

Научное медицинское
общество геронтологов
и гериатров

Том 15, № 1, 2006 г.

Научно-практический журнал
Основан в декабре 1990 г.

ПРОБЛЕМЫ СТАРЕНИЯ И ДОЛГО ЛЕТИЯ

Выходит 4 раза в год

Киев



СОДЕРЖАНИЕ

Биология старения

- Рушкевич Ю. Е., Дубилей Т. А.* Адаптогенное действие хронической электрической стимуляции латеральной гипоталамической области у старых крыс 3
- Фурменкова Н. В., Давыдов В. В.* Возрастные особенности изменения активности и свойств глутатион-S-трансферазы в мозге крыс при иммобилизационном стрессе 13
- Коркушко О. В., Бутенко Г. М., Лабунец И. Ф., Антонюк-Щеглова И. А., Хавинсон В. Х., Магдич Л. В., Шатило В. Б.* Коррекция пептидами эпифиза нарушений суточных биоритмов секреции мелатонина и тимического сывороточного фактора у практически здоровых людей пожилого возраста 23

Гериатрия

- Левада О. А.* Особенности апрактических нарушений у больных пожилого и старческого возраста с хронической ишемией мозга 36
- Хухліна О. С.* Вікові особливості розладів гемореології, стану системи гемостазу та печінкового кровообігу при неалкогольному стеатозі печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу 44
- Польовий В. П.* Імуногерентологічні аспекти травми живота, ускладненою перитонітом 52
- Писарук А. В., Асанов Э. О.* Влияние гипоксических тренировок на вегетативную регуляцию сердца у пожилых людей 60

Социальная геронтология и геронтогигиена

<i>Григоров Ю. Г., Гриненко Ю. А., Семесько Т. М., Синеок Л. Л., Жевага Л. М.</i> Социально-гигиенические факторы образа жизни и их влияние на состояние питания людей пожилого и старческого возраста	66
<i>Баранова І. О., Семесько Т. М., Єна Л. М., Ахаладзе М. Г., Христофорова А. М.</i> Епідеміологія артеріальної гіпертензії та чинників ризику її розвитку в російсько-українській та кримсько-татарській популяціях сільськогосподарських районів АР Крим	76
<i>Дупленко Ю. К., Бурчинский С. Г.</i> Наукометрический анализ современных приоритетов в изучении биоэтических аспектов геронтологии	83
Новые книги	89

Зав. редакцией *В. В. Панюков*

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

Сдано в набор 02.03.2006. Подп. в печ. 24.03.2006. Формат 70 x 100/16.
Офсетная печать. Печ. л. 5,86. Уч.-изд. 5,7. Зак. 12/1.
ООО "Велес", 03057 Киев, ул. Э. Потье, 14

© Институт геронтологии АМН Украины

БИОЛОГИЯ СТАРЕНИЯ

“Пробл. старения и долголетия”, 2006, 15, № 1. — С. 3–12

УДК 612.826.4.012:612.67

АДАПТОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИИ ЛАТЕРАЛЬНОЙ ГИПОТАЛАМИЧЕСКОЙ ОБЛАСТИ У СТАРЫХ КРЫС

Ю. Е. Рушкевич, Т. А. Дубилей

Институт геронтологии АМН Украины, 04114 Киев

В опытах на старых (28–29 мес) крысах-самцах линии Вистар изучали влияние хронической электрической стимуляции латеральной гипоталамической области (ЛГО) на концентрацию дофамина, серотонина и их метаболитов в хвостатом ядре, а также на некоторые поведенческие реакции. У стимулированных животных по сравнению с контрольными было обнаружено повышение обмена дофамина и снижение обмена серотонина в хвостатом ядре, увеличение подвижности на вращающемся барабане, улучшение сохранения условного рефлекса активного избегания, увеличение времени пребывания в закрытых рукавах приподнятого крестообразного лабиринта (ПКЛ), уменьшение времени пребывания на его площадке и уменьшение количества грумингов в ПКЛ. Хроническая стимуляция ЛГО нивелировала такие возрастные изменения в поведении крыс, как уменьшение числа пересеченных квадратов в открытом поле, увеличение посещаемости открытых рукавов ПКЛ и учащение в нем дефекации. Таким образом, в результате хронической стимуляции ЛГО улучшались моторика, память и приспособляемость к новой обстановке, а также увеличивалась скорость избегания опасной ситуации. В числе возможных причин развития такого комплекса адаптивных изменений можно назвать коррекцию возрастного дисбаланса обмена дофамина и серотонина в хвостатом ядре.

В соответствии с адаптационно-регуляторной теорией возрастного развития, продолжительность жизни (ПЖ) в значительной мере определяется

© Ю. Е. Рушкевич, Т. А. Дубилей, 2006.

состоянием нейрогуморальных механизмов витаукта (антистарения) [7]. Ранее нами было показано, что хроническая электрическая стимуляция положительной эмоциогенной зоны латеральной гипоталамической области (ЛГО) увеличивает ПЖ старых крыс [8]. Причиной увеличения ПЖ стимулированных животных могло быть замедление процесса старения вследствие снижения основного обмена, температуры тела и потребления пищи — изменений, возникающих в результате снижения симпатической активности и увеличения концентрации инсулина в крови [4]. Наряду с этим было обнаружено, что хроническая электрическая стимуляция ЛГО у старых крыс способствовала, во-первых, повышению фоновой электрической активности и улучшению функционирования самой ЛГО, во-вторых — повышению фоновой электрической активности хвостатого ядра (ХЯ) и гиппокампа (ГП), в-третьих — повышению уровня кортикостерона, тестостерона и тироксина в крови [3]. Такие данные можно трактовать как свидетельство улучшения функционального состояния перечисленных центральных нервных структур и восстановления секреторной функции коры надпочечников, семенников и щитовидной железы. По значениям показателей, характеризующих состояние нервных центров и эндокринных желез, стимулированные старые крысы приближались к взрослым животным, что можно расценивать как активизацию процесса антистарения и коррекцию возрастных изменений нейрогуморальной регуляции. Таким образом, увеличение ПЖ стимулированных старых крыс могло быть обусловлено не только замедлением старения, но и улучшением ряда жизненно важных функций, в регуляции которых участвуют упомянутые выше центральные структуры и эндокринные железы. Подтвердить это можно в эксперименте, исследуя важнейшие проявления жизнедеятельности организма. К таковым, в частности, относятся адаптивные поведенческие реакции, адекватность которых определяется эмоциональным статусом, а также состоянием моторики и памяти. При этом следует учитывать, что в механизмах адаптивного поведения существенную роль играет моноаминергическая регуляция ХЯ.

Целью исследования было изучение влияния хронической электрической стимуляции ЛГО на интенсивность обмена моноаминов в ХЯ, а также на эмоционально-поведенческие реакции, двигательную активность и способность к запоминанию у старых крыс.

Материал и методы. Опыты проведены на старых (28–29 мес) крысах-самцах линии Вистар с предварительно (за 21 сут до начала эксперимента) вживленными в ЛГО монополярными нихромовыми электродами. Вживление электродов осуществляли, как было описано ранее [3]. Хроническую стимуляцию ЛГО также осуществляли по ранее описанной методике [4].

По завершении курса стимуляции (1,5 мес) у животных определяли следующие показатели:

— спонтанную двигательную активность в открытом поле (ОП) по числу пересеченных квадратов [1];

— тревожность, скорость принятия решения и приспособляемость к новой обстановке в тесте "крестообразно приподнятый лабиринт (КПЛ), соответственно, по посещаемости рукавов лабиринта, времени пребывания на его площадке, и количеству грумингов и дефекаций;

— подвижность на вращающемся барабане по максимальной частоте вращения барабана, при которой животное было в состоянии удержаться на нем;

— способность к запоминанию по индексу сохранения предварительно (до начала хронической стимуляции) выработанного условного рефлекса активного избегания [1];

концентрацию дофамина (ДА) и серотонина (СТ), а также соответствующих метаболитов — 3,4-диоксифенилуксусной кислоты (3,4-ДОФУК) и 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК) методом ВЭЖХ.

Полученные данные сравнивали с результатами аналогичных опытов, проведенных на контрольных старых (такого же возраста) и взрослых (6–8 мес) крысах.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Влияние хронической стимуляции ЛГО на обмен дофамина и серотонина в ХЯ. У старых крыс по сравнению со взрослыми в ХЯ было обнаружено снижение обмена ДА и рост обмена СТ (рис. 1). Хроническая стимуляция ЛГО старых животных способствовала существенному увеличению 3,4-ДОФУК/ДА и снижению 5-ОИУК/СТ в ХЯ, что соответствует росту обмена ДА и снижению обмена СТ по сравнению с контрольными старыми животными. Полученные данные согласуются с результатами других исследований, в которых показаны как аналогичные возрастные различия [5], так и рост обмена ДА в стриатуме в результате самостимуляции ЛГО [17].

Рост обмена ДА в ХЯ свидетельствует об усилении дофаминергических влияний в этой структуре. Такое действие хронической стимуляции ЛГО у старых животных можно расценивать как весьма благоприятное. Как известно, нарушения функций стриатума и формирование экстрапирамидной недостаточности при старении происходят именно вследствие ослабления дофаминергической регуляции ХЯ [5]. С ослаблением дофаминергической медиации в стриатуме при старении связывают и ухудшение памяти [20].

Одной из причин усиления дофаминергических влияний в ХЯ в результате хронической стимуляции ЛГО могло быть повышение уровня в крови тироксина. Как известно, многодневное введение этого гормона увеличивает освобождение ДА в стриатуме [10], а как было показано ранее, хроническая стимуляция ЛГО повышала уровень тироксина в крови старых крыс [3].

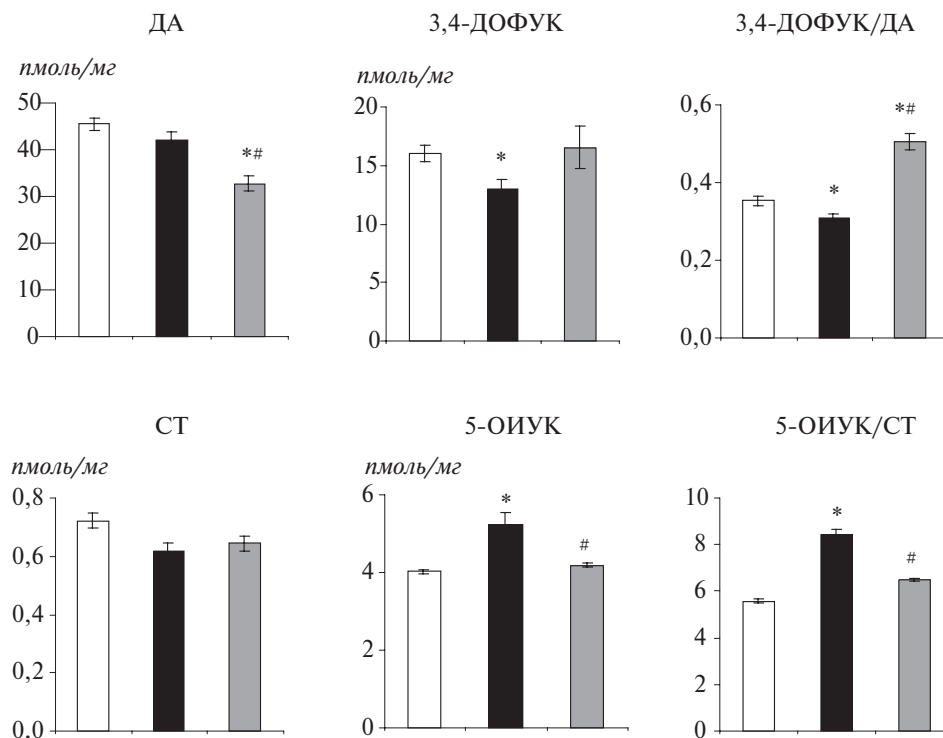


Рис.1. Влияние хронической стимуляции ЛГО на обмен ДА и СТ в хвостатом ядре у взрослых контрольных (светлые столбики), старых контрольных (темные столбики) и старых стимулированных (заштрихованные столбики) крыс (здесь и на рис. 2): * — $P < 0,05$ по сравнению с контрольными взрослыми, # — $P < 0,05$ по сравнению с контрольными старыми.

Снижение обмена СТ в ХЯ у стимулированных животных можно рассматривать также как благоприятное явление, поскольку активация серотонинергических влияний в стриатуме при старении способствует ухудшению моторики [5]. При этом, однако, следует учитывать важную роль СТ (в частности, 5HT_{1A}-рецепторного звена серотонинергической медиации) в формировании памяти [15]. Кроме того, снижение обмена СТ в ХЯ стимулированных животных должно было отразиться на эмоциональной составляющей адаптивного поведения. Так, показано усиление тревожности у мышей, нокаутных по гену 5-HT_{1A}-рецепторов [16]. Выявлено также, что введение СТ в ХЯ у крыс замедляет избегание угрожающей ситуации [6].

Таким образом, при старении у крыс в ХЯ отмечались противоположно направленные изменения метаболизма ДА и СТ, которые, по данным литературы, неблагоприятно отражаются на состоянии моторики. Хроническая стимуляция ЛГО у старых животных восстанавливала баланс этих

моноаминергических медиаторных систем, что должно было содействовать коррекции соответствующих нарушений.

Влияние хронической стимуляции ЛГО на подвижность. Способность старых крыс удерживаться на вращающемся барабане была существенно меньше, чем у взрослых, а хроническая стимуляция ЛГО повышала их возможности выполнять эту пробу (рис. 2). Наблюдаемый в данном исследовании возрастной моторный дефицит, очевидно, был обусловлен экстрапирамидной недостаточностью, которая развивается у крыс на поздних стадиях онтогенеза [5]. Типичными признаками экстрапирамидной недостаточности являются затруднение инициации целенаправленного двигательного акта и брадикинезия. Таким образом, становится понятным ухудшение способности старых крыс удерживаться на вращающемся барабане. Поскольку основной причиной экстрапирамидной недостаточности является нарушение дофаминергической регуляции функций ХЯ, можно полагать, что улучшение выполнения двигательного теста стимулированными животными было обусловлено ростом обмена ДА в этой структуре.

Как известно, одним из факторов, приводящих к развитию экстрапирамидной недостаточности, является смещение баланса катехоламина/серотонин в сторону последнего [5]. Показано, что СТ через 5-НТ1А-рецепторы угнетает активность тирозингидроксилазы в дофаминергических терминалях стриатума [14], а действуя на 5НТ2С-рецепторы, препятствует освобождению ДА в стриатуме [9]. Поэтому снижение обмена СТ в ХЯ старых крыс в результате хронической стимуляции ЛГО также могло благоприятно сказаться на двигательной активности.

Таким образом, при старении у крыс уменьшается подвижность. Хроническая стимуляция ЛГО частично компенсировала этот возрастной моторный дефицит.

Влияние хронической стимуляции ЛГО на сохранение условного рефлекса активного избегания. Индекс сохранения рефлекса активного избегания у старых крыс был ниже, чем у взрослых (см. рис. 2). В то же время, у взрослых и стимулированных старых животных величины этого показателя практически не различались. Таким образом, в результате хронической стимуляции ЛГО у старых крыс улучшилась способность к запоминанию.

Общеизвестно, что важнейшей структурой, ответственной за состояние памяти является ГП, который играет основную роль в сопоставлении информации о мотивационном возбуждении, внешней среде с информацией, накопленной в опыте, а также участвует в фильтрации информации, подлежащей хранению в долгосрочной памяти, и извлечению из памяти информации, необходимой для организации поведения. При старении в ГП уменьшается число нейронов и фоновая частота их разрядов, снижается плотность синапсов и ослабевают тета-активность. По данным литературы,

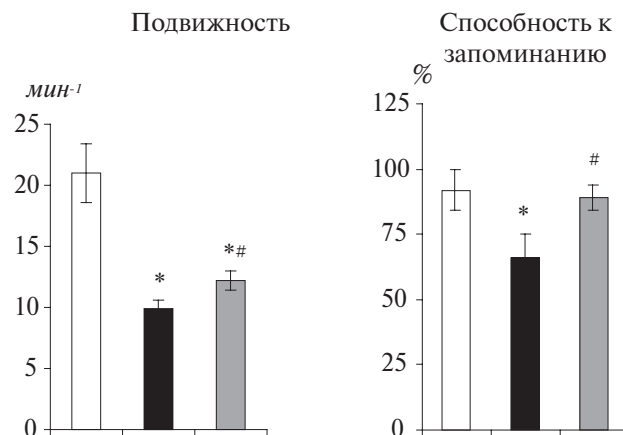


Рис.2. Влияние хронической стимуляции ЛГО на подвижность и способность к запоминанию у взрослых контрольных (светлые столбики), старых контрольных (темные столбики) и старых стимулированных (заштрихованные столбики) крыс.

хроническая стимуляция ЛГО увеличивает в ГП содержание ДА, норадреналина, глутамата и активность ацетилхолинэстеразы [19], а также способствует росту шипиков на дендритах нейронов ГП [18]. В свою очередь, активация дофаминергической медиации в ГП усиливает бета-активность [2]. Показано также, что стимуляция ЛГО вызывает возникновение тета-ритма в ГП, что может закрепиться условно-рефлекторно.

Ранее нами было показано, что хроническая стимуляция ЛГО увеличивает фоновую электрическую активность ГП, в частности, в тета- и бета-диапазонах волн [3]. Это представляется особенно важным, если принять во внимание данные о том, что бета-осцилляции в ГП отражают процессы потенциации и связаны с сенсорным восприятием и памятью [13], а электрофизиологическим коррелятом механизма извлечения из памяти информации является тета-ритм. Улучшение памяти в результате хронической стимуляции ЛГО, вероятно, было обусловлено благоприятным влиянием ЛГО на ГП, усилением дофаминергической медиации в стриатуме [18], а также улучшением гормонального статуса. Как было показано ранее, хроническая стимуляция ЛГО способствовала повышению концентрации тестостерона в сыворотке крови старых крыс [3]. Известно, что хроническое введение тестостерона улучшает обучение старых крыс в лабиринте [11].

Таким образом, при старении у крыс ухудшается способность к запоминанию. Хроническая стимуляция ЛГО способствовала коррекции нарушений памяти у старых животных.

Влияние хронической стимуляции ЛГО на поведение в открытом поле и приподнятом крестообразном лабиринте. Как известно, основным показа-

телем тревожности в ПКЛ является число посещений открытых рукавов, в частности процентное отношение числа посещений открытых рукавов к суммарному числу посещений. Однако, в каждой из исследуемых групп обнаруживались крысы (примерно по 30 % в каждой группе), которые не посещали открытые рукава ПКЛ. При анализе результатов животные были подразделены на отдельные подгруппы: не посещавшие (подгруппа 0) и посещавшие (подгруппа 1) открытые рукава ПКЛ. Оказалось, что различия в поведении между взрослыми и старыми крысами в подгруппе 0 были менее выражены, чем возрастные различия в подгруппе 1 (таблица). У старых крыс по сравнению со взрослыми посещаемость открытых рукавов ПКЛ была выше, а закрытых рукавов — ниже, что свидетельствует о возрастном ослаблении тревожности, обусловленной страхом перед высотой. Кроме того, было обнаружено возрастное учащение груминга и дефекации в ПКЛ, а также уменьшение числа пересеченных квадратов в ОП. Первое свидетельствует об уменьшении способности старых животных адаптироваться к новой обстановке [12], а второе — о снижении спонтанной двигательной активности.

Стимулированные крысы по значениям перечисленных показателей не отличались от взрослых, т. е. хроническая стимуляция ЛГО нивелировала возрастные различия. Наряду с этим стимулированные животные отличались от остальных увеличением продолжительности пребывания в закрытых рукавах и уменьшением продолжительности пребывания на площадке ПКЛ. Последний показатель характеризует скорость "принятия решения", т. е. можно предположить, что стимулированные животные относительно быстро "принимали решение" спрятаться в безопасные закрытые рукава. Об этом может свидетельствовать уменьшение периода начальной неподвижности в ОП по сравнению с контрольными старыми животными.

Возрастное уменьшение тревожности у крыс в ПКЛ могло быть обусловлено увеличением у них обмена СТ и активацией 5HT_{1A}-рецепторов в ХЯ. Снижение обмена СТ в ХЯ в результате хронической стимуляции ЛГО, естественно, могло давать противоположный эффект.

Таким образом, при старении у крыс снижались спонтанная двигательная активность и приспособляемость к новой обстановке, а также уменьшался страх высоты. Хроническая стимуляция ЛГО корректировала эти сдвиги и ускоряла реакцию избегания опасной ситуации.

Полученные данные свидетельствуют о том, что хроническая стимуляция ЛГО у старых крыс вызывала комплекс изменений адаптивного характера, способствующих увеличению ПЖ. Так, в результате стимуляции улучшались моторика, память и приспособляемость к новой обстановке, а также увеличивалась скорость избегания опасной ситуации. В числе возможных причин развития этих изменений можно назвать коррекцию возрастного дисбаланса обмена ДА и СТ в стриатуме.

Результаты настоящего исследования в совокупности с полученными ранее [3,4,8] свидетельствуют о чрезвычайно важном значении, которое

Влияние хронической стимуляции ЛГО на поведение старых крыс при проведении тестов "приподнятый крестообразный лабиринт" и "открытое поле"

Показатель	Взрослые (контроль)		Старые (контроль)		Старые (стимуляция)	
	подгруппа 0	подгруппа 1	подгруппа 0	подгруппа 1	подгруппа 0	подгруппа 1
"Приподнятый крестообразный лабиринт"						
Число посещений открытых рукавов, %	0 (6)	28,6 ± 2,4 (16)	0 (7)	35,6 ± 2,0* (14)	0 (3)	31,2 ± 4,1 (9)
Число посещений закрытых рукавов, %	100 (6)	71,4 ± 2,4 (16)	100 (7)	64,4 ± 2,0* (14)	100 (3)	68,8 ± 4,1 (9)
Время пребывания в открытых рукавах, с	0 (6)	16,2 ± 2,6 (16)	0 (6)	27,9 ± 6,5 (14)	0 (3)	12,7 ± 2,3* (9)
Время пребывания в закрытых рукавах, с	252,3 ± 10,7 (6)	221,7 ± 9,6 (16)	257,0 ± 9,0 (6)	224,1 ± 7,1 (14)	278,0 ± 2,3 (3)	258,9 ± 4,1** (9)
Время пребывания на площадке, с	47,7 ± 10,7 (6)	62,5 ± 7,8 (16)	43,0 ± 9,0 (6)	47,3 ± 5,2 (14)	22,0 ± 2,3 (3)	28,4 ± 3,7** (9)
Число грумингов	1,8 ± 0,2 (6)	1,6 ± 0,2 (16)	2,2 ± 0,3 (6)	3,2 ± 0,5* (14)	1,7 ± 0,3 (3)	1,4 ± 0,3* (9)
Число дефекаций	0,5 ± 0,5 (6)	1,9 ± 0,7 (16)	5,2 ± 0,4* (6)	3,7 ± 0,5* (14)	3,7 ± 2,3 (3)	2,0 ± 0,7 (9)
"Открытое поле"						
Начальный период неподвижности, с	7,0 ± 2,0 (3)	8,3 ± 0,9 (13)	12,8 ± 4,9 (5)	10,0 ± 1,3 (10)	5,0 (1)	4,8 ± 1,3** (5)
Число пересеченных квадратов	31,5 ± 7,5 (6)	47,3 ± 3,6 (16)	43,0 ± 6,7 (7)	29,8 ± 2,8* (13)	43,3 ± 9,2 (3)	41,1 ± 5,3 (9)

Примечания: в скобках — количество животных; * — $P < 0,05$ по сравнению с контрольными взрослыми крысами соответствующей подгруппы, # — $P < 0,05$ по сравнению с контрольными старыми крысами соответствующей подгруппы.

имеют положительные эмоциогенные зоны ЛГО для жизнедеятельности организма в старости. Можно полагать, что от функционального состояния элементов (нейронов, нервных волокон) этих зон, играющих важную роль в нейрогуморальной регуляции, в значительной мере зависит состояние механизмов витаукта, направленных на замедление процесса старения и на повышение адаптационных возможностей стареющего организма.

Литература

1. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д. П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. — М.: Высш. шк., 1991. — 399 с.
2. Курова Н. С., Панюшкина С. В. Сравнительный анализ спектральных характеристик ЭЭГ во время активации и торможения катехоламинергических систем у крыс // Журн. высш. нервн. деятельности. — 1992. — **42**, № 5. — С. 965–967.
3. Рушкевич Ю. Е., Дубилей Т. А. Влияние хронической стимуляции латеральной гипоталамической области на фоновую электрическую активность центральных структур мозга и уровень гормонов в сыворотке крови старых крыс // Пробл. старения и долголетия. — 2005. — **14**, № 3. — С. 208–216.
4. Рушкевич Ю. Е., Дубилей Т. А., Мигован С. А. Возможные механизмы геропротекторного действия хронической электрической стимуляции латеральной гипоталамической области у старых крыс // Пробл. старения и долголетия. — 2005. — **14**, № 1. — С. 12–21.
5. Старение мозга / Под ред. В. В. Фролькиса. — Л.: Наука, 1991. — 277с.
6. Талалаенко А. Н., Гордиенко Д. В., Маркова О. П. Исследование моноамин- и аминергических механизмов хвостатого ядра крыс в реализации антиаверсивных эффектов транквилизаторов на различных моделях тревоги // Рос. физиол. журн. — 1999. — **85**, № 9. — С. 1043–1050.
7. Фролькис В. В. Геронтология: прогнозы и гипотезы // Журн. АМН Украины. — 1998. — **4**. — № 3. — С. 434–448.
8. Фролькис В. В., Рушкевич Ю. Е., Дубилей Т. А. и др. Латеральная гипоталамическая область: особенности старения и влияние хронической электростимуляции на продолжительность жизни старых крыс // Нейрофизиология/Neurophysiology. — 2000. — **32**, № 4. — С. 314–321.
9. Alex K. D., Yavarian G. J., McFarlane H. G. et al. Modulation of dopamine release by striatal 5-HT_{2C} receptors // Synapse. — 2005. — **55**, № 4. — P. 242–251.
10. Beley A., Beley P., Bralet J. Influence of hypo- and hyperthyroidism on the turnover rate of noradrenaline, dopamine and serotonin in various rat cerebral structures // Arch. Physiol. Biochem. — 1975. — **83**, № 3. — P. 471–480.
11. Bimonte-Nelson H. A., Singleton R. S., Nelson M. E. et al. Testosterone, but not aromatizable dihydrotestosterone, improves working memory and alters nerve growth factor levels in aged male rats // Exp. Neurol. — 2003. — **181**, № 2. — P. 301–312.
12. Continella G., Drago F., Auditore S., Scapagnini U. Quantitative alteration of grooming behavior in aged male rats // Physiol. Behav. — 1985. — **35**, № 6. — P. 839–841.
13. Faulkner H. J., Traub R. D., Whittington M. A. Anaesthetic/amnesic agents disrupt beta-frequency oscillations associated with potentiation of excitatory synaptic potentials in the rat hippocampal slice // Br. J. Pharmacol. — 1999. — **128**, № 8. — P. 1813–1825.
14. Johnson E. A., Fox J. L., Azzaro A. J. The anxiolytic serotonin 5-HT_{1A} receptor agonists buspirone, ipsapirone and gepirone are inhibitors of tyrosine hydroxylation in rat striatum // Behav. Brain Res. — 1996. — **73**, № 1–2. — P. 331–335.
15. Luna-Munguia H., Manuel-Apolinar L., Rocha L., Meneses A. 5-HT_{1A} receptor expression during memory formation // Psychopharmacology (Berl). — 2005. — **118**, № 2. — P. 309–318.

