P</i>		
	левое полушарие (n = 30)	интактное полушарие (n = 69)	пораженное полушарие (n = 69)	2–3	1–2	1–3
	1	2	3			
Латентность кВМО, <i>ms</i>	21,6 ± 1,6	22,3 ± 1,9	24,8 ± 2,9	0,0002	0,06	0,0001
Амплитуда кВМО, <i>mV</i>	2,6 ± 1,2	2,6 ± 1,4	0,9 ± 1,0	0,0001	0,88	0,0001
Длительность кВМО, <i>ms</i>	9,0 ± 1,6	9,6 ± 1,7	11,4 ± 5,9	0,02	0,13	0,03
Площадь кВМО, <i>mV·ms</i>	10,6 ± 5,3	11,3 ± 6,6	4,3 ± 4,5	0,0001	0,61	0,0001
A/K, %	33,0 ± 15,1	32,6 ± 15,6	12,2 ± 13,0	0,0001	0,90	0,0001
"Неактивный" порог кВМО, %	51,3 ± 5,7	56,0 ± 8,1	74,0 ± 16,9	0,0001	0,01	0,0001
Кортикальный пе- риод молчания, <i>ms</i>	79,4 ± 21,1	85,8 ± 23,4	141,8 ± 57,8	0,0001	0,29	0,0003
ВЦМП, <i>ms</i>	7,3 ± 0,9	7,6 ± 1,1	9,3 ± 2,4	0,0003	0,20	0,0001
ВЦМП- <i>F</i> , <i>ms</i>	6,9 ± 0,9	7,1 ± 1,2	8,8 ± 2,5	0,0002	0,36	0,0001

При сравнении усредненных параметров ТМС пораженного полушария, зарегистрированных с контрлатеральными тестовыми мышц нижних конечностей, с соответствующими усредненными параметрами ТМС интактного полушария выявлено статистически значимое увеличение латентности кВМО и ВЦМП-*F* у 45 (71,4 %) пациентов, снижение амплитуды кВМО у 48 (76,2 %), повышение "неактивного" порога кВМО у 44 (69,8 %) пациентов (табл. 3). Следует отметить, что при ТМС пораженного полушария у 23 (33,3 %) пациентов при регистрации с контрлатеральными тестовыми мышц верхних конечностей и у 13 (20,6 %) пациентов при регистрации с контрлатеральными тестовыми мышц нижних конечностей кВМО не был получен в покое и в teste с фасилитацией.

Таким образом, при анализе параметров ТМС пораженного полушария, зарегистрированных с контрлатеральных тестовых мышц верхних и нижних конечностей, выявлены нарушения основных параметров ТМС: латентности, амплитуды, "неактивного" порога кВМО, ВЦМП и ВЦМП-*F*. Амплитуда кВМО и "неактивный" порог кВМО при ТМС являются показателями кортикалной чувствительности и свидетельствуют о функциональном состоянии двигательной коры головного мозга [17]. Латентность кВМО, ВЦМП и ВЦМП-*F* отражают проводящую способность кортико-цервикального и кортико-люмбального тракта [6]. Сообщается об использовании кВМО для оценки сохранности пирамидного пути. При этом отсутствие кВМО в покое и в teste с фасилитацией расценивается как полный блок моторного проведения по пирамидному пути [2].

При сравнении усредненных параметров ТМС пораженного полушария у пациентов с инсультом, зарегистрированных с контрлатеральными тестовыми мышцами верхних и нижних конечностей, с соответствующими усредненными параметрами ТМС пациентов контрольной группы отмечается значимое увеличение средних квадратических отклонений латентности, длительности, "неактивного порога" кВМО, кортикального периода молчания, ВЦМП и ВЦМП-*F* (см. табл. 2, 3). Увеличение средних квадратических отклонений вышеописанных параметров у пациентов, перенесших инсульт, указывает на гетерогенность этой группы пациентов и, вероятно, обусловлено различными патофизиологическими изменениями, которые возникают в нервной ткани в результате инсульта. Так, при корковой локализации очага поражаются пирамидные клетки и/или вставочные нейроны, что отрицательно влияет на реализацию возбуждения в коре. В случае подкоркового расположения очага поражения может развиться полный или частичный, обратимый или необратимый блок проведения по нисходящим кортико-спинальным путям [6].

Таблица 3

Основные параметры ТМС при тестировании нижних конечностей (*m. abductor hallucis*) у пациентов, перенесших инсульт, $M \pm \sigma$

Показатель	Пациенты с ДЭ		Пациенты с инсультом		<i>P</i>		
	левое полушарие (n = 27)	интактное полушарие (n = 63)	пораженное полушарие (n = 63)				
				2–3	1–2	1–3	
	1	2	3				
Латентность кВМО, мс	40,8 ± 2,3	42,5 ± 3,3	46,6 ± 4,9	0,0001	0,02	0,0001	
Амплитуда кВМО, мВ	1,4 ± 1,0	1,1 ± 0,7	0,4 ± 0,4	0,0001	0,14	0,0001	
Длительность кВМО, мс	14,0 ± 6,9	14,2 ± 5,5	12,9 ± 4,7	0,19	0,92	0,39	
Площадь кВМО, мВ·мс	5,8 ± 3,9	5,2 ± 3,1	1,9 ± 1,8	0,0001	0,42	0,0001	
A/K, %	23,7 ± 16,2	21,5 ± 15,3	11,0 ± 12,4	0,0003	0,55	0,0004	
"Неактивный" порог кВМО, %	66,9 ± 8,3	69,2 ± 8,9	87,0 ± 12,1	0,001	0,28	0,0001	
ВЦМП- <i>F</i> , мс	13,4 ± 1,5	14,0 ± 1,7	17,5 ± 3,4	0,0001	0,11	0,0001	

У пациентов пожилого возраста, перенесших инсульт, выявлены статистически значимые различия при сравнении усредненных значений "неактивного" порога кВМО интактного полушария, зарегистрированного с контрлатеральными тестовыми мышц верхних конечностей, и латентности кВМО интактного полушария, зарегистрированной с контрлатеральными тестовыми мышц нижних конечностей, с соответствующими усредненными параметрами ТМС пациентов контрольной группы (см. табл. 2, 3). Полученные данные указывают на наличие функциональных изменений кортико-спинального тракта интактного (по данным МРТ) полушария.

Оценка диагностической значимости ТМС у пациентов пожилого возраста, перенесших инсульт, показала, что чувствительность основных параметров ТМС составляет от 62,1 % до 88,4 %, а специфичность — от 76,7 % до 96,7 %. Положительное прогностическое значение основных параметров ТМС при инсульте составляет от 89,7 % до 98,0 %, а отрицательное прогностическое значение — от 48,9 % до 74,2 % (табл. 4).

Таблица 4

**Информативность параметров ТМС у пациентов, перенесших инсульт, %
(95 % доверительный интервал)**

Показатель	Чувствительность	Специфичность	Положительное прогностическое значение	Отрицательное прогностическое значение
Верхние конечности (<i>m. abductor digiti minimi V</i>)				
Латентность кВМО, мс	66,7 (60,5 ÷ 69,7)	88,5 (71,3 ÷ 96,9)	94,1 (85,4 ÷ 98,4)	48,9 (39,5 ÷ 53,6)
Амплитуда кВМО, мВ	79,7 (73,3 ÷ 82,9)	90,0 (75,4 ÷ 97,3)	94,8 (87,3 ÷ 98,6)	65,9 (55,1 ÷ 71,2)
"Неактивный" порог кВМО, %	88,4 (81,9 ÷ 93,0)	76,7 (61,6 ÷ 87,3)	89,7 (83,1 ÷ 94,4)	74,2 (59,6 ÷ 84,5)
Кортикальный период молчания, мс	62,1 (49,7 ÷ 65,3)	96,3 (83,0 ÷ 99,8)	94,7 (75,8 ÷ 99,7)	70,3 (60,5 ÷ 72,8)
ВЦМП, мс	73,5 (67,6 ÷ 74,9)	96,7 (83,2 ÷ 99,8)	98,0 (90,1 ÷ 99,9)	61,7 (53,1 ÷ 63,7)
ВЦМП- <i>F</i> , мс	72,1 (66,1 ÷ 73,5)	96,7 (83,1 ÷ 99,8)	98,0 (89,9 ÷ 99,9)	60,4 (52,0 ÷ 62,4)
Нижние конечности (<i>m. abductor hallucis</i>)				
Латентность кВМО, мс	71,4 (64,7 ÷ 74,0)	92,6 (77,0 ÷ 98,7)	95,7 (86,8 ÷ 99,2)	58,1 (48,3 ÷ 62,0)
Амплитуда кВМО, мВ	76,2 (69,6 ÷ 78,8)	92,6 (77,1 ÷ 98,7)	96,0 (87,7 ÷ 99,3)	62,5 (52,1 ÷ 66,6)
"Неактивный" порог кВМО, %	69,8 (63,1 ÷ 72,5)	92,6 (76,9 ÷ 98,7)	95,7 (86,5 ÷ 99,2)	56,8 (47,2 ÷ 60,6)
ВЦМП- <i>F</i> , мс	71,4 (64,7 ÷ 74,0)	92,6 (77,0 ÷ 98,7)	95,7 (86,8 ÷ 99,2)	58,1 (48,3 ÷ 62,0)

Максимальный уровень чувствительности имеет "неактивный" порог кВМО (88,4 %), а специфичности — ВЦМП (96,7 %) и ВЦМП-*F*

(96,7 %), зарегистрированные с тестовых мышц верхних конечностей. Максимальное положительное прогностическое значение имеет ВЦМП (98,0 %) и ВЦМП-*F* (98,0 %), а максимальное отрицательное прогностическое значение — "неактивный" порог КВМО (74,2 %), зарегистрированные с тестовых мышц верхних конечностей.

Статистическая оценка диагностической значимости ТМС у пациентов с инсультом, дает основание рекомендовать использование ТМС как информативного метода объективизации изменений функционального состояния кортико-спинального тракта.

Таким образом, применение ТМС у пациентов пожилого возраста, перенесших инсульт, позволяет провести объективную количественную оценку изменений функционального состояния двигательной коры головного мозга и пирамидного пути. Основные параметры ТМС имеют высокую чувствительность (62,1–88,4 %), специфичность (76,7–96,7 %), положительное прогностическое значение (89,7–98,0 %) в диагностике изменений функционального состояния двигательной коры головного мозга и проводящей способности пирамидного пути. Высокая информативность параметров ТМС является основанием для рекомендации включения ТМС в программу обследования пациентов пожилого возраста, перенесших инсульт.

Список использованной литературы

1. Вальтер Х. Функциональная визуализация в психиатрии и психотерапии: Пер. с нем. — М.: АСТ, Астрель, Полиграфиздат, 2010. — 432 с.
2. Галанов Д. В. Клинико-физиологическое обоснование и эффективность применения транскраниальной магнитной стимуляции в восстановительном периоде полушарного инфаркта мозга: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2011. — 26 с.
3. Голик В. А. Восстановление двигательных функций после инсульта: влияние локализации и патологических паттернов на прогноз // Судинні захворювання головного мозку. — 2011. — № 1. — С. 25–32.
4. Кадыков А. С., Черникова Л. А., Шахпаронова Н. В. Реабилитация неврологических больных. — М.: МЕДпресс-информ, 2008. — 560 с.
5. Кузнецова С. М. Атеротромботический и кардиоэмболический инсульт (восстановительный период). — Макаров: КЖТ "София", 2011. — 188 с.
6. Никитин С. С., Куренков А. Л. Магнитная стимуляция в диагностике и лечении болезней нервной системы. — М.: САШКО, 2003. — 378 с.
7. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ *Statistica*. — М.: МедиаСфера, 2006. — 312 с.
8. Bembenek J. P., Kurczych K., Karli Nski M., Czlonkowska A. The prognostic value of motor-evoked potentials in motor recovery and functional outcome after stroke — a systematic review of the literature // Funct. Neurol. — 2012. — 27, № 2. — P. 79–84.
9. Groppa S., Oliviero A., Eisen A. et al. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee // Clin. Neurophysiol. — 2012. — 123, № 5. — P. 858–882.
10. Kuznetsova S., Skachkova N. Analysis of cortical reorganization after stroke // 5th International Conference on Non-Invasive Brain Stimulation (Leipzig, 19–21 March 2013). — Leipzig, 2013. — P. 314.

11. Kwon Y. H., Son S. M., Lee J. Combined study of transcranial magnetic stimulation and diffusion tensor tractography for prediction of motor outcome in patients with corona radiata infarct // J. Rehabil. Med. — 2011. — **43**, № 5. — P. 430–434.
12. Langhorne P., Bernhardt J., Kwakkel G. Stroke rehabilitation // Lancet. — 2011. — **377**. — P. 1693–1702.
13. Mally J. The repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment and rehabilitation of central nervous disease. — Budapest, 2009. — 310 p.
14. Pizzi A., Carrai R., Falsini C. Prognostic value of motor evoked potentials in motor function recovery of upper limb after stroke // J. Rehabil. Med. — 2009. — **41**. — P. 654–660.
15. Stinear C. Прогноз восстановления двигательных функций после инсульта // Lancet Neurology (Укр. издание). — 2011. — № 2. — P. 5–10.
16. van Kuijk A. A., Pasman J. W., Hendricks H. T. Predicting hand motor recovery in severe stroke: the role of motor evoked potentials in relation to early clinical assessment // Neurorehabil. Neural. Repair. — 2009. — **23**, № 1. — P. 45–51.
17. Wagner T., Valero-Cabré A., Pascual-Leone A. Noninvasive human brain stimulation // Annu. Rev. Biomed. Engineering. — 2007. — **9**. — P. 527–565.

Поступила 31.01.2014

**АНАЛІЗ ІНФОРМАТИВНОСТІ ТРАНСКРАНІАЛЬНОЇ
МАГНІТНОЇ СТИМУЛЯЦІЇ В ОЦІНЦІ
ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ
КОРТИКО-СПІНАЛЬНОГО ТРАКТУ У ПАЦІЄНТІВ
ЛІТНЬОГО ВІКУ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ІНСУЛЬТ**

С. М. Кузнецова, Н. О. Скачкова

Державна установа "Інститут геронтології
ім. Д. Ф. Чеботарєва НАМН України", 04114 Київ

За допомогою електронейроміографії та транскраніальної магнітної стимуляції (ТМС) обстежено 99 пацієнтів літнього віку, розподілених на 2 групи: основну групу склали 69 пацієнтів з ішемічним інсультом, контрольну групу — 30 пацієнтів з дисциркуляторною енцефалопатією I-II стадії. Показано, що у пацієнтів літнього віку, які перенесли інсульт, чутливість основних параметрів ТМС становить від 62,1 % до 88,4 %, специфічність — від 76,7 % до 96,7 %, позитивне прогностичне значення — від 89,7 % до 98,0 %, а негативне прогностичне значення — від 48,9 % до 74,2 %. Висока інформативність параметрів ТМС є підставою для рекомендації включення даного методу в програму обстеження пацієнтів літнього віку, які перенесли інсульт.

**ANALYSIS OF THE INFORMATIVE VALUE OF
TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION IN THE
ASSESSMENT OF FUNCTIONAL STATE OF
CORTICOSPINAL TRACT IN ELDERLY POST-STROKE
PATIENTS**

S. M. Kuznetsova, N. A. Skachkova

State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology
NAMS Ukraine", 04114 Kyiv

Methods of electroneuromyography and transcranial magnetic stimulation (TMS) were used to examine 99 geriatric patients divided in two groups: study group — 69 patients with ischemic stroke and control group — 30 patients with stage I-II dyscirculatory encephalopathy. The results obtained in the geriatric post-stroke patients were as follows: the sensitivity of main parameters of TMS was from 62.1 % to 88.4 %, specificity — from 76.7 % to 96.7 %, positive predictive value — from 89.7 % to 98.0 %, and negative predictive value — from 48.9 % to 74.2 %. High informative value of TMS parameters justifies recommending the inclusion of this method in diagnostic program of the elderly post-stroke patients.

Сведения об авторах

С. М. Кузнецова — зав. отделом сосудистой патологии головного мозга,
чл.-кор. НАМН Украины
Н. А. Скачкова — аспирант (skachkova22@ukr.net)

**О. К. Коляда, О. М. Вайсерман, Н. С. Наумчук, Д. С. Красненков,
В. М. Кухарський, Н. М. Кошель, І. М. Карабань**

*Державна установа "Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова
НАМН України", 04114 Київ*

ГЕНЕТИЧНІ ТА БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ СТАНУ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ ПРИ ХВОРОБІ ПАРКІНСОНА

При вивченні поліморфізму гена *ApoE* у групі пацієнтів віком від 50 до 83 років зі хворобою Паркінсона ($n = 176$) виявлено відмінності в розподілі частот алелів у порівнянні з контрольною групою ($n = 200$). Найчастіше обстежувані особи мали генотип *E3/3*, найрідше — генотипи *E4/4* і *E2/4*. Результати генетичного блоку дослідження свідчать про можливу роль порушень ліпідного обміну в патогенезі захворювання. При біохімічному дослідженні виявлено у плазмі крові достовірне зниження концентрації загального холестерину, ліпопротеїнів дуже низької густини та тригліциридів у пацієнтів зі хворобою Паркінсона. Результати дослідження свідчать, що на ймовірність захворювання і, можливо, на характер його протікання впливають як поліморфізм генів, задіяних у транспорті ліпідів, так і концентрація ліпідів у плазмі крові.

Ключові слова: хвороба Паркінсона, медична генетика, генотипування, ліпідний обмін.

Хвороба Паркінсона (ХП) є другим за поширеністю після хвороби Альцгеймера (ХА) прогресуючим нейродегенеративним захворюванням людини та характеризується тремором, сповільненістю рухів, ригідністю та можливими когнітивними порушеннями [2, 5]. При ХП відбувається накопичення α -синуклеїну у складі тілець Леві, а також втрата дофамінергічних нейронів, що генерують дофамін у чорній субстанції мозку [3–5]. Причини цих змін, ще не зовсім з'ясовані, але в даний час активно досліджуються механізми загибелі дофамінергічних клітин та участь у цьому процесі ліпідів.

Перші дані, які свідчать про можливий зв'язок ХП і ліпідного обміну, отримані в результаті ретроспективного дослідження індексу маси тіла у

© О. К. Коляда, О. М. Вайсерман, Н. С. Наумчук, Д. С. Красненков, В. М. Кухарський, Н. М. Кошель, І. М. Карабань, 2014.

пацієнтів із ХП у фінській когорті [12]. В іншому великому проспективному дослідженні було встановлено, що підвищено споживання холестерину (ХС) підвищує ризик розвитку ХП [13]. Подальші докази зв'язку патогенезу ХП із ліпідним обміном були отримані в молекулярно-генетичних дослідженнях. Відомо, що агрегація α -синуклеїну відіграє найважливішу роль у патогенезі ХП, тоді як функції самого α -синуклеїну залишаються не до кінця встановленими. Проте є докази того, що α -синуклеїн бере участь у міжсинаптичному везикулярному транспорті, ймовірно, завдяки здатності зв'язуватися з ліпідами [6]. При делеції гена α -синуклеїну в мишій значно підвищувався рівень ХС в мозку [12]. У нокаутних за цим геном мишій спостерігалося підвищення рівня ХС, ефіру ХС та тригліцеридів в мозку (у 1,1 раза, 1,6 раза і 1,4 раза, відповідно) за відсутності змін рівня експресії ферментів синтезу ХС. На підставі отриманих даних передбачається, що α -синуклеїн бере участь у транспорті, а не синтезі цих ліпідів [12]. Крім того, в агрегації α -синуклеїну бере участь як ХС, так і інші ліпіди [6]. Зокрема, при ХП α -синуклеїн колокалізується з ліпідним компонентом нейромеланіна [13]. Ці дані показують, що як ХС, так і α -синуклеїн залучені до розвитку ХП.

Мозок дуже багатий на ХС у порівнянні з іншими тканинами ссавців: концентрація ХС у більшості тканин людини складає ~ 2 мг/г тканини, а в центральній нервовій системі (ЦНС) — 15–20 мг/г тканини [9]. Більшість (70–90 %) ХС у ЦНС міститься у мієліні, його синтез у мозку відбувається найбільш активно в олігодендроцитах під час активної мієлінізації та зменшується на ~ 90 % у дорослому віці після її закінчення [9]. Тим не менш, синтез ХС продовжується на низькому рівні й у зрілом мозку, особливо в астроцитах [14]. ХС синтезується з двовуглецевої молекули ацетил-КоА складними шляхами перетворень, які містять у собі більше 30 ферментативних реакцій, і необхідний для синтезу стероїдних гормонів, жовчних кислот та для організації клітинних мембрани. У тканинах за межами ЦНС ХС утворюється в результаті ендогенного синтезу, а також надходить разом з екзогенними ліпопротеїнами. У ЦНС майже весь ХС синтезується безпосередньо в мозку, оскільки ліпопротеїни не здатні долати гематоенцефалічний бар'єр [9].

Транспорт ліпідів у мозку також має свої особливості порівняно з іншими тканинами. Астроцити виробляють ХС і аполіпопротеїд E ($ApoE$), який разом із фосфоліпідами утворює ліпопротеїни, близькі за розмірами до ліпопротеїнів високої густини (ЛПВГ) плазми крові [13]. $ApoE$ захоплює ХС і фосфоліпіди, які експортуються з клітин завдяки ABC-транспортерам — таким, як $ABCA1$, $ABCG1$ і/або $ABCG4$. Поглинання цих ліпопротеїнів нейронами відбувається за участю сімейства рецепторів ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ) і рецептора $ApoE_2$ ($ApoER_2$), який експресується в нейронах і бере участь у ендоцитозі $ApoE$ -вмісних частинок, що виділяються астроцитами [13].

Ген аполіпопротеїну E ($ApoE$) розташований на хромосомі 19q13.2 і складається з 4 екзонів і 3 інtronів загальною протяжністю 36 000 п. о.; в 4-му екзоні виявлено поліморфізм, обумовлений точковими нуклеотидними замінами, що призводить до заміщення амінокислот цистеїну

та аргініну в положеннях 112 і 158 поліпептидного ланцюга білка. У різних популяціях світу зустрічаються 3 алелі ($\varepsilon 2$, $\varepsilon 3$, $\varepsilon 4$) і 6 генотипів ($E2/2$, $E2/3$, $E2/4$, $E3/3$, $E3/4$, $E4/4$); при цьому алель $\varepsilon 3$ є найбільш пошиrenoю [16]. Вважається, що алель $\varepsilon 4$ відіграє важливу роль у розвитку деяких дегенеративних захворювань, але дані про її роль у розвитку ХП досі залишаються суперечливими [11].

Метою роботи було генотипування за геном *ApoE* пацієнтів із ХП і в контрольній групі. Крім того, оскільки відомо, що відмінності у генетичній конституції поєднуються з певними змінами на біохімічному рівні, ми у подальшому дослідили вміст різних груп ліпідів у крові пацієнтів із ХП та у здорових людей (контролю). Це обумовило специфічність постановки дослідження, яка полягала у поєднанні у межах однієї роботи, двох блоків (генетичного і біохімічного), які були реалізовані на різних групах пацієнтів із ХП та здорових людей.

Обстежувані та методи. У першому (генетичному) блоці дослідження обстежено 176 хворих на ХП (106 чоловіків та 90 жінок) віком від 50 до 83 років, із середньою тривалістю захворювання ($7,6 \pm 0,3$) років. До контрольної групи увійшли 200 клінічно здорових людей, домірних з основною групою за віком та статтю. Діагноз ХП встановлювали відповідно до міжнародних критеріїв, рухові функції оцінювали за допомогою шкали *Noehn* и *Yahr* та частини III *UPDRS* у період "включення" протипаркінсонічних засобів, що використовувалися. Із дебютом хвороби у віці до 50 років було 48 (27 %) пацієнтів, 51–60 років — 73 (43 %), 61–70 років — 46 (25 %) та старше 71 року — 9 (5 %). Переважно акінетичні форми діагностували у 45 (25 %) пацієнтів, брадикінетичні — у 91 (52 %), із переважанням тремору — у 40 (23 %) осіб. Середній бал тяжкості захворювання за III частиною уніфікованої рейтингової шкали ХП *UPDRS* становив $39,2 \pm 10,2$.

Виділення ДНК проводили із цільної крові за допомогою набору "ДНК-сорб" (Росія). Ампліфікацію вивчених локусів проводили за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на ампліфікаторі "Corbett Research PCR ThermalCycler" ("Corbett LifeScience", Австралія). Для ампліфікації послідовності гена *ApoE* були використані наступні праймери: 5'-*GAAGTCGAGTCAGCTATCCCT*-3', 5'-*ATATATTCTGGATCCCCAGTCCC*-3', розмір фрагмента становив 543 п. н. Для ампліфікації використовували реакційну суміш об'ємом 25 мкл, яка містила 2,5 мкл 10x Таq-буфера (67 mM) трис-HCl (pH 8,8), 16,6 mM $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, 2,5 mM MgCl₂, 0,01 % *Tween-20*, 0,1 мкг геномної ДНК, суміш *dNTP* (*dATP*, *dGTP*, *dCTP*, *dTTP* по 200 мКМ кожного), 1 од. Таq ДНК-полімерази "Fermentas" (Данія) та 5 пМ олігонуклеотидних праймерів. Використовували наступний режим ампліфікації: попередня денатурація (94 °C, 3 хв), 40 циклів ампліфікації: денатурація — 94 °C, 30 с; відпал праймерів — 67 °C, 30 с; синтез — 72 °C, 45 с, завершальний синтез — 72 °C, 10 хв. Рестрикцію отриманих ампліконів проводили за допомогою рестриктази *HhaI*, відповідно до рекомендацій фірми-виробника. Результати ампліфікації та рестрикції оцінювали шляхом проведення вертикального електрофорезу.

У другому (біохімічному) блоці дослідження за допомогою автоматичного аналізатора *BTS-350* (*BioSystems*, США) визначали концентрацію ХС ліпідів різних фракцій в плазмі крові пацієнтів із ХП ($n = 300$) та осіб із контрольної групи ($n = 413$).

Для визначення того, наскільки ризик розвитку ХП залежав від наявності (або відсутності) певних генетичних варіантів, використовували показник відношення шансів (ВШ), який розраховували за формулою

$$\text{ВШ} = (a \cdot d) / (b \cdot c),$$

де a — число осіб із наявністю, b — із відсутністю маркерного генотипу серед пацієнтів із ХП; c і d — число осіб з наявністю і відсутністю маркерного генотипу у контрольній популяції. Також розраховували 95 % довірчий інтервал (95 % ДІ).

Статистичну значущість відмінностей у розподілі частот генотипів визначали за допомогою критерію χ^2 .

Результати та їх обговорення. При вивченні поліморфізму гена *ApoE* як у досліджуваній, так і у контрольній групах виявлені усі відомі варіанти генотипів, окрім *E2/2*, що є характерним і для інших популяцій при вивченні вибірок співставного розміру. Найчастіше досліджувані особи мали генотип *E3/3*, найрідше — генотипи *E4/4* і *E2/4* (табл. 1).

Таблиця 1
Розподіл генотипів у пацієнтів із ХП і в контрольній групі

Генотип	Контроль		ХП	
	Частота генотипу, %	Число осіб	Частота генотипу, %	Число осіб
<i>E2/2</i>	0	0	0	0
<i>E2/3</i>	16,7	54	15,7	34
<i>E2/4</i>	3,1	10	2,8	6
<i>E3/3</i>	71,6	231	63,4	137
<i>E3/4</i>	7,8	25	14,9*	32
<i>E4/4</i>	0,9	3	3,2*	7

Примітка (тут і у табл. 2): * — $P < 0,05$ порівняно з контролем.

Методом розрахунку відношення шансів для носіїв різних алелів нами виявлено підвищений ризик розвитку ХП у носіїв алеля *E4* (ВШ: 1,96, 95 % ДІ: 1,08–3,56, $P < 0,05$; табл. 2). Згідно з отриманими даними, підвищений ризик розвитку захворювання мають носії генотипів *E3/4* (ВШ: 2,07, 95 % ДІ: 1,169–3,98, $P < 0,01$) та *E4/4* (ВШ: 2,62, 95 % ДІ: 1,00–2,78, $P < 0,01$; див. табл. 1).

Концентрацію основних фракцій ліпідів крові у пацієнтів із ХП і контрольної групи представлено у табл. 3. Рівень загального ХС (ЗХС), ХС ліпопротеїнів дуже низької густини (ХС ЛПДНГ), тригліциридів (ТГ), а також індекс атерогенності (ІА) виявилися вищими в осіб із контрольної групи, ніж у пацієнтів із ХП. При цьому рівень ХС ЛПВГ і ХС ЛПНГ в осіб двох груп не відрізнявся.

Таблиця 2

Частота виявлення алелів у пацієнтів із ХП і в контрольній групі, %

Алель	Контроль	ХП
$\epsilon 2$	9,9	9,3
$\epsilon 3$	83,6	78,7
$\epsilon 4$	6,5	12,1*

Таблиця 3

Концентрація ліпідів у крові пацієнтів із ХП і в контрольній групі, ммоль/л, ($M \pm m$)

Показник	Контроль	ХП
ЗХС	$5,67 \pm 0,97$	$5,22 \pm 1,23^*$
ХС ЛПВГ	$1,33 \pm 0,22$	$1,31 \pm 0,27$
ХС ЛПНГ	$3,54 \pm 0,88$	$3,34 \pm 1,12$
ХС ЛПДНГ	$0,79 \pm 0,25$	$0,55 \pm 0,34^*$
ТГ	$1,74 \pm 0,57$	$1,23 \pm 0,75^*$
ІА	$3,39 \pm 0,93$	$3,06 \pm 1,14^*$

Примітка: * — $P < 0,001$ порівняно з контролем.

Ми виявили більш високу частоту генотипів $E3/4$, $E4/4$ і алеля $\epsilon 4$ гена *ApoE* у пацієнтів із ХП, ніж у контрольній групі. У ЦНС продукт гена *ApoE* забезпечує доставку ХС до нейронів, в яких він є необхідним компонентом для зростання аксонів, формування синапсів і процесів ремоделювання, які мають вирішальне значення для процесів репарації нейронів. Ізоформи білка *ApoE*, що відповідні до алелей гена, мають різну ефективність зв'язування з ліпопротеїновим рецептором низької щільноти: ізоформа $E4$ містить аргінін замість цистеїну в 112-му положенні, що призводить до втрати дисульфідного містка і, відповідно, нездатності утворювати димери на відміну від ізоформ $E2$ і $E3$ [1, 17]. За наявності алеля $\epsilon 4$ спостерігається зниження антиоксидантної активності, а також знижений метаболізм глукози в мозку [1]. Крім того, трансгенні миші з алелем $\epsilon 4$ мають аномальний рівень ХС, а порушення ліпідного обміну [13], недостатній рівень *ApoE* та/або порушення функції *ApoE* в носіїв алеля $\epsilon 4$ можуть привести до порушення ліпідного обміну в ЦНС і підвищення ризику нейродегенерації. Молекулярні механізми, що лежать в основі схильності до нейродегенеративних захворювань у носіїв "несприятливого" алеля $\epsilon 4$, ще до кінця невідомі. Передбачається, що *ApoE* діє як специфічна ізоформа молекулярного шаперону, який впливає на накопичення патологічного білка [11], що зустрічається при таких захворюваннях, як ХП і ХА.

У ряді досліджень виявлено значно підвищений ризик розвитку ХА у носіїв алеля $\epsilon 4$, тоді як носії алеля $\epsilon 2$ менш схильні до цього захворювання [16]. Дослідження зв'язку генотипу за геном *ApoE* з ХП не настільки переконливі. У попередніх роботах висловлювалося припущення, що $\epsilon 4$ є фактором ризику для раннього віку початку захворю-

вання, зниження когнітивних функцій та/або розвитку деменції при ХП. ε2 також було запропоновано на роль потенційного чинника ризику при ХП [11], однак дані є суперечливими. Ці розбіжності викликані декількома факторами: невеликим розміром вибірок, методологічними помилками, а також генетичними відмінностями різних популяцій.

Отримані нами дані на перший погляд єнеочікуваними, так як свідчать про зниження рівня ліпідів у крові пацієнтів із ХП у порівнянні з контролем. Однак ці дані можна пояснити змінами дофамінергічної системи мозку у пацієнтів. З-поміж усіх нейромедіаторів дофамін відіграє найбільш важливу роль у регуляції харчової поведінки ссавців [15]. Як відомо, при ХП відбувається масова загибель дофамінергічних нейронів стріатума, що призводить до зменшення кількості рецепторів дофаміну (*D*₂), які беруть участь у формуванні поведінкових реакцій, спричинених запахом. Можливо, нейродегенеративні порушення дофамінергічної системи або підтримуюча терапія у пацієнтів із ХП призводять до змін харчової поведінки організму, що тягне за собою зниження рівня ліпідів крові. Виявлений нами знижений рівень ЛПНГ у пацієнтів із ХП також може свідчити про роль судинного фактора в розвитку захворювання.

Роль ХС у нейродегенерації при ХП залишається невідомою. Цікаво, що білок α-синукліїн містить два ХС-зв'язуючі домени [10], отже ХС модулює агрегацію α-синукліїну. Наши дані підтверджують результати попередніх досліджень, в яких було продемонстровано, що високий рівень ХС у плазмі крові корелює з пониженим ризиком розвитку ХП [8], тоді як інші дослідження показали, що люди з високим рівнем ХС в плазмі крові мають більш високий ризик розвитку ХП [12]. Крім того, деякі гідроксилювані похідні ХС більш посилено утворюються під дією активних форм кисню в мозку людей із ХП, ніж у контрольній групі [7].

Результати дослідження свідчать про те, що ліпідний обмін має важливе значення в патогенезі ХП. На ймовірність захворювання і, можливо, на характер його протікання впливають як поліморфізм генів, задіяніх у транспорті ліпідів, так і рівень ліпідних фракцій крові. Особливий інтерес викликає подальше вивчення механізмів транспорту ліпідів у мозку та їх зв'язок із патологічними процесами. ХС має надзвичайно тривалий період напіврозпаду в мозку (4–6 місяців у гризунив і до 5 років у людей) [9]. Синтез ХС в дорослом мозку характеризується низькою швидкістю, відомо також, що в ЦНС він не може деградувати. Протягом кожної доби невелика кількість ХС (0,02–0,4 %) виводиться з мозку, тому його кількість в ЦНС підтримується на стаціонарному рівні [9]. Перетворення ХС в 24-гідроксихолестерин за допомогою ферменту холестерин 24-гідроксилази (*CYP46*), який експресується в багатьох типах нейронів, є головним механізмом, за допомогою якого надлишок ХС виводиться з мозку, так як на відміну від ХС, 24-гідроксихолестерин може проходити через гематоенцефалічний бар'єр. Роль поліморфізму гена *CYP46* вже показана для ризику розвитку ХА, і ми припускаємо, що деякі алелі цього гена можуть також впливати на ризик розвитку ХП.

Список использованной литературы

1. *Багыева Г. Х.* Клинико-генетический и биохимический анализ болезни Паркинсона: механизмы предрасположенности, экспериментальные модели, подходы к терапии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2009. — 23 с.
2. *Гильязова И. Р.* Молекулярно-генетическое изучение болезни Паркинсона в Башкортостане: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Уфа, 2004. — 15 с.
3. *Иллариошкин С. Н., Иванова-Смоленская И. А., Маркова Е. Д.* ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии. — М.: МИА, 2002. — 272 с.
4. *Коляда О. К., Вайсерман О. М., Карабань И. М.* Генетичні основи хвороби Паркінсона (огляд літератури та власних досліджень) // Журн. НАМН України. — 2013. — **19**, № 1. — С. 65–74.
5. *Крыжановский Г. Н., Карабань И. Н., Магаева С. В.* и др. Болезнь Паркинсона. — М.: Медицина, 2002. — 316 с.
6. *Bar-On P., Crews L., Koob A. O.* et al. Statins reduce neuronal alpha-synuclein aggregation *in vitro* models of Parkinson's disease // J. Neurochem. — 2008. — **105**. — P. 1656–1667.
7. *Bosco D. A., Fowler D. M., Zhang Q.* et al. Elevated levels of oxidized cholesterol metabolites in Lewy body disease brains accelerate alpha-synuclein fibrilization // Nat. Chem. Biol. — 2006. — **2**. — P. 249–253.
8. *De Lau L. M., Koudstaal P. J., Hofman A., Breteler M. M.* Serum cholesterol levels and the risk of Parkinson's disease // Am. J. Epidemiol. — 2006. — **164**. — P. 998–1002.
9. *Dietschy J. M., Turley S. D.* Thematic review series: brain lipids. Cholesterol metabolism in the central nervous system during early development and in the mature animal // J. Lipid Res. — 2004. — **45**. — P. 1375–1397.
10. *Fantini J., Carlus D., Yahi N.* The fusogenic tilted peptide (67–78) of α -synuclein is a cholesterol binding domain // Biochim. Biophys. Acta. — 2011. — **1808**. — P. 2343–2351.
11. *Federoff M.* A large study reveals no association between APOE and Parkinson's disease // Dis Model Mech. — 2012. — **5**. — P. 746–755.
12. *Hu G., Antikainen R., Jousilahti P.* et al. Total cholesterol and the risk of Parkinson disease // Neurology. — 2008. — **70**. — P. 1972–1979.
13. *Jean E. Vance* Dysregulation of cholesterol balance in the brain: contribution to neurodegenerative diseases // Dis Model Mech. — 2011. — **1**. — P. 265–278.
14. *Nieweg K., Schaller H., Pfrieger F. W.* Marked differences in cholesterol synthesis between neurons and glial cells from postnatal rats // J. Neurochem. — 2009. — **109**. — P. 125–134.
15. *Schwartz M. W., Woods S. C., Porte D Jr.* et al. Central nervous system control of food intake // Nature. — 2000. — **404**. — P. 661–671.
16. *Strittmatter W. J., Weisgraber K. H., Huang D. Y.* et al. Binding of human apolipoprotein E to synthetic amyloid beta peptide: isoform-specific effects and implications for late-onset Alzheimer disease // Proc. Natl. Acad. Sci. — 1993. — **90**. — P. 8098–8102.
17. *Weisgraber K., Innerarity T., Mahley R.* Abnormal lipoprotein receptor-binding activity of the human apoE apoprotein due to cysteine-arginine interchange at a single site // J. Biol. Chem. — 1989. — **257**. — P. 2518–2521.

Надійшла 30.01.2014

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И БІОХІМІЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ СОСТОЯНИЯ ЛІПІДНОГО ОБМЕНА ПРИ БОЛЕЗНІ ПАРКІНСОНА

**А. К. Коляда, А. М. Вайсерман, Н. С. Наумчук,
Д. С. Красненков, В. М. Кухарский, Н. М. Кошель, И. Н. Карабань**

Государственное учреждение "Институт геронтологии
им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины", 04114 Киев

При изучении полиморфизма гена *ApoE* в группе пациентов в возрасте от 50 до 83 лет с болезнью Паркинсона ($n = 176$) выявлены различия в распределении частот аллелей по сравнению с контрольной группой ($n = 200$). Наиболее часто обследуемые имели генотип *E3/3*, наиболее редко — генотипы *E4/4* и *E2/4*. Результаты генетического блока исследования свидетельствуют о возможной роли нарушений липидного обмена в патогенезе заболевания. При биохимическом исследовании выявлено в плазме крови достоверное снижение концентрации общего холестерина, липопротеинов очень низкой плотности и триглицеридов у пациентов с болезнью Паркинсона. Результаты исследования свидетельствуют, что на вероятность заболевания и, возможно, на характер его протекания влияют как полиморфизм генов, задействованных в транспорте липидов, так и концентрация липидов в плазме крови.

GENETIC AND BIOCHEMICAL MARKERS OF THE STATE OF LIPID METABOLISM IN PARKINSON'S DISEASE

**A. K. Koliada, A. M. Vaiserman, N. S. Naumchuk,
D. S. Krasnenkov, V. M. Kukharsky, N. M. Koshel, I. N. Karabany**

State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology
NAMS Ukraine", 04114 Kyiv

The results of study of polymorphism of *ApoE* gene in the group of patients aged 50–83 with Parkinson's disease ($n=176$) revealed differences in the distribution of allele frequencies compared to control group ($n=200$). The most common was *E3/3* genotype, and the most rare — *E4/4* and *E2/4* genotypes. The results of genetic block of study testify to a possible role of disturbances in the lipid metabolism in pathogenesis of disease. The results of biochemical study showed a significant decrease in the blood plasma concentration of total cholesterol, very low density lipoproteins and triglycerides in patients with Parkinson's disease. The results of study suggest that both the polymorphism of genes, involved in the transport of lipids, and the concentration of lipids in blood plasma influence the probability of disease and the character of its course.

Відомості про авторів

Лабораторія епігенетики

О. М. Вайсерман — зав. лаб., д.м.н.

О. К. Коляда — м.н.с. (alex.genetic@gmail.com)

Д. С. Красненков — м.н.с.

В. М. Кухарський — пров.н.с., к.б.н.

Лабораторія математичного моделювання процесів старіння

Н. М. Кошель — пров.н.с., к.б.н.

Клініко-діагностична лабораторія

Н. С. Наумчук — зав. лаб.

Відділ клінічної фізіології і патології екстрапірамідних захворювань нервової системи

І. М. Карабань — зав. відділом, д.м.н., професор

**В. Ю. Жаринова, Ж. С. Бутынец, Л. Н. Кахановская,
Л. А. Павленко, И. А. Самоць**

*Государственное учреждение "Институт геронтологии
им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины", 04114 Киев*

КОРРЕКЦИЯ ТРИФЛУЗАЛОМ СОСТОЯНИЯ ГЕМОВАСКУЛЯРНОГО ГОМЕОСТАЗА, ЭНДОТЕЛИЯ И УРОВНЯ АУТОАНТИТЕЛ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ХСН

Обследовано 30 больных в возрасте 60–74 лет со стабильной стенокардией напряжения II–III ФК, СН IIA–IIB ст. (ФВЛЖ < 45 %), которые в дополнение к стандартной терапии на протяжении 3 мес получали антиагрегантное лечение трифлузалом. Показано, что трифлузал снижает уровень спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов, повышает уровень микроциркуляции, уменьшает выраженность локальных воспалительных реакций. Эффективная коррекция состояния гемоваскулярного гомеостаза способствует не только улучшению кровоснабжения органов и тканей у больных пожилого возраста с ХСН, но и улучшает физическое состояние и качество жизни пациентов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, аутоантитела, гемоваскулярный гомеостаз, трифлузал.

Сердечная недостаточность (СН) является одной из важных проблем здравоохранения во многих странах мира, особенно у людей пожилого возраста [1]. С позиций доказательной медицины, антитромбоцитарные препараты в настоящее время являются обязательным компонентом фармакотерапии хронической сердечной недостаточности (ХСН). Известно, что в патогенезе ишемических болезней органов и систем человеческого организма, включая ХСН, ведущее место занимают воспалительные и атеросклеротические повреждения сосудов с замедлением кровотока, регионарными и системными изменениями коагуляционного потенциала крови в сторону гиперкоагуляции за счет повышения

агрегационной и адгезивной активности тромбоцитов и эритроцитов [4]. Назначение антиагрегантов при отсутствии противопоказаний является обязательным компонентом терапии пациентов с разными клиническими проявлениями атеротромбоза, ишемической болезни сердца (ИБС) и прежде всего ХСН [3].

Одним из препаратов, теоретически имеющим преимущества перед ацетилсалициловой кислотой (ACK) у пациентов с ХСН, является трифлузал — 2-гидрокси-4-(трифторметил) бензойная кислота. Препарат имеет двойной антиагрегантный эффект: избирательно блокирует тромбоцитарную циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1), что приводит к нарушению синтеза тромбоксана и снижает активность фосфодиэстеразы, в результате чего блокируется кальцийзависимая агрегация тромбоцитов. Кроме того, в отличие от ACK трифлузал не только не снижает синтез простациклина эндотелием, но обладает дополнительной способностью (путем повышения уровня цГМФ) увеличивать синтез эндотелием оксида азота, то есть обладает плейотропным эндотелиопротекторным эффектом, доказанным как в эксперименте, так и в клинике [10, 14].