16. *Matsumoto M., Yoshioka M.* Possible involvement of serotonin receptors in anxiety disorders // *Nippon Yakurigaku Zasshi.* — 2000. — **115**, № 1. — P. 39–44.
17. *Nakahara D., Fuchikami K., Ozaki N. et al.* Differential effect of self-stimulation on dopamine release and metabolism in the rat medial frontal cortex, nucleus accumbens and striatum studied by in vivo microdialysis // *Brain Res.* — 1992. — **574**, № 1–2. — P. 164–170.
18. *Shankaranarayana R. B. S., Raju T. R., Meti B. L.* Alterations in the density of excrescences in CA3 neurons of hippocampus in rats subjected to self-stimulation experience // *Brain Res.* — 1998. — **804**, № 2. — P. 320–324.
19. *Shankaranarayana R. B. S., Raju T. R., Meti B. L.* Self-stimulation of lateral hypothalamus and ventral tegmentum increases the level of noradrenaline, dopamine, glutamate, and AChE activity, but not 5-hydroxytryptamine and GABA levels in hippocampus and motor cortex // *Neurochem. Res.* — 1998. — **23**, № 8. — P. 1053–1059.
20. *Stancheva S. L., Alova L. G.* Biogenic monoamine uptake by rat brain synaptosomes during aging effects of nootropic drugs // *Gen. Pharmacol.* — 1994. — **25**, № 5. — P. 981–987.

Поступила 16.11.2005

ADAPTOGENIC EFFECTS OF CHRONIC ELECTRICAL STIMULATION OF THE LATERAL HYPOTHALAMUS IN OLD RATS

Yu. E. Rushkevich, T. A. Dubilei

Institute of Gerontology AMS Ukraine, 04114 Kiev

The effect of chronic electrical stimulation of the lateral part of hypothalamus (LPH) on the concentration of dopamine, serotonin and their metabolites in caudate nucleus, as well as on some behavioral reactions was studied in experiments on old (28–29 mo.) male Wistar rats. In the stimulated vs. control animals there was an increase of dopamine metabolism and decrease of serotonin metabolism in caudate nucleus, increase of motility at the rotating drum, improvement of the preservation of conditioned reflex of active avoidance, increase of the duration of stay in the closed sleeves of the elevated x-shape labyrinth (EXL), decrease of the duration of stay on the site and decrease of the number of groomings in the EXL. Chronic stimulation of LPH leveled off the following age-related changes in the behavior of rat: decrease in the number of crossed squares in the open field, increase in the number of visits to open EXL sleeves and more frequent defecations in it. The results obtained suggest that the chronic stimulation of LPH improved motorics, memory and adaptability to new environment, as well as increased the rate of avoidance of dangerous situation. Possible reasons for the development of such set of adaptive changes may be correction of age-related imbalance in dopamine and serotonin metabolism in caudate nucleus.

УДК [616.66+616-092.19]:577.15

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ АКТИВНОСТИ И СВОЙСТВ ГЛУТАТИОН-S-ТРАНСФЕРАЗЫ В МОЗГЕ КРЫС ПРИ ИММОБИЛИЗАЦИОННОМ СТРЕССЕ

Н. В. Фурменкова, В. В. Давыдов

Институт охраны здоровья детей и подростков АМН Украины, 61153 Харьков

В опытах на 1,5-, 2-, 6-, 12- и 24-месячных крысах линии Вистар определяли активность и некоторые свойства глутатион-S-трансферазы в головном мозге при иммобилизационном стрессе. Установлено, что в мозге 1,5-месячных крыс проявляется минимальная глутатион-S-трансферазная активность. На протяжении первого года жизни она постепенно возрастает, а к 24-месячному возрасту — понижается (по сравнению с 12-месячными животными). При старении понижается оптимум рН митохондриальной глутатион-S-трансферазы и уменьшается ее доля в общей глутатионтрансферазной активности мозга. При иммобилизационном стрессе существенного изменения базальной активности глутатион-S-трансферазы в головном мозге не происходит. Однако при ее измерении в условиях понижения концентрации глутатиона выявляется частичное ингибирование энзима в постмитохондриальной фракции у 1,5- и 24-месячных, а также в митохондриальной фракции у 1,5-месячных животных и его активация в митохондриальной фракции мозга старых иммобилизованных крыс.

Данные многочисленных исследований свидетельствуют о том, что в процессе онтогенеза снижается устойчивость организма к действию повреждающих факторов стресса [2,6]. Важным звеном патогенеза стрессорного повреждения тканей внутренних органов является стимуляция свободнорадикальных процессов, которая обуславливает возникновение в них состояния оксидативного стресса [1,5,9]. Ввиду того, что в условиях стимуляции свободнорадикальных процессов в клетках накапливаются карбонильные продукты метаболизма, обладающие цитотоксическим и генотоксическим действием [13,17], важное значение в обеспечении устойчивости к оксида-

тивному стрессу приобретают ферменты катаболизма эндогенных альдегидов [4,8,14-16]. Особая роль среди них принадлежит глутатион-S-трансферазе, катализирующей реакцию конъюгирования альдегидов с глутатионом [7].

Вышеизложенное позволяет предположить существование связи между возрастной модуляцией устойчивости тканей внутренних органов к стрессу и изменением скорости процесса конъюгации эндогенных альдегидов с глутатионом за счет изменения каталитических свойств глутатион-S-трансферазы. Однако до настоящего времени все еще отсутствуют четкие представления о возрастных особенностях проявления каталитических свойств этого фермента в процессе онтогенеза. Нет также сведений о возрастных особенностях модуляции активности данного фермента при стрессе, т. е. в условиях, когда в тканях внутренних органов происходит стимуляция процессов свободно-радикального окисления и накопления эндогенных альдегидов. Выяснение этого вопроса приобретает особое значение в раскрытии деталей механизмов изменения устойчивости организма к стрессу на разных этапах онтогенеза и в разработке принципиально новых подходов к ее коррекции.

Принимая во внимание высокую чувствительность нервной ткани к свободнорадикальному повреждению [3], целью работы явилось изучение активности и некоторых свойств глутатион-S-трансферазы в мозге крыс разного возраста при иммобилизационном стрессе.

Материал и методы. Работа выполнена на 60 крысах-самцах линии Вистар 1,5-, 2-, 6-, 12- и 24-месячного возраста, подразделенных на 2 группы: интактные и подвергнутые иммобилизационному стрессу путем фиксации на спине в течение 30 мин. Эффективность моделирования стресса контролировали по уровню 11-оксикортикостероидов и адреналина в крови.

Животных декапитировали, после чего немедленно извлекали головной мозг, отделяли его большие полушария и помещали в охлажденный до 0 °С физиологический раствор. Полушария мозга гомогенизировали в стеклянном гомогенизаторе Поттера — Эльвегейма в среде выделения, содержащей сахарозу (0,32 моль/л) и ТРИС (10 ммоль/л, рН 7,4) в соотношении 1:10 (масса ткани/объем среды выделения). Приготовленные таким образом гомогенаты фильтровали через 2 слоя марли и центрифугировали при 3000 g в течение 10 мин. Полученные после центрифугирования супернатанты подвергались последующему центрифугированию при 10000 g в течение 20 мин. Осадок суспензировали в среде выделения и использовали в качестве грубой митохондриальной фракции. Надосадочную жидкость использовали в качестве постмитохондриальной фракции. Все процедуры выделения проводили при 4–5 °С.

Пробы митохондриальной и постмитохондриальной фракций полушарий головного мозга использовали для определения глутатион-S-трансферазной активности по методу *B. Mannervik, C. Guthenberg* [12] с некоторыми модификациями. Для этого 0,1 мл постмитохондриальной фрак-

ции, содержащей 0,07–0,12 мг белка, или 0,05 мл митохондриальной фракции, содержащей 0,2–0,4 мг белка, вносили в спектрофотометрическую кювету, содержащую (конечные концентрации) калийфосфатный буфер (100 ммоль/л, pH 6,5), динитрохлорбензол (1 ммоль/л) и восстановленный глутатион (5 ммоль/л). Скорость реакции измеряли по изменению оптической плотности при 340 нм и выражали в нмоль/(мг белка·мин).

В специальных экспериментах исследовали влияние pH на активность фермента, а также определяли его кинетические параметры (K_m и V_{max}), которые рассчитывали графическим методом.

Концентрацию белка в пробах постмитохондриальной фракции печени определяли по Лоури [11].

Результаты исследований статистически обрабатывали с использованием непараметрического метода Вилкоксона — Манна — Уитни.

Результаты и их обсуждение. Исследования показали, что у интактных крыс в митохондриальной фракции мозга глутатион-S-трансферазная активность постепенно увеличивается от 1,5- до 12-месячного возраста и снижается к 24-месячному; в постмитохондриальной фракции она повышается к 6-месячному, снижается к 12-месячному и вновь увеличивается к 24-месячному возрасту (табл.1). Возрастная активация фермента сопровождается модуляцией его кинетических свойств, о чем свидетельствует постепенное понижение у крыс от 1,5- до 12-месячного возраста сродства глутатион-S-трансферазы митохондриальной фракции мозга к глутатиону (табл. 2). У старых крыс значения K_m сохраняются на уровне 12-месячных животных.

Параллельно с изменением кинетических свойств в процессе онтогенеза меняется чувствительность митохондриальной глутатион-S-трансферазы к понижению pH реакционной среды (табл. 3). У крыс от 1,5- до 12-месячного возраста формируется оптимум pH, соответствующий 6,5. При старении значения этого показателя снижаются до 6,2.

Повышение глутатион-S-трансферазной активности в постмитохондриальной фракции мозга в исследованный период онтогенеза (см. табл. 1) сопровождается изменением кинетики глутатион-S-трансферазной реакции (см. табл. 2), о чем свидетельствует постепенное повышение величины K_m/V_{max} глутатион-S-трансферазы у крыс после 1,5-месячного возраста. В то же время, зависимость скорости глутатион-S-трансферазной реакции от pH реакционной среды в постмитохондриальной фракции мозга крыс всех исследованных возрастных групп существенно не изменяется и соответствует 6,5 (см. табл. 3).

Анализируя результаты проведенных исследований, можно прийти к заключению о том, что для 1,5-месячного возраста характерна минимальная активность глутатион-S-трансферазы в изученных субклеточных фракциях головного мозга. На протяжении первого года жизни она постепенно возрастает, формируя условия для повышения эффективности конъюгации

Таблица 1
Глутатион-S-трансферазная активность в митохондриальной и постмитохондриальной фракциях мозга крыс разного возраста при иммобилизационном стрессе, нмоль/(мг белка·мин)

Фракция	1,5 мес		2 мес		6 мес		12 мес		24 мес	
	интактные	стресс	интактные	стресс	интактные	стресс	интактные	стресс	интактные	стресс
Митохондриальная	10,1±0,6 (6)	6,2±1,9* (5)	18,4±1,9 [#] (5)	16,4±1,0 [#] (5)	26,2±1,5 ^{αα} (5)	19,0±0,8* [#] (6)	28,9±0,8 ^{αα} (5)	29,3±1,1 ^{#αβ} (5)	24,2±2,5 ^{#αγ} (5)	29,1±2,8 ^{αβδ} (5)
Постмитохондриальная	93,3±1,8 (6)	96,1±4,8 (5)	106,4±6,8 [#] (5)	125,7±8,2* [#] (5)	136,4±10,3 ^{αα} (5)	167,0±10,2* ^{αα} (6)	111,7±3,1 ^{#β} (4)	116,8±3,5 ^{#β} (5)	163,6±7,3 ^{#αβγ} (5)	138,8±7,9* ^{#βγ} (4)

Примечания: в скобках — количество исследований; * — $P < 0,05$ по сравнению с интактными, [#] — $P < 0,05$ по сравнению с 1,5-месячными, ^α — $P < 0,05$ по сравнению с 2-месячными, ^β — $P < 0,05$ по сравнению с 6-месячными, ^γ — $P < 0,05$ по сравнению с 12-месячными крысами соответствующей группы.

Таблица 2
Кинетические параметры глутатион-S-трансферазы в мозге крыс разного возраста при иммобилизационном стрессе

Показатель	1,5 мес		2 мес		6 мес		12 мес		24 мес	
	интактные	стресс	интактные	стресс	интактные	стресс	интактные	стресс	интактные	стресс
V_{max}^{α} нмоль/(мг белка мин)	10,3±0,7 (6)	5,5±5,5 (2)	19,3±2,1 [#] (5)	17,7±1,3 [#] (5)	26,1±1,8 ^{αα} (5)	18,9±1,0 ^{##} (6)	30,8±0,8 ^{αα} (5)	31,0±1,1 ^{ααβ} (5)	26,9±3,2 [#] (5)	31,5±3,3 ^{ααβ} (5)
K_m^{α} мкмоль	0,14±0,01 (5)	0,5±0,1* (2)	0,26±0,05 [#] (5)	0,29±0,02 (5)	0,34±0,02 [#] (5)	0,28±0,04 (6)	0,42±0,04 ^{αα} (5)	0,46±0,03 ^{αβ} (5)	0,42±0,01 ^{αα} (5)	0,42±0,04 ^{αβ} (5)
V_{max}/K_m	67,6±9,7 (6)	15,0±15,0* (2)	67,5±3,6 (4)	62,3±5,9 [#] (5)	71,4±9,3 (5)	64,3±8,6 [#] (5)	75,3±5,1 (5)	67,9±2,7 [#] (5)	70,9±8,2 (5)	78,6±11,2 [#] (5)
Митохондриальная фракция										
Постмитохондриальная фракция										
V_{max}^{α} нмоль/(мг белка мин)	93,3±1,8 (6)	135,7±4,4* (5)	118,6±8,3 [#] (5)	135,7±4,4* (5)	165,5±15,7 ^{αα} (6)	188,9±7,0 ^{αα} (6)	125,7±0,1 ^{ββ} (4)	132,2±4,4 ^{αβ} (5)	159,1±11,2 ^{ααγ} (5)	180,5±20,3 ^{ααγ} (5)
K_m^{α} мкмоль	0,55±0,03 (5)	0,56±0,04 (5)	0,33±0,05* (5)	0,4±0,1 (5)	0,41±0,05 [#] (5)	0,36±0,02 [#] (6)	0,5±0,1 (5)	0,5±0,1 (5)	0,4±0,1 (5)	0,5±0,1 (5)
V_{max}/K_m	172,8±13,2 (5)	172,8±5,2 (5)	334,4±11,8 [#] (4)	299,1±31,8 [#] (4)	400,0±46,5 [#] (5)	520,0±32,5 ^{ααα} (6)	297,5±18,3 ^{ββ} (5)	330,8±26,7 ^{ββ} (4)	410,9±46,9 ^{γγ} (5)	367,6±32,9 ^{ββ} (5)

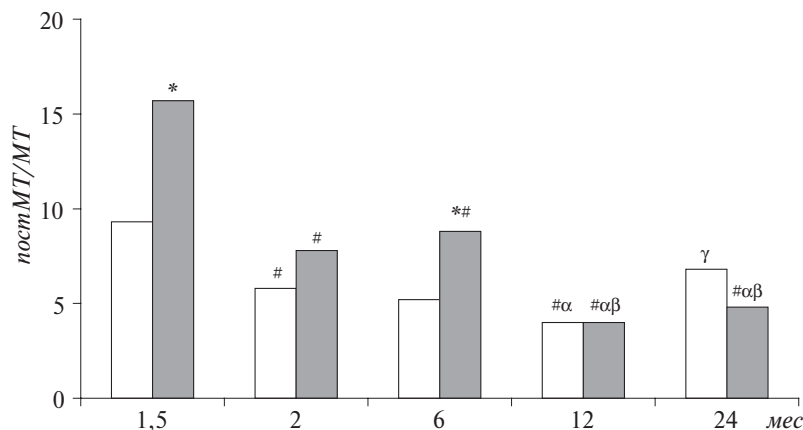
Примечания: в скобках — количество исследований; * — $P < 0,05$ по сравнению с интактными, # — $P < 0,05$ по сравнению с 1,5-месячными, α — $P < 0,05$ по сравнению с 2-месячными, β — $P < 0,05$ по сравнению с 6-месячными, γ — $P < 0,05$ по сравнению с 12-месячными крысами соответствующей группы.

Таблица 3

Влияние рН на глутатион-S-трансферазную активность в мозге крыс разного возраста при иммобилизационном стрессе, нмоль/(мг белка·мин)

Показатель	1,5 мес		2 мес		6 мес		12 мес		24 мес	
	интактные	стресс	интактные	стресс	интактные	стресс	интактные	стресс	интактные	стресс
рН 5,8	10,3±0,7 (6)	5,5±0,6* (5)	11,6±1,7 (5)	12,1±1,0# (5)	17,3±1,4*α (5)	15,2±2,2# (6)	17,2±0,5*α (5)	17,6±0,7*α (5)	21,4±1,3*αγ (4)	22,4±1,9*αδγ (4)
	Митохондриальная фракция									
рН 6,2	9,9±0,7 (6)	6,8±1,0* (5)	18,9±1,9# (5)	16,3±1,6# (5)	22,1±1,4# (6)	19,0±1,9# (5)	21,2±1,1# (5)	24,0±1,9*α (5)	27,5±2,5*αδγ (4)	30,3±1,5*αδγ (4)
	рН 6,5	10,1±0,6 (6)	6,2±1,9 (5)	18,4±1,9# (5)	16,4±1,0# (5)	26,2±1,5*α (5)	19,0±0,8# (6)	28,9±0,8*α (5)	29,3±1,1*αδβ (5)	24,2±2,5*αγ (5)
Постмитохондриальная фракция										
рН 5,8	71,9±2,5 (6)	80,8±6,0 (5)	108,2±12,3# (4)	111,0±5,8# (4)	109,2±6,0# (5)	132,0±6,5*αα (5)	92,5±0,9*αδβ (4)	84,1±5,0*αδβ (5)	97,7±6,9# (5)	91,0±8,8*αδβ (5)
	рН 6,2	81,5±3,5 (6)	96,0±4,1* (5)	98,2±4,8# (4)	113,1±8,8 (5)	122,1±5,6*α (5)	153,1±8,0*αα (6)	111,9±4,0#α (5)	99,2±5,6*β (5)	114,9±9,0*α (5)
рН 6,5		93,3±1,8 (6)	96,1±4,8 (5)	106,4±6,8# (4)	125,7±8,2*# (4)	136,4±10,3*α (5)	167,0±10,2*αα (6)	111,7±3,1*β (5)	116,8±3,5*β (4)	163,6±7,3*αδγ (5)

Примечания: в скобках — количество исследований; * — $P < 0,05$ по сравнению с интактными, # — $P < 0,05$ по сравнению с 1,5-месячными, α — $P < 0,05$ по сравнению с 2-месячными, β — $P < 0,05$ по сравнению с 6-месячными, γ — $P < 0,05$ по сравнению с 12-месячными крысами соответствующей группы.



Соотношение глутатион-S-трансферазной активности в постмитохондриальной и митохондриальной фракциях мозга (постMT/MT) крыс при иммобилизационном стрессе: светлые столбики — интактные, темные — стрессированные; * — $P < 0,05$ по сравнению с интактными, # — $P < 0,05$ по сравнению с 1,5-месячными, α — $P < 0,05$ по сравнению с 2-месячными, β — $P < 0,05$ по сравнению с 6-месячными, γ — $P < 0,05$ по сравнению с 12-месячными животными соответствующих групп.

эндогенных альдегидов в нервных клетках. Сведения о возрастном изменении кинетики глутатион-S-трансферазной реакции дают основания предположить, что в основе данного сдвига может лежать возрастное изменение изоферментного спектра глутатион-S-трансферазы в митохондриальной и цитозольной фракциях мозга.

При старении глутатион-S-трансферазная активность в митохондриальной фракции мозга снижается (по сравнению с ее величиной у 12-месячных животных). Возникновение подобного сдвига сопровождается понижением величины оптимума рН митохондриальной глутатион-S-трансферазы и уменьшением ее доли в общей глутатионтрансферазной активности мозга. Проявлением этого служит повышение величины соотношения глутатион-S-трансферазной активности в постмитохондриальной и митохондриальной фракциях мозга (постMT/MT) по сравнению с его величиной у 12-месячных крыс (рисунок). Параллельно с понижением глутатион-S-трансферазной активности в митохондриях у старых крыс она увеличивается в постмитохондриальной фракции мозга, вероятно, имея характер компенсаторного сдвига.

Принимая во внимание особую роль реакции конъюгации с глутатионом в защите клеток от цитотоксического действия эндогенных альдегидов [7], можно предположить, что модуляция каталитических свойств и изменение изоферментного спектра глутатион-S-трансферазы в процессе онтогенеза способствуют повышению с возрастом устойчивости мозга к свободнорадикальному повреждению. В период полового созревания (1,5-месячный возраст), когда в мозге выявляется минимальная активность

фермента в обеих изученных субклеточных фракциях, возникают предпосылки для понижения защитной роли глутатион-S-трансферазы по сравнению с животными старших возрастных групп. То же самое происходит и в позднем онтогенезе, когда уменьшается глутатион-S-трансферазная активность в митохондриях, а также понижается доля митохондриальной глутатион-S-трансферазы в общей глутатионтрансферазной активности мозга.

С учетом характера обнаруженных сдвигов особое значение имеет изучение возрастных особенностей изменения глутатион-S-трансферазной активности в субклеточных фракциях головного мозга крыс в условиях стимуляции свободнорадикальных процессов при иммобилизационном стрессе. Исследования показали, что после 30-минутной иммобилизации у животных разного возраста формируется тенденция к возникновению разнонаправленных сдвигов глутатион-S-трансферазной активности в митохондриальной и постмитохондриальной фракциях мозга (см. табл. 1). Однако при определении активности фермента в условиях 10-кратного уменьшения концентрации глутатиона в реакционной смеси (до 0,42 ммоль) установлены выраженные изменения активности митохондриального энзима. Они проявляются в его ингибировании на 54 % и 46 %, соответственно, у 1,5- и 6-месячных иммобилизованных животных и, напротив, в его активации на 35 % у старых иммобилизованных крыс. Аналогичным образом (при измерении в условиях понижения концентрации глутатиона в среде инкубации до 0,21 ммоль) выявляется снижение (по сравнению с исходной величиной) глутатион-S-трансферазной активности в постмитохондриальной фракции мозга у 1,5- и 24-месячных иммобилизованных животных.

Сдвиги глутатион-S-трансферазной активности в митохондриальной и постмитохондриальной фракциях после иммобилизации предопределяют повышение величины постМТ/МТ у крыс 1,5-, 2- и 6-месячного возраста на 68 %, 34 % и 69 %, соответственно, по сравнению с исходным уровнем (см. рис.). В то же время, у 12-месячных животных при иммобилизационном стрессе не происходит изменения величин данного показателя, а у старых они понижаются на 30 % по сравнению с исходным уровнем.

Как видно из данных табл. 2–3, при иммобилизационном стрессе не происходит существенного изменения кинетики и рН-оптимума глутатион-S-трансферазной реакции в митохондриальной и постмитохондриальной фракциях мозга по сравнению с интактными животными соответствующих возрастных групп. При иммобилизационном стрессе не происходит также существенного изменения базальной активности глутатион-S-трансферазы в головном мозге. Однако при измерении активности в условиях понижения концентрации глутатиона выявляется частичное ингибирование энзима в постмитохондриальной фракции у 1,5- и 24-месячных, а также в митохондриальной фракции у 1,5-месячных животных и его активация в митохондриальной фракции мозга старых иммобилизованных крыс. Обнаруженный феномен отражает возникновение изменений ката-

литических свойств энзима в мозге после 30-минутной иммобилизации. В условиях понижения концентрации глутатиона в мозге при иммобилизационном стрессе [10] возникающий сдвиг может влиять на изменение скорости утилизации эндогенных альдегидов в глутатион-S-трансферазной реакции.

Сравнительная оценка результатов проведенных исследований показала, что наибольшей чувствительностью к ограничению защитной роли глутатионтрансферазы в мозге при стрессе обладают животные 1,5- и 24-месячного возраста. У 12-месячных крыс, напротив, глутатион-S-трансфераза мозга устойчива к действию повреждающих факторов иммобилизационного стресса. Полученные результаты находятся в соответствии с данными литературы о снижении адаптивных свойств организма и понижении его устойчивости к стрессу при старении [2,6].

Результаты изучения кинетики и рН-зависимости глутатион-S-трансферазной реакции позволяют предположить, что сдвиги глутатион-S-трансферазной активности мозга, возникающие при 30-минутной иммобилизации, не являются следствием изменения изоферментного спектра глутатион-S-трансферазы в митохондриях и цитозоле. Их появление может быть обусловлено посттрансляционной модификацией молекулы фермента.

Одним из проявлений посттрансляционной модификации глутатион-S-трансферазы является окисление ее полипептидной цепи активными формами кислорода, интенсивно образующимися в клетках при стрессе [1,5,9]. При этом уровень окислительной модификации энзима может существенно зависеть от возраста, что обусловлено неодинаковой эффективностью процессов радикалообразования в тканях при воздействии прооксидантных факторов и состоянием их антиоксидантных систем, а также разным исходным уровнем окислительной модификации полипептидной цепи молекулы фермента в мозге на разных этапах онтогенеза. Однако конкретные причины возрастного изменения каталитических свойств глутатион-S-трансферазы в мозге при стрессе недостаточно ясны. Их изучению будут посвящены наши дальнейшие исследования.

Литература

1. *Меерсон Ф. З.* Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. — М.: Медицина, 1984. — 270 с.
2. *Фролькис В. В., Мурадян Х. К.* Старение, эволюция и продление жизни. — Киев: Наук. думка, 1992. — 236 с.
3. *Buonocore G., Perrone S., Bracci R.* Free radicals and brain damage in the newborn // *Biol. Neonate.* — 2001. — **79**, № 3–4. — P. 180–186.
4. *Chen J. J., Yu B. P.* Detoxication of reactive aldehydes in mitochondria: effect of age and dietary restriction // *Aging.* — 1996. — **8**. — P. 334–340.
5. *Davydov V. V., Shvets V. N.* Lipid peroxidation in the heart of adult and old rats during immobilization stress // *Exp. Gerontol.* — 2001. — **36**. — P. 1155–1160.
6. *Docherty I. R.* Cardiovascular responses in aging // *Pharmacol. Rev.* — 1990. — **42**. — P. 103–126.