Доказательная база клинической эффективности трифлузала достаточно обширна. Учитывая, что "золотым стандартом" антитромбоцитарной терапии является ACK, основные исследования, направленные на изучение эффективности трифлузала, были сравнительными, что, безусловно, увеличивает их доказательную ценность. Так, метаанализ крупных рандомизированных, двойных слепых, многоцентровых исследований по церебральным инфарктам (*TACIP* и *TAPIRSS*) показал, что трифлузал по эффективности не уступает ACK: согласно результатам исследований, частота возникновения сосудистых событий составляла 12,7–19,8 % у пациентов, принимавших трифлузал, и 12,4–28,8 % — у принимавших ACK [6, 11, 13].

Анализ результатов исследований эффективности трифлузала у различных категорий больных по протоколу *Anti-thrombotic Trials Collaboration* также не выявил значимых различий антитромботической эффективности трифлузала и ACK [8]. Частота выявления первичной конечной точки для препаратов была, соответственно, 13,3 % и 12,9 % ($P = 0,87$), отношение шансов — 1,03 (ДИ 95 %, 0,80–1,33) [7, 12]. Более того, субанализ в подгруппе пациентов с каротидным стенозом более чем в 70 % случаев, подтвержденных ангиографией, показал преимущество трифлузала по сравнению с ACK в снижении риска развития ишемических мозговых событий: отношение шансов достижения конечной точки составило 0,3 (ДИ 95 %, 0,10–0,92).

Наряду с высокой эффективностью крайне важным преимуществом трифлузала является его безопасность. Так, частота возникновения геморрагических осложнений на фоне приема трифлузала составила 1,9–2,8 % по сравнению с ACK — 4,0–10,8 % ($P < 0,05$) [9].

Итак, несмотря на отсутствие прямой доказательной базы, механизм действия трифлузала и результаты клинических исследований эффективности и безопасности его применения позволяют предположить, что препарат является потенциально полезным для профилак-

тики тромботических осложнений у больных с ХСН и синусовым ритмом.

Целью работы было изучение влияния трифлузала на функциональное состояние эндотелия (ФСЭ), гемоваскулярного гомеостаза, уровень аутоантител и клиническое течение ХСН у больных пожилого возраста.

Обследуемые и методы. Обследовано 30 больных в возрасте 60–74 лет со стабильной стенокардией напряжения II–III ФК, СН IIA–IIB ст. (ФВЛЖ < 45 %). Возможными дополнительными критериями включения были гипертоническая болезнь (ГБ) I–II ст. и сахарный диабет 2 типа с легким течением в состоянии компенсации. Критерии исключения: острый ИМ, нестабильная стенокардия, пороки сердца, диастолическая дисфункция левого желудочка, рефрактерные к лечению СН и ГБ, хроническая почечная и печеночная недостаточность, онкологические заболевания, соматическое заболевание, способное повлиять на результаты исследования, сосудистая деменция или другие мнестические нарушения, а также отказ от участия в исследовании.

Клиническое обследование пациентов проводили в соответствии с принятыми стандартами диагностики ИБС и СН (Рекомендации Украинской ассоциации кардиологов по диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний, Киев, 2012 г.).

ФСЭ оценивали методом лазерной допплеровской флюметрии (ЛДФ) на двухканальном лазерном допплеровском флюметре ЛАКК-2 (Россия) на средней трети внутренней поверхности предплечья [2, 5]. Агрегационную активность тромбоцитов изучали на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов 230LA (Биола, Россия) турбидиметрическим методом. Также исследовали вязкость крови с помощью ротационного вискозиметра АКР-2 (Россия) при скоростях сдвига 20 с^{-1} , 100 с^{-1} , 200 с^{-1} с расчетом индекса деформируемости эритроцитов (ИДЭ), который является соотношением вязкости крови при скорости сдвига 100 с^{-1} и 200 с^{-1} , а также индекса агрегации эритроцитов (ИАЭ), который рассчитывали как частное показателя вязкости крови при скорости сдвига 20 с^{-1} и вязкости крови при скорости сдвига 100 с^{-1} . Уровень аутоантител к *TrM-03*, *ANCA*, *eNOS*, *Pl-gen*, (ООО "Иммункулус", Россия) определяли на ИФА-анализаторе *StatFax 2100* (США) иммуноферментным методом.

Согласно дизайну исследования, стандартную терапию ХСН (ингибиторы АПФ, бета-блокаторы, диуретики, антагонисты альдостерона, блокаторы рецепторов ангиотензина II) пациентам дополнили назначением препарата трифлузал — "Дисгрен" (*Grupo Uriach*, Испания) — по 300 мг 3 раза в сутки во время приема пищи продолжительностью 3 мес.

Статистическую обработку данных проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Согласно поученным данным, трифлузал оказывал комплексное воздействие на состояние гемоваскулярного гомеостаза. При этом выявлено достоверное снижение уровня спонтан-

ной и индуцированной агрегации тромбоцитов (табл. 1). Уровень агрегационной активности кровяных пластинок после лечения снизился до возрастной нормы, что свидетельствует об эффективной профилактике внутрисосудистого микротромбообразования при использовании трифлузала. В пользу этого свидетельствует и достоверное снижение уровня аутоантител к тромбоцитам (*TrM-03*) — показателя измененной структуры и повышенной протромботической активности кровяных телец (рис. 1).

Таблица 1

Влияние трифлузала ("Дисгрена") на агрегационную активность тромбоцитов у больных пожилого возраста с ХСН, % ($M \pm m$)

Агрегация	До лечения	Сдвиг после лечения
Спонтанная	$4,27 \pm 0,50$	$-2,02 \pm 0,09^*$
Адреналининдуцированная	$54,09 \pm 5,20$	$-26,97 \pm 2,40^*$
АДФ-индуцированная	$53,86 \pm 4,70$	$-32,13 \pm 3,40^*$

Примечание (здесь и в табл. 2): * — достоверность сдвига после лечения $P < 0,05$.

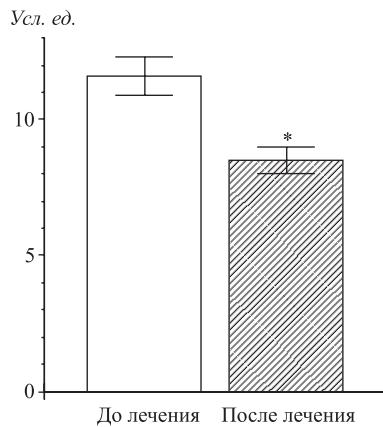


Рис. 1. Влияние трифлузала ("Дисгрена") на уровень аутоантител к *TrM-03* у больных пожилого возраста с ХСН; (здесь и на рис. 2) * — $P < 0,05$ по сравнению с до лечения.

Результаты проведения ЛДФ показали, что наряду с антиагрегантной, препарат обладает также эндотелиопротекторной эффективностью. Так, на фоне терапии наблюдался достоверный прирост уровня микроциркуляции при проведении пробы с реактивной гиперемией (рис. 2). Этот эффект объясняется доказанной способностью препарата стимулировать выработку простациклина (второго по значимости эндотелиального вазодилататора), а также увеличением активности фермента синтеза NO — эндотелиальной NO-синтазы (*eNOS*). В пользу наличия модулирующего воздействия трифлузала на активность *eNOS* свидетельствует достоверное снижение титра аутоантител к ферменту — ($7,50 \pm 0,50$) усл. ед. и ($6,0 \pm 0,4$) усл. ед., соответственно.

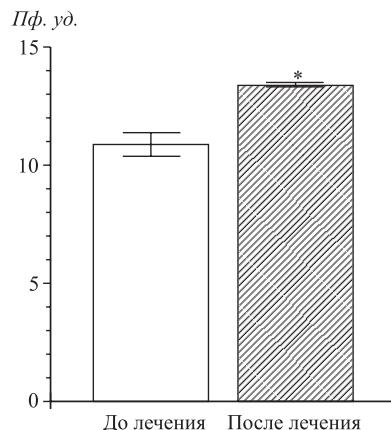


Рис. 2. Влияние трифлузала ("Дисгрена") на функциональное состояние эндотелия у больных пожилого возраста с ХСН (по данным ЛДФ, пробы с реактивной гиперемией).

Эти данные имеют очень важное клиническое значение, поскольку, согласно современным представлениям, длительное течение хронической сосудистой патологии и терапия препаратами, стимулирующими активацию *eNOS*, приводят к снижению активности ферmenta (данный механизм описан в современной литературе как одна из основных причин снижения эндотелиопротекторной эффективности сосудистой терапии у больных с ХСН). Следует отметить особую актуальность данной проблемы у больных с ХСН, для которых истощение функциональных резервов эндотелиоцитов является одним из основных патогенетических механизмов прогрессирования заболевания и развития неблагоприятных исходов. О значимости *eNOS*-функции в уменьшении выработки NO у обследованных пациентов свидетельствует наличие достоверной корреляции уровня аутоантител к ферменту с маркером вазодилатирующей способности эндотелия — уровнем эндотелийзависимой вазодилатации (по результатам пробы с реактивной гиперемией).

Одновременно с активацией NO-синтезирующей функции имело место уменьшение выраженности локальных воспалительных реакций: снижение титра аутоантител к ANCA — $(21,0 \pm 5,5)$ усл. ед. и $(8,5 \pm 2,2)$ усл. ед., соответственно.

Комплексное воздействие на ФСЭ и снижение агрегационной активности тромбоцитов явились основой для улучшения реологических свойств крови. Согласно результатам вискозиметрии, на фоне терапии трифлузалом наблюдалось уменьшение вязкости крови при различных скоростях сдвига, а также уменьшение ИАЭ (табл. 2).

Таким образом, терапия трифлузалом способствовала устойчивой стабилизации системы гемоваскулярного гомеостаза, следствием чего явилось увеличение перфузии тканей: уровень прироста микроциркуляции — интегрального показателя, характеризующего состояние кровотока в микрососудах, — составил после лечения 3,6 пф. ед., что

достоверно выше, чем до назначения препарата — 2,1 пф. ед. ($P < 0,05$).

Таблица 2

Влияние трифлузала ("Дисгрена") на вязкость крови у больных пожилого возраста с ХСН, $\text{мПа}\cdot\text{s}$ ($M \pm m$)

Показатель	До лечения	Сдвиг после лечения
Скорость сдвига		
20 c^{-1}	$4,61 \pm 0,08$	$-0,56 \pm 0,05^*$
100 c^{-1}	$4,00 \pm 0,08$	$-0,48 \pm 0,05^*$
200 c^{-1}	$3,84 \pm 0,10$	$-0,12 \pm 0,08^*$
ИАЭ	$1,16 \pm 0,005$	$-0,03 \pm 0,003^*$
ИДЭ	$1,03 \pm 0,001$	$-1,05 \pm 0,002$

Одновременно с улучшением физического состояния пациентов — результаты теста с 6-минутной ходьбой свидетельствуют о достоверном увеличении длины дистанции со $(175,0 \pm 1,8)$ м до $(310,0 \pm 2,5)$ м ($P < 0,05$) — терапия трифлузалом способствовала улучшению качества их жизни. Об этом свидетельствуют результаты заполнения Миннесотского опросника: уровень качества жизни до лечения составлял $(49,7 \pm 3,0)$ балла, после лечения — $(32,7 \pm 3,2)$ балла ($P < 0,05$).

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что эффективная коррекция состояния гемоваскулярного гомеостаза способствует улучшению не только кровоснабжения органов и тканей у больных с ХСН, но и физического состояния и качества жизни пациентов. Поэтому использование препарата трифлузал у данной категории пациентов может улучшить не только клиническое течение заболевания, но и его прогноз.

Список использованной литературы

18. Беловол А. Н., Князькова И. И. Хроническая сердечная недостаточность у людей пожилого возраста // Искусство врачевания. — 2011. — 5, № 6. — С. 81–82.
19. Козлов В. И., Мач Э. С. Инструкция по применению компьютеризированного лазерного анализатора микроциркуляции ЛАКК-02. — М.: Медицина, 2002. — 20 с.
20. Косарев В. В., Бабанов С. А. Антиагреганты при ишемической болезни сердца: состояние проблемы // Consilium medicum. — 2012. — 12, № 5. — С. 24–30.
21. Косарев В. В., Бабанов С. А. Клиническая фармакология тиенопиридинов и их место в терапии ишемической болезни сердца // Consilium medicum. — 2012. — 14, № 1. — С. 34–40.
22. Крупяткин А. И., Сидоров В. В. Лазерная допплеровская флюметрия микроциркуляции крови. — М.: Медицина, 2005. — 254 с.
23. Albert G. W., Amarenco P., Easton J. D. et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // Chest. — 2004. — 126. — P. 483–512.
24. Caneschi S., Bonaventi C., Finzi F. Ischemic cerebrovascular disease: treatment with various anti-platelet aggregation drugs. Clinical followup of 80 patients (22–34 months) // Minerva Med. — 1985. — 76. — P. 1933–1943.

25. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // Br. Med. J. — 2002. — **324**. — P. 71–86.
26. Culebras A. Triflusil: an effective antiplatelet agent with significantly lower hemorrhagic risk than ASA // Today's Ther Trends. — 2001. — **19**, № 3. — P. 271–281.
27. Gonzalez-Correa J. A., Arrebola M. M., Urena I. M. et al. Protective effect of triflusil and its main metabolite HTB in an *in vitro* model of anoxia-reoxygenation in rat brain slices: comparison with acetylsalicylic and salicylic acids // Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. — 2005. — **371**. — P. 81–88.
28. Jennings L. K., Saucedo J. F. Antiplatelet and anticoagulant agents: key differences in mechanisms of action, clinical application, and therapeutic benefit in patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes // Curr. Opin. Cardiol. — 2008. — **23**, № 4. — P. 302–308.
29. Prieto M. A., De La Cruz J. P., Del Prado M. F. et al. Influence of triflusil on platelet activation after coronary artery bypass graft // Blood Coagul Fibrinolysis. — 2000. — **11**, № 2. — P. 191–197.
30. The European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee. European Stroke Initiative recommendations for stroke management: update 2003 // Cerebrovasc. Dis. — 2003. — **16**. — P. 311–337.
31. Uriach J., Cia S. A., Miguel L. S. et al. Triflusil: summary of product characteristics. A 4-trifluoromethyl derivative of salicylate, triflusil, stimulates nitric oxide production by human neutrophils: role in platelet function // Eur. J. Clin. Invest. — 2003. — **30**, № 9. — P. 811–817.

Поступила 24.02.2014

**КОРЕКЦІЯ ТРИФЛУЗАЛОМ СТАНУ
ГЕМОВАСКУЛЯРНОГО ГОМЕОСТАЗУ, ЕНДОТЕЛІЮ
ТА РІВНЯ АУТОАНТИЛУ У ХВОРИХ ЛІТНЬОГО ВІКУ
З ХСН**

**В. Ю. Жарінова, Ж. С. Бутинець, Л. М. Кахановська,
Л. А. Павленко, І. А. Самоць**

Державна установа "Інститут геронтології
ім. Д. Ф. Чеботарєва НАМН України" 04114 Київ

Обстежено 30 хворих у віці 60–74 років зі стабільною стенокардією напруги II–III ФК, СН IIIA–IIIB ст. (ФВЛШ < 45 %), які на додаток до стандартної терапії протягом 3 міс отримували антиагрегантне лікування трифлузалом. Показано, що трифлузал знижує рівень спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів, підвищує рівень мікроциркуляції, зменшує выраженість локальних запальних реакцій. Ефективна корекція стану гемоваскулярного гомеостазу сприяє не тільки поліпшенню кровопостачання органів і тканин у хворих літнього віку з ХСН, але і покращує фізичний стан і якість життя пацієнтів.

**CORRECTION OF THE STATUS OF HEMOVASCULAR
HOMEOSTASIS, ENDOTHELIUM AND AUTOANTIBODIES
LEVEL WITH TRIFLUSAL
IN THE GERIATRIC PATIENTS WITH CHF**

**V. Y. Zharinova, Zh. S. Butynets, L. N. Kakhanovskaia,
L. A. Pavlenko, I. A. Samots**

State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology
NAMS Ukraine", 04114 Kyiv

Examined were 30 patients aged 60–74 with stable exertional angina FC II–III, IIA–IIB CH IIA–IIB. (LVEF < 45 %), who, in addition to standard therapy, received for 3 months antiplatelet treatment with triflusal. The results obtained showed triflusal to decrease the level of spontaneous and induced platelet aggregation, increase the microcirculation level, and decrease the intensity of local inflammatory reactions. Effective correction of the state of hemovascular homeostasis contributes not only to the improvement of the blood supply to organs and tissues in the geriatric patients with CHF, but also improves patient's physical condition and quality of life.

Сведения об авторах

Отдел клинической физиологии и патологии внутренних органов (ОКФПВО)

Жаринова В. Ю. — гл.н.с., д.м.н., профессор (alik2002@ukr.net)

Бутынец Ж. С. — аспирант

Самоць И. А. — м.н.с.

Кардиологическое отделение при ОКФПВО

Л. Н. Кахановская — врач

Отделение терапии с дневным стационаром

Л. А. Павленко — зав. отделением, к.м.н.

С. I. Треумова

ВДНЗУ "Українська медична стоматологічна академія МОЗ України",
36024 Полтава

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ
ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ
У РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОГО ЛЕГЕНЕВОГО
СЕРЦЯ НА ФОНІ ХРОНІЧНОГО
ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ,
ПОЄДНАНОГО З ГІПЕРТОНІЧНОЮ
ХВОРОБОЮ В ОСІБ ЛІТНЬОГО ВІКУ**

Обстежено 94 хворих на ХОЗЛ літнього віку з ХЛС. Основну групу склали 64 хворих з ХЛС та ГХ, якіх розподілили на дві підгрупи (32 особи в кожній) — у стадії компенсації і стадії декомпенсації. Групу порівняння склали 30 хворих з ХЛС, але без ГХ, яких також підрозділили на дві підгрупи (по 15 осіб) — у стадії компенсації і декомпенсації. Контрольну групу склали 10 практично здорових осіб, ідентичних за статтю та віком. Встановлено достовірне зниження рівня метаболітів оксиду азоту та підвищення концентрації ендотеліну-1 у сироватці крові, що підтверджується показниками ультразвукового обстеження параметрів плечової артерії. Доведено, що в осіб літнього віку, які страждають на гіпертонічну хворобу, одним із патогенетичних чинників розвитку ХЛС є порушення вазо-констрикторної і вазодилататорної функції ендотелію.

Ключові слова: літній вік, легеневе серце, гіпертонічна хвороба, дисфункція ендотелію, метаболіти оксиду азоту, ендотелін-1, плечова артерія.

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), яке є основним чинником хронічного легеневого серця (ХЛС), та гіпертонічна хвороба (ГХ) належать до найбільш частих захворювань, особливо в осіб літнього віку. Так, за даними Л. М. Дворецкого, ГХ виявляється у 34,3 % хворих на ХОЗЛ, тоді як у старших вікових групах цей відсоток сягає 62,0 %, а рівень смертності серед цих хворих становить 50,0 % [2].

Відносно поєднання ХОЗЛ і ГХ у осіб літнього віку є суперечливі думки від діагностики до їх лікування, а робіт, де розглядаються питання їх клініко-патогенетичного перебігу, досить мало [8–10]. Відзначено, що поєднання ХОЗЛ і ГХ (особливо у старших вікових групах) є прогностично несприятливим наслідком того, що дві хвороби погіршують перебіг одна однієї, що обумовлено їх спільними генетичними ланками: гіперкоагуляція, гіпоксія, порушення ліпідного обміну та ін. Патогенез ХЛС у більшості хворих ґрунтуються на прекапілярній легеневій гіпертензії, в основі якої значне місце займає дисфункція ендотелію внаслідок порушень його вазодилататорної та вазоконстрикторної функцій [1, 7, 8].

Мета роботи — визначити патогенетичну роль рівня метаболітів оксиду азоту та ендотеліну-1 (ЕТ-1) у сироватці крові в розвитку ХЛС бронхолегеневого генезу в поєднанні з ГХ у осіб літнього віку.

Обстежувані та методи. Обстежено 94 хворих на ХОЗЛ літнього віку з ХЛС. Основну групу склали 64 хворих з ХЛС та ГХ, якіх розподілили на дві підгрупи (32 особи в кожній) — у стадії компенсації і стадії декомпенсації. Групу порівняння склали 30 хворих з ХЛС, але без ГХ, яких також підрозділили на дві підгрупи (по 15 осіб) — у стадії компенсації і декомпенсації. Контрольну групу склали 10 практично здорових осіб, ідентичних за статтю та віком.

Вазодилататорну функцію ендотелію визначали за рівнем у сироватці крові метаболітів оксиду азоту ($\text{NO}_2 + \text{NO}_3$) спектрофотометричним методом за допомогою набору реактивів *Total NO (R1-system, США)* у відповідності з інструкцією до набору. Визначення вазоконстрикторної функції ендотелію (ЕТ-1 у сироватці крові) проводили імуноферментним методом за допомогою набору реактивів виробництва *BIY Endotelin (HUMAN) Peninsula Laboratories inc. Division of Bachem*. Крім того, оцінювали показники морфометрії плечової артерії ультразвуковим сканером *Aloca 5000 Pro Sound* (Японія), лінійним датчиком з робочою сіткою 13 МГц за методикою *D. S. Celermayer* та співавт. [11]. Визначали діаметр плечової артерії (ПА), її ендотелійзалежну вазодилатацію (ЕЗВД), ендотелійнезалежну вазодилатацію (ЕНВД) та збільшення швидкості кровотоку.

Статистичну обробку результатів проводили методом параметричної статистики з використанням *t*-критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення. Результати оцінки показників вазодилататорної та вазоконстрикторної функції ендотелію наведені в табл. 1. Як слідує із цієї таблиці, у хворих на ХЛС з ГХ рівень у сироватці крові оксиду азоту (за даними його метаболітів) був достовірно знижений у порівнянні з хворими на ХЛС, але без ГХ і здоровими. Це зниження в більшій мірі спостерігається у хворих на ХЛС з ГХ у стадії декомпенсації, що свідчить про приєднання серцевої недостатності та значно впливає на пошкодження функції ендотеліоцитів, зменшуючи синтез вазодилататора оксиду азоту.

Таблиця 1

Концентрація метаболітів оксиду азоту і ендотеліну-1 у сироватці крові хворих літнього віку з ХЛС та у поєднанні з ГХ, $M \pm m$

Показник	Здорові $n = 10$	ХЛС без ГХ		ХЛС з ГХ	
		стадія компенсації $n = 15$	стадія декомпенсації $n = 15$	стадія компенсації $n = 32$	стадія декомпенсації $n = 32$
$\text{NO}_2 + \text{NO}_3$, мкмоль/л	$36,3 \pm 0,8$	$26,5 \pm 1,2^{\#}$	$20,2 \pm 1,1^{*\#}$	$16,2 \pm 1,3^{*\alpha}$	$13,1 \pm 0,9^{*\#}\beta$
Ендотелін-1, пмоль/л	$3,2 \pm 0,5$	$4,0 \pm 0,4$	$6,2 \pm 0,6^{*\#}$	$5,2 \pm 0,1^{*\alpha}$	$7,8 \pm 0,15^{*\#}\beta$

*Примітки (тут і в табл. 2): * — $P < 0,05$ порівняно зі стадією компенсації даної групи, $^{\#} — P < 0,05$ порівняно зі здоровими, $^{\alpha} — P < 0,05$ порівняно зі стадією компенсації у хворих на ХЛС без ГХ, $^{\beta} — P < 0,05$ порівняно зі стадією декомпенсації у хворих на ХЛС без ГХ.*

За даними літератури, NO вважається основним вазодилататором [3, 6], але його дію слід розглядати поряд з показниками ET-1. Так, у хворих на ХЛС у поєднанні з ГХ у стадії компенсації та декомпенсації рівень ET-1 підвищувався ($P < 0,05$). Як виходить із отриманих даних, навіть у хворих на ХЛС без ознак ГХ у стадії декомпенсації поряд зі зменшенням концентрації метаболітів оксиду азоту спостерігається підвищення рівня ET-1 у сироватці крові, тоді як у поєднаній групі — в 1,3 рази більше, ніж при ХЛС без ГХ. Це свідчить про те, що в патогенезі цих змін мають значення сполучення кількох факторів: артеріальна гіпоксемія, збільшення внутрішньогрудного тиску (всі ці хворі мали емфізemu), порушення гемодинаміки в малому колі кровообігу, метаболічні розлади, що притаманні серцевій недостатності [5]. Це підтверджено високим ступенем кореляції у цих хворих між SaO_2 і об'ємом форсованого видоху за 1 с, рівнем метаболітів оксиду азоту та ET-1.

Відомо, що судинний тонус контролюється численними субстанціями, серед яких однією із найбільш важливою є NO. Тому, вивчаючи параметри морфометрії ПА, ми ще раз оцінюємо опосередковано показники оксиду азоту. Для подальшого вивчення стану ендотеліальної дисфункції у цих хворих ми провели неінвазивне морфометричне дослідження ПА (табл. 2).

Як слідує із табл. 2, у хворих літнього віку на ХЛС без ГХ у порівнянні з групою здорових осіб відрізняються зміни значень показників ПА. Так, вихідний діаметр ПА у цих хворих у стадії компенсації збільшився на $(1,3 \pm 0,002)$ мм ($P < 0,05$), у стадії декомпенсації — на $(1,6 \pm 0,01)$ мм ($P < 0,05$). Достовірно зменшилися у цих хворих у стадії декомпенсації ЕНВД ($P < 0,05$), початкова швидкість кровотоку та відсоток швидкості при гіперемії ($P < 0,01$).

У хворих на ХЛС з ГХ фіксувався більш широкий вихідний діаметр ПА: у стадії компенсації — на 0,5 мм ($P < 0,05$), у стадії декомпенсації — на 0,8 мм ($P < 0,05$). У цих хворих порівняно із хворими на ХЛС без ГХ відрізняно також більш низькі рівні потікзалежної вазодилатації

(ЕЗВД): у порівнянні зі стадією компенсації — на 3,5 % ($P < 0,05$), зі стадією декомпенсації — на 4,4 % ($P < 0,05$), що свідчить про виснаження виробу оксиду азоту за рахунок перевершення вазоконстрикторних факторів.

Таблиця 2
Морфометрічні показники плечової артерії у хворих літнього віку з ХЛС та у поєднанні з ГХ, $M \pm m$

Показник	Здорові $n = 10$	ХЛС без ГХ		ХЛС з ГХ	
		стадія компенсації $n = 15$	стадія декомпенсації $n = 15$	стадія компенсації $n = 32$	стадія декомпенсації $n = 32$
Вихідний діаметр, mm	$3,4 \pm 0,2$	$4,7 \pm 0,3^{\#}$	$5,0 \pm 0,2^{\#}$	$5,2 \pm 0,1^{\#}$	$5,8 \pm 0,2^{*\#}\beta$
ЕЗВД, %	$12,1 \pm 0,6$	$13,7 \pm 0,6$	$11,6 \pm 0,2^*$	$10,2 \pm 0,4^{*\alpha}$	$7,2 \pm 0,3^{*\#}\beta$
ЕНВД, %	$13,8 \pm 0,7$	$9,0 \pm 0,3^{\#}$	$8,8 \pm 0,5^{\#}$	$7,0 \pm 0,2^{*\alpha}$	$6,4 \pm 0,3^{*\#}\beta$
Початкова швидкість кровотоку, m/c	$0,64 \pm 0,002$	$0,66 \pm 0,005$	$0,60 \pm 0,002^*$	$0,54 \pm 0,006$	$0,50 \pm 0,003^{*\#}\beta$
Збільшення швидкості кровотоку при гіперемії, %	$150,6 \pm 3,2$	$142,0 \pm 2,0^{\#}$	$130,2 \pm 1,2^{*\#}$	$135,4 \pm 1,2^{*\#}\alpha$	$120,5 \pm 1,1^{*\#}\beta$

Ідентично (але в меншій мірі) були знижені значення показників індукованої вазодилатації (ЕНВД). Вона у хворих на ХЛС з ГХ у стадії компенсації зменшилася на 2,0 % ($P < 0,05$), у стадії декомпенсації — на 2,4 % ($P < 0,05$). Це зниження може бути пов'язано зі зменшенням чутливості гладеньком'язових клітин судин до нітровазодилаторів, що може спостерігатися при гіпоксії та ознаках серцевої недостатності. Початкова швидкість кровотоку хворих на ХЛС з ГХ була достовірно знижена порівняно зі здоровими особами. Відсоток збільшення швидкості при гіперемії у них також зменшився на $(6,6 \pm 0,8)$ % ($P < 0,05$) і на $(9,7 \pm 1,0)$ % ($P < 0,015$), відповідно. У цих хворих нами відзначена кореляція між рівнем ЕНВД і вихідним діаметром ПА: відповідно, $r = -0,68$ ($P < 0,05$) і $-0,70$ ($P < 0,01$). Також виявлена сильна залежність між ЕЗВД і рівнем ЕТ-1 ($r = -0,72$, $P < 0,05$). Наші дані співпадають з результатами досліджень [4, 12] — вираженістю величини показників ПА і станом коронарних судин.

Таким чином, проведені обстеження показали, що одним із важливих патогенетичних чинників розвитку ХЛС є ендотеліальна дисфункція, яка призводить до порушень вазоконстрикторної і вазодилататорної функції ендотелію. Ознаками порушень вазоконстрикторної функції ендотелію у хворих на ХЛС літнього віку є зниження у сироватці крові концентрації метаболітів оксиду азоту та вазодилататорної функції — підвищення рівня ЕТ-1, що підтверджується показниками ультразвукового дослідження ПА, особливо у хворих з поєднаною ГХ, що слід враховувати при їх лікуванні.

Список використаної літератури

1. *Братусь В. В.* Оксид азота как регулятор защитных и гомеостатических реакций организма // Укр. кардиол. журн. — 2003. — № 4. — С. 3–10.
2. *Дворецкий Л. И.* Клинические рекомендации по лечению больных ХОБЛ в сочетании с артериальной гипертензией и другой патологией // Рус. мед. журн. — 2005. — 13, № 10. — С. 672–675.
3. *Івчик Т. В., Кокосов А. Н.* Факторы риска хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. — 2003. — № 7. — С. 6–15.
4. *Кароли Н. А., Ребров А. П.* Хроническая обструктивная болезнь легких и ишемическая болезнь сердца // Клин. мед. — 2005. — № 6. — С. 72–76.
5. *Клестор Е. Б.* Хроническая обструктивная болезнь легких в ассоциации с сопутствующими болезнями кровообращения, органов пищеварения, мочеполовой системы. Особенности клиники, течения, оптимизация комплексного лечения: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Барнаул, 2009. — 32 с.
6. *Кульчицький О. К.* Оксид азоту та вік // Буковинський мед. вісник. — 2005. — № 9. — С. 143–144.
7. *Марков Х. М.* Роль оксида азота в терапии болезни сердца // Кардиология. — 2006. — № 8. — С. 86–94.
8. *Сторожаков Г. И., Верещагина Г. С.* Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертонии у пациентов пожилого возраста // Клин. геронтология. — 2003. — № 1. — С. 23–28.
9. *Треумова С. І., Редчиць І. В.* Роль ендотеліальної дисфункції у хворих на ХЛС похилого і старечого віку // Ма-лы науч.-практ. конф. с междунар. участием. — СПб., 2011. — С. 115.
10. *Чазова И. Е.* Артериальная гипертензия и ХОЗЛ // Consilium-medicum. — 2006. — № 5. — С. 15–18.
11. *Celermayer D. S., Sorensen K., Yooch V. et al.* Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet. — 1992. — 340. — P. 1111–1115.
12. *Cooke J. B., Losordo D. W.* Nitric oxide and angiogenesis // Circulation. — 2002. — 105. — P. 2133–2138.

Надійшла 20.02.2014

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛЕГОЧНОГО СЕРДЦА НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

С. И. Треумова

ВГУЗУ "Украинская медицинская стоматологическая
академия МЗ Україні", 36024 Полтава

Обследовано 94 больных пожилого возраста с хроническими обструктивными заболеваниями легких и хроническим легочным сердцем (ХЛС). Основную группу составили 64 больных с ХЛС и гипертонической болезнью, которых подразделили

на две подгруппы (по 32 чел.) — в стадии компенсации и стадии декомпенсации. Группу сравнения составили 30 больных с ХЛС, но без ГХ, которых также подразделили на две подгруппы (по 15 чел.) — в стадии компенсации и декомпенсации. Контрольную группу составили 10 практически здоровых лиц, идентичных по полу и возрасту. Установлено достоверное снижение уровня метаболитов оксида азота и повышение концентрации эндотелина-1 в сыворотке крови, что подтверждается показателями ультразвукового обследования параметров плечевой артерии. Доказано, что у лиц пожилого возраста, которые страдают гипертонической болезнью, одним из патогенетических факторов развития ХЛС являются нарушения вазоконстрикторной и вазодилататорной функции эндотелия.

CLINICAL AND PATHOGENETIC ROLE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN THE DEVELOPMENT OF CHRONIC COR PULMONALE AGAINST THE BACKGROUND OF OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE IN COMBINATION WITH HYPERTENSIVE DISEASE IN THE ELDERLY PEOPLE

S. I. Treumova

HSEEU "Ukrainian Medical Stomatological Academy",
36024 Poltava

Investigation included 94 elderly patients with chronic obstructive lung disease and chronic *cor pulmonale* (CCP). The main group included 64 patients with CCP and hypertensive disease (HD); they were divided in two subgroups (32 patients each) — the stages of compensation and decompensation. Comparison group included 30 patients with CCP (but without HD) divided in two subgroups (15 patients each) — the stages of compensation and decompensation. Control group included 10 apparently healthy subjects with identical gender and age. The results obtained showed a significant decrease in the level of nitric oxide metabolites and increase of concentration of blood serum endothelin-1, confirmed by the data of ultrasonography of brachial artery. It has been proved that the disturbances of vasoconstricting and vasodilating functions of endothelium to be a major pathogenetic factor of development of chronic *cor pulmonale*.

Відомості про автора

С. І. Треумова — доцент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини з додглядом за хворими, загальної практики (сімейної медицини), д.м.н., професор (maryb2@yandex.ua)

О. Є. Алипова

*Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України,
69035 Запоріжжя*

**ВПЛИВ "СУХИХ" ВУГЛЕКИСЛИХ ВАНН
І ЗАГАЛЬНОЇ НИЗЬКОЧАСТОТНОЇ
МАГНІТОТЕРАПІЇ НА СТАН
ЦЕНТРАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ
ТА МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ПАРАМЕТРИ
ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ ЛІТНЬОГО
ВІКУ З ІЗОЛЬОВАНОЮ СИСТОЛІЧНОЮ
АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ**

Проведено порівняльну оцінку впливу "сухих" вуглексільних ванн (СВВ) і загальної низькочастотної магнітотерапії (ЗНМТ) на центральну гемодинаміку (ЦГ) та морфо-функціональний стан лівого шлуночка (ЛШ) у 180 хворих літнього віку з ізольованою систолічною артеріальною гіпертензією (ICAГ). Моноваріантне використання як СВВ, так і ЗНМТ достовірно позитивно впливає на стан ЦГ із корекцією показників ЧСС, ударного об'єму серця та загального периферично-го судинного опору. При застосуванні СВВ відзначено вірогідний кардіопротективний вплив із поліпшенням кардіоморфометричних параметрів: кінцево-діастолічного розміру, кінцево-діастолічного об'єму та діастолічної функції ЛШ. При використанні ЗНМТ достовірно покращуються систолічна та діастолічна функція ЛШ з істотним зростанням ФВ та відношення E/A . Показано, що комбіноване використання СВВ і ЗНМТ у хворих з ICAГ позитивно впливає на параметри як ЦГ, так і морфо-функціонального стану ЛШ; воно має більш ефективний порівняно з моноваріантним застосуванням антигіпертензивний та кардіопротективний вплив із вірогідним зменшенням індексу маси міокарда ЛШ та досягненням у 2/3 осіб цільового рівня АТ.

Ключові слова: літній вік, ізольована систолічна артеріальна гіпертензія, "сухі" вуглексіль ванни, загальна низькочастотна магнітотерапія, центральна гемодинаміка, морфо-функціональний стан лівого шлуночка.

За даними епідеміологічних досліджень, глобальна поширеність артеріальної гіпертензії (АГ) в осіб літнього й старечого віку сягає 75 % із превалюванням над систоло-діастолічною АГ особливого клініко-патогенетичного її варіанту — ізольованої систолічної АГ (ICAГ), [5, 12, 13, 22, 31, 33]. ICAГ є істотним фактором ризику розвитку серцево-судинних, церебро-васкулярних ускладнень і смертності у геріатричного контингенту хворих [5, 7, 22, 26, 30–33]. Так, за даними Фремінгемського дослідження, у похилому віці зростання САТ на 10 мм рт. ст. від рівня 140 мм рт. ст. призводить до збільшення частоти серцево-судинних ускладнень на 30 % [20, 25].

Вплив АГ на структурно-функціональну перебудову серця й судин у геронтологічного контингенту хворих є невід'ємним від вікових змін [2, 4, 12, 15, 31]. Так, у осіб старших вікових груп частіше, ніж у молодих, відзначається патологічне кардіоваскулярне ремоделювання з розвитком гіпертрофії, діастолічної, а потім й систолічної дисфункції лівого шлуночка (ЛШ) та морфо-функціональних змін артеріальних судин зі збільшенням вмісту колагену та зменшеннем еластину, зростанням артеріальної жорсткості [4, 7, 11, 12, 15, 27].

Сучасні дослідження з порівняльної ефективності різних антигіпертензивних програм оцінюють динаміку поразки органів-мішеней як предикторів прогнозу АГ (так звані сурогатні кінцеві точки) [4, 5, 12, 17]. Такими можуть бути гіпертрофія ЛШ (ГЛШ) [15, 22, 23, 25, 26, 31], товщина комплексу інтима-медія сонніх артерій [13, 28, 29, 34], ендотеліальна дисфункція [11, 13, 26], варіабельність добового АТ та ін. [13, 26]. Згідно з даними Фремінгемського дослідження, при регресії ГЛШ смертність від серцево-судинних захворювань зменшується на 25 % [20, 26]. Доведеною є прогностична значущість наявності діастолічної дисфункції ЛШ у розвитку ХСН у хворих похилого віку з АГ, асоційованою з ІХС [12, 32].

У сучасній геріатричній кардіології та фізіотерапії широко обговорюються антигіпертензивні та кардіопротективні аспекти дії не тільки медикаментозних засобів [11–13, 17, 26, 30, 31], але й природних і преформованих лікувальних фізичних факторів (ЛФФ) [1, 3, 6, 8–10, 14, 16, 18, 19, 28]. Так, у дослідженні В. В. Клочко [9] доведено коригуючий вплив застосування низькочастотної магнітотерапії за сегментарною методикою на структурно-геометричні параметри ремоделювання серця та артеріальних судин і добовий профіль АТ у хворих літнього віку з ICAГ.

Аналогічні результати щодо високої антигіпертензивної ефективності застосування загальної низькочастотної магнітотерапії (ЗНМТ) отримано у роботах О. І. Золотухіної [8], В. І. Шумського та співавт. [16], L. J. Martin та співавт. [30]. Дослідження Л. М. Клячкіна та співавт. патогенетично обґрунтовує застосування "сухих" вуглекислих ванн (СВВ) у реабілітаційних програмах лікування хворих з АГ [10].

У роботі А. П. Ястребова та співавт. [18] доведено позитивний геронтопротективний вплив СВВ на центральну (ЦГ) та інтракардіальну гемодинаміку, вегетативний гомеостаз і циркадний ритм АТ у літніх

хворих з АГ, сполученою з ІХС. Однак, незважаючи на значну кількість фізіотерапевтичних досліджень [1, 3, 6, 8–10], порівняльної оцінки впливу СВВ та ЗНМТ на параметри ЦГ й морфо-функціонального стану ЛШ у хворих похилого віку з ІСАГ не проводилось.

Мета роботи — порівняльна оцінка впливу СВВ та ЗНМТ на стан ЦГ та морфо-функціональні параметри ЛШ серця у хворих літнього віку з ІСАГ.

Обстежувані та методи. В умовах клінічного санаторію обстежено 180 хворих (96 чоловіків і 84 жінки) віком від 60 до 75 років з АГ 1 і 2 ст. Залежно від застосованого ЛФФ хворих з ІСАГ розподіляли на додаткові групи, що порівняні за гендерно-віковими й клінічними критеріями: *A* ($n = 30$) — контроль (плацебо-імітація фізіопроцедур), *B* ($n = 50$) — застосування СВВ, *C* ($n = 50$) — застосування ЗНМТ, *D* ($n = 50$) — комбінація СВВ і ЗНМТ. Всі хворі на фоні модифікації способу життя одержували базисний індивідуалізований реабілітаційний комплекс на підставі сучасних стандартів медикаментозного [13, 28] і санаторно-курортного [14] лікування АГ. Динамічне комплексне клініко-інструментальне дослідження проводили до та після 21-денного курсу відновлювального лікування.

Параметри офісної тонометрії систолічного, діастолічного та пульсового АТ (відповідно, САТ, ДАТ і ПАТ) та ехокардіографії у *M*-, *B*- та *D*-режимах (апарат *Esaote "MyLab"*, Італія, датчик 3,5 MHz) визначали за рекомендаціями Європейської та Американської асоціацій кардіологів [21, 24, 26]. За загальноприйнятими формулами [21, 26] розраховували такі показники: кінцево-діастолічний і кінцево-систолічний розміри (КДР і КСР, відповідно) ЛШ, розмір лівого передсердя у діастолу (ДЛП), ЧСС, хвилинний об'єм кровообігу (ХОК) та загальний периферичний судинний опір (ЗПСО), кінцево-діастолічний і кінцево-систолічний об'єми (КДО і КСО, відповідно) ЛШ; ударний об'єм (УО) ЛШ, фракцію викиду (ФВ) ЛШ, ступінь скорочення передньо-заднього розміру ЛШ (ΔS); швидкість циркулярного скорочення волокон міокарда (Vcf), товщину задньої стінки ЛШ (ТЗС ЛШ) у діастолу, товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП) у діастолу, відносну товщину стінок (ВТС) та індекс маси міокарда ЛШ (ІММ ЛШ), трансмітральний діастолічний кровоток (ТМК) [29] з оцінкою часу ізозволомічного розслаблення (*IVRT*) ЛШ та децелераційного часу (*DT*), пікових швидкостей раннього (*E*) і пізнього (*A*) наповнення ЛШ, а також доплерографічний індекс — співвідношення *E/A*.

СВВ здійснювали у спеціальному пристрої за такими параметрами: концентрація вуглекислого газу — 12,8 об. %, швидкість подачі — 15 л/хв, температура газової суміші — 28 °C; 10 процедур по 15 хв, через добу. ЗНМТ проводили за методикою загальної дії (*DIMAP D2000*, Чехія; магнітотерапевтичний аплікатор — матрац): імпульсне магнітне поле низької (72 Гц) частоти з інтенсивністю 3 мТл; 10 процедур по 25 хв, через добу.

Для оцінки віддалених результатів дії СВВ та ЗНМТ на ЦГ та структурно-функціональний стан ЛШ 60 хворим було проведено 2 додаткових курси СВВ та ЗНМТ з інтервалом 3 міс.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням *t*-критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення. Динаміку значень показників ЦГ і структурно-функціонального стану ЛШ в групі хворих з ICAГ після курсового застосування СВВ та ЗНМТ представлено у таблиці. Як видно з неї, моноваріантне застосування СВВ у хворих з ICAГ групи *B* сприяло достовірному ($P < 0,05$) покращенню параметрів ЦГ: зниження ЧСС (на 10,9 %), ЗПСО (на 9,5 %), зростання УО (на 5,6 %) та ХОК (на 10,4 %).