7. *Esterbauer H., Zollner H.* Metabolism of the lipid peroxidation product 4-HNE by isolated hepatocytes and by liver cytosolic fractions // *Biochem. J.* — 1985. — **28**, № 2. — P. 363–373.
8. *Keightley J. A., Shang L., Kinter M.* Proteomic analysis of oxidative stress-resistant cell: A specific role for aldose reductase overexpression in cytoprotection // *Mol. Cell Proteomics.* — 2003. — № 12. — P. 1236–1245.
9. *Kovacs P., Juranek I., Stankovicova T., Svec P.* Lipid peroxidation during acute stress // *Pharmazie.* — 1996. — **51**, № 1. — P. 51–53.
10. *Liu J., Wang X., Shigenaga M. K.* Immobilization stress causes oxidative damage to lipid, protein, and DNA in the brain of rats // *FASEB J.* — 1996. — **10**, № 13. — P. 1532–1538.
11. *Lowry O. H., Rosebrough N. J., Farr A. L., Rendall R. J.* Protein measurement with the Folin phenol reagent // *J. Biol. Chem.* — 1951. — **193**, № 1. — P. 265–275.
12. *Mannervik B., Guthenberg C.* Glutathione transferase (human placenta) // *Methods in Enzymology.* — 1981. — V. 77. — P. 231–235.
13. *Prior W.* Free radical in biology. — New York: Acad. Press, 1976. — 318 p.
14. *Sagara Y., Dargusch R., Chambers D. et al.* Cellular mechanisms of resistance to chronic oxidative stress // *Free Radical Biol. Med.* — 1998. — **24**, № 9. — P. 1375–1389.
15. *Srivastava S., Konklin D. J., Liu S. Q. et al.* Identification of biochemical pathways for the metabolism of oxidized low-density lipoprotein derived aldehyde-4-hydroxy trans-2-nonenal in vascular smooth muscle cells // *Atherosclerosis.* — 2001. — **158**, № 2. — P. 339–350.
16. *Srivastava S., Watowich S. J., Petrash J. M. et al.* Structural and kinetic determinants of aldehyde reduction by aldose reductase // *Biochemistry.* — 1999. — **38**, № 1. — P. 42–54.
17. *Uchida K.* Role of reactive aldehyde in cardiovascular disease // *Free Radical Biol. Med.* — 2000. — **28**, № 12. — P. 1685–1696.

Поступила 05.12.2005

AGE-DEPENDENT CHANGES IN THE ACTIVITY AND PROPERTIES OF GLUTATHIONE-S-TRANSFERASE IN THE RAT BRAIN DURING IMMOBILIZATION STRESS

N. V. Furmenkova, V. V. Davydov

Institute of Children and Adolescents Health Care AMS Ukraine, 61153 Kharkov

The activity and some properties of glutathione-S-transferase were studied in the cerebrum of Wistar rats aged 1.5, 2, 6, 12 and 24 months during immobilization stress. The activity of glutathione-S-transferase was minimum in the brain of 1.5-month old rats. Within the first year of life it grows gradually, while by 24 months of age it declines (compared to 12-month rats). During aging the pH optimum of mitochondrial glutathione-S-transferase and its share in the total brain glutathione transferase activity decreased. No significant changes of the basal activity of glutathione-S-transferase occurred in the brain at immobilization stress. However, when it changes in conditions of a decrease of glutathione concentration there was a partial inhibition of the enzyme at the postmitochondrial fraction in 1.5- and 24-month-old rats, as well as in mitochondrial fraction of 1.5-month rats and its activation in the mitochondrial

УДК 612.826.33.018.2:577.3:612.67

КОРРЕКЦИЯ ПЕПТИДАМИ ЭПИФИЗА НАРУШЕНИЙ СУТОЧНЫХ БИОРИТМОВ СЕКРЕЦИИ МЕЛАТОНИНА И ТИМИЧЕСКОГО СЫВОРОТОЧНОГО ФАКТОРА У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

**О. В. Коркушко, Г. М. Бутенко, И. Ф. Лабунец,
И. А. Антонюк-Щеглова, В. Х. Хавинсон*, Л. В. Магдич,
В. Б. Шатило**

Институт геронтологии АМН Украины, 04114 Киев

*Институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, 197110 Санкт-Петербург

Для проверки гипотезы о нормализующем влиянии пептидных препаратов эпифиза на суточные ритмы мелатонинообразующей функции эпифиза и эндокринной функции тимуса практически здоровым людям в возрасте от 60 до 74 лет (40 чел.) вводили эпیتالамин, эпیتالон или физиологический раствор. Концентрацию мелатонина в плазме крови и титр тимического сывороточного фактора (ТСФ) определяли до и после курсового введения препаратов в 9⁰⁰, 15⁰⁰, 21⁰⁰ и 3⁰⁰. Установлено, что эпیتالамин оказывает модулирующее влияние на функциональное состояние эпифиза. Концентрация мелатонина в плазме крови достоверно повышается ночью у лиц с функциональной недостаточностью железы, однако не изменяется у пожилых людей с сохраненной функцией эпифиза. Эпیتالон в отличие от эпیتالаминна повышает концентрацию мелатонина не только ночью, но и вечером, т. е. в период начала физиологического подъема функциональной активности эпифиза. Влияние курсового введения 0,1 мг эпیتالона на формирование ночного пика концентрации мелатонина в плазме крови соответствует эффекту курсового введения 50 мг эпیتالаминна, что свидетельствует о более высокой биологической активности эпیتالона. Повышение ночного пика мелатонина в плазме крови сопровождается существенным улучшением

(эпиталамин) или нормализацией (эпиталон) суточного ритма титра ТСФ. Полученные результаты свидетельствуют о возможности использования пептидных препаратов эпифиза для коррекции возрастных изменений суточных ритмов функционального состояния эпифиза и тимуса у пожилых людей.

Снижение мелатонинообразующей функции эпифиза (шишковидной железы) и нарушение суточного ритма выработки мелатонина способствуют старению и развитию возрастной патологии [1,3,5,6,10,14,15,17–20]. Этим объясняется возросший интерес к проблеме восстановления функционального состояния пинеальной железы [2,4,7,12,16,19].

По данным Л. А. Бондаренко, однократное введение мелатонина половозрелым крысам достоверно повышает его содержание в эпифизе в результате активного захвата пинеалоцитами. Однако при насыщении организма мелатонином происходит дозозависимое уменьшение функциональной активности железы [2].

Физиологические функции эпифиза помимо мелатонина выполняют вещества пептидной природы [1,6,7,11]. Показано благоприятное влияние пептидных препаратов эпифиза на метаболизм, иммунную систему, репродуктивную функцию, свободнорадикальное окисление, активность антиоксидантных ферментов, продолжительность жизни [1,2,6,8,11,12]. Предположение о том, что часть этих эффектов обусловлена стимулирующим влиянием пептидных препаратов на выработку эндогенного мелатонина, подтверждено экспериментальными исследованиями [2,4,12]. Так, например, показано, что однократное и курсовое введение эпиталамина в утреннее время суток способствует существенному повышению содержания мелатонина в ткани железы и сыворотке крови у молодых и старых животных [2,12]. Таким образом, в отличие от мелатонина, который при длительном введении приводит к дозозависимому угнетению секреторной активности эпифиза, курсовое введение эпиталамина оказывает активирующее воздействие на его мелатонинообразующую функцию.

Характеризуя влияние пептидных препаратов эпифиза на стареющий организм, следует отметить их благоприятное воздействие на структуру и функцию супрахиазматического ядра гипоталамуса (СХЯ), которое отождествляют с биологическими часами организма [1,18]. Установлено, что при длительном введении эпиталамина в нейронах СХЯ уменьшается количество липидных включений и липофусцина, повышается функциональная активность гранулярной эндоплазматической сети до уровня молодых животных [8]. Под влиянием курсового введения эпиталамина в СХЯ старых мышей отмечается тенденция к нормализации соотношения содержания норадреналина и серотонина.

В результате улучшения состояния СХЯ и мелатонинообразующей функции эпифиза пептидные препараты могут оказывать нормализующее воздействие на суточные ритмы стареющего организма. Среди немногих работ, выполненных в этом направлении, необходимо отметить исследо-

вание Н. Д. Гончаровой и соавт. [4], в котором изучалось влияние эпیتالамина и эпیتالона на суточные ритмы концентрации мелатонина в плазме крови у молодых (6–8 лет) и старых (20–27 лет) самок обезьян. У молодых животных 10-суточный курс эпیتالона не оказал влияния на концентрацию мелатонина, тогда как у старых в 22^{00} наблюдалось достоверное повышение его концентрации до уровня молодых животных. Более того, у старых обезьян восстановилась амплитуда суточного ритма мелатонина. Во втором эксперименте обезьянам разного возраста течение 10 сут внутримышечно вводили эпیتالамин, и были получены аналогичные результаты. У старых животных на 10-е сут наблюдалось существенное повышение уровня мелатонина в 21^{00} и 3^{00} , а также увеличение в 2 раза амплитуды суточного ритма мелатонина в плазме крови. У молодых обезьян концентрация мелатонина и амплитуда его суточного ритма не изменялись.

Одной из функций эпифиза, которая осуществляется благодаря ритмической выработке мелатонина, является регуляция эндокринной функции тимуса [8]. Изменения этой функции при старении характеризуются снижением среднесуточной, дневной и ночной выработки одного из гормонов железы — тимического сывороточного фактора (ТСФ) [6,9]. Несмотря на наличие у старых животных нормального суточного ритма ТСФ, его амплитуда значительно уменьшается.

И. Ф. Лабунец изучала возможность нормализации эндокринной функции тимуса под влиянием эпیتالамин у крыс, которым вводили его с 6-месячного возраста [8]. У стареющих (17 мес) и старых (27 мес) животных, получавших эпیتالамин, титр ТСФ был достоверно выше, чем у контрольных животных. У крыс старших возрастных групп пептидный препарат восстанавливал ночной уровень титра ТСФ до уровня молодых 6-месячных животных. Кроме того, у стареющих 17-месячных крыс восстановилась амплитуда его суточного ритма титра.

Таким образом, результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что пептидные препараты эпифиза не только улучшают мелатонинообразующую функцию эпифиза, но и способны восстанавливать суточный ритм образования эндогенного мелатонина. Благодаря улучшению мелатонинообразующей функции эпифиза пептидные препараты могут оказывать нормализующее влияние на суточный ритм эндокринной функции тимуса, что проявляется в повышении титра ТСФ и восстановлении его циркадианного ритма.

Результаты экспериментов на животных обосновывают необходимость проведения клинических исследований для изучения влияния пептидных препаратов эпифиза на суточные биологические ритмы у людей пожилого возраста, что и стало целью данной работы.

Обследуемые и методы. Обследованы 40 практически здоровых пожилых людей (60–74 лет) и 15 здоровых молодых людей (20–34 лет), составивших контрольную группу.

Отбор практически здоровых пожилых людей проводился в клинике Института геронтологии на основании тщательного клинического, лабораторного и инструментального обследования, включавшего в себя определение биологического и функционального возраста основных физиологических систем организма. Различия между биологическим (функциональным) и календарным возрастом обследованных не превышали 5 лет, что свидетельствует о физиологическом варианте их старения.

Обследуемые получали стандартное питание и находились в свободном режиме без изменения обычного уровня ежедневной физической активности. Продолжительность ночного сна составляла 8 ч (22^{30} – 6^{30}). Обследование проводили в зимне-весенний период года (декабрь — апрель).

В период исследования исключался прием бета- и альфа-адреноблокаторов, снотворных и седативных средств, транквилизаторов, нестероидных противовоспалительных препаратов, кофеина, алкоголя. После обследования пожилых людей подразделили на три группы, сопоставимые по возрасту, полу и исходному функциональному состоянию:

обследуемым 1 группы (15 чел.) внутримышечно 1 раз в 3 сут в 10^{00} вводили эпیتالамин в разовой дозе 10 мг (5 введений, курсовая доза — 50 мг) [6];

обследуемым 2 групп (15 чел.) внутримышечно ежедневно в 10^{00} вводили синтетический тетрапептид эпیتالон (Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии) в разовой дозе 10 мкг (10 введений, курсовая доза — 0,1 мг);

обследуемым 3 (контрольной) группы (10 чел.) внутримышечно ежедневно в 10^{00} вводили физиологический раствор в разовой дозе 2 мл (10 введений, курсовая доза — 20 мл).

До и после курсового введения эпیتالамин, эпیتالона или плацебо в плазме крови определяли концентрацию мелатонина и ТСФ в зависимости от времени суток. Концентрацию мелатонина определяли радиоиммунным методом с использованием стандартных наборов компании "DPC" (США).

Для получения проб крови предварительно катетеризировали поверхностную вену предплечья. В 9^{00} , 15^{00} , 21^{00} и 3^{00} производили заборы крови (5 мл). Гепаринизированную кровь центрифугировали в течение 15 мин при скорости вращения 3000 об./мин; плазму переносили в пробирки, замораживали и хранили при -20°C не более 3 мес.

Эндокринную функцию тимуса оценивали по титру ТСФ (\log_2) [13].

Результаты и их обсуждение. Суточный ритм мелатонинообразующей функции эпифиза у людей пожилого возраста. Ранее нами показано, что у молодых людей концентрация мелатонина в крови значительно увеличивалась в ночное время суток и имела наибольшие величины в 3^{00} [9]. В то же время, у пожилых людей отмечалась различная мелатонинообразующая

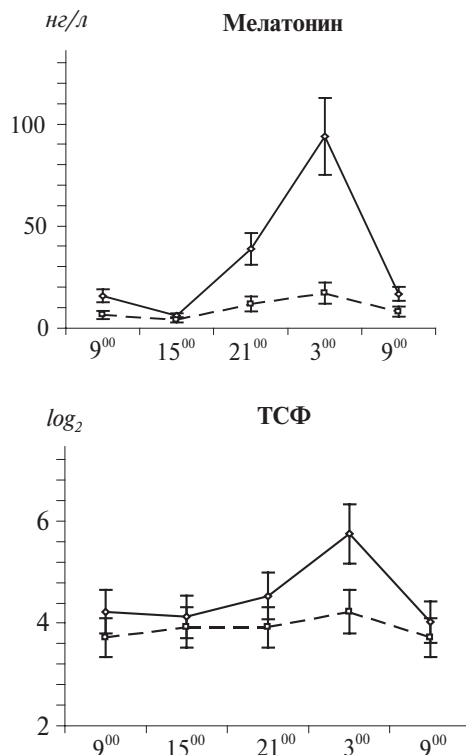


Рис.1. Суточные ритмы концентрации мелатонина в плазме крови и титра ТСФ у практически здоровых пожилых людей с сохраненной (сплошная линия) и сниженной (пунктирная линия) мелатонинообразующей функцией эпифиза.

функция эпифиза. Анализ данных о концентрации мелатонина в 3⁰⁰ позволил распределить этих обследованных на две подгруппы в зависимости от величины ночного пика мелатонина (рис. 1). У 15 обследованных с сохраненной мелатонинообразующей функцией эпифиза ночной уровень мелатонина в плазме крови составлял от 43 нг/л до 144 нг/л, в среднем (94,1 ± ± 22,3) нг/л, что соответствует концентрации мелатонина у молодых здоровых людей.

В группу со сниженной мелатонинообразующей функцией эпифиза были включены 34 пожилых людей, у которых ночная концентрация мелатонина в плазме крови составляла от 12 нг/л до 40 нг/л, в среднем (17,3 ± ± 2,1) нг/л, т. е. была значительно ниже, чем у молодых или у пожилых. Различие между группами пожилых людей проявляется неодинаковой амплитудой суточного ритма концентрации мелатонина в плазме крови, которая почти в 7 раз больше у лиц с сохраненной мелатонинообразующей функцией эпифиза.

Связь суточных ритмов мелатонинобразующей функции эпифиза и эндокринной функции тимуса. В молодом возрасте высокой ночной выработке эндогенного мелатонина соответствует значительное повышение в вечернее и ночное время титра ТСФ, а снижение концентрации мелатонина днем совпадает с минимальными значениями титра ТСФ [9]. У пожилых людей периодичность выработки ТСФ нарушается, что проявляется в уменьшении амплитуды его суточного ритма. Наряду с этим снижается зависимость эндокринной функции тимуса от функциональной активности эпифиза (см. рис. 1).

Коэффициент корреляции между концентрацией мелатонина в плазме крови и титром ТСФ уменьшается от $0,86 \pm 0,06$ в молодом возрасте ($P < 0,01$) до $0,48 \pm 0,10$ у пожилых ($P < 0,05$). В то же время, после 2-недельного приема экзогенного мелатонина (3 мг на ночь) корреляция между концентрацией мелатонина и титром ТСФ у пожилых людей восстановилась до $0,94 \pm 0,1$ ($P < 0,01$), что подтверждает роль эпифиза в регуляции эндокринной функции тимуса.

Влияние пептидных препаратов на суточные ритмы мелатонинобразующей функции эпифиза и эндокринной функции тимуса. Суточный ритм мелатонинобразующей функции эпифиза. У пожилых людей контрольной группы, которым вводили физиологический раствор, при повторном обследовании через 2 недели наблюдались незначительные изменения концентрации мелатонина в плазме крови, что свидетельствует о стабильности суточного ритма мелатонинобразующей функции эпифиза, отсутствии его значимых спонтанных изменений в стандартных условиях. Показано, что эффект влияния курсового введения *эпиталамина* на мелатонинобразующую функцию эпифиза зависит от исходной концентрации мелатонина в плазме крови (табл.1).

У пожилых людей с сохраненной мелатонинобразующей функцией эпифиза (5 чел.) эпиталамин недостоверно уменьшал ночной пик концентрации мелатонина в плазме крови.

У 10 пожилых людей со сниженной мелатонинобразующей функцией эпифиза под влиянием эпиталамина концентрация мелатонина в плазме крови в 3^{00} возросла более чем в 2 раза — от $(24,2 \pm 5,1)$ нг/л до $(59,0 \pm 12,6)$ нг/л ($P < 0,05$). Полученные результаты свидетельствуют о модулирующем влиянии эпиталамина на мелатонинобразующую функцию эпифиза.

Эффект курсового введения эпиталона отличался от действия плацебо существенным повышением концентрации мелатонина в плазме крови, причем как в 3^{00} , так и в 21^{00} (табл. 2). В течение светлого периода суток эпиталон не изменял концентрацию мелатонина в плазме крови.

Необходимо отметить, что в использованных дозах эпиталамин и эпиталон оказывали одинаковое по степени выраженности нормализующее влияние на концентрацию мелатонина в плазме крови в 3^{00} (рис. 2). Однако одинаковый эффект двух пептидных препаратов достигался введением

Таблица 1

Сдвиги концентрации мелатонина в плазме крови после курсового введения эпیتالона у практически здоровых людей пожилого возраста, нг/л

Время суток	Сохраненная функция		Сниженная функция	
	исходн.	сдвиг	исходн.	сдвиг
9 ⁰⁰	15,5 ± 6,1	+5,2 ± 7,6	4,9 ± 1,1	+7,1 ± 6,3
15 ⁰⁰	6,7 ± 1,8	+0,1 ± 0,8	4,1 ± 1,1	+0,8 ± 1,2
21 ⁰⁰	66,1 ± 20,5	-35,8 ± 19,0	15,3 ± 3,3	+1,0 ± 2,6 [#]
3 ⁰⁰	149,6 ± 42,2	-74,7 ± 40,2	24,2 ± 5,1	+34,8 ± 13,2 ^{**}

Примечания: * — достоверность сдвига < 0,05, # — P < 0,05 по сравнению с сохраненной функцией.

Таблица 2

Сдвиги концентрации мелатонина в плазме крови у пожилых людей со сниженной функцией эпифиза после курсового введения эпیتالона, нг/л

Время суток	Физиологический раствор		Эпیتالон	
	исходн.	сдвиг	исходн.	сдвиг
9 ⁰⁰	8,6 ± 2,3	+0,5 ± 1,2	9,2 ± 1,3	+1,2 ± 2,5
15 ⁰⁰	3,6 ± 0,8	+0,5 ± 1,2	5,1 ± 0,9	+0,7 ± 1,1
21 ⁰⁰	12,4 ± 3,2	-1,1 ± 2,1	12,0 ± 3,3	+12,9 ± 4,8 ^{**}
3 ⁰⁰	26,9 ± 4,2	-1,6 ± 2,1	20,2 ± 4,3	+28,7 ± 8,5 ^{**}

Примечания: * — достоверность сдвига < 0,05, # — P < 0,05 по сравнению с физиологическим раствором.

значительно меньшей курсовой дозы эпیتالона (0,1 мг) по сравнению с эпیتالонином (50 мг), что является подтверждением более высокой биологической активности эпیتالона. К такому же выводу на основании экспериментальных исследований пришли ранее В. Х. Хавинсон, В. Н. Анисимов и другие исследователи [1, 11]. Другой особенностью действия эпیتالона у людей пожилого возраста является то, что концентрация мелатонина в плазме крови под влиянием препарата повышалась не только ночью, но и в 21⁰⁰, совпадая с периодом начала физиологического подъема секреторной активности эпифиза.

Таким образом, у пожилых людей с функциональной недостаточностью шишковидной железы эпیتالон в значительно меньшей курсовой дозе оказывал сопоставимое с эпیتالонином стимулирующее воздействие на мелатонинобразующую функцию эпифиза. В то же время, у 3 пожилых людей с сохраненной функцией шишковидной железы эпیتالон не оказывал заметного влияния на концентрацию мелатонина в плазме крови. Поэтому, характеризуя влияние эпیتالона в целом, можно говорить о модулирующем воздействии этого пептидного препарата на функциональную активность шишковидной железы.

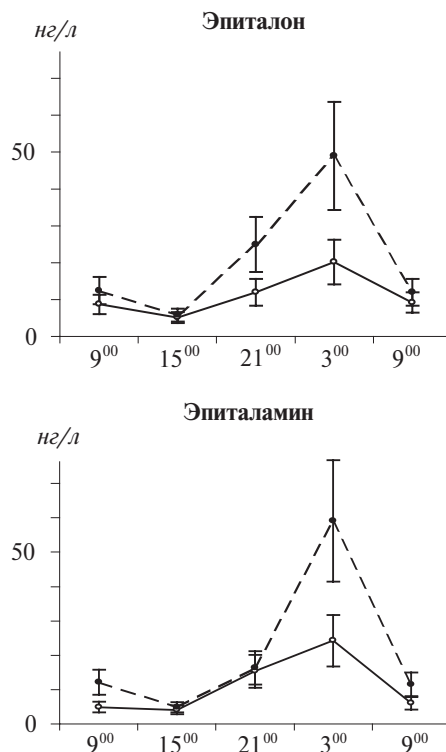


Рис.2. Влияние пептидных препаратов эпифиза на суточный ритм концентрации мелатонина в плазме крови практически здоровых пожилых людей со сниженной мелатонинообразующей функцией эпифиза (здесь и на рис. 3–4): сплошная линия — до введения, пунктирная — после введения.

Суточный ритм эндокринной функции тимуса. При старении нарушается эндокринная функция тимуса, о чем свидетельствует снижение титра ТСФ в течение суток, особенно вечером и ночью. У пожилых людей со сниженной мелатонинообразующей функцией эпифиза суточный ритм ТСФ приобретает монотонный характер (см. рис. 1). Вследствие этого нарушается регулирующее влияние тимуса на иммунную систему [3,9].

Под влиянием курсового введения *эпиталамина* у пожилых людей титр ТСФ достоверно возрастал в 9⁰⁰, 21⁰⁰ и 3⁰⁰ и не изменялся в 15⁰⁰ (рис. 3). Наряду с этим увеличивалась амплитуда суточного ритма ТСФ, т. е. разница между его максимальным и минимальным значениями в течение суток: если до лечения она была $(0,5 \pm 0,4) \log_2$, то после лечения — $(1,2 \pm 0,4) \log_2$. Это свидетельствует о нормализующем влиянии эпиталамина на суточный ритм эндокринной функции тимуса.

На следующем этапе проанализировано влияние эпиталамина на суточный ритм ТСФ в зависимости от исходного состояния мелатонинообра-

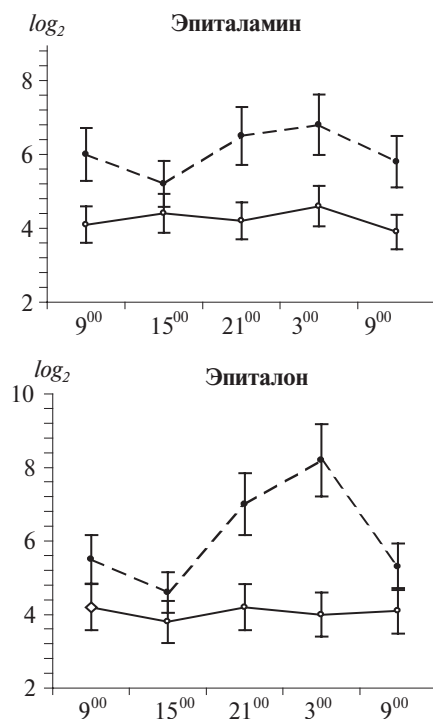


Рис.3. Влияние пептидных препаратов эпифиза на суточный ритм титра ТСФ у практически здоровых пожилых людей со сниженной мелатонинообразующей функцией эпифиза.

зующей функции эпифиза. У пожилых людей со сниженной функцией эпифиза влияние эпиталамина на суточный ритм титра ТСФ было такое же, как и в общей группе: достоверное его повышение в 9⁰⁰, 21⁰⁰ и 3⁰⁰ и отсутствие изменений в 15⁰⁰ (рис. 4).

У обследованных с сохраненной функцией эпифиза эпиталамин достоверно повышал титр ТСФ в различное время суток, в т. ч. и в 15⁰⁰. Кроме того, среднесуточное увеличение значений этого показателя значительно больше, чем у лиц со сниженной функцией эпифиза.

Под влиянием эпиталамина улучшалось взаимодействие эпифиза и тимуса. Это подтверждает повышение коэффициента корреляции между концентрацией мелатонина в плазме крови и титром ТСФ. Более того, рост концентрации мелатонина под влиянием эпиталамина коррелировал с повышением титра ТСФ ($r = 0,56$, $P < 0,05$). Полученные результаты согласуются с существующей точкой зрения о том, что мелатонин является одним из основных регуляторов эндокринной функции тимуса [3,8].

Таким образом, у людей пожилого возраста эпиталамин оказывает нормализующее воздействие на эндокринную функцию тимуса и ее суточ-

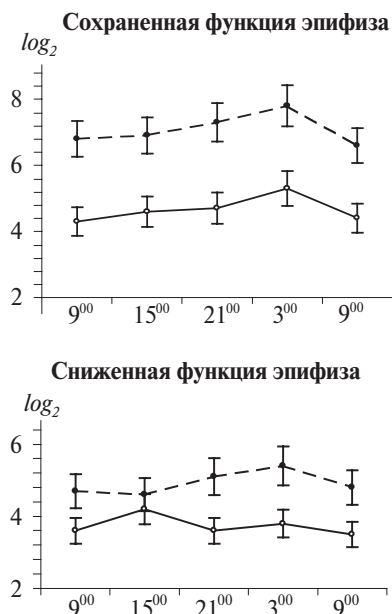


Рис.4. Влияние эпیتالаміна на суточный ритм титра ТСФ у практически здоровых пожилых людей с сохраненной и сниженной мелатонинообразующей функцией эпифиза.

ный ритм. Благоприятное влияние этого препарата на эндокринную функцию тимуса в большей степени проявлялось у пожилых людей с сохраненной мелатонинообразующей функцией эпифиза — у них титр ТСФ восстановился до уровня людей молодого возраста.

Курсовое введение *эпیتالона* способствовало достоверному повышению титра ТСФ в разное время суток, при этом максимальный эффект отмечался ночью. Нормализация титра ТСФ происходила у пожилых людей как со сниженной, так и с сохраненной мелатонинообразующей функцией эпифиза.

Сравнивая влияние эпیتالаміна и эпیتالона на суточный ритм титра ТСФ, следует отметить одинаковую направленность эффекта обоих препаратов. Усиление эндокринной функции тимуса и улучшение ее суточного ритма, по-видимому, связано с восстановлением мелатонинообразующей функции эпифиза. Это подтверждает достоверная корреляция между изменениями концентрации мелатонина и титра ТСФ в процессе лечения эпیتالоном ($r = 0,56$) или эпیتالаміном ($r = 0,69$).

Различие между эффектами пептидных препаратов эпифиза состояло в том, что эпیتالаміин повышал титр ТСФ равномерно в течение суток, а эпیتالон — преимущественно ночью и вечером. Необходимо также отметить, что эпیتالаміин использовался в значительно большей курсовой до-

зе (50 мг) по сравнению с эпиталоном (0,1 мг), однако влияние пептидных препаратов на титр ТСФ не отличалось в течение дня, а ночью был более выражен эффект эпиталона.

Выводы

1. У пожилых людей эпиталамин и эпиталон оказывают модулирующее влияние на мелатонинообразующую функцию эпифиза. Концентрация мелатонина в плазме крови достоверно повышается ночью у лиц с функциональной недостаточностью железы, в то время как у пожилых людей с сохраненной функцией эпифиза уровень гормона в плазме крови не изменяется или снижается.

2. Особенностью действия эпиталона (по сравнению с эпиталамином) является повышение концентрации мелатонина в плазме крови в вечернее время суток, совпадающее с периодом начала физиологического подъема функциональной активности эпифиза.

3. Влияние курсового введения 0,1 мг эпиталона на ночной пик концентрации мелатонина в плазме крови соответствует эффекту курсового введения 50 мг эпиталамина, что свидетельствует о более высокой биологической активности эпиталона.

4. Повышение ночного пика концентрации мелатонина в плазме крови под влиянием пептидных препаратов эпифиза сопровождается улучшением эндокринной функции тимуса, нормализацией суточного ритма выработки ТСФ. По сравнению с эпиталамином эпиталон в ночное время суток оказывает более значительное влияние на эндокринную функцию тимуса.

5. Результаты исследования свидетельствуют о целесообразности более широкого назначения пептидных препаратов эпифиза пожилым людям для восстановления мелатонинообразующей функции эпифиза и эндокринной функции тимуса. При этом, учитывая модулирующий характер влияния эпиталамина и эпиталона на выработку мелатонина, пептидные препараты можно назначать пожилым людям независимо от исходного состояния мелатонинообразующей функции эпифиза.

Литература

1. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. — СПб.: Наука, 2003. — 468 с.
2. Бондаренко Л. А. Современные представления о физиологии эпифиза // Нейрофизиология. — 1997. — **29**, № 3. — С. 212–237.
3. Бутенко Г. М., Лабунец И. Ф., Коркушко О. В. и др. Мелатонин и ритмы функций иммунной и эндокринной систем у пожилых людей // Клинический геронтолог. — 2004. — № 12. — С. 8–12.
4. Гончарова Н. Д., Венгерин А. А., Шмалый А. В., Хавинсон В. Х. Пептидная коррекция возрастных нарушений функции эпифиза у обезьян // Успехи геронтолог. — 2003. — Вып. 12. — С. 121–127.
5. Кветная Т. Мелатонин в диагностике и оценке прогноза злокачественных опухолей у пожилых людей // Успехи геронтолог. — 2003. — Вып. 12. — С. 132–142.

6. Коркушко О. В., Хавинсон В. Х., Бутенко Г. М., Шатило В. Б. Пептидные препараты тимуса и эпифиза в профилактике ускоренного старения. — СПб.: Наука, 2002. — 202 с.
7. Коркушко О. В., Хавинсон В. Х., Шатило В. Б., Магдич Л. В. Влияние пептидного препарата эпифиза эпителина на суточный ритм мелатонинобразующей функции эпифиза у людей пожилого возраста // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 2004. — **137**, № 4. — С. 441–443.
8. Лабунец И. Ф., Бутенко Г. М., Драгунова В. А. и др. Пептидные факторы эпифиза и ритмы функций тимуса и костного мозга у животных при старении // Успехи геронтол. — 2004. — Вып. 13. — С. 81–89.
9. Лабунец И. Ф., Бутенко Г. М., Магдич Л. В. и др. Влияние эпителина на циркадные взаимоотношения эндокринной функции тимуса и мелатонинобразующей функции эпифиза у пожилых людей // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 2004. — **137**, № 5. — С. 578–580.
10. Мелатонин в норме и патологии / Под ред. Ф. И. Комарова, С. И. Рапопорта, Н. К. Малиновской, В. Н. Анисимова. — М.: ИД Медпрактика, 2004. — 308 с.
11. Хавинсон В. Х., Анисимов В. Н. Пептидные биорегуляторы и старение. — СПб.: Наука, 2003. — 223 с.
12. Anisimov V. N., Bondarenko L. A., Khavinson V. Kh. Effect of pineal peptide preparation (epithalamin) on life span and pineal and serum melatonin level in old rats // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1992. — **673**. — P. 53–57.
13. Bach J. F., Dardenne M., Bach M. A. Demonstration of a circulation thymic hormone in mouse and in man // Transplant. Proc. — 1973. — **1**, № 1. — P. 99–104.
14. Bartsch C., Bartsch H. Significance of melatonin in malignant diseases // Wien Klin. Wochenschr. — 1997. — **109**. — S. 722–729.
15. Magri F., Sarra S., Cinchetti W. et al. Qualitative and quantitative changes of melatonin levels in physiological and pathological aging and in centenarians // Pineal Res. — 2004. — **36**, № 4. — P. 256–261.
16. Pierpaoli W., Bulian D., Dall'Ara A. et al. Circadian melatonin and young-to-old pineal grafting postpone aging and maintain juvenile conditions of reproductive functions in mice and rats // Exp. Gerontol. — 1997. — **32**, № 4–5. — P. 587–602.
17. Reiter R. J. The pineal gland and melatonin in relation to aging: a summary of the theories and of the data // Exp. Gerontol. — 1995. — **30**. — P. 199–212.
18. Touitou Y. Human aging and melatonin. Clinical relevance // Exp. Gerontol. — 2001. — **36**, № 7. — P. 1083–1100.
19. Wu Y. H., Swaab D. F. The human pineal gland and melatonin in aging and Alzheimer's disease // J. Pineal Res. — 2005. — **38**, № 3. — P. 145–152.
20. Yaprak M., Altun A., Vardar A. et al. Decreased nocturnal synthesis of melatonin in patients with coronary artery disease // Int. J. Cardiol. — 2003. — **89**, № 1. — P. 103–107.

Поступила 18.11.2005

**CORRECTION OF DISTURBANCES OF DIURNAL
BIORHYTHMS OF THE SECRETION OF MELATONINE AND
THYMIC SERUM FACTOR BY PINEAL GLAND PEPTIDE
FACTORS IN APPARENTLY HEALTHY ELDERLY SUBJECTS**

**O. V. Korkushko, G. M. Butenko, I. F. Labunets,
I. A. Antonyuk-Shcheglova, V. Kh. Khavinson*, L. V. Magdich,
V. B. Shatilo**

Institute of Gerontology AMS Ukraine, 04114 Kiev

*Institute of Bioregulation and Gerontology Russian AMS, 197110 Saint-Petersburg

A hypothesis about normalizing effects of the peptide preparations of epiphysis upon diurnal rhythms of melatonin-forming function of epiphysis and endocrine function of thymus was checked in 40 apparently healthy subjects aged 60–74 by administration of epithalamine, epithalon and saline. Blood plasma melatonin and the titer of thymic serum factor (TSF) were determined before and after a course administration of agents at 9.00, 15.00, 21.00, 3.00. Epithalamine was shown to have a modulating effect on the function of epiphysis. Blood plasma melatonin increased significantly during night time in persons with functional insufficiency of the gland. It did not change, however, in the elderly subjects with the functioning epiphysis. Epithalon vs. epithalamine increased the concentration of melatonin in the night time and in the evening, i.e. during the start of physiological increase of functional activity of the epiphysis. An effect of course administration of epithalon (0,1 mg) on forming the night time peak of blood plasma was similar to that of 50 mg epithalamine, which may signify a higher biological activity of epithalon. An increase of the night peak of blood serum melatonin was accompanied by a significant improvement (epithalamine) and normalization (epithalon) of the diurnal rhythm of TSF titer. The results obtained suggest an opportunity of using peptide preparations of epiphysis to correct age changes of the diurnal rhythms of the functional state of epiphysis and thymus of the elderly persons.

ГЕРИАТРИЯ

“Пробл. старения и долголетия”, 2006, 15, № 1. — С. 36–43

УДК 616.831-005.4-036.12-053.9-071

ОСОБЕННОСТИ АПРАКТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА

О. А. Левада

Запорожская медицинская академия последипломного образования,
МЗ Украины, 69096 Запорожье

У 60 больных в возрасте ($75 \pm 0,8$) лет с хронической ишемией мозга (ХИМ) 2–3 стадии и 22 испытуемых сопоставимого возраста без неврологических нарушений проведено качественное и количественное изучение праксиса (по А. Р. Лурия). Наиболее характерным было развитие кинетической и регуляторной форм апраксии, тяжесть которых отражала прогрессирование ХИМ. Выявленные признаки поражения факторов динамической организации движений, программирования и контроля, обеспечения регуляции психической деятельности, дополненные данными неврологического и визуализационного обследования, свидетельствуют о преимущественно лобном паттерне дегенеративных изменений в головном мозге. Описанные качественные особенности апраксии могут быть использованы в клинической практике для улучшения диагностики ХИМ, мониторинга развития заболевания и эффективности лечебных мероприятий.

Основополагающим принципом изучения высших мозговых функций в нейропсихологии является синдромный (факторный) анализ, разработанный А. Р. Лурия и его школой [2,3,6]. Нейропсихологические факторы — структурно-функциональные единицы работы мозга, ответственные за различные параметры психических функций, характеризующиеся определенным принципом физиологической деятельности, нарушение которого ведет к появлению нейропсихологического синдрома [5]. Сущность данного факторного анализа состоит в качественной квалификации наруше-

© О. А. Левада, 2006.

ний психических процессов, выделении основного дефекта и связанных с ним вторичных системных нарушений, а также в оценке состава сохранных психических функций. Его конечная цель — постановка топического диагноза [2,3,6]. Расширение клинического использования данной методологии возможно в ее применении для диагностики нейропсихологических нарушений диффузных мозговых заболеваний, в частности болезней старческого возраста. Геронтонейропсихология в настоящее время относится к мало разработанным разделам нейропсихологии [6].

Хроническая ишемия мозга (ХИМ), учитывая ее распространенность и социально-экономические последствия, занимает особое место в геронтологической практике [1]. Данная патология может рассматриваться как модель процесса возрастной церебральной дегенерации, ускоренного сосудистым заболеванием [12]. Следовательно, изучение нейропсихологического аспекта проявлений ХИМ может внести вклад в понимание закономерностей хроногенной локализации высших мозговых функций. Практическое значение исследования данной проблемы состоит в улучшении дифференциальной диагностики ХИМ с рядом первично дегенеративных деменций [10].

Неотъемлемой составляющей нейропсихологического исследования является изучение праксиса, т. е. сложных форм построения произвольных движений, которые не сопровождаются четкими элементарными двигательными расстройствами [2,6]. Апраксии неоднократно описывались как составляющая часть клинической структуры ХИМ. В то же время, методологические подходы к диагностике апраксий, используемые в большинстве исследований, не позволяют судить о топическом значении наблюдаемых дефектов. Использование комплексных проб, высокочувствительных к выявлению апрактического дефицита как такового, не дает информации о качественной характеристике нарушений, а значит — о лежащих в их основе факторах. В этой связи использование синдромного (факторного) анализа для исследования апраксий у больных с ХИМ представляет большой интерес. Применение данной методологии анализа праксиса у пожилых больных, страдающих ХИМ, могло бы ответить на ряд вопросов, касающихся гериатрических аспектов проблемы нарушений организации произвольной моторики, и внести вклад в улучшение диагностики ХИМ данной патологии.

Вышесказанное определило задачи настоящей работы: 1) изучить качественные и количественные характеристики апраксий у больных с ХИМ с безинсультным течением (БТ) в старших возрастных группах; 2) выявить ведущий паттерн нарушений организации произвольной моторики и ее сохранные звенья; 3) определить лежащие в основе данных расстройств патогенетические синдромообразующие факторы; 4) уточнить преимущественную локализацию поражения вещества головного мозга на основании нейропсихологического анализа, дополненного данными неврологического обследования и нейровизуализации.

Обследуемые и методы. Обследованы 60 больных в возрасте ($75 \pm 0,8$) лет с ХИМ 2-3 стадии по Е. В. Шмидту [7]. В контрольную группу вошли 22 испытуемых сопоставимого возраста без неврологических нарушений (физиологическое старение мозга). В обследование не включались пациенты с наличием в анамнезе мозговых инсультов, травм нервной системы, нейроинфекций, алкоголизма, а также больные с выраженной декомпенсацией соматической патологии.

Праксис изучали по методике А. Р. Лурия [2]. Обследование включало в себя набор проб для анализа кинестетической, оптико-пространственной, кинетической и регуляторной составляющих построения движений. Выраженность расстройств оценивали в баллах: 0 — отсутствие нарушений, 1 — минимальные нарушения, 2 — умеренные нарушения, 3 — максимально выраженные расстройства. Нейропсихологический анализ был дополнен краткой шкалой оценки психического статуса (*MMSE*) [9]. Неврологическое обследование проводилось по традиционной схеме.

С помощью КТ головного мозга оценивали степень и характер внутренней и наружной церебральной атрофии [4], наличие, количество, локализацию и размеры сосудистых очагов, локализацию и суммарную площадь лейкоареоза. Статистический анализ проводили с помощью пакета статистических программ *Microsoft Excel*.

Результаты и их обсуждение. Расстройства праксиса в виде очерченного синдрома различной выраженности были выявлены у всех больных с ХИМ 2–3 стадии. В группе контроля данные нарушения не обнаруживались или выявлялись в виде минимальных затруднений выполнения отдельных проб при сохранности других. Качественная квалификация апраксий и их выраженность приведены в табл. 1.

Проведенный анализ показал, что у больных с ХИМ 2–3 стадии достоверно преобладали расстройства кинетического и регуляторного праксиса при сохранности кинестетической и оптико-пространственной составляющих построения движений. Кинетическая апраксия проявлялась нарушением или полным распадом серийных движений кистей, расстройством временной организации двигательного акта (пробы Н. И. Озерецкого, "кулак-кольцо", "игры на рояле", попеременного постукивания). Выраженность нарушений в большинстве случаев была одинаковой в движениях обеих рук. Характерным было изменение графических проб, при которых пациенту предлагалось рисовать узор, составленный из двух сменяющихся звеньев. Отмечались двигательные персеверации, проявляющиеся в бесконтрольном продолжении уже начавшегося движения.

Регуляторная апраксия характеризовалась признаками ослабления или нарушения речевой регуляции двигательного акта: медленным вхождением в задание, частой потерей программы при выполнении серийных движений, заменой целенаправленных движений моторными шаблонами и стереотипами, затруднением выполнять движения в конфликтных ситуациях, появлением эхопраксии.

Таблица 1

Формы апрактических нарушений и их выраженность у больных с ХИМ пожилого и старческого возраста

Формы и степень выраженности апраксий	<i>n</i>	%
Кинестетическая апраксия	6	10,0
легкая	6	10,0
умеренная	0	0
выраженная	0	0
Оптико-пространственная апраксия	2	3,3
легкая	2	3,3
умеренная	0	0
выраженная	0	0
Кинетическая апраксия	60	100
легкая	17	28,3
умеренная	33	55,0
выраженная	10	16,7
Регуляторная апраксия	47	78,3
легкая	22	36,7
умеренная	21	35,0
выраженная	4	6,6

Примечание: *n* — количество больных (у обследуемых контрольной группы апрактических нарушений выявлено не было).

Следует также подчеркнуть, что у большинства больных с ХИМ (78 %) наблюдалось сочетание кинетической и регуляторной апраксии. Больные с легкой и частично с умеренной степенью регуляторной апраксии часто пытались компенсировать кинетический апрактический дефект произнесением вслух команды о производимых действиях. То есть у таких больных наблюдались явления, обратные происходящей в онтогенезе интериоризации высших психических функций. Напротив, пациенты с выраженными регуляторно-апрактическими расстройствами данный механизм "компенсации" не обнаруживали. Как правило, для больных с тяжелой регуляторной апраксией были характерны явления гиподинамии, расстройства произвольного внимания.

Корреляционный анализ выявил существенные зависимости между выраженностью кинетических и регуляторных апрактических нарушений и рядом других нейропсихологических и неврологических проявлений ХИМ (табл. 2). Тяжесть апраксии тесно коррелировала со степенью когнитивного дефицита по *MMSE*. При этом наибольшей была связь апраксии с нарушениями обратного счета, умеренной — с расстройствами удержания в памяти словесных следов (проба на вспоминание трех ранее предъявляемых слов), речевой дисфункцией.

Таблица 2

Коэффициент корреляции между выраженностью апрактических нарушений и тяжестью других клинических проявлений ХИМ у больных пожилого и старческого возраста

Показатель	Кинетическая апраксия	Регуляторная апраксия
Стадия ХИМ	0,84	0,74
Регуляторная апраксия	0,82	—
Супрануклеарный синдром	0,72	0,68
Лобная дисбазия	0,89	0,76
Общий балл <i>MMSE</i>	-0,70	-0,70
Ориентировка по <i>MMSE</i>	-0,38	-0,34
Непосредственное запоминание трех слов (<i>MMSE</i>)	-0,18	-0,06
Обратный счет (<i>MMSE</i>)	-0,62	-0,55
Вспоминание трех слов после отвлечения внимания (<i>MMSE</i>)	-0,54	-0,56
Речевые функции (<i>MMSE</i>)	-0,55	-0,64
Называние предметов (<i>MMSE</i>)	-0,17	-0,22
Повторение сложноартикулируемых фраз (<i>MMSE</i>)	-0,41	-0,47
Трехэтапная команда (<i>MMSE</i>)	-0,30	-0,41
Произвольное письмо (<i>MMSE</i>)	-0,38	-0,39
Копирование пересекающихся пятиугольников (<i>MMSE</i>)	-0,21	-0,18

При проведении пробы на обратный счет пациенты не удерживали в памяти программу выполнения операции. Характерным был или фактический отказ от выполнения задания, или замена его инертным стереотипом (типа 100 — 93 — 83 — 73...). Речевые нарушения проявлялись элементами эфферентной моторной афазии (трудности переключения в сложных артикуляциях при сохранности орального праксиса). Часто отмечались также затруднения произвольного написания предложений.

Кинетическая и регуляторная апраксия тесно коррелировали с выраженностью супрануклеарного синдрома. Отмечена значительная связь апраксии с лобной дисбазией.

Важно отметить высокую степень связи выраженности апраксии со стадией ХИМ. По мере прогрессирования заболевания нарастали расстройства праксиса.

Корреляционным анализом были выявлены существенные закономерности между степенью апраксии и показателями нейровизуализации. Получены достоверно тесные ассоциации тяжести кинетической и регуляторной апраксии и визуализационных показателей, отражающих степень увеличения желудочковой системы мозга в целом (объемный индекс желудочков: $r = 0,48$ и $0,41$, соответственно). Еще более тесными оказались взаимосвязи апраксии и КТ-характеристик, указывающих на преимущественное расширение передних отделов боковых желудочков (ширины пе-

редних рогов: $r = 0,57$ и $0,49$; индекс передних рогов: $r = 0,43$ и $0,48$). Выраженность апраксии зависела и от показателей, отражающих атрофический процесс на уровне базальных ядер (бикаудатный индекс: $r = 0,51$ и $0,39$; индекс Хакмана: $r = 0,43$ и $0,52$). Апрактические расстройства в значительной степени ассоциировались с площадью перивентрикулярного лейкоареоза ($r = 0,42$ и $0,48$). К особенностям лейкоареоза у обследованных больных следует отнести его преимущественную локализацию у передних рогов боковых желудочков. Корреляции с другими показателями КТ были более слабыми.

Резюмируя результаты проведенного исследования, следует в первую очередь подчеркнуть облигатность апрактических нарушений у больных старших возрастных групп со 2–3 стадией ХИМ с БТ. Выявлено также качественное своеобразие апраксий. Характерным оказалось развитие кинетической и регуляторной апраксии, выраженность которой нарастает по мере прогрессирования заболевания.

Возникновение кинетической апраксии связывают с поражением 6-го, 8-го полей премоторной области доминантного полушария, являющихся вторичными полями двигательного анализатора [2, 6]. Нарушение деятельности данных кортикальных участков приводит к ослаблению или выпадению модально-специфического фактора, ответственного за организацию временного аспекта двигательного акта, объединение отдельных движений в плавные "кинетические мелодии" [2, 3, 6]. Проявлением поражения данного фактора в других функциональных системах, связанных с двигательной по принципу общего звена, являются выявленные у больных с ХИМ элементы эфферентной моторной афазии. Последняя возникает при поражении 44-го и частично 45-го полей доминантного полушария, прилежащих к премоторной области коры [2, 6]. Поражением означенного фактора объясняются также тесные связи кинетической апраксии и расстройств локомоции лобного типа. Лобную дисбазию в настоящее время связывают с поражением премоторных отделов мозга и их связей с базальными ганглиями [8, 11].

Помимо нарушения модально-специфического двигательного фактора у больных с кинетической апраксией отмечены проявления, характерные для поражения модально-неспецифического фактора "подвижности-инертности". Эти нарушения касались как двигательных проб, так и особенностей выполнения счетных операций. Сочетание данных нарушений свидетельствует о формировании у больных с ХИМ синдрома комплекса поражения премоторной коры.

Регуляторная апраксия возникает при поражении префронтальных корковых отделов, являющихся морфологической основой фактора "программирования и контроля" различных видов психической деятельности [2, 3, 6]. У обследованных пациентов помимо нарушений речевой регуляции сложных движений и действий его поражение проявлялось потерей программы счетных операций, нарушениями произвольного письма. Ука-

занные расстройства составляют синдромокомплекс дисфункции префронтальных конвекситальных участков мозговой коры.

Частое развитие гиподинамии, аспонтанности при выполнении нейропсихологических проб у обследованных больных может быть объяснено (с позиций синдромного анализа) поражением модально-неспецифических факторов "активации-инактивации", "спонтанности-аспонтанности", которые имеют отношение к префронтальным медиобазальным отделам коры головного мозга [2,3,6].

Отделы лобной коры более всего подвержены патогенным влияниям хронической ишемии, возможно, потому, что они являются филогенетически наиболее молодыми образованиями. Кроме того, лобная дисфункция может быть обусловлена повреждением белого вещества лобных областей при ХИМ, т. е. поражением лобно-субкортикальных связей. Данные КТ подтверждают возможность разобщения функций лобной коры и субкортикальных структур. Указанный паттерн нарастания дисфункции лобных образований при ДЭ сходен с изменениями, наблюдающимися при старении головного мозга [12], по всей вероятности отражая общие механизмы нейродегенерации. По тяжести морфологических и, как следствие, функциональных нарушений хроническая сосудистая церебральная ишемия значительно превосходит изменения стареющего мозга.

Выводы

1. Расстройства праксиса являются облигатным клиническим синдромом 2–3 стадии ХИМ с БТ у больных старших возрастных групп.

2. Для больных ХИМ характерно развитие кинетической и регуляторной (префронтальной) форм апраксии, тяжесть которых отражает прогрессирование заболевания.

3. Сочетание в клинической картине ХИМ признаков поражения факторов динамической организации движений, программирования и контроля различных видов психической деятельности, обеспечения регуляции психических процессов свидетельствует об избирательном поражении конвекситальных и медиобазальных отделов лобной коры.

4. Нейропсихологический анализ праксиса, дополненный данными неврологического и визуализационного обследования, свидетельствует о преимущественно лобном паттерне дегенеративных изменений в головном мозге.

5. Описанные качественные особенности апраксии могут быть использованы в клинической практике для улучшения диагностики ХИМ, мониторинга развития заболевания и эффективности лечебных мероприятий.

Литература

1. Дамулин И. В. Дисциркуляторная энцефалопатия в пожилом и старческом возрасте: Автореф. дис ... д-ра мед. наук. — М., 1997. — 32 с.

2. *Лурия А. Р.* Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга. — М.: Изд-во МГУ, 1962. — 432 с.
3. *Лурия А. Р.* Основы нейропсихологии. — М.: Изд-во МГУ, 1973. — 373 с.
4. *Терновой С. К., Дамулин И. В.* Количественная оценка компьютерно-томографических характеристик головного мозга при нейрогериатрических заболеваниях. // Мед. радиология. — 1991. — № 7. — С. 21–26.
5. *Хомская Е. Д.* Изучение биологических основ психики с позиций нейропсихологии // Вопр. психологии. — 1999. — № 3. — С. 27–38.
6. *Хомская Е. Д.* Нейропсихология: 4-е изд. — СПб.: Питер, 2005. — 496 с.
7. *Шмидт Е. В.* Классификация сосудистых поражений головного мозга // Журн. невропатол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. — 1985. — № 9. — С. 1281–1288.
8. *Яхно Н. Н., Левин О. С., Дамулин И. В.* Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 1. Двигательные нарушения // Неврол. журн. — 2001. — № 2. — С. 10–16.
9. *Folstein M. F., Folstein S. E., McHugh P. R.* Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // J. Psychiatr. Res. — 1975. — **12**. — P. 189–198.
10. *Forster E.* Neuropsychological aspects of dementia diagnosis // Ther. Umsch. — 1999. — **56**, № 2. — P. 83–87.
11. *Natt J., Marsden C. D., Thompson P. D.* Human walking and higher-level gait disorders, particularly in the elderly // Neurology. — 1993. — **43**. — P. 481–484.
12. *Rosenberg R. N.* Time and memory // Arch. Neurol. — 2002. — **59**. — P. 1699–1700.