Паралельно спостерігались достовірні ($P < 0,05$) морфометричні зміни порожнин серця: КСР та КСО ЛШ (відповідно, на 6,7 % та 7,9 %) з позитивною тенденцією щодо зменшення розміру ДЛП (на 3,2 %; $P > 0,05$). Не виявлено істотної динаміки щодо інтегративного кардіоморфометричного показника IMM ЛШ, що можна пояснити недостатнім терміном 21-денної спостереження при курсовому ВЛ.

Відзначено достовірне збільшення індексу *E/A* (на 7,7 %; $P < 0,05$), що свідчило на користь покращення ДФ ЛШ після застосування СВВ. Встановлено також тенденцію до позитивно спрямованої корекції значень показників скорочувальної функції ЛШ: Φ В, ΔS , Vcf , що не набули вірогідних змін.

У хворих групи *C* (моноваріантне використання ЗНМТ) встановлено односпрямовану з групою *B* (СВВ) позитивну тенденцію щодо динаміки значень показників ЦГ зі зниженням ЧСС (на 5,8 %; $P < 0,05$); зростанням УО (на 6,8 %); ХОК (на 8,7 %; $P < 0,05$). Спостерігались паралельні позитивні зміни стану структурно-функціонального стану ЛШ із вірогідним зменшенням розмірів ДЛП (на 9,4 %; $P < 0,05$) після дії ЗНМТ. Однак регрес КСР (на 2,5 %), КДР (на 2,3 %), КСО (на 2,1 %); КДО (на 1,4 %); ТМШП (на 1,5 %), ТЗС ЛШ (на 2,1 %) не набув статистично значущих змін.

Виявлено достовірне ($P < 0,05$) зростання Φ В ЛШ (на 6,8 %) та підвищення *E/A* (на 5,5 %) як аргументація покращення СФ та ДФ ЛШ під впливом ЗНМТ без вірогідних змін у групі контролю. Цільових рівнів АТ вдалося досягти лише у 16 (32,0 %), 20 (40,0 %) та 19 (38,0 %) хворих у групах *A*, *B*, *C*, відповідно, що свідчило про недостатню антигіпертензивну ефективність окремого використання СВВ та ЗНМТ у пацієнтів з ICAГ.

Найбільш істотні зміни досліджуваних параметрів ЦГ та структурно-функціонального стану ЛШ спостерігались у хворих з ICAГ у групі *D* (при комбінованому використанні СВВ та ЗНМТ). Так, досягнуто вірогідного ($P < 0,05$) зниження ЧСС (на 14,3 %; $P < 0,001$), ЗПСО (на 16,8 %; $P < 0,001$) на фоні зростання УО та ХОК (відповідно, на 6,4 % і 9,2 %; $P < 0,05$).

Спостерігалось системне поліпшення значень кардіоморфометричних показників щодо вихідного рівня з вірогідним ($P < 0,05$) зменшенням

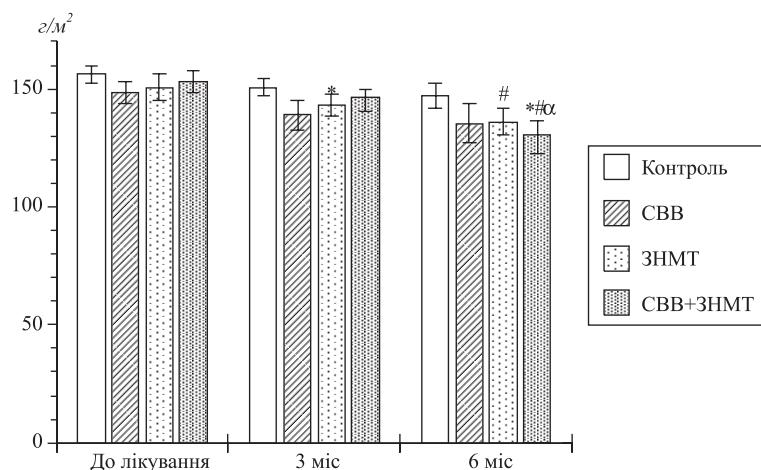
Центральна гемодинаміка і структурно-функціональний стан лівого шлуночка (ЛШ) у хворих з ізольованою системою артеріального пірпетензію після відновлювального лікування СВВ та ЗНМТ, $M \pm n$

Показник	Контроль ($n = 30$)		СВВ ($n = 50$)		ЗНМТ ($n = 50$)		СВВ + ЗНМТ ($n = 50$)	
	до лікування	зсув після лікування	до лікування	зсув після лікування	до лікування	зсув після лікування	до лікування	зсув після лікування
ЧСС, $\text{x}8^{-1}$	76,1 ± 2,9	-0,8 ± 0,2	74,8 ± 3,6	-9,9 ± 2,9**	75,6 ± 3,9	-6,4 ± 1,6**	76,1 ± 3,5	-10,8 ± 2,3#
УО, ml	66,7 ± 2,5	1,6 ± 0,6	69,5 ± 4,1	3,9 ± 0,9**	66,3 ± 2,9	4,2 ± 0,9**	71,4 ± 3,3	4,6 ± 1,1**
ХОК, $l/\lambda\theta$	4,7 ± 0,1	0,06 ± 0,01	4,7 ± 0,1	0,49 ± 0,05**	4,9 ± 0,1	0,43 ± 0,01**	4,8 ± 0,1	0,44 ± 0,04**
ЗПСО, $\kappa Pa \cdot cm^5$	2243 ± 311	-34 ± 6	2196 ± 328	-228 ± 16**	2119 ± 174	-89 ± 17**#	2289 ± 219	-386 ± 28**#qβ
ДПП, MM	37,2 ± 0,6	-0,4 ± 0,01	37,2 ± 0,8	-1,2 ± 0,6	38,2 ± 0,4	-1,6 ± 0,6	36,9 ± 0,7	-3,6 ± 0,7**#a
КСР ЛШ, MM	38,4 ± 0,9	-0,6 ± 0,2	37,1 ± 0,4	-0,8 ± 0,2	37,2 ± 0,6	-1,1 ± 0,7	38,2 ± 0,5	-3,4 ± 0,8**#qβ
КДР ЛШ, MM	51,6 ± 0,5	-1,7 ± 0,6	52,0 ± 0,7	-3,5 ± 0,4**	49,8 ± 0,3	-1,2 ± 0,5*	52,0 ± 0,5	-5,7 ± 0,9**#qβ
КСО ЛШ, Ma	41,5 ± 2,8	-0,9 ± 0,1	39,8 ± 1,8	-1,2 ± 0,8	43,1 ± 3,2	-0,9 ± 0,2	40,3 ± 4,5	-3,7 ± 1,1**#qβ
КДО ЛШ, Ma	131,7 ± 2,3	-2,2 ± 0,8	126,6 ± 2,1	-10,0 ± 1,1**	126,7 ± 2,5	-1,8 ± 0,9*	129,3 ± 1,8	-9,1 ± 1,2**#β
ФВ, %	57,8 ± 1,0	0,9 ± 0,04	57,5 ± 1,0	0,5 ± 0,1*	59,2 ± 0,8	4,0 ± 0,8**#a	58,8 ± 0,7	5,4 ± 0,9**a
ΔS , %	31,5 ± 0,3	0,5 ± 0,1	31,3 ± 0,5	1,3 ± 0,6	30,8 ± 0,7	0,4 ± 0,1	31,4 ± 0,4	2,8 ± 0,7**#β
$Vcf, l/c$	1,18 ± 0,02	0,02 ± 0,01	1,12 ± 0,03	0,02 ± 0,01	1,15 ± 0,02	0,03 ± 0,01	1,18 ± 0,05	0,09 ± 0,01**#qβ
ТМШП, MM	12,0 ± 0,1	-0,16 ± 0,08	12,4 ± 0,2	-0,2 ± 0,1	13,0 ± 0,2	-0,2 ± 0,1	12,3 ± 0,2	-0,8 ± 0,2**#qβ
ТЗС ЛШ, MM	12,9 ± 0,2	-0,19 ± 0,03	13,0 ± 0,3	-0,2 ± 0,03	12,7 ± 0,3	-0,3 ± 0,1	12,7 ± 0,3	-0,3 ± 0,1
ІММ ЛШ, z/MI	156,1 ± 3,6	-2,2 ± 0,6	148,1 ± 4,9	-2,2 ± 0,9	150,5 ± 3,7	-3,3 ± 0,9	153,0 ± 4,8	-2,7 ± 0,9
ВТС	0,56 ± 0,01	-0,01 ± 0,002	0,48 ± 0,03	-0,01 ± 0,002	0,50 ± 0,03	-0,01 ± 0,003	0,52 ± 0,03	-0,01 ± 0,002
IVRT, ms	113,5 ± 1,5	-1,7 ± 0,9	116,5 ± 4,1	-3,4 ± 1,0	114,8 ± 4,3	-2,1 ± 0,8	117,5 ± 3,8	-6,5 ± 1,1**#qβ
E/A	0,82 ± 0,02	0,03 ± 0,01	0,85 ± 0,01	0,05 ± 0,01**	0,90 ± 0,03	0,05 ± 0,02*	0,94 ± 0,03	0,16 ± 0,02**#qβ
DT, ms	221,3 ± 6,5	-2,7 ± 0,6	217,2 ± 6,2	-2,4 ± 1,1	216,2 ± 3,8	-4,2 ± 1,1	218,3 ± 6,2	-32,9 ± 4,8**#qβ

Примітки: * — $P < 0,05$ порівнянно з вихідним рівнем, # — $P < 0,05$ порівнянно з контролем, ^a — $P < 0,05$ порівнянно з ССВ, ^β — $P < 0,05$ порівнянно із ЗНМТ.

ДЛП (на 8,9 %), КСР (на 8,7 %), КДР (на 10,9 %), КСО (на 8,9 %) та КДО (на 7,1 %). Відбувалось вірогідне зменшення величини ТМШП (на 7,3 %) на фоні позитивної тенденції до зменшення ТЗС ЛШ, ВТС та ІММ ЛШ (відповідно, на 2,6 %, 3,1 % та 1,5 %), не добігаючи достовірного рівня значущості протягом 21-денного курсу ВЛ. Паралельно спостерігалось збільшення ФВ (на 16,6 %; $P < 0,01$), індексу E/A (на 21,9 %; $P < 0,01$), зменшення DT (на 14,1 %; $P < 0,05$) і $IVRT$ (на 6,5 %; $P < 0,05$) без вірогідних змін у групі контролю, що демонструвало покращення СФ та ДФ ЛШ після комбінованого застосування СВВ та ЗНМТ. У 42 (84,0 %) хворих з ICAГ групи D досягнуто цільового рівня АТ як показника високої антигіпертензивної ефективності комбінованої методики СВВ та ЗНМТ.

Нами проведено повторне визначення ІММ ЛШ як інтегративного показника ГЛШ та ефективності реабілітації у 60 хворих з ICAГ через 3 та 6 міс після санаторного етапу лікування (рисунок). Показано вірогідний порівняно з моноваріантним використанням регрес ІММ ЛШ при комбінації СВВ та ЗНМТ у хворих літнього віку з ICAГ за результатами 3- та 6-місячного спостереження. Отримані дані підтверджують дані дослідження М. І. Шунікової та співавт. [17] щодо ефективності тривалого антигіпертензивного лікування в контексті зворотнього ремоделювання ЛШ у хворих літнього віку з АГ.



Зміни ІММ ЛШ при лікуванні СВВ та ЗНМТ у хворих літнього віку з ICAГ:

* — $P < 0,05$ порівняно з контролем даного терміну, # — $P < 0,05$ порівняно з відповідними групами до лікування, ^a — $P < 0,05$ порівняно з відповідними групами після 3 міс.

Таким чином, проведене дослідження демонструє доцільність, антигіпертензивну та кардіопротективну ефективність інтенсифікації реабілітаційних заходів у літніх хворих з ICAГ із комбінуванням та додатковим призначенням ЛФФ з метою покращення реабілітаційного прогнозу та зниження кардіоваскулярного ризику [3].

Висновки

- У хворих літнього віку з ICAГ курсове моноваріантне застосування СВВ чинить вірогідний коригуючий вплив на параметри ЦГ: ЧСС, ударний об'єм, хвилинний об'єм крові, загальний периферичний судинний опір та окремі показники морфо-функціонального стану ЛШ зі зниженням кінцево-діастолічного розміру, кінцево-діастолічного об'єму та покращенням діастолічної функції ЛШ.
- Моноваріантне використання ЗНМТ у хворих з ICAГ виявляє достовірний позитивний (співставленний із СВВ) вплив на показники ЦГ із тенденцією до паралельного поліпшення кардіоморфометричних параметрів, систолічної та діастолічної функції ЛШ та істотним зростанням ФВ та відношення E/A .
- Комбіноване використання СВВ і ЗНМТ у хворих з ICAГ сприяє вірогідному покращенню параметрів ЦГ та морфо-функціонального стану ЛШ; має більш високу порівняно з моноваріантним застосуванням антигіпертензивну та кардіопротективну ефективність із досягненням у 2/3 осіб цільового рівня АТ.
- Додаткове застосування комбінованої методики СВВ та ЗНМТ у хворих з ICAГ через 3 та 6 міс сприяє зворотньому ремоделюванню ЛШ, регресу ГЛШ із вірогідним зниженням ІММ ЛШ.

Список використаної літератури

- Абрамович С. Г.*. Основы физиотерапии в гериатрии: Учеб. пособие. — Иркутск, 2008. — 190 с.
- Андреева О. В., Болотнова Т. В.* Состояние внутрисердечной гемодинамики у больных в пожилом возрасте // Клин. геронтология. — 2005. — № 9. — С. 3–7.
- Бабов К. Д., Поберська В. О., Гоженко О. А. та ін.* Сучасні технології відновлювального лікування хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію // Артериальная гипертензия. — 2011. — № 1. — С. 57–72.
- Бакулина И. А., Муталова Э. Г., Хусаинова Л. Н. и др.* Артериальная гипертония в ремоделировании левого желудочка у больных пожилого возраста // Рос. кардиол. журн. — 2009. — № 3. — С. 40–45.
- Дзизинский А. А. Протасов К. В.* Изолированная систолическая артериальная гипертония: патогенез, диагностика, лечение. — Иркутск: РИО ГИУВ, 2008. — 149 с.
- Егорова Г. И.* Особенности санаторно-курортного лечения больных пожилого и старческого возраста // Физиотерапевт. — 2008. — № 6. — С. 33–34.
- Ена Л. М., Артеменко В. О., Чаяло П. П. и др.* Артериальная жесткость и сосудистое старение // Практична ангіологія. — 2009. — № 7. — С. 34–38.
- Золотухина Е. И., Улащик Е. И.* Применение общей магнитотерапии в комплексном лечении больных артериальной гипертензией // Физиотерапевт. — 2009. — № 1. — С. 48–54.
- Ключко В. В.* Ефективність застосування озоно- та магнітотерапії у відновлювальному лікуванні осіб похилого віку, хворих на гіпертонічну хворобу з ізольованою систолічною артеріальною гіпертензією: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Одеса, 2010. — 21 с.
- Клячкин Л. М., Кремнев Ю. А., Щегольков А. М.* Суховоздушные газовые ванны как метод патогенетической терапии гипертонической болезни на

- санаторном этапе // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. — 1996. — № 6. — С. 3–5.
11. Коркушко О. В., Лішневська В. Ю., Чижова В. П. та ін. Вплив гіпотензивної терапії амлодіпіном на функцію ендотелію, зміни мікроциркуляторної ланки судинного русла та кисневе постачання тканин у хворих на гіпертонічну хворобу II ступеня віком понад 60 років // Серце і судини. — 2004. — № 3. — С. 80–88.
 12. Мусеев С. В., Кобалава Ж. Д. Артериальная гипертония у лиц старших возрастных групп. — М.: ООО "Мед. Инф. Агентство", 2002. — 446 с.
 13. Наказ МОЗ України № 384 від 24.05.2012 "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії" [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://moz.gov.ua>.
 14. Стандарти (клінічні протоколи) санаторно-курортного лікування. — К.: KIM, 2008. — 416 с.
 15. Третьяков С. В., Шпагина Л. А. Структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у лиц пожилого и старческого возраста // Клин. геронтология. — 2006. — № 10. — С. 23–28.
 16. Шумский В. И., Гилинская Н. Ю., Петрицкая Е. Н. и др. Общая магнитотерапия в лечении гипертонической болезни // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. — 2007. — № 2. — С. 51–53.
 17. Шуникова М. И., Хохлов А. Л., Соснин А. Ю. Обратимость ремоделирования сердца и сосудов у пожилых пациентов на фоне гипотензивной терапии // Клин. геронтология. — 2008. — № 3. — С. 17–21.
 18. Ястребов А. П., Мещанинов В. Н., Сырнев В. А. и др. Использование "сухих" углекислых ванн с целью замедления темпов старения у пациентов разных возрастных групп // Клин. геронтология. — 1998. — № 3. — С. 62.
 19. Andrawes W. F., Bussy C., Belmin J. Prevention of cardiovascular events in elderly people // Drugs Aging. — 2005. — 22, № 10. — P. 859–876.
 20. Dawber T. R. The Framingham Study. The epidemiology of atherosclerotic disease. — Cambridge: M. A. Harvard University Press, 1980. — 257 p.
 21. Devereux R. B., Lutas E. M., Casale P. N. et al. Standartisation of M-mode echocardiographic LV anatomic measurements // J. Am. Coll. Cardiol. — 1984. — 4. — P. 1222–1226.
 22. Franklin S. S. Hypertension in older people: Part 1 // J. Clin. Hypertens. — 2006. — 8, № 6. — P. 444–449.
 23. Ganau A., Devereux R. B., Roman M. J. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension // J. Am. Coll. Cardiol. — 1992. — 19. — P. 1550–1558.
 24. Lang R. M., Bierig M., Devereux R. B. et al. Recommendations for chamber quantification // Eur. J. Echocardiogr. — 2006. — 7. — P. 79–108.
 25. Lionakis N., Mendrinos D., Sanidas E. et al. Hypertension in the elderly // World J. Cardiol. — 2012. — 4, № 5. — P. 135–147.
 26. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertension. — 2013. — 31, № 7. — P. 1281–1357.
 27. Marengoni A., Angleman S., Melis R. et al. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature // Ageing Res. Rev. — 2011. — 10, № 4. — P. 430–439.
 28. Martin L. J., Koren S. A., Persinger M. A. Thermal analgesic effects from weak, complex magneticfields: critical parameters // Electromagnetic Biol. Med. — 2005. — 24, № 2. — P. 65–85.

29. Nagueh S. F., Appleton C. P., Gillebert T. C. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography// Eur. J. Echocardiogr. — 2009. — **10**. — P. 165–193.
30. Ogihara T., Saruta T., Rakugi H. et al. Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension Study// Hypertension. — 2010. — **56**. — P. 96–202.
31. Stokes G. S. Management of hypertension in the elderly patient // Clin. Intervent. Aging. — 2009. — **9**. — P. 379–390.
32. Sutton-Tyrrell K., Wildman R., Newman A. et al. Extent of cardiovascular risk reduction associated with treatment of isolated systolic hypertension // Arch. Intern. Med. — 2003. — **163**, № 22. — P. 2728–2731.
33. Yazdanyar A., Newman A. B. The burden of cardiovascular disease in the elderly: morbidity, mortality, and costs // Clin. Geriatr. Med. — 2009. — **25**, № 4. — P. 563–585.

Надійшла 15.02.2014

**ВЛИЯНИЕ "СУХИХ" УГЛЕКИСЛЫХ ВАНН И ОБЩЕЙ
НИЗКОЧАСТОТНОЙ МАГНИТОТЕРАПИИ
НА СОСТОЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМКИ И
МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ ЛЕВОГО
ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА
С ИЗОЛИРОВАННОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗЕЙ**

Е. Е. Альпова

Запорожская медицинская академия последипломного
образования МЗ Украины, 69035 Запорожье

Проведена сравнительная оценка влияния "сухих" углекислых ванн (СУВ) и общей низкочастотной магнитотерапии (ОНМТ) на центральную гемодинамику (ЦГ) и морфо-функциональное состояние левого желудочка (ЛЖ) у 180 больных пожилого возраста с изолированной систолической артериальной гипертензией (ИСАГ). Моновариантное использование как СУВ, так и ОНМТ достоверно положительно влияет на состояние ЦГ с коррекцией показателей ЧСС, ударного объема сердца и общего периферического сосудистого сопротивления. При использовании СУВ отмечено достоверное кардиопротективное влияние с улучшением кардиоморфометрических параметров: конечно-диастолического размера, конечно-диастолического объема и диастолической функции ЛЖ. При использовании ОНМТ достоверно улучшаются систолическая и диастолическая функции ЛЖ с существенным увеличением ФВ и отношения E/A . Показано, что комбинированное использование СУВ и ОНМТ у больных с ИСАГ положительно влияет на параметры как ЦГ, так и морфо-функционального состояния ЛЖ; оно имеет более эффективное по сравнению с моновариантным применением антигипертензивное и кардиопротективное влияние с достоверным уменьшением индекса массы миокарда ЛЖ и достижением у 2/3 лиц целевого уровня АД.