Поступила 06.02.2006

PECULIARITIES OF APRACTIC DISORDERS IN THE ELDERLY PATIENTS WITH CHRONIC VASCULAR BRAIN DISEASE

O. A. Levada

Zaporozhyye Medical Academy of Postgraduate Education, 69096 Zaporozhyye

Qualitative and quantitative evaluation of apractic disorders was made according to A.R. Luria in 60 elderly patients aged $75,0 \pm 0,78$ years with stages 2–3 of chronic vascular brain disease (CVBD) and 22 subjects of similar age without neurological disturbances. Kinetic and regulatory forms of apraxia were most common. Their severity reflected a progression of CVBD. The signs of disturbances of the factors of dynamic organization of motions, programming and control, provision of regulation of psychic activity, supplemented data of neurological and visualized investigation may testify to the predominant frontal pattern of brain degeneration in the elderly patients with CVBD. The above qualitative peculiarities of apraxia may be used in clinical practice to improve CVBD diagnosis, monitoring of the disease progression and treatment efficacy.

УДК 616.36-003.826:616.36-005

ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗЛАДІВ ГЕМОРЕОЛОГІЇ, СТАНУ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ ТА ПЕЧІНКОВОГО КРОВООБІГУ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОМУ СТЕАТОЗІ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

О. С. Хухліна

Буковинський державний медичний університет, 58000 Чернівці

Проаналізовано результати дослідження реологічних властивостей еритроцитів та тромбоцитів, стану системи коагуляційного гемостазу, фібринолізу та печінкового кровообігу при неалкогольному стеатозі печінки у 60 хворих на цукровий діабет 2 типу, яких було розподілено на дві вікові групи — 37–55 і 60–73 роки. Встановлено істотну реологічну недостатність, ендотеліальну дисфункцію, стан гіперкоагуляції на фоні гальмування фібринолізу, істотне зростання індексів судинного опору та порушення перфузійної здатності у басейні загальної печінкової артерії із формуванням доклінічних проявів портальної гіпертензії, що є більш вираженим у хворих старшої вікової групи.

Порушення механізмів регуляції агрегатного стану крові, розлади регіонарного та системного кровообігу в осіб похилого віку зумовлені низкою метаболічних (підсиленням інтенсивності пероксидного окислення ліпідів, окислювальної модифікації білків на фоні істотного дисбалансу системи протиоксидантного захисту, накопиченням токсичних проміжних та кінцевих продуктів метаболізму на тлі фізіологічного вікового зниження функціонального стану печінки, змінами гормонального та ліпідного профілю крові) та структурних (атеросклеротичного ураження судин, вікових змін структури та функцій міокарда) передумов [6]. При цьому спостерігається активація плазмових компонентів коагуляційного гемостазу, дефіцит секреції печінкою чинників протизгортаючої системи та фібрино-

лізу, зниження функцій ендотелію та структурно-функціональних властивостей еритроцитів (Ер) і тромбоцитів (Тр) [4,10]. Наявність метаболічного синдрому, який супроводжується різним ступенем інсулінорезистентності (ІР), та розвиток на цьому фоні неалкогольного стеатозу печінки (НАСП) вносить більш істотний дисбаланс у функціонування багатокомпонентної системи регуляції гомеостазу з активацією низки патогенетичних чинників як метаболічного синдрому, так і судинних механізмів прогресування НАСП [1,12].

Метою дослідження було вивчення змін реологічних властивостей Ер та агрегаційної здатності Тр, стану систем гемостазу та фібринолізу, функціонального стану ендотелію у хворих з (НАСП) та синдромом ІР для з'ясування можливого взаємозв'язку ступеня встановлених змін і особливостей печінкового кровообігу.

Обстежувані та методи. Обстежено 60 хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу з НАСП, яких було розподілено на дві вікові групи: 37–55 років (зрілого віку) та 60–73 роки (літнього віку). У контрольні групи увійшли 40 практично здорових осіб (ПЗО) того ж віку.

Ступінь компенсації вуглеводного обміну встановлювали за рівнем глікемії (натще та через 2 год після навантаження глюкозою глюкозооксидазним методом), рівнем у крові інсуліну та С-пептиду натще (*DRG System*) методом імуноферментного аналізу, рівнем у крові глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}), за інсуліндепонуальною функцією Ер (ІДФЕ) [7]. Ступінь ІР встановлювали за індексом маси тіла, індексом ІР (відношення концентрації глюкози до концентрації інсуліну), індексом *HOMA-IR* [13], чутливістю периферійних тканин до інсуліну.

Реологічні властивості Ер визначали за допомогою фільтраційних методів: індекс деформації Ер (ІДЕ) — за методом *S. Tannert, V. Lux* [15] у модифікації З. Д. Федорової, М. О. Котовщикової [9], відносну в'язкість Ер суспензії (ВВЕС) — за методом О. Ф. Пирогової, В. Д. Джорджикія у модифікації З. Д. Федорової, М. О. Котовщикової [9], пероксидну резистентність еритроцитів (ПРЕ) — за методом Н. О. Григорович, О. С. Мавричева [2]. Агрегаційну активність тромбоцитів визначали на аналізаторі агрегації тромбоцитів AP 2110 (ЗАО СОЛАР, Білорусь) турбодиметричним методом. Визначали також ступінь спонтанної (САТ) та індукованої агрегації тромбоцитів (ІАТ) із використанням у якості індуктора агрегації АДФ (у кінцевій концентрації 1 мкмоль/л), час розвитку повної агрегації та її швидкість, кількість тромбоцитів. Загальний коагуляційний потенціал крові (ТЧ), сумарну фібринолітичну активність (СФА) плазми, потенційну активність плазміногену, тривалість Хагеманзалежного фібринолізу, рівень фібриногену в плазмі крові, активність антитромбіну ІІІ (АТ ІІІ), рівень ХІІІ фактора коагуляції, а також ліпідний спектр крові визначали наборами реактивів фірми "*Simko Ltd*" (Львів) за методиками Н. Тица [8]. Функції ендотелію вивчали методом імуноферментного аналізу за рівнем у крові

стабільних метаболітів монооксиду азоту (NO) і ендотеліну-1 (ЕТ-1) (DRG).

Комплексне УЗД виконували на ультразвуковому сканері "Logic-500" (США) конвексним датчиком із частотою 3,5 МГц за методикою Г. І. Кунцевича та співавт. [5]. Воно включало в себе УЗД у реальному масштабі часу в В-режимі, імпульсну доплерографію та кольорове доплерівське картування судин черевної порожнини. Визначали діаметр, максимальну систолічну, кінцеву діастолічну та середню лінійну швидкості кровотоку. Конгестивний індекс (КІ) ворітної вени обчислювали за формулою $KI = \pi R^2 / V_{\text{сер.}}$, де R — радіус судини (см), $V_{\text{сер.}}$ — середня лінійна швидкість (см/с). Для інтегральної оцінки співвідношення кровотоку ворітної та селезінкової вен використовували ворітно-селезінковий венозний індекс; для оцінки кровотоку в артеріальних судинах розраховували пульсовий індекс (ПІ) та індекс периферійного судинного опору; для інтегральної оцінки співвідношення артеріального та венозного кровотоку в печінці розраховували індекс артеріальної перфузії (ІАП) [14]; для визначення параметрів кровотоку у ворітній вені та загальній печінковій артерії обчислювали печінковий судинний індекс (ПСІ).

Статистичний аналіз проводили з використанням параметричних і непараметричних критеріїв (Стьюдента, Пірсона).

Результати та їх обговорення. Аналіз результатів дослідження показав (таблиця), що у ПЗО літнього віку значення основних параметрів, що характеризують реологічні властивості Ер (ІДЕ та ВВЕС), істотно не відрізнялись від таких у ПЗО зрілого віку, а значення показників ПРЕ та (ІДФЕ) були вірогідно нижчими, ніж у групі зрілого віку ($P < 0,05$). Даний факт свідчить про те, що в осіб літнього віку без соматичної патології мають місце істотні розлади метаболічного та оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, які сприяють порушенню структурно-функціональних властивостей Ер. На фоні метаболічного синдрому у хворих з НАСП зрілого віку у порівнянні з ПЗО спостерігалось зниження ПРЕ на 46,2 % ($P < 0,05$), у хворих літнього віку — на 47,2 % ($P < 0,05$), із наявністю вірогідної вікової різниці ($P < 0,05$). У хворих зрілого віку ІДЕ був нижчий, ніж у ПЗО, на 30 % ($P < 0,05$), а у хворих літнього віку — на 33,5 % ($P < 0,05$). У хворих з НАСП зрілого та літнього віку у порівнянні з ПЗО ВВЕС зростала ($P < 0,05$), відповідно, на 23,5 % та 38,7 %, а ІДФЕ знижувалась ($P < 0,05$), відповідно, на 38,3 % та 42,8 %, із наявними вірогідними віковими відмінностями ($P < 0,05$).

Таким чином, приєднання метаболічного синдрому є важливою причиною погіршення реологічних властивостей крові та формування синдрому гемореологічної недостатності, що також сприяє розвитку тканинної гіпоксії, ішемії і є додатковим патогенетичним чинником розвитку та прогресування НАСП, особливо в осіб похилого віку. Це, можливо, зумовлено більш значною активацією процесів вільно-радикального окислення ліпідів при підвищенні активності та інтенсивності метаболічної інтокси-

Показники структурно-функціональних властивостей еритроцитів, агрегаційної здатності тромбоцитів, системи гемостазу, фібринолізу, функціонального стану ендотелію та печінкового кровообігу у хворих на ЦД 2 типу з неалкогольним стеатозом печінки (НАСП) різного віку

Показник	Вік	Здорові особи	Хворі з НАСП
ПРЕ, усл. од.	Зрілий	11,0 ± 0,6	16,1 ± 0,3 [#]
	Літній	12,9 ± 0,3*	18,9 ± 0,3**
ІДЕ	Зрілий	2,2 ± 0,1	1,6 ± 0,1 [#]
	Літній	2,1 ± 0,1	1,43 ± 0,02**
ВВЕС, %	Зрілий	1,4 ± 0,2	1,68 ± 0,01 [#]
	Літній	1,42 ± 0,012	1,97 ± 0,01**
ІДФЕ, %	Зрілий	78,2 ± 4,2	48,2 ± 2,7 [#]
	Літній	64,9 ± 1,7*	37,1 ± 2,2**
Фібриноген, г/л	Зрілий	3,2 ± 0,2	4,21 ± 0,03 [#]
	Літній	3,4 ± 0,1	4,5 ± 0,1**
ТЧ, с	Зрілий	16,9 ± 0,9	13,3 ± 0,8 [#]
	Літній	15,4 ± 0,7	12,7 ± 0,8 [#]
АТ III, %	Зрілий	95,5 ± 2,0	86,1 ± 3,4 [#]
	Літній	88,5 ± 3,2*	69,7 ± 3,7**
СФА, Е440/(мл год)	Зрілий	1,68 ± 0,02	1,47 ± 0,04 [#]
	Літній	1,64 ± 0,03	1,29 ± 0,01**
Хагеманзалежний фібриноліз, хв	Зрілий	19,4 ± 0,2	30,5 ± 1,3 [#]
	Літній	21,0 ± 0,1	34,2 ± 1,1**
XIII фактор коагуляції, %	Зрілий	99,9 ± 3,4	76,5 ± 4,8 [#]
	Літній	92,4 ± 5,7	58,5 ± 2,1**
НО, ммоль/л	Зрілий	17,6 ± 1,5	9,6 ± 0,6 [#]
	Літній	14,2 ± 0,9	7,0 ± 0,5**
ЕТ-1, пмоль/л	Зрілий	5,1 ± 0,3	13,0 ± 0,8**
	Літній	7,6 ± 0,3*	14,6 ± 1,2 [#]
Фібронектин, моль/л	Зрілий	334,9 ± 12,0	397,5 ± 10,2 [#]
	Літній	352,1 ± 14,61	451,3 ± 12,6**
САТ, %	Зрілий	2,1 ± 0,1	5,4 ± 0,2 [#]
	Літній	2,5 ± 0,1	6,7 ± 0,2**
ІАТ, %	Зрілий	21,3 ± 1,1	46,6 ± 2,7 [#]
	Літній	25,0 ± 1,2*	52,1 ± 2,6**
КІ	Зрілий	0,024 ± 0,002	0,037 ± 0,002 [#]
	Літній	0,027 ± 0,003	0,051 ± 0,003**
ПСІ	Зрілий	20,8 ± 1,8	15,3 ± 0,7 [#]
	Літній	20,1 ± 1,3	14,8 ± 0,5 [#]

Примітки: * — $P < 0,05$ порівняно з особами зрілого віку, [#] — $P < 0,05$ порівняно зі здоровими особами.

кації (при НАСП у порівнянні ПЗО) та виснаженням чинників протирадикального захисту унаслідок необхідності знешкоджувати значну кількість активних метаболітів ВРОЛ, що відповідає даним літератури [3]. Крім цього, на фоні синдрому ІР зменшується активність деяких ферментів Ер, зокрема гексокінази, що призводить до пригнічення активності гліколізу

та напруження пентозофосфатного циклу в Ер [5]. Про вірогідний зв'язок встановлених розладів морфофункціональних властивостей Ер із синдромом ІР свідчить наявність прямої кореляції між ВВЕС та рівнем у крові натщесерцевої глюкози ($r = 0,68$, $P < 0,05$), постпрандіальної глюкози ($r = 0,78$, $P < 0,05$), С-пептиду ($r = 0,72$, $P < 0,05$), *НОМА ІР* ($r = 0,79$, $P < 0,05$), між *НОМА ІР* та ПРЕ ($r = 0,77$, $P < 0,05$), а також негативна кореляція між рівнем постпрандіальної глюкози та ПРЕ ($r = -0,63$, $P < 0,05$), рівнем глюкози та ІДЕ ($r = -0,73$, $P < 0,05$), рівнем С-пептиду та ІДЕ ($r = -0,70$, $P < 0,05$), між *НОМА ІР* та ІДЕ ($r = -0,76$, $P < 0,05$), рівнем у крові *Hb A_{1c}* та ІДЕ ($r = -0,73$, $P < 0,05$). Аналізуючи наведені дані, ми можемо стверджувати, що порушення в'язко-пружних та транспортних властивостей Ер при НАСП тісно пов'язані із синдромом периферійної тканинної ІР.

Аналіз результатів дослідження стану системи гемостазу та фібринолізу у ПЗО вказує на відсутність вірогідних змін із збільшенням віку (див. табл.). Однак у хворих з НАСП, що розвинувся на фоні синдрому ІР, така залежність присутня. Зокрема, вміст фібриногену в крові, активність АТ ІІІ, СФА (за рахунок її ферментативної ланки), Хагеманзалежний фібриноліз, а також вміст в крові ХІІІ фактора згортання крові у хворих літнього віку вірогідно ($P < 0,05$) відрізнялися від таких у хворих зрілого віку. На це вказує формування гіперкоагуляційного синдрому з наявністю функціональної недостатності факторів протизгортаючої системи, а також послаблення активності ферментативної ланки та Хагеманзалежного фібринолізу, які прогресують з віком хворих. Істотними активаторами тромбоцитарного та коагуляційного гемостазу є АФК, ендотоксини, проміжні та кінцеві продукти ПОЛ та окислювальної модифікації білків, які за рахунок стимулювання дегрануляції тромбоцитів і викиду тромбопластину та інших індукторів агрегації та коагуляції, а також унаслідок гальмування синтезу в печінці, ліберації та безпосередньої дезактивації факторів протизгортаючої системи крові сприяють розвитку гіперкоагуляційного синдрому.

Дослідження функціонального стану ендотелію у хворих з НАСП на фоні синдрому ІР виявило істотну ендотеліальну дисфункцію (ЕД) за вірогідним ($P < 0,05$) зниженням рівня в крові метаболітів NO (у хворих зрілого віку — у 1,8 рази, літнього — у 2,2 рази, зростанням рівня в крові ЕТ-1 (відповідно, у 2,1 та 1,9 рази), а також за зростанням САТ та ІАТ, що вказує на порушення дезагрегаційної функції ендотелію. Підтвердженням наявності ЕД за умов ІР стало зростання ($P < 0,05$) в крові рівня фібронектину — потужного фактора клітинної адгезії (відповідно, на 18,7 % та 28,2 %), із наявністю вірогідної вікової різниці ($P < 0,05$). ЕД відіграє істотну роль у патогенезі діабетичних ангіопатій [6]. Порушення властивості ендотелію синтезувати монооксид азоту виникає унаслідок дефіциту L-аргініну, зниження активності ендотеліальної NO-синтази і призводить до розладів місцевої регуляції тону судин із переважанням вазоконстрикторних гуморальних та паракринних впливів [3,10,11]. Чинниками, що сприяють розвитку ЕД та прогресуванню судинних розладів у хворих на ЦД 2 типу, є

постпрандіальна гіперглікемія, гіперінсулінемія, периферійна тканинна ІР, дис- та гіперліпідемія, гіперхолестеролемія, гіпертриацилгліцеролемія, зростання рівня в крові холестеролу (ХС), ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ) та дефіцит ліпопротеїнів високої густини (ЛПВГ), тобто факторів ризику розвитку атеросклерозу (на що вказує встановлена висока кореляція).

Виражені розлади вуглеводного обміну, ІР, дисліпідемія, ЕД, синдром гіперкоагуляції та реологічної недостатності сприяли розвитку низки аспектів порушення артеріальної ланки печінкового та селезінкового кровообігу. Зокрема, у хворих з НАСП обох груп встановлено вірогідне ($P < 0,05$) зменшення діаметру, середньої лінійної швидкості кровотоку в загальній печінковій артерії, зростання ПІ та індексу судинного опору загальної печінкової артерії, зниження ІАП, що виникло внаслідок зменшення швидкості об'ємного кровотоку, із наявністю вірогідної вікової різниці ($P < 0,05$). Наслідком вищезазначених змін стало вірогідне зниження ПСІ, що вказує на істотну роль у механізмах прогресування НАСП зростання значень показників периферійного судинного опору. Хоча зміни параметрів кровотоку в селезінковій артерії були невірогідні, за виключенням зменшення її діаметру у хворих з НАСП обох груп ($P < 0,05$), нами було встановлено вірогідне зростання індексів судинного опору ($P < 0,05$).

Результати проведеного кореляційного аналізу свідчать про те, що саме порушення вуглеводного обміну та ІР сприяють розвитку розладів печінкового кровообігу у хворих з НАСП. Так, нами встановлено наявність негативної кореляції між рівнем у крові HbA_{1c} та ПСІ ($r = -0,72$, $P < 0,05$), *НОМА-ІР* та ПСІ ($r = -0,78$, $P < 0,05$), рівнем у крові інсуліну та ПСІ ($r = -0,63$, $P < 0,05$), рівнем постпрандіальної глюкози та ПСІ ($r = -0,78$, $P < 0,05$), а також позитивна кореляція між рівнем у крові інсуліну та ПІ ($r = 0,65$, $P < 0,05$), між ПІ та *НОМА ІР* ($r = 0,83$, $P < 0,05$). Проведені дослідження вказують на зв'язок порушень процесів вуглеводного обміну, ІР та змін значень показників судинного опору у хворих на ЦД 2 типу. Про ступінь впливу гіпер- та дисліпідемії на розвиток судинних розладів у хворих з НАСП на фоні синдрому ІР свідчить наявність позитивної кореляції між рівнем у крові ХС ЛПНГ та ПІ ($r = 0,78$, $P < 0,05$), рівнем ХС ЛПВГ та ПСІ ($r = 0,83$, $P < 0,05$); рівнем у крові загального ХС та ПІ ($r = 0,78$, $P < 0,05$); а також негативної кореляції між рівнем у крові ХС ЛПНГ та ПСІ ($r = -0,75$, $P < 0,05$), рівнем у крові ТГ та ПСІ ($r = -0,64$, $P < 0,05$), рівнем загального ХС та ПСІ ($r = -0,77$, $P < 0,05$). Проведений аналіз вказує на зв'язок розладів ліпідного обміну та порушень процесів артеріальної перфузії печінки у хворих із синдромом ІР.

При НАСП ступінь судинних розладів тісно корелював зі ступенем ЕД: негативна кореляція між ПІ та рівнем у крові метаболітів NO ($r = -0,93$, $P < 0,05$), ПСІ та рівнем у крові ЕТ-1 ($r = -0,84$, $P < 0,05$), а також позитивна кореляція між ПСІ та рівнем у крові метаболітів NO ($r = 0,90$, $P < 0,05$), ПІ та рівнем ЕТ-1 ($r = 0,88$, $P < 0,05$). Поглиблення недостатності функцій ен-

дотелію на фоні синдрому ІР (зокрема, зростання судинного опору в басейні загальної печінкової та селезінкової артерій) є важливою ланкою патогенезу судинних розладів. Зазначені зміни призводять до хронічного персистування стану ішемії-реперфузії печінки за умов компенсації гіперкінетичним типом кровообігу в осіб зрілого віку (що спостерігається також у літньому віці) і сприяють підсиленню процесів ПОЛ ендотелію та гепатоцитів і прогресуванню НАСП. Важливою ланкою патогенезу розладів печінкового кровообігу у хворих з НАСП є порушення реологічних властивостей крові, про що свідчить встановлена висока кореляція між ПІ та ВВЕС ($r = 0,73$, $P < 0,05$), ПСІ та ІДЕ ($r = 0,72$, $P < 0,05$), ПІ та ступенем ІАТ ($r = 0,83$, $P < 0,05$), а також негативна кореляція між ПІ та ІДЕ ($r = -0,80$, $P < 0,05$), ПСІ та ВВЕС ($r = -0,74$, $P < 0,05$), ПСІ та ступенем ІАТ ($r = -0,76$, $P < 0,05$).

Загальновідомій думці про те, що розлади портального та загальнопечінкового кровообігу є прерогативою лише цирозу печінки, заперечує встановлений нами у хворих з НАСП зрілого віку гіперкінетичний тип доклінічної стадії портальної гіпертензії. Зростання КІ свідчило про приховані розлади портального кровообігу (зумовлені зниженням його швидкості унаслідок зростання опору), які компенсуються збільшенням діаметру ворітної вени. Вірогідне збільшення діаметру селезінкової вени у хворих з НАСП у межах 20–25 % можна вважати як проявом зростання тиску у портальній системі, так і компенсаторною реакцією на зниження перфузійної здатності загальної системи кровообігу. Підтвердженням останнього висновку стало вірогідне зростання об'ємної швидкості кровотоку селезінкової вени. Прогресуюче зниження з віком хворих ворітно-селезінкового судинного індексу (до 30,8 % проти 48,7 % у порівнянні з ПЗО) вказує на зміщення перерозподілу кровотоку у ворітній системі в напрямку селезінки.

Отже, у хворих з НАСП встановлено синдром реологічної недостатності, ендотеліальної дисфункції, стан гіперкоагуляції на тлі гальмування фібринолізу, істотне зростання індексів судинного опору та порушення перфузійної здатності у басейні загальної печінкової артерії із формуванням доклінічних проявів портальної гіпертензії, які прогресують з віком.

Література

1. Аминова Н. В., Сальцева М. Т., Занозина О. В. и др. Коагуляционные признаки эндотелиального стресса у больных сахарным диабетом типа 2 в сочетании с артериальной гипертензией // Пробл. эндокринологии. — 2002. — **48**, № 4. — С. 27–29.
2. Григорович Н. А., Мавричев А. С., Бычкова Ю. Г. и др. Способ оценки перекисной резистентности эритроцитов АС № 1704083 // Открытия, изобретения. — 1989. — № 14. — С. 24.
3. Дьяков І. М., Губанова О. О., Кривошип А. А. Донатори і стимулятори синтезу оксиду азоту // Ліки. — 2002. — № 3–4. — С. 55–59.
4. Коломоєць М. Ю., Шаплавський М. В., Мардар Г. І., Чурсіна Т. Я. Еритроцит при захворюваннях внутрішніх органів: патогенетична роль морфофункціональних змін, діагностичне та прогностичне значення, шляхи корекції / За ред. М. Ю. Коломоєця. — Чернівці: БДМА, 1998. — 240 с.

5. Кунцевич Г. И., Белолопатко Е. А. Цветное доплеровское картирование и импульсная доплерография абдоминальных сосудов // Ультразвуковая доплеровская диагностика сосудистых заболеваний / Под. ред. Ю. М. Никитина, А. И. Труханова. — М.: Медицина, 1998. — С. 297–329.
6. Лишневецкая В. Ю. Эндотелиальная дисфункция и возраст // Врачеб. практика. — 2003. — № 4. — С. 5–10.
7. Сандуляк Л. И., Халаим Е. А. Методические указания к лабораторным занятиям по изучению роли эритроцитов в регуляции гомеостаза и адаптации: Учеб. пособие. — Черновцы: ЧГУ, 1989. — 26 с.
8. Тиц Н. Энциклопедия клинических лабораторных тестов: Пер. с англ. — / Под ред. В. В. Меньшикова. — М.: Лабинформ, 1997. — 960 с.
9. Федорова З. Д., Бессмельцев С. С., Котовщикова М. А. Методы исследования агрегации, вязкости и деформируемости эритроцитов: Метод. рекомендации. — Л.: НИИ гематол. и переливания крови, 1989. — 13 с.
10. Dandona P., Aljada A. Endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes and the effects of thiazolidinedione antidiabetic agents // J. Diabetes Complications. — 2004. — **18**, № 2. — P. 91–102.
11. Delles C., Schneider M. P., Oehmer S. et al. L-arginin-induced vasodilatation in hypertensive patients with type 2 diabetes // Diabetes Care. — 2003. — **26**, № 6. — P. 1836–1840.
12. Fernandez-Real J. M., Broch M., Vendrell J. et al. Insulin resistance, inflammation, and serum fatty acid composition // Diabetes Care. — 2003. — **26**, № 5. — P. 1362–1368.
13. Matthews D. R., Hosker J. P., Rudenski A. S. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // Diabetologia. — 1985. — **28**, № 7. — P. 412–419.
14. Sacerdoti D., Bolognesi M., Bombonato G. C. et al. Pathophysiology of arterial Doppler parameters in portal hypertension // Ultrasound. Med. Biol. — 2000. — **26**, Supple. 2. — P. A120.
15. Tannert C., Lux W. Spreading of red blood cell suspensions on paper as simple test of cell deformability // Acta Biol. Med. Germ. — 1981. — **40**, № 6. — P. 739–742.

Надійшла 27.10.2005

AGE-RELATED PECULIARITIES OF DISTURBANCES OF HEMORHEOLOGY, STATUS OF THE SYSTEM OF HEMOSTASIS AND HEPATIC BLOOD CIRCULATION AT NON-ALCOHOL LIVER STEATOSIS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2

O. S. Khukhlina

Bukovyna State Medical University, 58000 Chernivtsy

Analyzed were the results of investigation of rheological properties of erythrocytes and thrombocytes, condition of the system of coagulative hemostasis, fibrinolysis and hepatic blood flow at non-alcohol steatosis of liver in 60 patients divided in two age groups (37–55 and 60–73). The results were as follows: significant rheological insufficiency, endothelial dysfunction, status of hypercoagulation against the background of inhibition of fibrinolysis, substantial increase of indices of vascular resistance and disturbance of perfusion capability in the pool of general hepatic artery with a formation of pre-clinical manifestations of portal hypertension, which was found to be more marked in the elder age group.

УДК 617.55-001-06:616.381-002-053.9

ІМУНОГЕРОНТОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ТРАВМИ ЖИВОТА, УСКЛАДНЕНОЮ ПЕРИТОНІТОМ

В. П. Польовий

Буковинський державний медичний університет МОЗ України, 58000 Чернівці

Обстеження 30 хворих віком від 63 до 85 років з абдомінальною травмою, ускладненою тяжким перитонітом, показало різке зменшення рівня у крові $CD11a^{+}$ -, $CD162^{+}$ - і $CD16^{+}$ -клітин. Одноразова санаційна програмована релапаротомія впродовж двох тижнів ефективно корегує зазначені зміни, за виключенням експресії на клітинах $CD16^{+}$. Хворі з абдомінальною травмою, ускладненою тяжким перитонітом, у яких вже на третю добу після релапаротомії і санації черевної порожнини відбувалося глибоке порушення міжклітинної взаємодії (про що свідчить надзвичайно низький рівень експресії на імунокомпетентних клітинах $CD11a^{+}$, $CD162^{+}$ і $CD16^{+}$), померли в ранньому післяопераційному періоді.

Розповсюдженість травматичних ушкоджень неухильно зростає у всьому світі. Збільшується і частота розвитку інфекційних ускладнень у потерпілих з різними ушкодженнями, в тому числі травмою живота [3,4]. Одним із грізних ускладнень абдомінальної травми є перитоніт, який належить до категорії тяжких септичних ускладнень. Хірургічний сепсис залишається основною причиною смерті хірургічних пацієнтів. Сьогодні 30 % випадків діагностованого сепсису закінчується летально [4,8,12,16]. Обов'язковою ланкою патогенезу поширених форм інфекційних ускладнень є системна запальна відповідь, для якої характерні загальна гіперцитокінемія та виражений дисбаланс цитокінів [1,14,15,17]. Однак з гнійно-септичними ускладненнями супутньо спостерігають і інші порушення, частина яких має імунологічну природу [3,7,10,18]. У потерпілих з абдомінальною травмою мають місце втрати компонентів імунної системи та порушення процесів імунореактивності, що необхідно трактувати як прояв ранньої імунодепресії [4,11,19]. Особливостями імунної системи хворих літнього віку є зниження активності фагоцитозу, продукції специфічних антитіл, зростання

кількості *T*-супресорів, а також дисбаланс у системі цитокінів [2,9,19]. Крім того, у цих хворих часто виявляється значне зниження адгезії і пригнічення фагоцитарної активності нейтрофілів, а також розвиток септичних ускладнень. Доведено, що 75 % таких ускладнень розвивається на фоні низької концентрації цитокінів [2,20].

Хірургічна травма і можливі ускладнення хірургічних операцій зумовлені різними порушеннями ендокринних, метаболічних та імунних процесів. Природа цих порушень є складною. Формування імунопатологічних процесів у післятравматичному періоді може проходити в декількох напрямках, стосуючись різних ланок імунітету. Компенсаторні реакції можуть призводити до розвитку різноспрямованих змін: від епізодичних синдромів до стійких критичних станів з перевагою певних специфічних імунологічних реакцій, які носять індивідуальний характер [3,6,13]. Імунні порушення у хворих літнього віку з травмою найчастіше супроводжують розвиток синдрому вторинної імунної недостатності, на фоні якої проявляються гнійно-запальні процеси. Таким чином, при лікуванні будь-якої хірургічної патології в комплекс заходів мають бути включені засоби, які спричиняють регуляторний вплив на імунну систему. Такі препарати застосовуються для профілактики і лікування імунних порушень, під час операцій, а також у післяопераційному періоді [5,9].

Мета роботи — вивчення стану імунної системи у хворих літнього та старечого віку з травмою живота, ускладненою перитонітом.

Обстежувані та методи. Проведені імунологічні обстеження 30 хворих віком від 63 до 85 років (21 чоловік, 9 жінок) з абдомінальною травмою, ускладненою перитонітом, та 17 практично здорових осіб відповідного віку (контрольна група).

Причинами травми живота були такі: побутові — 12 (40 %), падіння з висоти — 7 (23,3 %), дорожно-транспортні пригоди — 8 (26,7 %), обставини отримання травми невідомі — 3 (10 %). Виявлені наступні пошкодження органів черевної порожнини: кишечнику — 8 (26,7 %), нирок — 4 (13,3 %), селезінки — 7 (23,3 %), печінки — 5 (16,7 %), сечового міхура — 2 (6,7 %), жовчного міхура — 1 (3,3 %); тупу травму тільки черевної стінки спостерігали у 3 (10 %) пацієнтів. У 7 (23,3 %) потерпілих вони поєднувались з черепно-мозковою травмою, травмою грудної клітки, ушкодженням опорно-рухового апарату.

Визначення маркерів $CD11a^+$, $CD16^+$, $CD95^+$ і $CD162^+$ на поверхні імункомпетентних клітин проводили непрямым імуофлуоресцентним методом з використанням специфічних моноклональних антитіл. Підрахунок клітин, мічених FITC, проводили в люмінесцентному мікроскопі. Досліджували клітини, які експресують $CD11a^+$, $CD16^+$, $CD95^+$ і $CD162^+$, а також молекули головного комплексу гістосумісності $HLA-DR^+$.

$CD11a^+$ — трансмембранний білок (αL -ланцюг інтегрину) у вигляді $CD11a/CD18$ експресується на всіх лейкоцитах (нейтрофілах, базофілах і

еозинофілах), *T*- і *B*-лімфоцитах, моноцитах, макрофагах. Лігандами *CD11a*⁺ є *ICAM-1* (*CD54*), *ICAM-2* (*CD102*) та *ICAM-3* (*CD50*). Відповідно, *CD11a*⁺ виконує функцію міжклітинної адгезії і коstimуляції. *CD162*⁺ — сіаломуцин, який експресується на *T*-лімфоцитах периферійної крові, моноцитах, гранулоцитах, частині *B*-лімфоцитів і деяких *CD34*⁺-клітинах. Лігандами *CD162*⁺ є *CD62P* (*P*-селектин), *CD62E* (*E*-селектин) і *CD62L* (*L*-селектин), через взаємодію з якими *CD162*⁺ бере участь в адгезії лейкоцитів до активованого ендотелію, активованих тромбоцитів та інших лейкоцитів у вогнищі запалення. *CD95*⁺ — антиген апоптозу I, або *Fas*-антиген — трансмембранна молекула суперсімейства рецепторів фактора некрозу пухлин.

Концентрації у крові інтерлейкінів (*IL*)-2, -4 і -6 визначали методом імуноферментного аналізу за допомогою реактивів фірми *BioSource International, Inc.* (США).

Статистичну обробку даних проводили з визначенням критерію Стьюдента за допомогою програми "*BioStat*".

Результати та їх обговорення. У хворих з абдомінальною травмою, ускладненою тяжким перитонітом, на момент госпіталізації рівень у крові *CD11a*⁺-клітин був майже в 6 разів нижчим, ніж у контролі, а рівень *CD162*⁺- та *CD16*⁺-клітин — відповідно, у 2,8 і 2,0 рази меншим, ніж у практично здорових осіб (табл. 1).

Відносна кількість *CD95*⁺-лімфоцитів у вихідному рівні достовірних змін не зазнавала. На першу добу після одноразової санаційної програмованої релапаротомії рівень у крові *CD11a*⁺-клітин збільшувався у 2,6 рази, однак залишався у 2,2 рази меншим, ніж у контролі. Рівень *CD162*⁺-клітин практично не змінювався і був у 2,7 рази нижчим, ніж в осіб контрольної групи. Відносна кількість *CD95*⁺-лімфоцитів зростала після релапаротомії в 1,3 рази і була в 1,2 рази більшою, ніж у контролі. Рівень у крові *CD16*⁺-клітин також підвищувався — в 1,6 рази, проте контрольних величин не досягав, залишаючись меншим за них в 1,2 рази. На 14 добу після санаційної релапаротомії рівень у крові *CD11a*⁺-клітин істотно збільшувався і не відрізнявся від контролю так само, як і рівень *CD162*⁺-клітин та *CD95*⁺-лімфоцитів. Відносна кількість *CD16*⁺-клітин, навпаки, різко зменшувалась і була в 1,3 рази нижчою, ніж у практично здорових осіб.

Таким чином, у хворих літнього та старечого віку з абдомінальною травмою, ускладненою тяжким перитонітом, різко зменшується рівень у крові *CD11a*⁺-, *CD162*⁺- і *CD16*⁺-клітин, що свідчить про глибоке порушення взаємодії імунокомпетентних клітин у зоні запалення. Одноразова санаційна програмована релапаротомія протягом двох тижнів ефективно корегує зазначені зміни, за виключенням експресії на клітинах *CD16*⁺, що свідчить про низький вплив операційного втручання на процеси елімінації імунних комплексів.

При госпіталізації обстежених хворих у них виявлявся підвищений рівень експресії на імунокомпетентних клітинах молекул *HLA-DR*⁺ (табл. 2). Водночас спостерігалось чотириразове зниження вмісту в плазмі крові *IL-2* на фоні підвищення на 35,6 % концентрації *IL-4* і збільшення в 3,5 рази

Таблиця 1

Експресія кластерів детермінації на імункомпетентних клітинах у хворих літнього і старечого віку з абдомінальною травмою, ускладненою тяжким перитонітом, після одноразової програмованої санаційної релапаротомії, %

Група	CD11a	CD162	CD95	CD16
Контроль (n = 17)	65,1 ± 2,5	60,5 ± 3,0	18,4 ± 0,9	21,4 ± 1,1
Хворі (n = 23)				
вихідний рівень	11,3 ± 0,5**	21,7 ± 1,5**	16,8 ± 1,0	10,8 ± 0,9**
перша доба після релапаротомії	29,7 ± 1,3***#	58,4 ± 2,5##	22,0 ± 1,2**	17,2 ± 1,3***
чотирнадцята доба після релапаротомії	68,1 ± 3,5***α	61,9 ± 3,1##	21,0 ± 1,0#	6,9 ± 0,7***α

Примітки (тут і в табл. 2–4): n — кількість обстежених; * — $P < 0,05$, ** — $P < 0,001$ порівняно з контролем, # — $P < 0,01$, ## — $P < 0,001$ порівняно з вихідним рівнем, α — $P < 0,001$ порівняно з першою добою після релапаротомії.

Таблиця 2

Експресія молекул HLA-DR⁺ і рівень цитокінів у крові хворих літнього і старечого віку з абдомінальною травмою, ускладненою тяжким перитонітом, після одноразової програмованої санаційної релапаротомії

Група	HLA-DR ⁺ , %	IL-2, нг/л	IL-4, нг/л	IL-6, нг/л
Контроль (n = 17)	16,7 ± 0,8	217,0 ± 10,3	224,0 ± 11,4	219,1 ± 9,8
Хворі (n = 23)				
вихідний рівень	20,1 ± 0,9*	53,6 ± 2,5**	303,9 ± 15,8**	759,7 ± 28,1**
перша доба після релапаротомії	18,4 ± 1,1	275,7 ± 13,8***	75,3 ± 6,5***#	641,2 ± 29,3***
чотирнадцята доба після релапаротомії	30,8 ± 2,6***#α	526,0 ± 19,9***α	898,6 ± 43,6***α	440,6 ± 22,0***α

плазмове рівня IL-6. На першу добу після програмованої релапаротомії і санації черевної порожнини експресія молекул головного комплексу гістосумісності HLA-DR⁺ не відрізнялася від контрольних значень. Концентрація в плазмі крові IL-2 зростала в 5 разів і на 27,1 % перевищувала таку в практично здорових осіб. Водночас різко — в 4,0 рази — знижувався рівень у крові IL-4, який був втричі меншим за контрольні величини. Рівень у плазмі крові IL-6 також знижувався, але лише на 15,6 %, залишаючись при цьому вищим, ніж у контролі, в 2,9 рази. Через тиждень після релапаротомії експресія молекул HLA-DR⁺ на імункомпетентних клітинах знову зростала і була в 1,8 рази більшою, ніж у контролі. Крім того, спостерігалось різке підвищення (порівняно з контролем) рівня в плазмі крові всіх досліджуваних цитокінів: IL-2 — у 2,4 рази, IL-4 — у 4,0, IL-6 — у 2 рази.

Запалення є нормальною фізіологічною реакцією на інфекцію і ушкодження тканин. Для гострого запального процесу характерні швидкий розвиток і короткий перебіг, при якому локальна запальна реакція супроводжується системною реакцією, відомою як гострофазова відповідь. Гост-

ра запальна реакція ініціюється внаслідок активації тканинних макрофагів і секреції прозапальних цитокінів — фактора некрозу пухлин α ($TNF-\alpha$), $IL-1$ та $IL-6$. Перебіг та інтенсивність запальної реакції контролюється протизапальними цитокінами — трансформувальним фактором росту β ($TGF-\beta$), $IL-4$ та $IL-10$, які беруть участь в обмеженні запальної реакції шляхом пригнічення секреції прозапальних цитокінів. Крім цього, $TGF-\beta$ підсилює акумуляцію і проліферацію фібробластів і формування позаклітинного матриксу, що необхідно для репаративної регенерації ушкодженої тканини [1,6,9].

В обстежених хворих рівень експресії на імункомпетентних клітинах молекул $HLA-DR^+$ підвищується, що певною мірою свідчить про інтенсифікацію синтезу γ -інтерферону. Однак водночас спостерігається різке зниження рівня в крові $IL-2$ — основного регулятора специфічної імунної реакції. Висока концентрація в у крові $IL-4$ та $IL-6$ вказує на переключення імунної відповіді з $Th-1$ - на $Th-2$ -тип, що в умовах запалення черевної порожнини є біологічно недоцільним. Значне збільшення рівня в крові $IL-6$, який є нейроендокринним модулятором, опосередковано свідчить про активацію гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової адаптаційної системи. Одноразова програмована санаційна релапаротомія виявляється досить ефективною щодо корекції порушень цитокінової регуляції імунної реакції: вже на першу добу зростає рівень імунного посередника $IL-2$, а різке зменшення рівня $IL-4$ свідчить про переключення імунної відповіді на оптимальний у даному періоді захворювання $Th-1$ -тип. На сьому добу після релапаротомії, тобто у період репаративної регенерації, високий рівень експресії молекул $HLA-DR^+$ полегшує процеси розпізнавання чужорідних антигенів, а імунна реакція підсилюється завдяки значному підвищенню рівня в крові $IL-2$. Водночас, відбувається адекватне даному періоду зміщення співвідношення $Th1/Th2$ у бік $Th2$, які генерують протизапальні цитокіни — $IL-4$ та $IL-6$.

Хворі з абдомінальною травмою, ускладненою тяжким перитонітом, у яких підвищенням виявлявся тільки вихідний рівень $CD11a^+$ -клітин, померли у ранньому післяопераційному періоді (табл. 3). Значення інших показників зменшувались. Так, на першу добу після операції рівень у крові $CD11a^+$ -клітин зменшувався в 1,7 рази і був на 38,2 % меншим, ніж у контролі. Водночас, відносна кількість $CD162^-$, $CD95^-$ і $CD16^+$ -клітин, як і раніше, не відрізнялася від контрольних значень. На третю добу після програмованої санаційної релапаротомії спостерігалось тотальне зменшення (порівняно з вихідними значеннями) експресії досліджуваних кластерів детермінації: рівня $CD11a^+$ -клітин — у 2,3 рази, $CD162^+$ -клітин — в 1,7 рази, $CD95^+$ -лімфоцитів — в 1,2 рази. У результаті відносна кількість імункомпетентних клітин, що експресують $CD11a^+$, $CD162^+$ і $CD16^+$, порівняно з контролем зменшувалась, відповідно, в 1,9, 1,7 і 2,1 рази.

Отже, у хворих з абдомінальною травмою, ускладненою тяжким перитонітом, які померли в ранньому післяопераційному періоді, вже на третю

Таблиця 3

Експресія кластерів детермінації на імункомпетентних клітинах хворих літнього і старечого віку з абдомінальною травмою, ускладненою тяжким перитонітом, які померли у ранньому післяопераційному періоді, %

Група	CD11a	CD162	CD95	CD16
Контроль (n = 17)	65,1 ± 2,5	60,5 ± 3,0	18,4 ± 0,9	21,4 ± 1,1
Хворі (n = 23)				
вихідний рівень	78,6 ± 3,2*	62,8 ± 2,9	18,3 ± 0,9	20,9 ± 1,3
перша доба після релапаротомії	47,1 ± 2,9***	59,1 ± 2,1	18,2 ± 0,9	17,8 ± 1,0
чотирнадцята доба після релапаротомії	33,8 ± 2,0***α	36,0 ± 1,9***α	15,4 ± 0,6 ^{#α}	10,1 ± 0,5***α

Таблиця 4

Експресія молекул HLA-DR⁺ і рівень цитокінів у крові хворих літнього і старечого віку з абдомінальною травмою, ускладненою тяжким перитонітом, після одноразової програмованої санаційної релапаротомії

Група	HLA-DR ⁺ , %	IL-2, нг/л	IL-4, нг/л	IL-6, нг/л
Контроль (n = 17)	16,7 ± 0,8	217,0 ± 10,3	224,0 ± 11,4	219,1 ± 9,8
Хворі (n = 23)				
вихідний рівень	27,5 ± 1,4**	49,7 ± 2,0**	не визначається	480,3 ± 23,9**
перша доба після релапаротомії	19,7 ± 0,9 [#]	25,6 ± 1,1***	не визначається	1038,3 ± 56,9***
чотирнадцята доба після релапаротомії	15,3 ± 0,9 ^{#α}	10,6 ± 0,5***α	не визначається	1204,9 ± 72,1***

добу після релапаротомії і санації черевної порожнини відбувається глибоке порушення міжклітинної взаємодії, про що свідчить надзвичайно низький рівень експресії на імункомпетентних клітинах CD11a⁺, CD162⁺ і CD16⁺. Крім того, у хворих даної групи перед виконанням програмованої релапаротомії визначався досить високий (в 1,6 рази більший, ніж у контролі) рівень експресії молекул головного комплексу гістосумісності HLA-DR⁺ (табл. 4). У той же час, концентрація IL-2 була у 4,4 рази меншою, ніж у контролі, IL-4 взагалі не визначався, тоді як рівень у крові IL-6 перевищував контрольні величини в 2,2 рази. На першу добу після релапаротомії відносна кількість клітин, що експресують молекули HLA-DR⁺, зменшувалася в 1,4 рази і не відрізнялась від контролю. Концентрація в крові IL-2 зазнавала подальшого зниження (в 1,9 рази) і була майже в 9 разів меншою за таку у практично здорових осіб. Як і раніше, у крові був відсутній IL-4, тоді як рівень IL-6 збільшувався в 2,2 рази і перевищував контрольні значення у 5 разів. На 3 добу після операції додаткового зменшення зазнавала відносна кількість імункомпетентних клітин, що експресують молекули HLA-DR⁺. Концентрація в плазмі крові IL-2 катастрофічно зменшувалась і була в 20,5 рази нижчою, ніж в осіб контрольної групи. У крові не визна-

чався *IL-4*, проте рівень *IL-6* продовжував зростати і перевищував контрольні значення у 5,5 рази.

Таким чином, у хворих з абдомінальною травмою, ускладненою тяжким перитонітом, які померли в ранньому післяопераційному періоді, спостерігалось не тільки зниження рівня експресії молекул *HLA-DR*⁺ (що ускладнює процеси імунного розпізнавання), але й глибока дезінтеграція цитокинової регуляції імунної відповіді: прогресуюче і надзвичайно глибоке зниження рівня *IL-2* при повній відсутності в крові *IL-4* на фоні перманентного і надзвичайного підвищення плазмової концентрації *IL-6*. Тобто в умовах пригнічення імунної реакції внаслідок інтоксикації організму хворого додатково реалізується механізм ендogenous гальмування імунної відповіді "*IL-6* — кортиколіберин — кортикотропін — кортикостероїди".

Литература

1. *Васильева А. Г.* Регуляторные эффекты тканеспецифических антиядерных антител в норме и патологии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 2000. — 36 с.
2. *Гурин А. В.* Ингибиторы протеиназ и цитокинов крови в механизмах гипертермии при стрессе экзогенного и эндогенного происхождения: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. — М., 2000. — 38 с.
3. *Лебедев В. Ф., Козлов В. К., Гаврилин С. В.* Иммунопатогенез тяжелых ранений и травм: возможности иммунокоррекции // Вестник хирургии. — 2002. — **61**, № 4. — С. 85–90.
4. *Мальш И. Р., Козлов В. К., Зержебловская Л. В.* Профиль цитокинов в динамике посттравматического периода у пострадавших с тяжелой политравмой // Укр. журн. екстремальної медицини ім. Г. О. Можаяєва. — 2005. — **6**, № 3. — С. 66–77.
5. *Нилосен Б.* Малоинвазивная хирургия: Воздействие на иммунную систему // Эндоскопическая хирургия. — 2005. — № 6. — С. 37–42.
6. *Судаков К. В.* Иммунные механизмы системной деятельности организма: факты и гипотезы // Иммунология. — 2003. — № 6. — С. 372–381.
7. *Хаитов Р. М.* Физиология иммунной системы // Рос. физиол. журн. им. И. И. Сеченова. — 2000. — **86**, № 3. — С. 252–267.
8. *Ahmed N. A., Christou N. V., Meakins J. L.* The systemic inflammatory response syndrome and the critically ill surgical patient // Current Opinion Crit. Care. — 1995. — **1**. — P. 290–305.
9. *Arslan E., Yavuz M., Dalay C.* The relationship between tumor necrosis factor (TNF)-alpha and survival following granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) administration in burn sepsis // Burns. — 2000. — **26**, № 6. — P. 521–524.
10. *Baue A. E.* Multiple organ failure, multiple organ dysfunction syndrome, and systemic inflammatory response syndrome. Why no magic bullets? // Arch. Surg. — 1997. — **132**, № 7. — P. 703–707.
11. *Boelens P. G., Houdijk A., Fonk J. et al.* Glutamine-enriched enteral nutrition increases HLA-DR expression on monocytes of trauma patients // J Nutr. — 2002. — **132**, № 9. — P. 2580–2586.
12. *Braga M., Vignali A., Gianotti L. et al.* Immune and nutritional effects of early enteral nutrition after major abdominal operations // Eur J. Surg. — 1996. — **162**, № 2. — P. 105–112.

13. *Choudhry M. A., Haque F., Khan M. et al.* Enteral nutritional supplementation prevents mesenteric lymph node T-cell suppression in burn iniur // *Crit. Care Med.* — 2003. — **31**, № 6. — P. 1764–1770.
14. *Dries D.* Interferon-gamma in trauma related infections. // 8 Eur. Congr. of Intensive Care Med. — Greece, 1995. — P. 665–669
15. *Faist E., Schinkel C., Zimmer S.* Update on the mechanisms of immune suppression of injury and immune modulation // *World J. Surg.* — 1996. — **20**. — P. 454–459.
16. *Feist E., Schinkel C., Zimmer S. et al.* Inadequate interleukin-2 synthesis and interleukin-2 messenger expression following thermal and mechanical trauma in human is caused by defective transmembrane signalling // *J. Trauma.* — 1993. — **36**. — P. 1–9.
17. *Hoch R. C., Rodriguez R., Manning T. et al.* Effects of accidental trauma on cytokine and endotoxin production // *Crit. Care Med.* — 1993. — **21**. — P. 839–845.
18. *Sauaia A. J., Moore F. A., Moore E. E. et al.* Multiple organ failure can be predicted as early as 12 hrs postinjury // *J. Trauma.* — 1998. — **445**. — P. 291.
19. *Wichmann M. W., Ayala A., Chaundry I. H.* Severe depression of host immune functions following closed-bone fracture, soft-tissue trauma and hemorrhagic shock // *Crit. Care Med.* — 1998. — **26**. — P. 1372–1378.
20. *Yeh F. L., Lin W. L., Shen H. D.* Changes in circulating levels of an anti-inflammatory cytokine interleukin 10 in burned patients Burns // *J. Trauma.* — 2000. — **26**, № 5. — P. 454–459.

Надійшла 31.02.2006

IMMUNE-GERONTOLOGICAL ASPECTS OF ABDOMINAL TRAUMA COMPLICATED WITH PERITONITIS

V. P. Pol'ovy

Bukovyna State Medical University Ministry of Health Ukraine, 58000 Chernivtsi

Investigation of 30 patients aged 63–85 with abdominal trauma complicated with severe peritonitis revealed sharp decrease of the level of blood $CD11a^{+}$ -, $CD162^{+}$ - and $CD16^{+}$ -cells. Single programmed sanation relaparotomy during two weeks effectively corrected the above changes, except for expression on $CD16^{+}$ -cells. Patients with abdominal trauma complicated with severe peritonitis, who experienced marked disturbance of intercellular interaction on day 3 after relaparotomy and sanation of the abdomen (as evidenced by extremely low level of expression of immunocompetent $CD11a^{+}$ -, $CD162^{+}$ - and $CD16^{+}$ -cells) died in early post-operation period.

УДК 612.822.8:616.152.21-053.9:577.3

ВЛИЯНИЕ ГИПОКСИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК НА ВЕГЕТАТИВНУЮ РЕГУЛЯЦИЮ РИТМА СЕРДЦА У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ

А. В. Писарук, Э. О. Асанов

Институт геронтологии АМН Украины, 04114 Киев

Изучено влияние 10 гипоксических тренировок (5 мин дыхания гипоксической смесью и 5 мин дыхания атмосферным воздухом, всего три 5-минутных цикла дыхания гипоксической смесью) на вариабельность ритма сердца (ВРС) у 26 практически здоровых людей 60–74 лет. Показано, что гипоксические тренировки способствуют увеличению общей ВРС и вагусной активности, а также снижению симпатовагального индекса. Благоприятный эффект гипоксических тренировок характеризуется нормализацией вегетативного баланса.