**INFLUENCE OF "DRY" CARBONIC BATHS AND GENERAL
LOW-FREQUENCY MAGNETOTHERAPY ON CENTRAL
HEMODYNAMICS AND MORPHO-FUNCTIONAL
PARAMETERS OF LEFT VENTRICLE IN THE GERIATRIC
PATIENTS WITH ISOLATED SYSTOLIC ARTERIAL
HYPERTENSION**

O. E. Alypova

Zaporizhia Medical Academy of Post-Graduate Education
Ministry of Health Ukraine, 69035 Zaporizhia

The results of comparative assessment of the effects of "dry" carbonic baths (DCB) and general low-frequency magnetotherapy (GLMT) on central hemodynamics (CH) and morpho-functional status of left ventricle (LV) in 180 elderly patients with isolated systolic arterial hypertension (ISAH) showed the monovariant application of DCB or GLMT to have a significant positive on the state of CH with correction of heart rate, cardiac output; total peripheral resistance. The use of DCB resulted in a significant cardioprotecting effect with the improvement of cardiac morphometric parameters (LV end-diastolic diameter, LV end-diastolic volume and LV diastolic function). The use of GLMT was found to significantly improve systolic and diastolic functions of LV with substantial increase of ejection fraction and E/A ratio. A combined use of DCB and GLMT in patients with ISAH had a positive effect on the parameters of both CH and LV morpho-functional status. It had a more effective (compared to monovariant use) antihypertensive and cardioprotecting effects with significant decrease of LV mass index and reaching a target blood pressure level in 2/3 of patients.

Відомості про авторів

О. Є. Алипова — доцент кафедри терапії, фізіотерапії, курортології і профпатології, к.м.н.
(elena_alyp@mail.ru)

Э. О. Асанов, И. А. Дыба

Государственное учреждение "Институт геронтологии им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины", 04114 Киев

ВЛИЯНИЕ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ТРЕНИРОВОК С ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ В КОНЦЕ ВЫДОХА НА СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОДИНАМИКИ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ С ФИЗИОЛОГИЧЕСКИМ И УСКОРЕННЫМ СТАРЕНИЕМ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Изучена эффективность влияния дыхательных тренировок с созданием положительного давления в конце выдоха (*Positive End Expiratory Pressure — PEEP*) на состояние системы гемодинамики и микроциркуляции у пожилых людей с физиологическим (32 чел.) и ускоренным (45 чел.) старением дыхательной системы. Показано, что курсовое применение дыхательных тренировок с *PEEP* способствует повышению сердечного выброса, улучшению микроциркуляции и снижению симпатической напряженности автономной нервной системы у пожилых людей с физиологическим и ускоренным старением дыхательной системы, что позволяет рекомендовать применение дыхательных тренировок с *PEEP* у людей этого возраста.

Ключевые слова: ускоренное старение дыхательной системы, дыхательные тренировки с положительным давлением в конце выдоха.

Как известно, процесс старения может протекать по двум вариантам — физиологическому и ускоренному [8]. Если при физиологическом старении изменения органов и систем соответствуют календарному возрасту, то при ускоренном старении опережают их. Выделяют ускорен-

ное старение отдельных систем [2, 3, 8]. Характерной особенностью ускоренного старения является гипоксия.

Важную роль в развитие гипоксии и гипоксических сдвигов при старении (особенно при ускоренном) играет состояние системы гемодинамики и микроциркуляции [4, 5]. Возрастными изменениями сердечно-сосудистой системы определяется характер и темп старения организма в целом. Это связано с тем, что они обусловливают нарушения функций различных органов и систем [4]. Снижение эффективности функционирования сердечно-сосудистой системы в старости может способствовать развитию циркуляторной гипоксии [5].

В то же время, микроциркуляторному сосудистому звену как части сосудистой системы принадлежит определяющая роль в обеспечении адекватного кислородного снабжения тканей организма [4].

При старении (особенно при ускоренном) развиваются нарушения микроциркуляции, которые вызывают снижение кровотока, сопровождаются нарушением клеточного метаболизма, ведут к развитию тканевой гипоксии [4, 5]. Наряду с этим при старении повышается чувствительность сердца и сосудов к гуморальным факторам, что, в свою очередь, способствует микроциркуляторным нарушениям [4, 5]. С возрастом уменьшается количество и уплотняются стенки капилляров, изменяется интима сосудов, что приводит к снижению адаптивных возможностей сосудов микроциркуляции у пожилых людей [5]. Микроциркуляторные нарушения способствуют также развитию различных патологических состояний, гипоксических нарушений в тканях, снижают устойчивость к гипоксии [5]. Реакция микроциркуляции и функции эндотелия являются одним из механизмов адаптации к гипоксии [4, 5]. Проведенные нами ранее исследования показали, что при старении функция эндотелия и микроциркуляция при гипоксическом воздействии угнетаются в большей степени, чем у молодых [4].

Учитывая снижение функциональных возможностей печени, почек, повышенный риск развития аллергических реакций в пожилом возрасте, предпочтительным является использование немедикаментозных методов коррекции сердечно-сосудистой системы и микроциркуляторных нарушений. В этой связи представляют интерес дыхательные тренировки с созданием положительного давления в конце выдоха — *PEEP* (*Positive End Expiratory Pressure*) [11–14, 16–20]. Основным механизмом дыхания с положительным давлением в конце выдоха является предотвращение раннего экспираторного закрытия дыхательных путей [1, 10, 11, 18]. Это приводит к расправлению альвеол, способствует вовлечению в газообмен нефункционирующих альвеол, что, в свою очередь, снижает альвеолярное мертвое пространство, улучшает вентиляционно-перфузионные соотношения, повышает легочный газообмен [1, 10–12, 16]. При этом улучшается кислородное обеспечение организма, в связи с чем дыхательные тренировки с *PEEP* достаточно широко используются в клинической медицине с лечебной и профилактической целью [10, 11, 17–19].

Цель работы — оценить влияние дыхательных тренировок с *PEEP* на состояние системы гемодинамики и микроциркуляции у пожилых людей с физиологическим и ускоренным старением дыхательной системы.

Обследуемые и методы. Обследовано 77 практически здоровых людей пожилого возраста (60–74 лет), которые были подразделены на две группы: с физиологическим (32 чел.) и с ускоренным (45 чел.) старением дыхательной системы. Функциональный возраст системы дыхания рассчитывали по спирографическим показателям с помощью формулы на спирографе "*Spirobank*" ("Mir", Италия) [2, 3, 9]. При этом ускоренно стареющими людьми пожилого возраста считали лиц, у которых функциональный возраст системы дыхания превышал паспортный более чем на 10 лет [2, 3, 9].

В исследование не включались лица с патологией сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной и других систем организма. Участие в исследовании было добровольным, все пациенты получили подробную информацию об исследовании и подписали информированное согласие.

Частоту сердечных сокращений (ЧСС) и sistолическое артериальное давление (САД) регистрировали с помощью монитора "ЮМ-300" ("ЮТАС", Украина). Ударный объем (УО), минутный объем кровообращения (МОК), общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) определяли методом тетраполярной реографии на аппарате "Медиана-1".

Состояние кожной микроциркуляции оценивали по объемной скорости кожного кровотока (ОСКК) с помощью лазерного флюметра (*BLF 21D*, "Transonic S. Inc.", США) на внутренней поверхности предплечья. Функциональное состояние эндотелия определяли на уровне микроциркуляторного сосудистого русла с использованием пробы с реактивной гиперемией по методике О. В. Коркуншко и соавт. [6]. Реактивную гиперемию создавали путем пережатия сосудов плеча на 3 мин с помощью тонометра при давлении в манжете превышающем на 50 мм рт. ст. САД у обследуемого. Определяли также уровень максимальной объемной скорости кровотока и время восстановления кровотока к исходному уровню. Эта проба характеризует способность эндотелия к синтезу эндотелиальных факторов релаксации, отражает функциональное состояние эндотелия [6].

Как известно, состояние микроциркуляторного сосудистого звена зависит от активности автономной нервной системы (АНС). Поэтому изучали регуляцию АНС методом анализа вариабельности ритма сердца (ВРС) с помощью монитора фирмы "ЮТАС" в соответствии с международными стандартами [14]. Для анализа волновой структуры сердечного ритма использовали метод расчета спектра мощности, базирующийся на быстром преобразовании Фурье. Мощность компонентов сердечного ритма рассчитывали в двух диапазонах частот: 0,15–0,4 Гц (высокочастотные колебания, *HF*) и 0,04–0,15 Гц (низкочастотные колебания, *LF*), а также симпатовагальный индекс (*LF/HF*).

Все исследования проводили до и после курса дыхательных тренировок с *PEEP*. Курс тренировок состоял из 10 сеансов, каждый из кото-

рых включал в себя 15-минутное дыхание с *PEEP* 5 см вод. ст. для пожилых людей с ускоренным старением дыхательной системы и 10 см вод. ст. для пожилых людей с физиологическим старением дыхательной системы. Дыхательные тренировки с *PEEP* проводили с помощью дыхательного тренажера "*Threshold PEP*" (Германия).

Важным фактором, определяющим действие дыхательных тренировок с *PEEP* является уровень сопротивления выдоху. Недостаточное сопротивление выдоху не приведет к желаемому эффекту, а чрезмерное сопротивление может вызвать ряд нежелательных явлений: снижение сердечного выброса, ухудшение мозгового кровоснабжения, баротравму [1]. Особое значение это приобретает в пожилом возрасте.

Проведенные нами ранее исследования показали, что наиболее эффективным и безопасным уровнем сопротивления выдоху при проведении дыхательных тренировок с *PEEP* является 10 см вод. ст. для пожилых людей с физиологическим и 5 см вод. ст. с ускоренным старением дыхательной системы. Именно эти уровни сопротивления выдоху применяли в данном исследовании [2].

При дыхательных тренировках с *PEEP* для обеспечения безопасности проводили мониторирование АД, ЧСС, ЭКГ и сатурации крови кислородом с помощью монитора "ЮМ-300".

Различия средних величин показателей в изученных группах оценивали по *t*-критерию Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Состояние дыхательной системы играет важную роль в эффективности функционирования сердечно-сосудистой системы. Развитие артериальной гипоксемии при ускоренном старении дыхательной системы может ухудшать деятельность сердечно-сосудистой системы. Однако, как показал анализ проведенных исследований, в исходном состоянии значения показателей функционирования сердечно-сосудистой системы и микроциркуляции у пожилых людей с различным типом старения дыхательной системы не различались (табл. 1–2). Отсутствие различий в эффективности функционирования сердечно-сосудистой системы в исходном состоянии у пожилых людей с различным типом старения дыхательной системы можно объяснить тем, что функциональная несостоятельность дыхательной системы, которая может привести в развитию выраженной артериальной гипоксемии, ухудшению кислородного обеспечения и угнетению функционирования различных систем организма, проявляется только при стрессовых нагрузках — физической, гипоксической, психоэмоциональной и т. д. Исследования, проведенные ранее в институте геронтологии им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины, показали, что при гипоксической нагрузке у пожилых людей с ускоренным старением дыхательной системы эффективность функционирования сердечно-сосудистой системы снижается по сравнению с пожилыми людьми с физиологическим старением дыхательной системы [7].

Проведенные исследования показали, что дыхательные тренировки с *PEEP* оказывали благоприятное действие на функцию сердечно-сосу-

дистой системы у пожилых людей как с физиологическим, так и с ускоренным старением (см. табл. 1). При этом у них было выявлено статистически значимое увеличение МОК — интегрального показателя центральной гемодинамики, отражающего деятельность сердечно-сосудистой системы. Наряду с повышением сердечного выброса, под влиянием дыхательных тренировок с *PEEP* у пожилых людей с физиологическим и ускоренным старением улучшалось периферическое сосудистое кровообращение. Об этом свидетельствовало достоверное снижение ОПСС (см. табл. 1).

Таблица 1

Влияние дыхательных тренировок с *PEEP* на состояние центральной и периферической гемодинамики у пожилых людей с разным типом старения дыхательной системы, $M \pm m$

Показатель	До тренировок	Сдвиг после тренировок
Физиологическое старение		
УО, мл	71 ± 3	8 ± 3*
МОК, л/мин	5,94 ± 0,23	0,30 ± 0,14*
САД, мм рт. ст.	136,8 ± 3,9	-7,7 ± 2,6*
ЧСС, мин ⁻¹	83,6 ± 6,4	-4,9 ± 3,7
ОПСС, кПа·с/л	204,3 ± 7,8	-14,5 ± 4,3*
Ускоренное старение		
УО, мл	70 ± 5	9 ± 3
МОК, л/мин	5,81 ± 0,31	0,39 ± 0,17*
САД, мм рт. ст.	133,7 ± 5,1	-8,6 ± 4,1*
ЧСС, мин ⁻¹	82,7 ± 6,4	5,3 ± 4,5
ОПСС, кПа·с/л	211,8 ± 10,9	-17,5 ± 6,1*

Примечание (тут и в табл. 2–3): * — достоверность сдвига под влиянием тренировок $P < 0,05$.

Важным фактором, определяющим устойчивость организма к гипоксии, является также состояние микроциркуляторного сосудистого русла, определяющее адекватность кровоснабжения органов и тканей организма. Важную роль при этом играет функциональное состояние эндотелия [4].

Анализ полученных данных показал, что вследствие адаптогенного эффекта дыхательных тренировок у обследованных улучшилось общее состояние перфузии тканей на уровне микрососудов. Так, после курса дыхательных тренировок с *PEEP* у пожилых людей как с физиологическим, так и с ускоренным старением отмечалось статистически значимое повышение ОСКК (см. табл. 2).

Причиной этого, с одной стороны, является увеличение диаметра микрососудов, возрастание количества функционирующих капилляров, улучшение реологических свойств крови. С другой стороны, улучшение микроциркуляции может быть связано с изменением активности симпатического отдела АНС. Так, под влиянием дыхательных тренировок у обследованных снижалась активность симпатического звена АНС, о чем свидетельствует снижение симпатовагального индекса (табл. 3).

Таблица 2

Влияние дыхательных тренировок с *PEEP* на состояние микроциркуляции и функции эндотелия у пожилых людей с разным типом старения дыхательной системы, $M \pm m$

Показатель	До тренировок	Сдвиг после тренировок
Физиологическое старение		
ОСКК предплечья, $ml/(мин \cdot 100 г)$	$1,53 \pm 0,08$	$0,19 \pm 0,08^*$
Постокклюзионная гиперемия, $ml/(мин \cdot 100 г)$	$6,58 \pm 0,37$	$1,43 \pm 0,33^*$
Время развития пика реакции, s	$20,1 \pm 2,4$	$-5,7 \pm 2,1^*$
Время восстановления, s	$112,3 \pm 11,4$	$14,2 \pm 6,1^*$
Ускоренное старение		
ОСКК предплечья, $ml/(мин \cdot 100 г)$	$1,48 \pm 0,10$	$0,20 \pm 0,08^*$
Постокклюзионная гиперемия, $ml/(мин \cdot 100 г)$	$5,71 \pm 0,43$	$1,41 \pm 0,39^*$
Время развития пика реакции, s	$22,5 \pm 3,2$	$-4,6 \pm 2,1^*$
Время восстановления, s	$113,1 \pm 11,9$	$13,5 \pm 5,7^*$

Таблица 3

Влияние дыхательных тренировок с *PEEP* на активность автономной нервной системы у пожилых людей с разным типом старения дыхательной системы, $M \pm m$

Показатель	До тренировок	Сдвиг после тренировок
Физиологическое старение		
LF, mc^2	$167,8 \pm 23,4$	$-14,4 \pm 7,8$
HF, mc^2	$121,4 \pm 41,3$	$10,2 \pm 4,3^*$
LF/HF	$1,38 \pm 0,25$	$-0,21 \pm 0,09^*$
Ускоренное старение		
LF, mc^2	$169,5 \pm 27,4$	$-14,1 \pm 9,1$
HF, mc^2	$122,1 \pm 62,1$	$-20,3 \pm 10,2^*$
LF/HF	$1,39 \pm 0,14$	$0,12 \pm 0,05^*$

Улучшение состояния микроциркуляторного звена кровообращения обусловлено также повышением синтеза эндотелиальных вазодилататоров, улучшением функции эндотелия. Действительно, применение дыхательных тренировок с *PEEP* улучшало функцию эндотелия у пожилых людей обеих групп. Показано, что у всех обследованных повышался ОСКК на пике реактивной гиперемии, увеличивался восстановительный период после реактивной гиперемии (см. табл. 3). Это является свидетельством улучшением функции эндотелия и вазорелаксации, обусловленной повышением синтеза оксида азота.

Необходимо отметить, что эффективность влияния дыхательных тренировок на системную гемодинамику, микроциркуляцию и АНС у пожилых людей с различным типом старения не различалась.

Выводы

1. Применение дыхательных тренировок с *PEEP* приводит к улучшению состояния гемодинамики и микроциркуляции у пожилых людей с физиологическим и ускоренным старением дыхательной системы.
2. Дыхательные тренировки с *PEEP* оказывают нормализующее влияние на вегетативный баланс и приводят к снижению напряженности симпатического отдела АНС.
3. Применение дыхательных тренировок с *PEEP* может быть рекомендовано для использования комплексной реабилитации пожилых людей с физиологическим и ускоренным старением дыхательной системы.

Список использованной литературы

1. Зильбер А. П. Этюды респираторной медицины. — М.: МЕДпрессинформ, 2007. — 292 с.
2. Коркунко О. В., Асанов Э. О., Дыба И. А. Влияние положительного давления на выдохе на церебральную гемодинамику у пожилых людей с ускоренным старением // Кровообращение и гемостаз. — 2010. — № 3. — С. 10–14.
3. Коркунко О. В., Асанов Э. О., Писарук А. В., Чеботарев Н. Д. Изменения вентиляции при гипоксии у пожилых людей с физиологическим и ускоренным старением дыхательной системы // Укр. пульмонол. журн. — 2009. — № 3. — С. 33–35.
4. Коркунко О. В., Асанов Э. О., Писарук А. В. и др. Возрастные особенности функции эндотелия и микроциркуляции при гипоксическом стрессе // Кровообращение и гемостаз. — 2007. — № 2. — С. 15–19.
5. Коркунко О. В., Иванов Л. А. Гипоксия и старение. — Киев: Наук. думка, 1980. — 276 с.
6. Коркунко О. В., Лішневська В. Ю., Дужак Г. В. Спосіб визначення функціонального стану ендотелію мікросудин в осіб похилого віку // Патент України № 46415А. — 11.07.2001. — Бюл. № 5.
7. Коркунко О. В., Писарук А. В., Чеботарев Н. Д., Асанов Е. О. Особенности реакции сердечно-сосудистой системы на гипоксию у пожилых людей с физиологическим и ускоренным старением // Кровообращение и гемостаз. — 2009. — № 1–2. — С. 94–100.
8. Коркунко О. В., Шатило В. Б., Ярошенко Ю. Т. Передчасне старіння: фактори ризику, діагностика, засоби попередження, метаболічна терапія. Бібліотечка практикуючого лікаря. — К.: Тов. ДСГ Лтд, 2003. — 52 с.
9. Писарук А. В., Асанов Е. О. Спосіб визначення функціонального віку дихальної системи організму людини // Патент України № 54304. — 10.11.2010. — Бюл. № 21.
10. Путиленко Ж. Е. Эффективность применения положительного давления в конце выдоха в коррекции легочной вентиляции у больных бронхиальной астмой и хроническим обструктивным бронхитом // Укр. пульмонол. журн. — 1999. — № 2. — С. 42–44.
11. Fujiwara M., Abe K., Mashimo T. The effect of positive end-expiratory pressure and continuous positive airway pressure on the oxygenation and shunt fraction during one-lung ventilation with propofol anesthesia // J. Clin. Anesth. — 2001. — 13. — P. 473–477.
12. Gainnier M., Michelet P., Thirion X. et al. Prone position and positive end expiratory pressure in acute respiratory distress syndrome // Crit. Care Med. — 2003. — 31. — P. 2719–2126.

13. Gattinoni L., Pelosi P., Crotti S. et al. Effects of positive end-expiratory pressure on regional distribution of tidal volume and recruitment in adult respiratory distress syndrome // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1995. — 151. — P. 1807–1814.
14. Halter J. M., Steinberg J. M., Schiller H. J. et al. Positive end-expiratory pressure after a recruitment maneuver prevents both alveolar collapse and recruitment/derecruitment // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2003. — 167. — P. 1620–1626.
15. Heart rate variability. Standard of measurement, physiological, and clinical use // Europ. Heart J. — 1996. — 17. — P. 354–381.
16. Inomata S., Nishikawa T., Saito S., Kihara S. ‘Best’ PEEP during one-lung ventilation // Br. J. Anaesth. — 1997. — 78. — P. 754–756.
17. Johannigman J., Davis K., Campbell R. et al. Positive end-expiratory pressure and response to inhaled nitric oxide: changing nonresponders to responders // Surgery. — 2000. — 127. — P. 390–394.
18. Pelosi P., Ravagnan I., Giurati G. et al. Positive end-expiratory pressure improves respiratory function in obese but not in normal subjects during anesthesia and paralysis // Anesthesiology. — 1999. — 91. — P. 1221–1231.
19. Richard J., Brochard L., Vandaelet P. et al. Respective effects of end-expiratory and end-inspiratory pressures on alveolar recruitment in acute lung injury // Crit. Care Med. — 2003. — 31. — P. 89–92.
20. Takeuchi M., Goddon S., Dolhnikoff M. et al. Set positive end-expiratory pressure during protective ventilation affects lung injury // Anesthesiology. — 2002. — 97. — P. 682–692.

Поступила 31.01.2013

**ВІЛІВ ДИХАЛЬНИХ ТРЕНУВАНЬ З ПОЗИТИВНИМ
ТИСКОМ У КІНЦІ ВИДОХУ НА СТАН СИСТЕМНОЇ
ГЕМОДИНАМІКИ І МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ У ЛЮДЕЙ
ЛІТНЬОГО ВІКУ ІЗ ФІЗІОЛОГІЧНИМ І
ПРИСКОРЕННИМ СТАРІННЯМ ДИХАЛЬНОЇ СИСТЕМИ**

Е. О. Асанов, І. А. Диба

Державна установа "Інститут геронтології
ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України", 04114 Київ

Вивчено ефективність вливу дихальних тренувань з *PEEP* (*Positive End Expiratory Pressure*) на стан системної гемодинаміки та мікроциркуляції у людей літнього віку із фізіологічним (32 чол.) і прискореним (45 чол.) старінням дихальної системи. Показано, що курсове застосування дихальних тренувань приводить до підвищення серцевого викиду, поліпшення мікроциркуляції і зниження симпатичної напруги автономної нервової системи у людей літнього віку із фізіологічним і прискореним старінням дихальної системи, що дозволяє рекомендувати застосування дихальних тренувань з *PEEP* у людей цього віку.