При старении снижается эффективность функционирования различных систем организма. В немалой степени это связано с нарушением вегетативной регуляции. В настоящее время для ее оценки широкое распространение получил анализ вариабельности ритма сердца (ВРС), являющийся составной частью холтеровского мониторинга [6,10,12].

Необходимость коррекции возрастных изменений вегетативной регуляции функций организма подтверждена исследованиями, проведенными в Институте геронтологии, которыми были выявлены следующие изменения ВРС, происходящие в процессе старения:

- общее снижение ВРС;
- значительное уменьшение выраженности парасимпатических влияний;
- значительное уменьшение выраженности вегетативных влияний, связанных с барорефлекторной активностью;
- сдвиг вегетативного баланса в сторону доминирования симпатического отдела вегетативной нервной системы.

Среди немедикаментозных методов коррекции возрастных изменений вегетативной регуляции функций организма особого внимания заслужи-

вают интервальные нормобарические гипоксические тренировки (ИНГТ), действие которых направлено на активацию компенсаторных механизмов. В основе этого метода лежит развитие в организме комплекса адаптивных реакций на гипоксический стресс [1–3,5,7,9]. Как свидетельствуют данные литературы, в результате ИНГТ нормализуется водный, жировой, белковый обмен, улучшается работоспособность, повышается устойчивость организма к неблагоприятным факторам внешней среды [1–3,5,7]. В ответ на гипоксический стимул включаются механизмы адаптации и регуляции системы дыхания и кровообращения [2,4,7,8]. При этом усиливается эффективность всех звеньев транспорта кислорода — активируется дыхание, повышается системный кровоток, улучшается микроциркуляция, повышается активность дыхательных ферментов и антиоксидантных систем, увеличивается жизненная емкость легких, угнетаются процессы перекисного окисления липидов. Гипокситерапия оказывает позитивное влияние на иммунную систему, уменьшает побочные действия медикаментов [2,3]. Основные адаптогенные эффекты тренировок развиваются под влиянием интермиттирующего гипоксического влияния на границе индивидуального переносимого уровня гипоксии [3,5].

Несмотря на довольно широкое применение ИНГТ в профилактической, клинической и спортивной медицине на протяжении последних лет [1–3,5,7,9], эффективность использования этого метода для коррекции нарушений вегетативной регуляции у пожилых людей практически не изучалась. В связи с этим целью исследования явилось изучение влияния ИНГТ на вегетативную регуляцию ритма сердца у лиц пожилого возраста.

Обследуемые и методы. В обследование включены 26 практически здоровых людей в возрасте 60–74 лет без заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной и эндокринной систем.

ИНГТ проводились на приборе "Гипотрон" (Украина) под контролем содержания кислорода во вдыхаемом воздухе. Работа аппарата основана на методе возвратного дыхания, когда вдох и выдох воздуха осуществляется в закрытый контур заданного объема. Вследствие потребления кислорода организмом его концентрация во вдыхаемом воздухе уменьшается до заданной, после чего поддерживается на неизменном уровне. Концентрация углекислого газа в газовой смеси поддерживается на уровне не выше 0,5 % путем поглощения натронной известью. Курс тренировок состоял из 10 ежедневных сеансов, каждый из которых включал в себя чередующиеся циклы 5 минутного дыхания гипоксической смесью и 5 минутного дыхания атмосферным воздухом (всего три 5-минутных цикла дыхания гипоксической смесью).

Уровень гипоксии, при котором проводятся тренировки, является одним из наиболее важных факторов лечебного воздействия. Для обеспечения лечебного эффекта гипоксия должна быть достаточно выраженной. В то же время, чрезмерное гипоксическое воздействие может вызвать развитие нежелательных побочных явлений. Существующий подход, при кото-

ром тренирующий уровень гипоксии одинаков для всех, более удобен в применении. Однако при этом не учитывается индивидуальная переносимость и устойчивость к гипоксическому воздействию. Поэтому при рутинном использовании этого метода гипоксическое воздействие может быть либо недостаточным, либо чрезмерным.

При подборе тренирующего уровня гипоксии мы использовали индивидуальный подход. С этой целью перед курсом гипоксических тренировок для определения индивидуального гипоксического порога проводили гипоксическую пробу с постепенным уменьшением концентрации кислорода во вдыхаемой газовой смеси на аппарате "Гипотрон". Гипоксическая проба позволяет определить индивидуальный гипоксический порог — уровень концентрации кислорода во вдыхаемой газовой смеси, при котором еще не возникают негативные явления в организме. Индивидуальный гипоксический порог определяли по реакции организма на гипоксическое воздействие. Для этого проводили мониторинг параметров вентиляции, гемодинамики, ЭКГ. При проведении пробы мониторировали также сатурацию крови кислородом (SpO_2) — параметра, отражающего степень артериальной гипоксемии. Повреждающее действие гипоксии начинает проявляться при падении напряжения кислорода в крови (PaO_2) до 46–50 мм рт. ст.; при этом SpO_2 составляет 80 % [2]. Поэтому можно считать, что этот уровень SpO_2 является пороговым.

Гипоксическую пробу прекращали при достижении пороговых значений показателей вентиляции, гемодинамики, SpO_2 , содержания кислорода во вдыхаемой газовой смеси. Для проведения тренировок использовали гипоксическую смесь, в которой содержание O_2 было на 1–2 % выше уровня, при котором была прекращена гипоксическая проба. Более подробно методика проведения гипоксической пробы описана нами ранее [5].

Для оценки состояния вегетативной регуляции ритма сердца использовали спектральный анализ ВРС. Этот метод основан на том, что последовательный ряд кардиоинтервалов (кардиоритмограмма) имеет характерную волновую структуру, отражающую регуляторные влияния вегетативной нервной системы на синусовый узел [10,12].

В соответствии с международными стандартами, для анализа ВРС непрерывно регистрировали ЭКГ в течение суток с помощью холтеровского монитора "PP-101/24" фирмы "Сольвейг" (Украина). ВРС анализировали с помощью компьютерной программы "КардиоБиоритм". Рассчитывали следующие статистические и спектральные показатели ВРС:

- RR — средняя длительность RR -интервалов (мс);
- $SDNNi$ (*standard deviation of the NN interval*) — стандартное отклонение (SD) величин нормальных интервалов RR (NN), отражающее общую ВРС (мс);
- $RMSSD$ (*the square root of the mean squared differences of successive NN interval*) — квадратный корень из среднего квадратов разностей величин последовательных пар интервалов NN ;

Влияние курса ИНГТ на сдвиги среднесуточных значений показателей ВРС у практически здоровых людей пожилого возраста

Показатель	До курса ИНГТ	Сдвиги после курса
Статистические показатели		
<i>RR</i> , мс	878 ± 18	12 ± 13
<i>SDNNi</i> , мс	47,1 ± 1,9	5,6 ± 2,1*
<i>SDANN</i> , мс	82,5 ± 4,4	6,4 ± 3,5
<i>RMSSD</i> , мс	27,2 ± 1,6	2,8 ± 1,2*
<i>pNN50</i> , %	5,8 ± 0,9	1,3 ± 0,5*
Спектральные показатели		
<i>VLF</i> , мс ²	1287 ± 95	78 ± 47
<i>LF</i> , мс ²	547 ± 71	-27 ± 35
<i>HF</i> , мс ²	296 ± 26	59 ± 24*
<i>LF/HF</i>	1,85 ± 0,14	-0,39 ± 0,13*
<i>LFn</i>	64,8 ± 2,1	-5,4 ± 1,8*
<i>HFn</i>	35,2 ± 2,4	5,3 ± 1,7*

Примечание: * — достоверность сдвига $P < 0,05$.

— *pNN50* % — процент последовательных интервалов *NN*, различие между которыми превышает 50 мс (показатели *RMSSD* и *pNN50* % характеризуют парасимпатическую активность).

Методами спектрального анализа оценивали мощность колебаний очень низкой частоты в диапазоне 0,003–0,040 Гц (*VLF*), мощность колебаний низкой частоты — в диапазоне 0,04–0,15 Гц (*LF*), мощность высокочастотных колебаний — в диапазоне 0,15–0,4 Гц (*HF*). Определяли также их нормализованные значения (*LFn* и *HFn*) и *LF/HF*.

Для каждого обследованного рассчитывали средние значения показателей ВРС за сутки.

Полученные данные обрабатывали методами вариационной статистики, достоверность сдвигов средних величин определяли по критерию *t* Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Под влиянием ИНГТ достоверно изменяются значения статистических показателей ВРС (таблица). Увеличивается *SDNNi*, что отражает повышение общей ВРС. Незначительно (но достоверно) повышаются значения показателей, характеризующих вагусную активность (*RMSSD*, *pNN50* %).

Как показали проведенные исследования, ИНГТ вызывают также изменения значений спектральных показателей ВРС. Так, после курса тренировок достоверно ($P < 0,05$) увеличилась мощность высокочастотных колебаний (*HF*) ритма сердца, что свидетельствует об усилении парасимпатических влияний на него. Вегетативный баланс при этом изменился в

сторону повышения вклада парасимпатического звена вегетативной нервной системы. Об этом свидетельствует достоверное снижение симпатовагального индекса (LF/HF), увеличение нормализованных значений высокочастотной (HF_n) и снижение низкочастотной (LF_n) компонент ритма сердца. С учетом преобладания у людей пожилого возраста симпатической активности такие изменения вегетативного баланса являются благоприятными.

Состояние вегетативной регуляции отражает функциональный возраст (ФВ) организма человека в целом. Поэтому мы изучали влияние ИНГТ на этот показатель, который определяли с помощью показателей ВРС по разработанной нами формуле:

$$\text{ФВ} = 38,45 + 0,08 \text{ RR} - 0,915 \text{ SDNN}_i.$$

Повышение общей ВРС под влиянием курса ИНГТ положительно повлияло на ФВ организма пожилых людей. Об этом свидетельствует уменьшение его значений, рассчитанное по полученным показателям ВРС. Если до гипоксических тренировок ФВ составлял ($65,7 \pm 1,6$) лет, то после курса интервальной гипокситерапии — ($61,4 \pm 2,1$) лет.

Таким образом, под влиянием ИНГТ у пожилых людей улучшается вегетативная регуляция ритма сердца, нормализуется вегетативный баланс и уменьшаются значения функционального возраста.

Литература

1. Березовский В. А., Горбань Е. М., Левашов М. И., Сутковий А. Д. Технология підвищення резистентності організму за допомогою гіпокситерапії: Метод. рекомендації. — К.: МОЗ України, 2000. — 24 с.
2. Гипоксия. Адаптация, патогенез, клиника. — СПб.: ООО "ЭЛБИ-СПб", 2000. — 384 с.
3. Колчинская А. З., Цыганова Т. Н., Остапенко Л. А. Нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка в медицине и спорте. — М.: Медицина, 2003. — 408 с.
4. Коркушко О. В. Значимость респираторных, гемодинамических и тканевых факторов в развитии гипоксии в пожилом и старческом возрасте // Пробл. старения и долголетия. — 1998. — 7, № 4. — С. 376–384.
5. Коркушко О. В., Асанов Э. О., Шатило В. Б., Маковская Л. И. Эффективность интервальных нормобарических гипоксических тренировок у пожилых людей // Пробл. старения и долголетия. — 2004. — 13, № 2. — С. 155–161.
6. Коркушко О. В., Писарук А. В., Шатило В. Б. и др. Анализ variability ритма сердца в клинической практике (возрастные аспекты). — Киев: Ин-т геронтологии АМН Украины, 2002. — 190 с.
7. Меерсон Ф. З. Адаптация к высотной гипоксии // Физиология адаптационных процессов. — М.: Наука, 1986. — С. 224–250.
8. Bisgard G. E., Neubauer J. A. Peripheral and central effects of hypoxia // Lung Biology in Health and Disease. — New York: Marcel Dekker, 1995. — P. 617–668.
9. Fletcher E. C. Invited review: Physiological consequences of intermittent hypoxia: systemic blood pressure // J. Appl. Physiol. — 2001. — 90, № 4. — P. 1600–1605.
10. Heart rate variability. Standart of measurement, physiological, and clinical use. Task Force of European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology // Eur. Heart J. — 1996. — 17. — P. 354–381.

11. *Sevre K., Bendz B., Hanko E.* Reduced autonomic activity during stepwise exposure to high altitude // *Acta Physiol Scand.* — 2001. — **4.** — P. 409–417.
12. *Umetahi K., Singer D., McCarty R., Atkinson M.* 24 Hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades // *JACC.* — 1997. — **31**, № 3. — P. 593–601.

Поступила 02.11.2005

EFFECTS OF HYPOXIC TRAINING ON AUTONOMIC REGULATION OF HEART RHYTHM IN THE ELDERLY SUBJECTS

A. V. Pisaruk, E. O. Asanovy

Institute of Gerontology AMS Ukraine, 04114 Kiev

The results of investigation of effects of 10 hypoxic trainings (5 min breathing with hypoxic mixture and 5 min breathing with ambient air, a total of three 5-min cycles of breathing with hypoxic mixture) on the heart rhythm variability (HRV) of 26 apparently healthy subjects aged 60–74 revealed training-induced increase of the genetal HRV and vagal activity, as well as a decrease of sympathovagal index. A favourable effect of hypoxic tainings is characterized by the normalization of an autonomic balance.

СОЦИАЛЬНАЯ ГЕРОНТОЛОГИЯ И ГЕРОГИГИЕНА

“Пробл. старения и долголетия”, 2006, 15, № 1. — С. 66–75

УДК 613.2:614.1:612.67

СОЦИАЛЬНО-ГИГИЕНИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ОБРАЗА ЖИЗНИ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА СОСТОЯНИЕ ПИТАНИЯ ЛЮДЕЙ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

**Ю. Г. Григоров, Ю. А. Гриненко*, Т. М. Семесько,
Л. Л. Синеок, Л. М. Жевага**

Институт геронтологии АМН Украины, 04114 Киев

*Украинский государственный медико-социальный центр ветеранов войны,
08400 Переяслав-Хмельницкий

В 2000–2005 гг. были обследованы 1540 киевлян в возрасте от 60 до 74 лет, подразделенных на три группы: 1) живущие в семье (с родственниками, с мужем или женой); 2) одинокие, с пенсией выше прожиточного минимума; 3) одинокие, с пенсией на уровне и ниже прожиточного минимума. У людей пожилого и старческого возраста, которые живут в семье, отмечено лучшее состояние здоровья, меньшая степень постарения; они питаются лучше, чем одинокие, даже при одинаковых финансовых возможностях. В то же время, режим питания людей старших возрастных групп (в особенности одиноких, с пенсией на уровне прожиточного минимума и ниже) нерегулярный и не отвечает требованиям геродиететики. Энергоемкость их рационов и соотношение основных ингредиентов питания в большей мере не отвечают требованиям геродиететики, чем людей того же возраста, живущих в семье. Установлено, что состояние питания людей со средним и высшим образованием лучше, чем людей с невысоким образовательным уровнем, несмотря на одинаковые финансовые возможности. Полученные нами данные подчеркивают необходимость дальнейших исследова-

© Ю. Г. Григоров, Ю. А. Гриненко, Т. М. Семесько, Л. Л. Синеок, Л. М. Жевага, 2006.

ний по выявлению факторов риска развития различной патологии и их зависимости от пола, возраста, образовательного уровня, а также других социально-гигиенических факторов, в том числе от характера питания.

Во всех странах мира наблюдается неуклонное постарение населения, и Украина не является исключением. В Украине количество пенсионеров выросло с 12 млн. 80 тыс. в 1986 г. до 14 млн. 376 тыс. в 2003 г. [3]. Наша страна становится одной из самых "старых" в Европе. Увеличение числа людей старшего возраста вызывает определенные изменения в экономике, инфраструктуре государства, органах здравоохранения. Так, изменения в экономике на протяжении последних 10–15 лет в Украине, связанные со многими социальными сдвигами в обществе, привели к эмоциональным стрессам, социальной напряженности, ухудшению питания людей пожилого и старческого возраста (прежде всего из-за ограничения их доходов).

Сегодня уже не вызывает сомнения тот факт, что питание влияет на все уровни биологической организации организма, определяя тем самым темп развития, наличие или отсутствие патологии, продолжительность жизни [1,2]. В связи с этим целью работы было изучение влияния социально-гигиенических факторов образа жизни (уровня дохода, образования, физической активности и т. д.) людей пожилого и старческого возраста на состояние их питания.

Обследуемые и методы. В 2000–2005 гг. нами были обследованы 1540 киевлян в возрасте от 60 до 74 лет, подразделенных на три группы: 1) живущие в семье (с родственниками, с мужем или женой); 2) одинокие, с пенсией выше прожиточного минимума; 3) одинокие, с пенсией на уровне и ниже прожиточного минимума.

Фактическое питание изучали методом суточного воспроизведения [4]. Пищевые компоненты и энергоемкость питания рассчитывали с использованием таблиц химического состава и пищевой ценности продуктов [5,6] по специально разработанной компьютерной программе. Биологический возраст определяли по [1], степень постарения — как разность между биологическим и должным биологическим возрастом.

Социальные вопросы анализировали с помощью разработанной нами анкеты, включающей в себя более 60 вопросов.

Результаты и их обсуждение. Среди обследованных нами людей пожилого и старческого возраста 86,2 % имели пенсию на уровне прожиточного минимума и ниже и только 13,8 % — выше прожиточного минимума. Большинство респондентов проживали в изолированных квартирах, имели затруднения в самообслуживании, но не хотели (97,2 % случаев) переселяться в дома интернаты. Средний трудовой стаж составлял $(32,6 \pm 1,8)$ лет; 84 % вышли на пенсию по возрасту, 16 % — по болезни.

При самооценке здоровья люди с пенсией на уровне прожиточного минимума и ниже (начальное образование — 49,3 %, среднее — 39,3 %, высшее — 10,8 %) в 22,2 % случаев оценивали его как удовлетворительное, в 77,8 % — как плохое (неудовлетворенность жизнью — 79,5 %). Среди респондентов с пенсией выше прожиточного минимума (начальное образование — 7,5 %, среднее — 47,0 %, высшее — 45,5 %) 69,2 % оценивали свое здоровье как удовлетворительное, 30,8 % — как плохое (неудовлетворенность жизнью — 22,2 %).

На состояние питания большое влияние имел возраст обследуемых. Чем старше человек, тем хуже оказывалось состояние его питания, что, с одной стороны, было обусловлено затруднениями в самообслуживании (71,3 % одиноких и 33,5 % живущих в семье), с другой, — состоянием зубочелюстной системы ротовой полости (отсутствие полного зубного протезирования — у 85,0 %), а также другими причинами (одиночество, нежелание готовить пищу, соматические заболевания и др.).

Одной из причин нерационального питания может быть изменение с возрастом вкусовой чувствительности. Хотя 67,1 % респондентов считают, что вкусовая чувствительность у них не изменилась, тем не менее в большей степени они отдают предпочтение сладкой пище (20,6 %), соленой (13,0 %) и кислой (8,1 %). Из напитков чаще употребляют чай (71,7 %), компоты (13 %), молоко (10,8 %) и кофе (3,8 %).

Анализ анкетного опроса показал, что люди пожилого и старческого возраста не уделяют серьезного внимания вопросам рационального питания. Установлено, что 20 % из них не знают массы своего тела, а 45 % измеряют ее один раз в 2–4 года и реже. Около 98 % опрошенных не могут дать оценку своему питанию (энергоёмкость и его качество) и не имеют представлений об его особенностях с возрастом.

Известно, что для людей старших возрастов наиболее рациональным является 4-разовый прием пищи. Нами установлено, что 7,4 % обследованных питаются 1–2 раза в день (88,3 % — с пенсией на уровне прожиточного минимума и ниже), 3 раза в сутки — 87 %, и только 5,6 % питаются 4 раза в день. 5 % респондентов основную по объему и энергоёмкости пищу потребляют утром, 85 % — днем, 10 % — вечером.

Оценивая качество питания за последние 3–5 лет, 44,2 % обследуемых считают, что стали питаться хуже, 41,6 % — что питание не изменилось, и только 14,2 % отмечают его улучшение. В то же время, на вопрос, отвечает ли пища их вкусам и удовлетворены ли они своим питанием, 78,2 % ответили "да" и 22,8 % — "нет". При выборе тех или других продуктов 87,5 % респондентов исходят из финансовых возможностей, 4,4 % — из привычек или вкусов, 8,1 % — из их пользы для здоровья.

Данные о состоянии здоровья, потреблении основных групп продуктов, химическом составе рационов людей пожилого и старческого возраста, живущих в разных социальных условиях, приведены в табл. 1–3.

Следует обратить внимание на тот факт, что степень постарения, которая была выявлена в наших исследованиях, имеет отрицательный кое-

Таблица 1

**Состояние здоровья людей пожилого и старческого возраста
с разным социальным статусом и пенсией**

Показатель	Живущие в семье	Одиноким, с пенсией выше прожиточного минимума	Одиноким, с пенсией на уровне прожиточного минимума и ниже
Индекс массы тела, кг/м ²	28,5 ± 0,5	29,1 ± 0,4	25,2 ± 0,3**
САД, мм рт. ст.	142,5 ± 2,7	140,4 ± 2,0	136,9 ± 2,5
ДАД, мм рт. ст.	85,2 ± 1,6	83,2 ± 1,4	79,8 ± 1,9*
Степень постарения, лет	-6,7 ± 1,6	-3,2 ± 0,7*	-3,9 ± 0,8

Примечания (здесь и в табл. 2–3): * — $P < 0,05$ по сравнению с живущими в семье, # — $P < 0,05$ по сравнению с одинокими с пенсией выше прожиточного минимума.

Таблица 2

**Среднесуточный набор продуктов питания людей пожилого и старческого возраста
с разным социальным статусом и пенсией, г/сут**

Продукты	Живущие в семье	Одиноким, с пенсией выше прожиточного минимума	Одиноким, с пенсией на уровне прожиточного минимума и ниже
Зернобобовые	74,4 ± 8,0	87,1 ± 3,9	34,3 ± 3,2**
Хлебобулочные	154,5 ± 12,6	140,4 ± 5,4	137,1 ± 20,7
Сахар	45,2 ± 4,2	40,8 ± 2,2	25,7 ± 4,5**
Молочные и молочнокислые	157,9 ± 22,6	147,1 ± 9,9	88,8 ± 26,4**
Жиры животные	30,6 ± 2,9	23,8 ± 1,1*	1,6 ± 1,1**
Жиры растительные	15,8 ± 1,8	16,8 ± 1,2	7,8 ± 1,4**
Овощи	345,7 ± 27,5	247,5 ± 16,0*	163,7 ± 11,5**
Фрукты	324,0 ± 27,5	259,4 ± 25,0*	33,6 ± 12,7**
Мясопродукты	43,4 ± 7,4	15,6 ± 2,3*	8,5 ± 6,9*
Рыбопродукты	12,4 ± 4,6	5,4 ± 1,6*	0**
Яйца	25,9 ± 5,4	13,3 ± 2,0*	0,4 ± 0,4**

фициент корреляции при всех размерах пенсии ($P < 0,05$). Иначе говоря, чем выше пенсия, тем степень постарения была меньше.

Таким образом, у людей пожилого и старческого возраста, которые живут в семье, отмечено лучшее состояние здоровья, меньшая степень постарения; они питаются лучше, чем одинокие, даже при одинаковых финансовых возможностях. У лиц, живущих в семье, больший ассортимент потребляемых продуктов, лучшее соотношение растительных и животных белков, углеводов. У одиноких людей, напротив, ассортимент продуктов небольшой, однообразное питание, которое приводит к существенного дисбалансу нутриентов и отрицательно влияет на состояние их здоровья. Особое внимание обращают на себя одинокие люди с неболь-

Таблица 3

Содержание основных пищевых веществ в среднесуточных рационах людей пожилого и старческого возраста с разным социальным статусом и пенсией

Нутриенты, г/сут	Живущие в семье	Одинокие, с пенсией выше прожиточного минимума	Одинокие, с пенсией на уровне прожиточного минимума и ниже
Белки общие	56,5 ± 2,7	51,2 ± 1,3*	29,6 ± 3,5*#
Белки растительные	30,0 ± 1,5	28,3 ± 0,8	24,3 ± 1,9*#
Белки животные	26,5 ± 2,3	22,9 ± 1,1	5,3 ± 2,9*#
Жиры общие	79,3 ± 4,0	65,7 ± 2,1*	27,5 ± 1,4*#
Жиры растительные	23,1 ± 2,1	23,0 ± 0,9	14,2 ± 1,1*#
Жиры животные	56,2 ± 3,6	42,7 ± 1,9*	13,3 ± 4,5*#
Углеводы	254,5 ± 11,6	238,4 ± 7,6	186,0 ± 20,3*#
Энергоемкость, ккал	1925 ± 79	1709 ± 43*	1105 ± 81*#

шой пенсией, у которых выявлены недостаточная калорийность питания, дефицит общих и животных белков, а также жиров и углеводов.

Как видно из приведенных данных, финансовые возможности респондентов в значительной мере влияют на "потребительскую корзину" пенсионеров, в особенности когда человек живет одиноко. Размер пенсии делает недоступными для многих не только мясные, рыбные продукты, фрукты, соки, но и продукты ежедневного потребления (молочные, кисломолочные, овощи).

Обращает на себя внимание тот факт, что в питании одиноких людей с пенсиями на уровне прожиточного минимума и ниже почти полностью отсутствуют или находятся на очень низком уровне потребления некоторые основные продукты. Например, потребление мяса, мясопродуктов составляет всего 14,1 % рекомендуемой величины, животных жиров — 10,4 %, молока — 78,3 %, сыра — 30 %. А кисломолочные продукты, сметана, сыр, рыба (продукты с липотропными свойствами, которые так необходимы людям старших возрастов) в их рационе полностью отсутствовали. Обеспеченность картофелем, овощами определялась на уровне 20–35 % рекомендуемых величин, фруктами, ягодами — на уровне 8,5 %. Отмечается большой разброс средних величин потребления основных групп продуктов, что свидетельствует о значительной неоднородности их потребления.

Одинокие, с пенсиями на уровне прожиточного минимума и ниже, молочные продукты каждый день употребляют только в 13,1 % случаев, два раза в неделю — 23,9 %, остальные — еще реже. 53,5 % людей, которые живут в семье, молочные продукты потребляют каждый день, 42,9 % — два раза в неделю, 3,6 % — еще реже. Мясо- и рыбопродукты ежедневно потребляют только 7 % одиноких людей с пенсиями на уровне прожиточного минимума и ниже, 2–3 раза в неделю — 23 %, 70 % — эпизодически. В то же время, люди, живущие в семье, каждый день потребляют их в 33 % слу-

Таблица 4

Состояние здоровья людей пожилого и старческого возраста с разным уровнем образования

Показатель	Высшее и среднее образование	Начальное образование
Индекс массы тела, кг/м ²	27,2 ± 0,4	28,7 ± 1,2
САД, мм рт. ст.	135,0 ± 1,4	143,2 ± 3,6*
ДАД, мм рт. ст.	79,7 ± 0,6	81,8 ± 2,4
Степень постарения, лет	-3,2 ± 0,7	-1,4 ± 1,0*

Примечания (здесь и в табл. 5–6): * — $P < 0,05$ по сравнению с высшим и средним образованием.