**EFFECT OF BREATHING TRAINING EXERCISE WITH
POSITIVE END-EXPIRATORY PRESSURE ON THE STATE
OF HEMODYNAMICS SYSTEM
AND MICROCIRCULATION IN ELDERLY SUBJECTS
WITH PHYSIOLOGICAL AND ACCELERATED AGING
OF THE RESPIRATORY SYSTEM**

E. O. Asanov, I. A. Dyba

State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology
NAMS Ukraine", 04114 Kyiv

The efficacy of influence of breathing training exercise with positive end-expiratory pressure (PEEP) on the state of system of hemodynamics and microcirculation of the elderly subjects with physiological ($n = 32$) and accelerated ($n = 45$) aging of the respiratory system. A course use of breathing training exercise with PEEP was shown to promote an increase of cardiac output, improvement of microcirculation and decrease of sympathetic tension of the autonomic nervous system of the elderly subjects with physiological and accelerated aging of the respiratory system. The results obtained make it possible to recommend breathing training exercise with PEEP in the elderly subjects.

Сведения об авторах

Отдел клинической физиологии и патологии внутренних органов
Э. О. Асанов — гл.н.с., д.м.н.
И. А. Дыба — аспирант (dibaira@rambler.ru)

СОЦИАЛЬНАЯ ГЕРОНТОЛОГИЯ И ГЕРОГИГИЕНА

"Пробл. старения и долголетия", 2014, 23, № 1. — С. 85–95

УДК 614.1.314.18

В. П. Войтенко, А. В. Писарук, Н. М. Кошель

*Державна установа "Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарєва
НАМН України", 04114 Київ*

УКРАЇНА В ЄВРОПЕЙСЬКОМУ КОНТЕКСТІ: КЛАСТЕРНА МОДЕЛЬ СМЕРТНОСТІ ВІД ГОЛОВНИХ ПРИЧИН

Проведена кластеризація 41 європейської країни за показниками смертності від хвороб системи кровообігу, злюкісних пухлин та нещасних випадків (окрім для чоловіків та жінок, 2010 рік) і виділені 5 європейських макрорегіонів (кластерів), які статистично відрізняються за медико-демографічними та соціально-економічними показникаами. Європейські країни, що мають достовірно вищий рівень валового внутрішнього продукту та індексу розвитку людського потенціалу, характеризуються низькою смертністю від хвороб органів кровообігу, новоутворень та нещасних випадків, а також низькими значеннями показника екосоціальної агресивності довкілля. Моделювання залежності рівня смертності від обсягу бюджетного фінансування охорони здоров'я виявило, що збільшення витрат на охорону здоров'я в Україні з 600 до 2500 дол. США на душу населення дозволило б наблизитись до середньоєвропейського рівня смертності від серцево-судинних захворювань.

Ключові слова: смертність-хвороби системи кровообігу, злюкісні пухlinи, нещасні випадки, самогубства, еко-соціальна агресивність довкілля; Україна, Європейські країни.

Розрив "Захід–Схід" у стані здоров'я європейського населення має історичні передумови та ускладнюється неоднозначними наслідками соціальних перетворень у Східній Європі. Рівні здоров'я населення в Росії,

Білорусії, Молдові та Україні істотно відрізнялися й відрізняються від європейських. Розрив у стані здоров'я населення Європи може бути одночасно і наслідком, і причиною соціальної, економічної і політичної нерівності, що стає очевидним при порівняльному аналізі країн [10]. За даними Держкомстату, смертність в Україні сягає 14,5 на тис. населення, у країнах Європейського Союзу (ЄС) вона удвічі нижча. Україна за темпами смертності перебуває на рівні слаборозвинених країн (і займає 150 місце за середньої тривалістю життя серед 223 країн світу). Близько 30 % чоловіків і 15 % жінок в Україні не доживають до пенсійного віку, а після виходу на пенсію тривалість життя для чоловіків становить у середньому 15,5 років, а для жінок — 20 років. Близько 25 % смертей чоловіків та 2 % смертей жінок в Україні пов'язані з палінням. В Україні найбільші значення коефіцієнтів смертності зумовлені хворобами органів кровообігу (передовсім мозковими інсультами та ішемічною хворобою серця, а також різноманітними патологічними наслідками паління тютюну) [3]; щодо чоловіків Україна в 2010 р. посіла перше місце серед країн Європи, обігнавши навіть Росію і Білорусь, щодо жінок — Україну випереджає тільки Молдова. Сьогодні смертність від серцево-судинних захворювань (ССЗ) в Україні майже вдвічі перевершує середньоєвропейський рівень, хоча в 1991 р. це перевищення було близько 30 %. При цьому чоловіки відносно молодого віку (30–44 роки) вмирають в 6 разів частіше, ніж їх однолітки в Європі. 20 % дисперсії смертності від ССЗ у країнах Європи не залежать від рівня медичного обслуговування. Очевидно, відіграють роль такі чинники, як соціальна й екологічна агресивність середовища, а також спосіб життя людей. Алкогольна смертність у трудоактивному віці обумовлює близько третини розриву в тривалості життя чоловіків в Україні та розвинених західноєвропейських країнах (і близько однієї п'ятої розриву в тривалості життя жінок). Друге місце в структурі причин смерті в Україні займають новоутворення (12,5 %). Рівень онкологічної смертності в країні серед чоловіків працездатного віку перевищує такий в розвинених країнах на 40 %, а жінок — на 20 % [4]. Аналіз зв'язку смертності та тривалості життя від пов'язаної з віком патології в Україні з економічними, екологічними і соціальними факторами має важливе значення для планування заходів поліпшення здоров'я населення. Макрорегіональне демографічне районування є інформативним засобом упорядкування коротко- і довготривалих демографічних тенденцій, а відтак підґрунтям для прогнозів. Для типологізації макрорегіональних утворень важливими є наявність та вибір демостатичної інформації. Виокремлення близьких за тими чи іншими ознаками блоків (кластерів) у принципі має включати "все": від умов життя та праці до рівня особистого споживання та канонів соціальної чи родинної етики. Втім, достатньо "вузькі", спеціалізовані за тим чи іншим дослідницьким завданням підходи також є доцільними та виправданими для поглиблених вивчення демореальності різних країн.

Матеріал та методи. Аналіз медико-демографічних показників проведено на базі статистичних матеріалів, оприлюднених в офіційних

джерелах [2, 8, 9]. Групування країни за спорідненістю показників здійснювали із застосуванням методу кластерного аналізу. Розраховано показник екологічної та соціальної агресивності довкілля (ПЕСАД) для кожної європейської країни — він відзеркалює внесок "екзогенних" і "ендогенних" чинників у пов'язану з віком загальну смертність, відтак є тим більшим (несприятливим), чим більшими є зовнішні нашарування на патологію, спричинену біологічним старінням. Співвідношення смертності, найменше зчепленої зі старінням, і смертності, яка має найтісніший зв'язок із цим процесом, розраховували, поділивши параметр b на параметр a формули Гомпертця (яка дозволяє лінійно пов'язати логарифм зростаючої смертності зі зростаючим віком); отже, співвідношення b/a є показником ек-съної гресинст довкілля. В першому випадку йдеться про патологію, зумовлену виливом екологічних, соціальних, фахових і побутових чинників, у другому випадку — про патологію, підґрунтам якої є природні механізми старіння. ПЕСАД інтегрує деструктивні впливи різного типу незалежно від того, чи знаємо ми про їх існування і чи ведемо їх облік; статеві відмінності ПЕСАД зумовлені фізіологічними, фаховими, звичаєвими та побутовими чинниками, що дозволяє вважати цей показник свідченням реалізованої (а не потенційної) агресивності життєвого середовища; специфічні умови життя формують специфічну медико-демографічну палітру, а ПЕСАД має зайняти належне місце в її вивченні та інтерпретації.

Результати та їх обговорення. Кластеризація 41 європейської країн за зростанням значень показників смертності від головних причин (хвороб системи кровообігу, злойкісних пухлин та нещасних випадків) дозволяє виділити 5 макрорегіонів (груп країн), наведених у табл. 1. Як видно з табл. 2, показники, за якими ідентифіковані кластери (кл.), статистично відрізняються між собою: коефіцієнт смертності внаслідок хвороб органів кровообігу, злойкісних новоутворень та нещасних випадків, отруєнь і травм достовірно вищі в IV–V кл. порівняно з I–III кл. Це дає можливість проводити попарний порівняльний аналіз макрорегіональних медико-демографічних та соціально-економічних показників, представлених у вигляді гістограм (рис. 1–9). Коефіцієнти загальної (рис. 1) та дитячої (рис. 2) смертності достовірно вищі в IV–V кл. порівняно з I–III кл. Природний приріст достовірно нижчий в IV–V кл. у порівнянні з I–III кл. (рис. 3). Очікувана тривалість життя при народженні як у чоловіків, так і у жінок (рис. 4) достовірно нижча в IV–V кл. порівняно з I–III кл. Отже, європейські країни, які формують I–III кл., можемо віднести до країн з високим рівнем життя та низькою смертністю.

Особливо вираженими є розбіжності коефіцієнтів смертності внаслідок поганих звичок. Так, смертність від тютюнопаління та алкоголізу в ЄС менше, ніж в Україні, на 69,3 % і 62,7 %, відповідно [3]. Самогубства та вбивства є наслідком соціальних негараздів та розладів психіки. Коефіцієнт смертності внаслідок самогубства та самопопшкоджень у чоловіків достовірно вищий в V кл. у порівнянні з I–

IV кл., тоді як у жінок такі відмінності відсутні (рис. 5). Коєфіцієнт смертності внаслідок убивств та навмисних травм як у чоловіків, так і у жінок (рис. 6) достовірно вищий в IV–V кл. порівняно з I–III кл. Підвищений рівень самогубств та вбивств в IV–V кл. можна пов'язати з високою агресивністю довкілля. ПЕСАД, запропонований і апробований нами [1], має дві характеристики — формальну і сутнісну. Формально йдеться про вікові особливості кривої загальної смертності в координатах "вік — логарифм смертності" (за Гомпертцом). Сутнісно ПЕСАД характеризує внесок зовнішніх агресорів різної природи, не пов'язаних зі старінням, в загальну смертність. Як у чоловіків, так і у жінок ПЕСАД достовірно вищий (гірший) в IV–V кл. порівняно з I–III кл. (рис. 7). Очевидно, що агресивність довкілля тісно пов'язана з рівнем розвитку суспільства.

Таблиця 1

Макрорегіональна (кластерна) структура 41 країни Європи за показниками смертності від головних причин

Кластер	Перелік країн, що входять до макрорегіону (кластеру)
I (8 країн)	Австрія, Кіпр, Фінляндія, Німеччина, Греція, Люксембург, Мальта, Швеція
II (10 країн)	Бельгія, Франція, Ісландія, Італія, Нідерланди, Норвегія, Португалія, Іспанія, Швейцарія, Велика Британія
III (4 країн)	Данія, Ірландія, Сан-Маріно, Словенія
IV (14 країн)	Албанія, Боснія і Герцеговина, Хорватія, Чехія, Естонія, Угорщина, Латвія, Літва, Чорногорія, Польща, Румунія, Сербія, Словачія, Македонія
V (5 країн)	Біларусь, Болгарія, Молдова, Росія, Україна

Таблиця 2

Смертність від головних причин в макрорегіонах (кластерах) 41 країни Європи, 2010 рік, на 100 тис. населення ($M \pm m$)

Клас-тер	Смертність від хвороб органів кровообігу		Смертність від злоякіс- них новоутворень		Смертність від нещасних випадків	
	чоловіки	жінки	чоловіки	жінки	чоловіки	жінки
I	247,5 ± 8,5	165,8 ± 8,6	186,1 ± 7,6	120,4 ± 4,4	55,9 ± 5,9	19,7 ± 2,5
II	198,9 ± 6,3***	128,9 ± 5,4**	211,1 ± 5,5*	126,9 ± 5,1	49,4 ± 3,6	20,4 ± 1,8
III	250,5 ± 9,3##	163,5 ± 9,7##	252,3 ± 11,2****#	163,2 ± 9,1***#	64,1 ± 9,9	20,8 ± 5,9
IV	558,9 ± 23,1*****aa	379,6 ± 21,0*****aa	257,4 ± 13,7****#	134,8 ± 6,6 ^b	94,3 ± 11,2****	23,3 ± 2,6
V	884,8 ± 31,6*****	534,9 ± 34,8*****	238,0 ± 10,6***	118,7 ± 4,6 ^{bb}	175,0 ± 35,0*****ab	40,4 ± 7,8*

Примітки: * — $P < 0,05$, ** — $P < 0,01$, *** — $P < 0,001$ порівняно з I кластером відповідної групи; # — $P < 0,05$, ## — $P < 0,01$, ### — $P < 0,001$ порівняно з II кластером відповідної групи; ^a — $P < 0,05$, ^{aa} — $P < 0,001$ порівняно з III кластером відповідної групи; ^b — $P < 0,05$, ^{bb} — $P < 0,01$ порівняно з IV кластером відповідної групи.

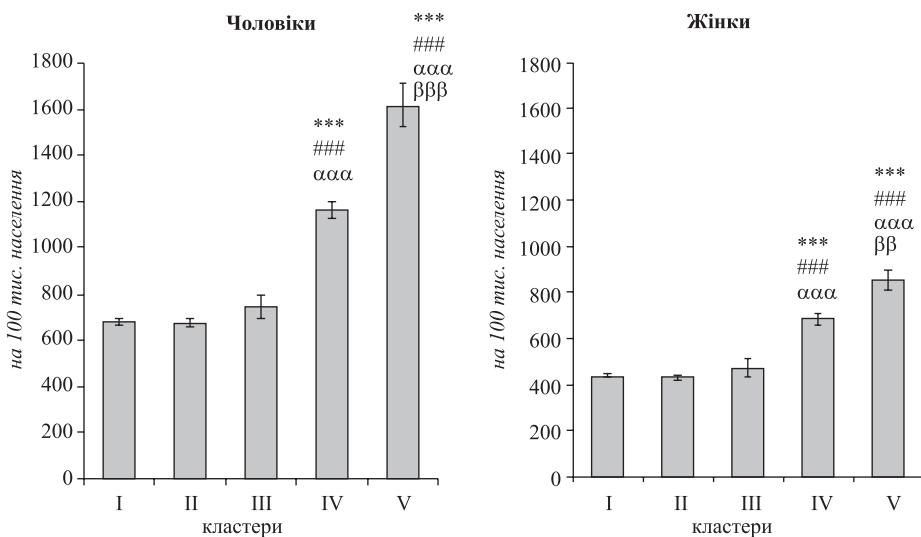


Рис. 1. Коєфіцієнт загальної смертності в різних макрорегіонах (кластерах) країн Європи (тут і на рис. 2–9): * — $P < 0,05$, ** — $P < 0,01$, *** — $P < 0,001$ порівняно з I кластером; # — $P < 0,05$, ## — $P < 0,01$, ### — $P < 0,001$ порівняно з II кластером; α — $P < 0,05$, $\alpha\alpha$ — $P < 0,01$, $\alpha\alpha\alpha$ — $P < 0,001$ порівняно з III кластером; β — $P < 0,05$, $\beta\beta$ — $P < 0,01$, $\beta\beta\beta$ — $P < 0,001$ порівняно з IV кластером.

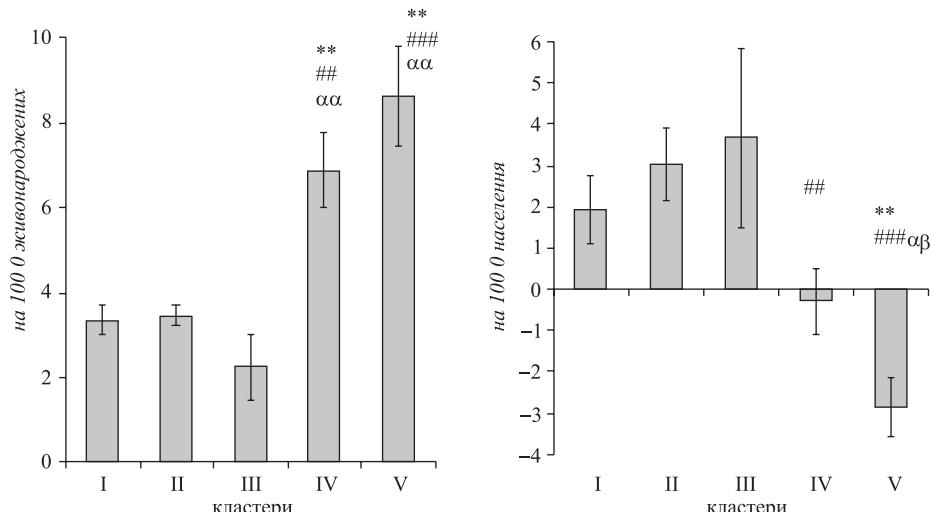


Рис. 2. Дитяча смертність в різних макрорегіонах (кластерах) країн Європи.

Рис. 3. Природний приріст в різних макрорегіонах (кластерах) країн Європи.

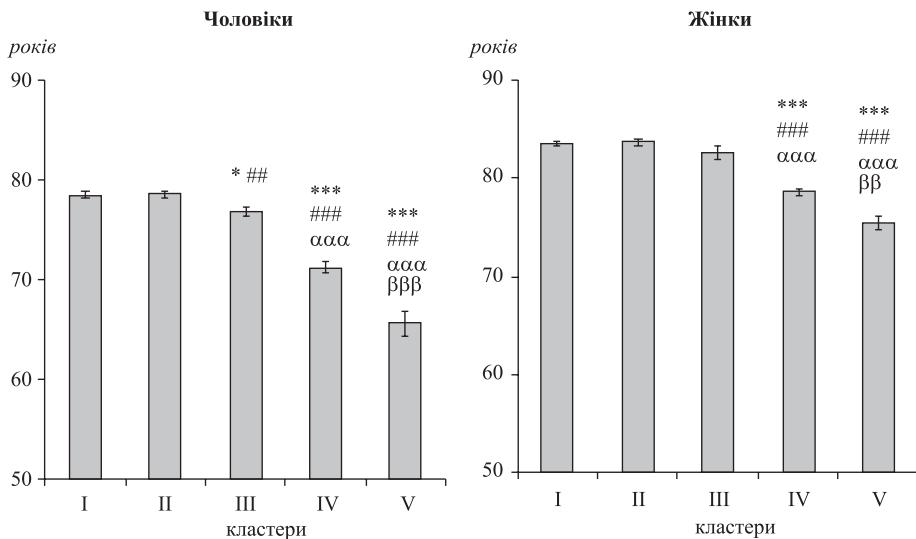


Рис. 4. Очікувана тривалість життя при народженні в різних макрорегіонах (кластерах) країн Європи.

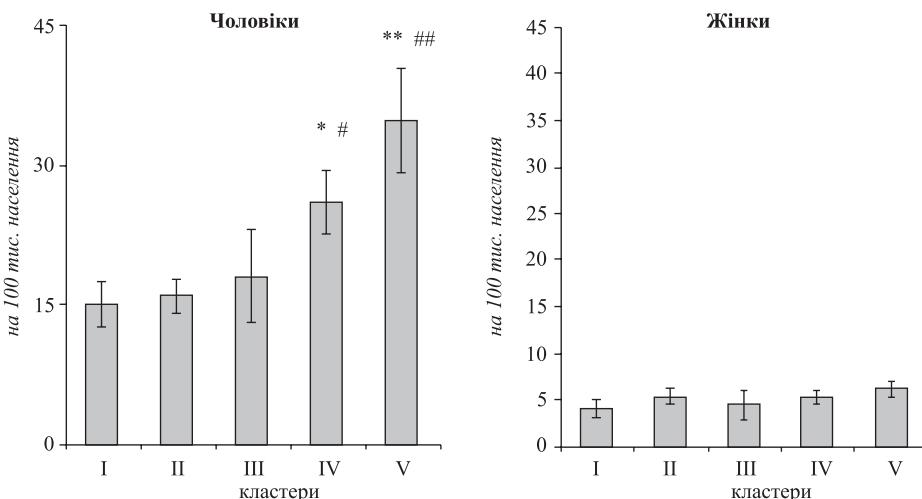


Рис. 5. Коєфіцієнт смертності внаслідок самогубства та самопошкоджень в різних макрорегіонах (кластерах) країн Європи.

Валовий внутрішній продукт (ВВП) як традиційний показник, який відзеркалює загальну національну вартість річного обсягу товарів і послуг, не здатний дати повну картину суспільного розвитку та добробуту населення. Адже у ВВП включається вартість усіх товарів і послуг незалежно від їх внеску в суспільний розвиток — чи як соціальних благ, чи як вияв соціального неблагополуччя. ВВП (в \$ США на душу населення) достовірно менший в IV та V кл. порівняно з I–III кл. (рис. 8). Цей показник є

складовою індексу розвитку людського потенціалу (ІРЛП, англ. *Human Development Index — HDI*). Цей інтегральний показник був розроблений у 1990 р. пакистанським економістом Махбубом ель Хаком (*Mahbub ul Haq*) і використовується ООН з 1993 року. Індекс щорічно публікується Програмою розвитку Організації Об'єднаних Націй (ПРООН). Автори аналізують стан 187 країн, які є членами ООН. Основу ІРЛП складають три показники: середня очікувана тривалість життя в країні, рівень освіченості населення, а також ВВП [6]. Математично ІРЛП — це корінь кубічний із добутку індексів тривалості життя, освіти та доходу; значення кожного показника оцінюють від 0 до 1 бала (більше число свідчить про кращу позицію країни) [5]. ІРЛП дозволяє оцінити, по-перше, ймовірність прожити довге й здорове життя, по-друге — можливість отримати нові знання та реалізувати себе, по-третє — можливість забезпечувати власні потреби. Україна посідає 76 позицію у світовому рейтингу людського розвитку. Такі результати дослідження оприлюднила ПРООН в останньому звіті — "*Human Development Report*". Експерти оцінили український потенціал у 0,729 бала і зарахували державу до категорії "країни з високим рівнем потенціалу". Схожі показники мають Перу, Ямайка, Грузія, Венесуела та інші країни. Так, український показник вищий за середній світовий (0,682 бала), але нижчий від середнього європейського показника (0,751 бала). Згідно з дослідженням європейських науковців, середня очікувана тривалість життя при народженні в Україні становить 68 років, індекс ВВП — 0,591 бала, внутрішній валовий прибуток на душу населення — 6175 дол. Індекс освіченості українців становить 0,858 бала, і 99,7 % українців є освіченими, про що свідчить відповідний показник. Середня тривалість навчання у країні — 11,3 років, а лідером за тривалістю навчання є Норвегія — 12,6 років. Українські значення ІРЛП є найгіршими в Європі. Єдиний виняток — це Молдова, яка займає 111 позицію (індекс цієї країни дорівнює 0,649 бала). В інших сусідів України ситуація краща. Так, Словаччина займає 35 позицію (0,834 бала), Угорщина — 38 (0,816 бала), Польща — 39 (0,813 бала), Румунія — 50 (0,781 бала), Білорусь — 65 (0,756 бала) та Росія — 66 позицію (0,755 бала). Варто зазначити, що з 1990 року значення останнього показника України зросли на 0,022 бала — з 0,707 до 0,729 бала. Це найвище значення показника за період формування ІРЛП [6]. За матеріалами кластеризації європейських країн, ІРЛП є найнижчим (гіршим) в IV та V кл. у порівнянні з I–III кл. (рис. 9). Нагадаємо, що Україна входить до п'ятого кластера.

Отже, групи країн, що утворюють IV та V кл., мають низький соціально-економічний рівень та високий рівень смертності у порівнянні з європейськими країнами, що утворюють I–III кластери. На рис. 10 показано залежність смертності від серцево-судинних захворювань від витрат на охорону здоров'я в європейських країнах. В Україні затрати на охорону здоров'я невеликі (600 дол. США на душу населення), тоді як загальна смертність найвища у порівнянні з іншими європейськими країнами. Залежність рівня смертності від обсягу бюджетного фінансування охорони здоров'я для країн Європейського регіону ВОЗ за 1998–2005 рр. описується моделями оберненої регресії [7]. Модель дозволяє визначити рівень,

починаючи з якого, обсяг фінансування не впливає на швидке зниження смертності в складі загальної смертності населення. При досягненні такого граничного обсягу фінансування охорони здоров'я зниження відносної смертності відбувається завдяки дії інших факторів. Можемо стверджувати (див. рис. 10), що збільшення витрат на охорону здоров'я до 2500 дол. США на душу населення дозволило б призупинити підвищення рівня смертності від серцево-судинних захворювань в Україні.

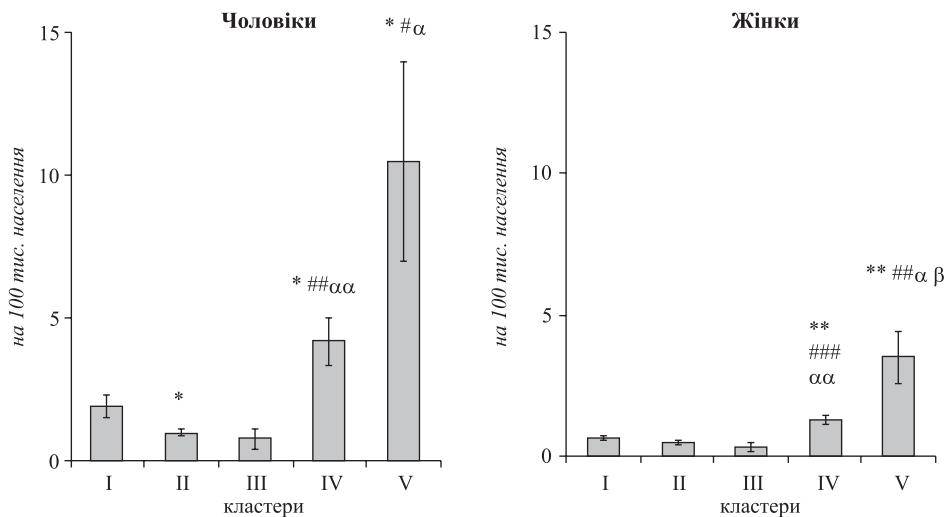


Рис. 6. Коефіцієнт смертності внаслідок убивства та навмисних травм в різних макрорегіонах (кластерах) країн Європи.

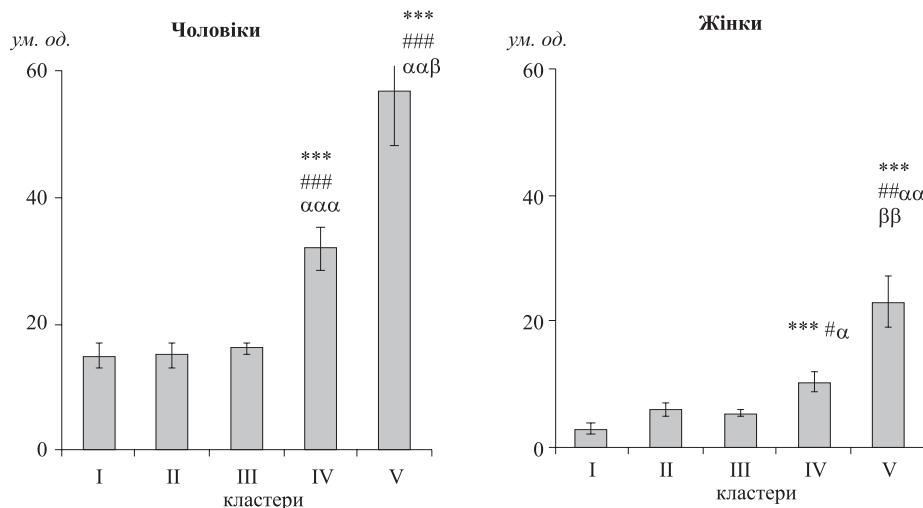


Рис. 7. Показник еко-соціальної агресивності довкілля (ПЕСАД) в різних макрорегіонах (кластерах) країн Європи.

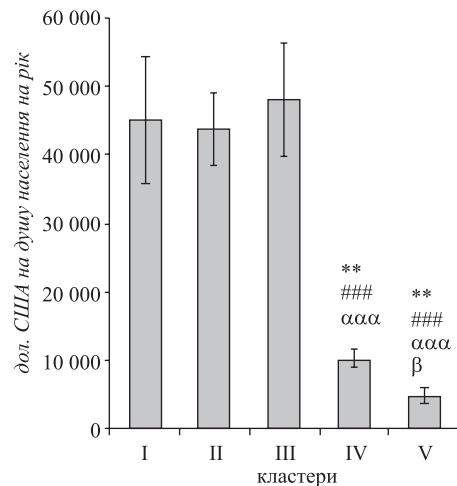


Рис. 8. Валовий внутрішній продукт в різних макрорегіонах (кластерах) країн Європи.

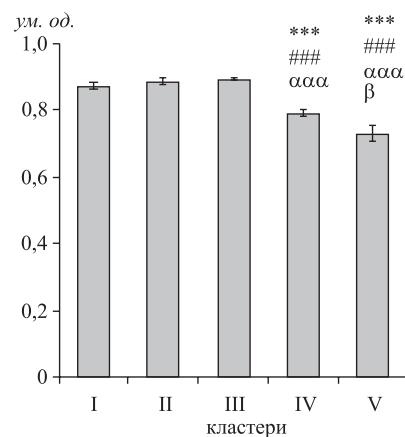


Рис. 9. Індекс розвитку людського потенціалу в різних макрорегіонах (кластерах) країн Європи.

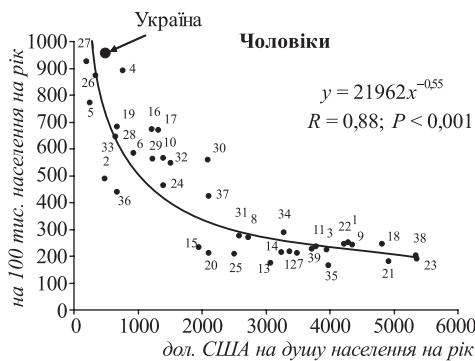


Рис. 10. Залежність смертності від серцево-судинних захворювань від витрат на охорону здоров'я в європейських країнах (для чоловіків та жінок): 1 — Австрія, 2 — Албанія, 3 — Бельгія, 4 — Біларусь, 5 — Болгарія, 6 — Боснія і Герцеговина, 7 — Великобританія, 8 — Греція, 9 — Данія, 10 — Естонія, 11 — Ірландія, 12 — Ісландія, 13 — Іспанія, 14 — Італія, 15 — Кіпр, 16 — Латвія, 17 — Литва, 18 — Люксембург, 19 — Македонія, 20 — Мальта, 21 — Нідерланди, 22 — Німеччина, 23 — Норвегія, 24 — Польща, 25 — Португалія, 26 — Республіка Молдова, 27 — Російська Федерація, 28 — Румунія, 29 — Сербія, 30 — Словачія, 31 — Словенія, 32 — Угорщина, 33 — Україна, 34 — Фінляндія, 35 — Франція, 36 — Хорватія, 37 — Чеська Республіка, 38 — Швейцарія, 39 — Швеція.

Отже, Європейські країни, що мають достовірно вищий рівень ВВП та ІРЛП, характеризуються низькою смертністю від хвороб органів

кровообігу, новоутворень та нещасних випадків, а також мають низький ПЕСАД. Збільшення витрат на охорону здоров'я в Україні з 600 до 2500 дол. США на душу населення дозволило б наблизитись до середньоєвропейського рівня смертності від серцево-судинних захворювань.

Люди літнього віку без ожиріння та з абдомінальним ожирінням без МС споживали практично однакову кількість міді та марганцю, а люди з МС споживали значно менше цих мікроелементів, причому споживання марганцю в них було меншим за рекомендовану добову норму. Показано, що ці мікроелементи відіграють важливу роль в ліпідному та вуглеводному обміні, а також є кофакторами в системі антиоксидантного захисту організму. Тобто, недостатнє надходження міді і марганцю з їжею може сприяти погіршенню толерантності до вуглеводів і змінам у ліпідному профілі.

Список використаної літератури

1. *Войтенко В. П., Писарук А. В., Кошель Н. М. Екологічна криза в Україні (демографічні студії)*. — К.: "Фенікс", 2010. — 280 с.
2. *Европейская база данных "Здоровье для всех" (HFA-DB, ЕРБ ВОЗ 2012 г.)* [Электрон. ресурс]. — Режим доступа: http://data.euro.who.int/hfadb/shell_ru.html
3. *Епишова М. А. Обзор мировых демографических тенденций и сравнение демографической ситуации в Украине со странами Европейского Союза // Комунальное хозяйство городов: Научно-технический сборник № 73. — Харьков, 2006. — С. 351–362.*
4. *Гребняк Н. П., Агарков В. И., Грищенко С. В. и др. Здоровье населения Украины в глобальном измерении // Профилактическая медицина. — 2012. — 17, № 1. — С. 1–7.*
5. *Клуб русскоязычных учених штата Массачусетс. Второе дыхание: Сб. статей. Вып. 29. — Бостон, 2013. — 144 с.*
6. *Людський потенціал України — найнижчий в Європі* [Електрон. ресурс]. — Режим доступу: http://vgolos.com.ua/articles/lyudskyy_potentsial_ukrainy_ndash_nauynyzhchyy_u_uevgori_108295.html
7. *Рогозинская Н. С., Коваленко А. С., Козак Л. М. Исследование и моделирование зависимости информационных характеристик демографических процессов от экономических показателей // Кибернетика и вычисл. техника. — 2009. — Вып. 157. — С. 61–69.*
8. *Статистичний щорічник України за 2010 рік / Держкомстат України. — К.: ДП "Інформаційно-аналітичне агентство", 2010. — 566 с.*
9. *United Nations, Department of Economic and Social Affairs* [Электрон. ресурс]. — Режим доступа: http://esa.un.org/unpd/wpp/country-profiles/country-profiles_1.html
10. *Vagero D. The East-West health divide in Europe: Growing and shifting eastwards // Eur. Rev. — 2010. — 18, № 1. — P. 23–34.*

Надійшла 12.12.2013

УКРАИНА В ЕВРОПЕЙСКОМ КОНТЕКСТЕ: КЛАСТЕРНАЯ МОДЕЛЬ СМЕРТНОСТИ ОТ ГЛАВНЫХ ПРИЧИН

В. П. Войтенко, А. В. Писарук, Н. М. Кошель

Государственное учреждение "Институт геронтологии
им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины", 04114 Киев

Проведена кластеризация 41 европейской страны по показателям смертности от болезней системы кровообращения, злокачественных новообразований и несчастных случаев (отдельно для мужчин и женщин, 2010 год) и выделено 5 макрорегионов (кластеров), которые статистически различаются по медико-демографическим и социально-экономическим показателям. Европейские страны, которые имеют достоверно более высокий уровень валового внутреннего продукта и индекса развития человеческого потенциала, характеризуются низкой смертностью от болезней органов кровообращения, новообразований и несчастных случаев, а также низкими значениями показателя экосоциальной агрессивности окружающей среды. Моделирование зависимости смертности от объема бюджетного финансирования здравоохранения выявило, что увеличение расходов на здравоохранение в Украине с 600 до 2500 дол. США на душу населения позволило бы приблизиться к среднеевропейскому уровню смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

UKRAINE IN THE EUROPEAN CONTEXT: CLUSTER MODEL OF MORTALITY DUE TO MAIN CAUSES

V. P. Voitenko, A. V. Pisaruk, N. M. Koshel

State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology
NAMS Ukraine", 04114 Kyiv

Clustering was made of 41 European countries with special reference to mortality from cardiovascular diseases, malignant neoplasms, and accidents (for men and women separately in 2010) and 5 macro-regions statistically different in terms of medical-demographic and socio-economic indices differentiated. European countries with a significantly higher level of GDP and HDI are characterized by low mortality from circulatory diseases, malignant neoplasms, and accidents, as well as by low values of eco-social aggressiveness of the environment. Modeling mortality depending on the volume of budget financing of health care revealed that increasing per capita health spending in Ukraine from \$600 to \$2500 would allow moving closer to the European average mortality from cardiovascular diseases.

Відомості про авторів

Лабораторія математичного моделювання процесів старіння

В. П. Войтенко — зав. лаб., д.м.н., професор

А. В. Писарук — гол.н.с., д.м.н.

Н. М. Кошель — пров.н.с., к.б.н. (koshel@geront.kiev.ua)

НОВЫЕ КНИГИ

Издано в СНГ

Быков Ю. В., Беккер Р. А., Резников М. К. Депрессии и резистентность. — Киев: РИОР: ИНФРА, 2013. — 374 с.

Герцен І. І., Білоножкін І. І., Остапчук Р. М. Травматологія літнього віку. Кн. V. Ушкодження тазового кільця і кульшової западини у людей літнього і старечого віку. — К.: Вид. "Асканія", 2013. — 428 с.

Гусова А. Б., Кашинский А. А. Энцефалопатия Хашимото — аутоиммунное заболевание головного мозга (современные итоги изучения). — Харьков: ФЛП Е. В. Кудлай, 2013. — 242 с.

Медицинские проблемы пожилых: Мат-лы межрегиональной науч.-практ. конф. (Йошкар-Ола, 3 декабря 2013 г.). — Йошкар-Ола, 2013. — 58 с.

Паліативна допомога: ЕРЕС™-О. Освіта з питань паліативного догляду наприкінці життя — Онкологія: Посібник для викладачів, студентів та лікарів. — К.: Калита, 2013. — 875 с.

Прошаев К. И., Ильницкий А. Н., Павлова Т. В. Синдром старческой астении (Frailty) в клинической практике. — Белгород: ИД "Белгород" НИУ "БелГУ", 2013. — 88 с.

Роговий Ю. Є., Слободян В. К., Філіпова Л. О. Патофізіологія вікових особливостей функцій нирок за умов надлишку і дефіциту іонів натрію при сулемовій нефропатії. — Чернівці: БДМУ, 2013. — 200 с.

Световой режим, старение и рак: Сб. науч. тр. II Российского симпозиума с междунар. участием. — Петрозаводск: Петрозаводский гос. ун-т, 2013. — 370 с.

Скулачев В. П., Скулачев М. В., Фенюк Б. А. Жизнь без старости. — М.: Эксмо, 2013. — 256 с.

Чурілов А. В., Бутіна Л. І. Урогенітальні порушення у жінок в менопаузі. — Донецьк: Донбас, 2013. — 140 с.

Издано за рубежом

Geriatric neurology / Eds: A. K. Nair, M. N. Sabbagh. — Wiley, 2014. — 744 p.

Geriatric urology / Ed.: T. L. Griebling. — New York: Springer, 2014. — 551 p.

Molecular biology of aging / Eds: A. D. Woodhead, A. D. Blackett, A. Hollaender. — Springer US, 2013. — 482 p.

CONTENTS

Biology of aging

Hamdallah A., Davydov V. V. Effect of the stress on free radical oxidation products content in the skeletal muscle of the different ages rats 3

Seniuk O. F., Gorovyj L. F., Palamar L. A., Krul N. I. Effects of melanin-glucan complex, isolated from polypore fungi, on the lifespan of female *ICR* mice 11

Shitikova D. V., Balva A. V., Krylova I. E., Pishel I. N., Safiullin Z. T., Tkachenko A. G. Increase of survival rate of *CBA/Ca* mice by peptide complex "ENI-SALA 3" (preliminary data) 28

Geriatrics

Kuznetsova S. M., Skachkova N. A. Analysis of the informative value of transcranial magnetic stimulation in the assessment of functional state of corticospinal tract in elderly post-stroke patients 34

Koliada A. K., Vaiserman A. M., Naumchuk N. S., Krasnenkov D. S., Kuharsky V. M., Koshel N. M., Karaban I. N. Genetic and biochemical markers of the state of lipid metabolism in Parkinson's disease 44

Zharinova V. Y., Butynets Zh. S., Kakhanovskaja L. N., Pavlenko L. A., Samots I. A. Correction of the status of hemovascular homeostasis, endothelium and autoantibodies level with triflusal in the geriatric patients with CHF 52

Treumova S. I. Clinical and pathogenetic role of endothelial dysfunction in the development in chronic cor pulmonale against the background of obstructive lung disease in combination with hypertensive disease in the elderly people 60

Alypova O. E. Influence of "dry" carbonic baths and general low-frequency magnetotherapy on central hemodynamics and morpho-functional parameters of left ventricle in the geriatric patients with isolated systolic arterial hypertension 66

Asanov, E. O. Dyba I. A. Effect of breathing training exercise with positive end-expiratory pressure on the state of hemodynamics system and microcirculation in elderly subjects with physiological and accelerated aging of the respiratory system 76

Social gerontology and herogygiene

Voitenko V. P., Pisaruk A. V., Koshel N. M. Ukraine in the European context cluster model of mortality due to main causes 85

New books 96

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

В журнале "Проблемы старения и долголетия" публикуются оригинальные и обзорные статьи по исследованию молекулярных, клеточных, системных механизмов старения, по поискам подходов к увеличению продолжительности жизни, по выяснению патогенеза, особенностей течения, диагностики и лечения болезней у пожилых и старых людей, а также практические рекомендации; по социальным и гигиеническим аспектам геронтологии, истории геронтологии, рецензии и хроника.

При направлении материалов просим руководствоваться следующими положениями:

1. Статьи публикуются на украинском, русском или английском языках.
2. Авторский оригинал (в 2 экз.) включает в себя следующие материалы:
 - текст (статья — до 15 с., обзор — до 20 с.);
 - список использованной литературы;
 - таблицы (на отдельных страницах и файлах);
 - рисунки (на отдельных страницах и файлах);
 - подписи к рисункам;
 - рефераты на украинском или русском и английском языках объемом по 0,5 с.
3. На 1-й странице указываются: 1) шифр УДК; 2) фамилии и инициалы авторов, их должности, ученые и научные звания; 3) название статьи; 4) учреждения, где работают авторы, почтовый индекс, город; 5) ключевые слова — от 5 до 10 слов или словосочетаний, которые раскрывают содержание статьи. На последней странице текста — подписи всех авторов, а также почтовый и электронный адреса, номера телефонов (служебный, домашний, мобильный) автора, с которым редакция будет вести переписку.
4. Рекомендуется придерживаться следующей структуры изложения: введение, материал (обследуемые) и методы, результаты и их обсуждение. В тексте следует избегать прямого повторения данных таблиц.
5. При подготовке текста на компьютере (шрифт *Times New Roman*, кегль 12, полтора интервала) помимо распечатанного материала следует присыпать дискету (которую редакция вернет автору); при этом файл, набранный в *MS Word for Windows*, должен быть сохранен в формате *RTF*.
6. Величины измерений приводятся в единицах СИ.
7. Список использованной литературы оформляется на отдельных страницах. Авторы перечисляются в алфавитном порядке — сначала кириллицей, затем латиницей. Ссылки в тексте обозначаются цифрами в квадратных скобках (напр. [5]). Порядок оформления: для монографий — фамилии и инициалы авторов, название книги, место издания, издательство, год, общее количество страниц; для статей из журналов и сборников — фамилии и инициалы авторов, полное название статьи, стандартно сокращенное название журнала или название сборника, год издания, том, номер, страницы (первая и последняя), на которых помещена статья.
8. Редакция оставляет за собою право на научное и литературное редактирование статьи.

Electron version: www.geront.kiev.ua/psid

Проблеми старіння та довголіття, т. 23, № 1, 2014

Засновник та видавець

Державна установа "Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України".
04114, Київ-114, вул. Вишгородська, 67

Підготовлено до друку та виготовлено в Державному підприємстві

"Інженерно-виробничий центр АЛКОН" НАН України
04074, м. Київ, вул. Автозаводська, 2, тел. (044) 430-82-47