Таблица 5

Среднесуточный набор продуктов питания людей пожилого и старческого возраста с разным уровнем образования, г/сут

Продукты	Высшее и среднее образование	Начальное образование
Зернобобовые	86,7 ± 4,5	80,7 ± 10,4
Хлебобулочные	143,2 ± 6,4	156,5 ± 21,5
Сахар	46,7 ± 2,1	44,9 ± 6,9
Молочные и молочнокислые	141,0 ± 12,4	161,7 ± 43,8
Жиры животные	25,4 ± 1,3	21,1 ± 2,8
Жиры растительные	18,5 ± 1,4	15,4 ± 2,2
Овощи	241,5 ± 13,2	269,4 ± 37,0
Фрукты	216,2 ± 15,7	123,2 ± 23,7*
Мясопродукты	28,2 ± 3,8	20,2 ± 9,6
Рыбопродукты	4,9 ± 1,6	5,9 ± 4,8
Яйца	13,6 ± 2,5	5,2 ± 2,8*

Таблица 6

Содержание основных пищевых веществ в среднесуточных рационах людей пожилого и старческого возраста с разным уровнем образования

Нутриенты, г/сут	Высшее и среднее образование	Начальное образование
Белки общие	55,7 ± 1,5	44,6 ± 3,3*
Белки растительные	27,8 ± 0,6	27,0 ± 1,8
Белки животные	27,8 ± 1,3	17,6 ± 3,0*
Жиры общие	73,7 ± 2,4	56,7 ± 4,5*
Жиры растительные	24,5 ± 0,9	19,2 ± 2,0*
Жиры животные	49,1 ± 2,2	37,4 ± 4,7*
Углеводы	234,1 ± 5,8	224,3 ± 14,0
Энергоемкость, ккал	1790 ± 41	1547 ± 87*

чаев, 2–3 раза в неделю — 62,9 %, 5,1 % — эпизодически. Овощи и блюда из них каждый день наличествуют в рационе одиноких людей только в 33,6 % случаев, а живущих в семье — в 98,4 % случаев.

Таблица 7

**Элементы образа жизни людей пожилого и старческого возраста
с разным уровнем образования, %**

Показатель	Высшее и среднее образование	Начальное образование
Ведут активный образ жизни	89,0	37,0
Состояние здоровья оценивают как хорошее	4,2	0,0
Состояние здоровья оценивают как удовлетворительное	69,2	22,2
Состояние здоровья оценивают как плохое	26,6	77,8
Удовлетворены жизнью	38,9	25,9
Не удовлетворены жизнью	22,2	25,9
Трудно ответить	38,9	48,2
Ходят в гости, принимают гостей 1-2 раза в неделю	8,5	0,0
Ходят в гости, принимают гостей 1-2 раза в месяц	44,0	47,4
Ходят в гости, принимают гостей 1-2 раза в год	47,5	52,6
Имеют знания о здоровом образе жизни и питании	100,0	62,0
Стараются сохранить здоровье	96,6	85,7
Занимаются физкультурой	31,1	7,4
Занимались физкультурой раньше	35,2	18,5
Не занимаются физкультурой сейчас	32,4	51,8
Никогда не занимались физкультурой	1,3	22,3

Для изучения взаимосвязи состояния питания с уровнем образования была отобрана группа людей с одинаковыми финансовыми возможностями (200–400 грн./мес), но разным уровнем образования. Установлено, что состояние питания и здоровья в целом людей со средним или высшим образованием лучше, чем людей с начальным образованием (табл. 4–6). Люди с высшим образованием уделяют больше внимания состоянию своего здоровья, артериальное давление у них более низкое, степень постарения в 2–3 раза меньше. Среди них 30–35 % занимались или и сейчас занимаются физкультурой, интересуются научно-популярной литературой о здоровом образе жизни, питании и ведут активный образ жизни (табл. 7).

Социально-экономический статус в значительной мере определяет образ жизни, который предрасполагает к развитию той или другой патологии [2]. Так, систолическое и диастолическое давление увеличивалось с возрастом среди взрослого населения США, но тренд был разный в зависимости от пола, расовой принадлежности, образования, экономического статуса и особенностей питания [8,13]. По данным литературы, частота развития гипертонической болезни более высокая среди афро-американцев по сравнению с белым населением Америки: в наибольшей четверти индекса массы тела гипертензия выявлена у 41 % афро-американских женщин

и 43 % афро-американских мужчин, а среди белого населения — у 14 % женщин и 19 % мужчин [10,11].

Некоторые особенности питания были выявлены среди людей старшего возраста, которые живут одиноко и в семье. Так, состояние питания американцев, проживающих в семье, лучше по сравнению с другими обследуемыми группами. Но наиболее важные расхождения в особенностях питания были выявлены среди афро-американцев в возрасте старше 65 лет: например, уровень потребления различных нутриентов был в 1,5 раза ниже у людей, живущих в семье, по сравнению с одинокими [9,14].

Состояние питания в большой степени связано с возрастом обследуемых. Так, при обследовании в Италии 1453 чел. (79,5 % — люди старше 65 лет) было установлено, что чем старше люди, тем более неадекватное у них питание. У одних это связано с затруднениями в самообслуживании, у других — с нежеланием готовить, потреблением полуфабрикатов, монотонной диетой. Показано, что потребление готовой консервированной продукции, магазинной мороженой продукции и продуктов быстрого приготовления приводит к качественной недостаточности питания [7,12].

Приведенные данные подчеркивают необходимость дальнейших исследований по выявлению факторов риска развития различной патологии и их зависимости от пола, возраста, образовательного уровня, а также других социально-гигиенических факторов, в том числе от характера питания.

Выводы

1. На состояние питания в значительной мере влияет возраст. Чем старше человек, тем хуже состояние его питания, что обусловлено, с одной стороны, неспособностью к самообслуживанию, с другой — состоянием зубочелюстного аппарата, с третьей — изменением вкусовой чувствительности, наличием возрастзависимой патологии и других причин.

2. Большинство людей пожилого и старческого возраста Украины не владеют информацией о рациональном сбалансированном питании и его особенностях с возрастом.

3. Режим питания людей старших возрастных групп (в особенности одиноких, с пенсией на уровне прожиточного минимума и ниже) нерегулярный и не отвечает требованиям геродиететики.

4. На выбор продуктов питания в значительной мере влияют финансовые возможности: 87,5 % людей старшего возраста покупают продукты исходя из финансовых соображений и только 8,1 % — из их пользы для организма.

5. Несмотря на финансовые возможности, одинокие люди, питаются однообразно; ассортимент основных групп пищевых продуктов ограничен до 20 наименований, среди которых преобладают макаронные, колбасные, хлебобулочные изделия, картофель, сахар. Энергоемкость их рационов и соотношение основных ингредиентов питания в большей мере не отвечают требованиям геродиететики, чем людей того же возраста, живущих в семье.

6. Состояние питания людей со средним и высшим образованием лучше, чем людей с невысоким образовательным уровнем, несмотря на одинаковые финансовые возможности

Литература

1. *Войтенко В. П., Токарь А. В., Полухов А. М.* Методика определения биологического возраста человека // Геронтология и гериатрия. 1984. Ежегодник. Биологический возраст. Наследственность и старение. — Киев: Ин-т геронтологии АМН СССР, 1984. — С. 133–137.
2. *Коваленко В. М.* Питания и болезни системы кровообращения: социальные и медицинские проблемы // Укр. кардиол. журн. — 2004. — **1**. — С. 4–9.
3. *Статистический ежегодник Украины за 2002 год.* — Киев: Консультант, 2003. — 476 с.
4. *Халтаев Н. Г., Денис Б.* Количественная оценка потребления пищевых веществ в эпидемиологических исследованиях сердечно-сосудистых заболеваний // Кардиология. — 1976. — № 9. — С. 112–118.
5. *Химический состав пищевых продуктов. Т.1* // Ред. А. А. Покровский. — М.: Пищевая промышленность, 1976. — 228 с.
6. *Химический состав пищевых продуктов. Т.2* // Ред. М. Ф. Нестерин, И. М. Скурихин. — М.: Пищевая промышленность, 1979. — 248 с.
7. *Bartali B., Salvini S., Turrini A. et al.* Age and disability affect dietary intake // J. Nutr. — 2003. — **133**. — P. 2868–2873.
8. *Daniels S. R., McMahon R. P., Obarzanek E. et al.* Longitudinal correlates of change in blood pressure in adolescent girl // Hypertension. — 1998. — **31**. — P. 97–103.
9. *Davis M. A., Murphy S. P., Neuhaus J. M. et al.* Living arrangements affect dietary quality for U.S. adults aged 50 years and older: NHANES III 1988-1994 // J. Nutr. — 2000. — **130**. — P. 2256–2264.
10. *Kotchen Th., Hajjar I.* Regional variations of blood pressure in the United States are associated with regional variations in dietary intakes: the NHANES-III data // J. Nutr. — 2003. — **133**. — P. 211–214.
11. *Lubin F., Lusky A., Chetrit A., Dankner R.* Lifestyle and ethnicity play a role in all-cause mortality // J. Nutr. — 2003. — **133**. — P. 1180–1185.
12. *Sorel J. E., Ragland D. R., Syme S. L., Davis W. B.* Education status and blood pressure: the Second National Health and Nutrition Examination Survey, 1876–1980, and the Hispanic Health and Nutrition Examination Survey, 1982–1984 // Amer. J. Epidemiol. — 1992. — **135**. — P. 1339–1348.
13. *Uauy R., Albana C., Kain J.* Obesity trends in Latin America: Transiting from under- to overweight // J. Nutr. — 2001. — **131**. — P. 893S–899S.
14. *Vargas C. M., Ingram D. D., Gillum R. F.* Incidence of hypertension and education attainment The NHANES I epidemiologic followup study // Amer. J. Epidemiol. — 2000. — **152**. — P. 272–278.

Поступила 13.02.2006

SOCIAL AND HYGIENIC FACTORS OF LIFESTYLE AND THEIR EFFECTS ON THE DIET OF THE ELDERLY AND OLD PEOPLE

**Yu. G. Grigorov, Yu. A. Grinenko*, T. M. Semesko,
L. L. Sineok, L. M. Zhevaga**

Institute of Gerontology AMS Ukraine, 04114 Kiev

*Ukrainian State Medico-Social Center for War Veterans,
08400 Perejaslav-Khmel'nitsky

Within 2000–2005 1540 residents of Kyiv aged 60–74 were investigated. They were divided in the following three groups: (1) those living within families (with relatives, with a spouse); (2) those lonely (with a pension size above living wage); (3) those lonely (with a pension size below living wage). Elderly and old subjects, who live in families, demonstrated better condition of health, lower degree of aging; their diet is better compared to those lonely, even at similar income. Still, the regimen of nutrition of the elderly persons (especially lonely ones, having a pension at the level of living wage and below it) was found to be irregular and did not correspond to the requirements of gerodietetics. Energy output of their diets and the ratio of the main dietary ingredients contradicted to a greater extent to the requirements of gerodietetics, compared to persons of similar age, who live in families. The state of diet of persons, having secondary and higher education was found to be better, than that of persons with lower educational level, despite similar income. The results obtained emphasize a necessity for further studies aimed at identifying risk factors for the development of varying pathology and its dependence on sex, age, educational level, as well as on other social and hygienic factors, including the dietary pattern.

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА ЧИННИКІВ РИЗИКУ ЇЇ РОЗВИТКУ В РОСІЙСЬКО-УКРАЇНСЬКІЙ ТА КРИМСЬКО-ТАТАРСЬКІЙ ПОПУЛЯЦІЯХ СІЛЬСЬКОГОСПОДАРСЬКИХ РАЙОНІВ АР КРИМ

**І. О. Баранова, Т. М. Семесько, Л. М. Єна,
М. Г. Ахаладзе, А. М. Христофорова**

Інститут геронтології АМН України, 04114 Київ

При обстеженні кримсько-татарського та російсько-українського населення Судакського (502 чол.) і Роздольнинського (300 чол.) районів АР Крим зареєстроване зростання рівня артеріального тиску (АТ) в обох популяціях у віці 50 років і старше, причому темпи його вікового підвищення більш виражені в російсько-українській популяції. Показано, що надмірна маса тіла виступає істотним чинником зростання АТ, в більшій мірі систолічного та пульсового, незалежно від етнічної належності. Більш виражене зростання з віком АТ (порівняно з кримсько-татарською популяцією) зумовлено нераціональним типом харчування в російсько-українській популяції (висока енергоємність, підвищене споживання насичених жирів, простих сахаридів, хлориду натрію, алкоголю). Таким чином, національно-етнічні відмінності поширеності АГ та її чинників ризику в значній мірі опосередковані типом харчування і надмірною масою тіла.

Аналіз медико-статистичних даних свідчить про істотне зростання за останні роки поширеності артеріальної гіпертензії (АГ) та асоційованої з нею серцево-судинної та церебро-судинної патології (відповідно, ССП і ЦСП) в Україні, зокрема в АР Крим [1,3]. Зростання захворюваності і поширеності АГ та інших видів серцево-судинної патології особливо характерне для старших вікових груп. В осіб пенсійного віку переважають тяжкі форми АГ, асоційовані з ССП та ЦСП [2,3].

В механізмах розвитку АГ суттєву роль відіграють як генетичні фактори [17], так і чинники навколишнього середовища; такі, як, наприклад, паління, вживання алкоголю, психосоціальні фактори, соціально-економіч-

ний статус, фізична активність [10,13]. Серед цих чинників одне з провідних місць у формуванні рівня артеріального тиску (АТ) у популяції займає тип харчування, що корелює з надлишковою масою тіла, а також з надмірним споживанням солі [4,12].

АР Крим — регіон з високим рівнем серцево-судинних захворювань, особливо АГ та асоційованих з нею ССП і ЦСП. За останні 10 років тривалість життя в АР Крим зменшилась у середньому на 2,5 роки. З 2001 р. поширеність хвороб системи кровообігу виросла у цьому регіоні на 25 % порівняно з 90-ми роками ХХ ст. [2]. На території АР Крим мешкають особи різної національно-етнічної належності. Особливої уваги заслуговує кримсько-татарська популяція (близько 15 % усього населення Криму). Ці чинники визначають актуальність використання регіонального підходу до аналізу рівня здоров'я і структури захворюваності з урахуванням національно-етнічної належності.

Мета дослідження — у клініко-епідеміологічних (експедиційних) дослідженнях визначити поширеність АГ у старших вікових групах в кримсько-татарській та російсько-українській популяціях АР Крим; проаналізувати чинники ризику АГ, зокрема вплив характеру харчування на формування поширеності цієї патології.

Обстежувані та методи. Для клініко-епідеміологічного обстеження населення були обрані Судакський (502 чол.) і Раздольнинський (300 чол.) райони АР Крим, які різняться за клімато-географічними характеристиками. Об'єктом дослідження було сільське населення, що проживає в с. Березовка і с. Чехово Раздольнинського району та с. Грушевка і с. Морське Судакського району АР Крим. Для проведення клініко-епідеміологічних обстежень були складені списки населення цих сел.

Розподіл обстежуваних здійснювали відповідно до віку (20–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69, 70 років і старше) та національно-етнічної належності (російсько-українська і кримсько-татарська групи). Надалі групи формували для обстеження таким чином, щоб одержати репрезентативні вибірки за віком і статтю.

Клінічне обстеження включало в себе збір анамнезу, огляд невропатолога і терапевта, запис ЕКГ, вимірювання АТ за методом Короткова. Вимірювали АТ — систолічний (АТС) і діастолічний (АТД), а також пульсовий АТ. З антропометричних параметрів визначали масу тіла (кг), зріст та індекс маси тіла (ІМТ) Кетле (кг/м²).

Харчові компоненти й енергоємність раціону підраховували з використанням таблиць хімічного складу і харчової цінності продуктів. Фактичне харчування вивчали методом добового відтворення.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили стандартними способами. Реалізовані методи кореляційного, регресійного та дисперсійного аналізу.

Результати та їх обговорення. В епідеміологічних обстеженнях, проведених в сільськогосподарських районах Криму, зареєстроване зростання з

Таблиця 1

Частота виявлення АГ серед населення різного віку та етнічної належності Судакського і Раздольнинського районів АР Крим, %

Група, роки	Кримсько-татарське населення	Російсько-українське населення
20–29	11,5	12,1
30–39	10,9	20,8*
40–49	25,0 ¹	39,2 ^{1*}
50–59	38,5 ^{1,2,3}	58,7 ^{1,2,3*}
60–69	11,1 ^{2,3}	51,5 ^{1,2,3*}
70 і старше	35,1 ^{1,2,3,5}	46,9 ^{1,2,3,4*}

Примітки: $P < 0,05$ у порівнянні з групами: ¹ — 20–29 років, ² — 30–39 років, ³ — 40–49 років, ⁴ — 50–59 років, ⁵ — 60–69 років, ⁶ — 70 і більше років; * — $P < 0,05$ порівняно з кримсько-татарським населенням відповідної вікової групи.

віком частоти виявлення АГ, що має етнічну специфіку (табл. 1). Темпи підвищення з віком АТ були виражені в більшій мірі в російсько-українській популяції (порівняно з кримсько-татарським населенням). У старших вікових групах зростання частоти виявлення АГ здійснюється головним чином за рахунок ізольованої систолічної гіпертензії. З віком популяційний рівень АТ зростає і вже у віці старше 50 років перевищує граничне значення нормального АТС, тобто 140 мм рт. ст.

Дані з вивчення ролі чинників ризику АГ та асоційованої судинної патології свідчать про розбіжності в популяціях, що вивчалися, не тільки у рівнях АТ, а й у характері харчування, його енергоємності, масі тіла та ІМТ. Проведений аналіз продемонстрував, що з віком маса тіла істотно зростає в осіб обох популяцій, але в російсько-українській групі ці зміни значно більш виражені (табл. 2). Відповідно зростає ІМТ (якщо він перевищує 25 кг/м², це свідчить про надлишкову масу тіла).

Слід вважати, що вікове зростання рівня АТ та частоти виявлення АГ у певній мірі зумовлено зростанням частки людей з надмірною масою тіла [4,11]. Так, якщо в осіб з субнормальними величинами індекса Кетле рівень АТС був у середньому нижчим за 120 мм рт. ст., а з нормальними значеннями — в межах 105–135 мм рт. ст., то при надлишковій масі тіла він підвищувався до (138 ± 2) мм рт. ст. ($P < 0,05$), тобто знаходився на верхній межі "нормального високого АТ". При цьому частка осіб з гіпертензією становила 24 %. При більш виражених ступенях ожиріння рівень АТС знаходився в межах (147 ± 2) мм рт. ст, відповідно зростала і частка осіб з АГ. Слід зазначити, що при всіх ступенях ожиріння рівень АТС вірогідно був вищим у порівнянні з групами осіб з недостатньою та нормальною масою тіла. Разом з тим, починаючи з II ступеня ожиріння, вірогідного зростання АТ не відбувалось. Це може свідчити про нелінійний характер зв'язку між масою тіла та величиною АТ, що характерно як для російсько-української, так і для кримсько-татарської популяцій.

Таблиця 2
**Індекс маси тіла обстежених в кримсько-татарській та російсько-українській
 популяціях АР Крим, % числа обстежених**

ІМТ, кг/м ²	Кримсько-татарське населення	Російсько-українське населення
<18,5 (недостатня маса тіла)	2,7	0,7
18,5–24,9 (нормальна маса тіла)	45,7	37,9*
25,0–29,9 (надлишкова маса тіла)	29,2	30,7
30,0–34,9 (ожиріння I ступеня)	17,3	25,2*
35,0–39,9 (ожиріння II ступеня)	3,7	3,7
40 і більше (ожиріння III ступеня)	1,4	1,8

Примітка (тут і в табл. 3–4): * — $P < 0,05$ порівняно з кримсько-татарським населенням.

Етнічні розбіжності у зростанні з віком маси тіла у значній мірі пояснюються відмінностями у характері харчування. Слід враховувати, що в осіб старшого віку на фоні вікових змін обміну і функцій роль чинників ризику, особливо порушень харчування, значно зростає [14,18].

Роль аліментарних факторів в підвищенні АТ і розвитку гіпертонічної хвороби підкреслювалась у багатьох клінічних дослідженнях у різних країнах світу в рамках програми "Dietary Approaches to Stop Hypertension" (DASH). В цілому було показано, що дієта, багата на фрукти, овочі і низькожирові продукти [6] з обмеженням загальних і насичених жирів, знижує АТ [14,18]. Аналіз структури споживання основних груп продуктів і хімічного складу добових раціонів обстежених наведено в табл. 3–4.

Встановлено, що в кримсько-татарській популяції порівняно з російсько-українською споживання зернобобових збільшене в 1,8 рази, жирів рослинного походження — вдвічі, овочів — на 13 %, фруктів — у 2,6 рази; разом з тим встановлене зменшене вживання хлібобулочних виробів — на 13 %, жирів тваринного походження — в 2,8 рази, м'яса і м'ясопродуктів — в 1,7 рази (див. табл. 3). Отже, аліментарним чинником ризику розвитку вікзалежної патології у російсько-українській групі можна вважати високе споживання жиру взагалі і тваринних жирів, зокрема м'яса (переважно свинини), простих вуглеводів (хлібобулочні вироби), а також низьке споживання овочів, фруктів, зернобобових. Істотним чинником ризику АГ є вживання алкоголю. Особливу увагу слід звернути і на те, що споживання алкоголю у кримських татар практично відсутнє, тоді як у слов'ян у середньому на людину припадає 36,2 г на добу.

Незважаючи на те, що росіяни, українці і татари мешкають в одній клімато-географічній зоні, харчування у них відрізняється. Це, з одного боку, може бути пов'язано з різним соціально-економічним статусом, більш високим у осіб російської й української етнічної належності. З іншого — тими заборонами стосовно харчування, що накладає мусульманське віросповідання і якого дотримується татарське населення, особливо люди старшо-

Таблиця 3

Набір основних продуктів харчування в добовому раціоні обстежених в кримсько-татарській та російсько-українській популяціях АР Крим, г/добу

Продукти	Кримсько-татарське населення	Російсько-українське населення
Зернобобові	91,7 ± 6,7	50,7 ± 1,9*
Хлібобулочні	257,3 ± 9,9	290,6 ± 5,5*
Цукор	40,1 ± 2,0	44,3 ± 1,2
Молоко і молочнокислі	128,5 ± 12,1	333,1 ± 10,7*
Жири тваринні	9,7 ± 0,7	26,9 ± 0,8*
Жири рослинні	16,5 ± 1,0	8,2 ± 0,4*
Овочі	451,2 ± 11,4	392,7 ± 7,7*
Фрукти	223,4 ± 16,6	85,8 ± 4,7*
М'ясо	62,8 ± 5,4	107,1 ± 3,9*
Яйця	9,4 ± 1,4	20,6 ± 1,2*
Риба	6,5 ± 2,2	10,3 ± 1,6
Алкоголь	3,0 ± 0,7	36,2 ± 4,1*

Таблиця 4

Хімічний склад добового раціону харчування обстежених в кримсько-татарській та російсько-українській популяціях АР Крим

Найменування	Кримсько-татарське населення	Російсько-українське населення
Білок загальний, г	67,8 ± 2,1	74,8 ± 0,9*
Жир загальний, г	62,0 ± 2,3	108,1 ± 1,6*
Насичені ЖК, г	21,7 ± 0,9	35,7 ± 0,5*
Ненасичені ЖК, г	20,5 ± 0,8	14,1 ± 0,2*
ПНЖК/НЖК	0,9	0,4*
Вуглеводи, г	314,5 ± 8,0	323,3 ± 3,4
Моно- і дисахаріди, г	95,4 ± 3,0	89,8 ± 1,4*
Клітковина, г	23,4 ± 0,6	8,0 ± 0,1*
Натрій, мг	4091 ± 69	4413 ± 30*
Калій, мг	3560 ± 86	3596 ± 43
Магній, мг	389 ± 16	389 ± 5
Енергоємність, ккал	1991 ± 52	2538 ± 28*

го віку. Частина продуктів підпадає під категоричну для мусульман усього світу заборону. Безумовно заборонено споживати свинину, кров тварин і птахів. Засуджується споживання кінського м'яса, кумису. В харчовому наказі ісламу сказано, що їжу слід вживати помірно, не припускати пресищення, не слід також їсти м'ясне постійно. Визначений порядок споживання деяких видів їжі, а також те, яка їжа шкодить здоров'ю. Одним з обов'яз-

кових наказів ісламу є пости, які полягають в повному утриманні від їжі і води в світлий час доби. Таким чином, можливо, що дотримання правил ісламу в певній мірі пояснює різницю в наборі продуктів у двох популяціях, а отже і хімічному складі добового раціону.

Як видно з наведених у табл. 4 даних, вміст аліментарних чинників, що сприяють розвитку гіпертонічної хвороби і атеросклерозу в російсько-українській популяції був більше (споживання насичених жирних кислот — в 1,5 рази, солей натрію — на 7,8 %, енергоємність раціону — в 1,3 рази), ніж в кримсько-татарській популяції, тоді як вміст аліментарних чинників, що перешкоджають розвитку як гіпертонічної хвороби, так і атеросклерозу, — значно менше (клітковини — у 2,9 рази, рослинних жирів і ненасичених жирних кислот — у 1,5 рази, НЖК/НЖК — у 2,3 рази, вітаміну С — в 1,6 рази). Загальна енергоємність раціону в російсько-українській популяції в 1,3 рази вища, ніж в кримсько-татарській.

Таким чином, надмірна маса тіла є істотним чинником зростання АТ (в більшій мірі систолічного та пульсового), що не залежить від етнічної належності. Більш виражене зростання з віком АТ (порівняно з кримсько-татарською популяцією) зумовлено нераціональним типом харчування в російсько-українській популяції (висока енергоємність, підвищене споживання насичених жирів, простих сахаридів, хлориду натрію, алкоголю). Проведений аналіз засвідчив вплив надмірної маси тіла, споживання макроелементів та харчових нутрієнтів на рівень АТ і формування розбіжностей між частотою виявлення АГ у двох популяціях.

Литература

1. Безруков В. В., Вержиковська Н. В., Єхнева Т. Л. Захворюваність населення старше працездатного віку в Україні // Журн. АМН України. — 1998. — 4, № 2. — С. 268–272.
2. Кузнєцова С. М., Шварцц Ф. Ф., Кузнєцов В. В. Регіонально-етнічні особливості старіння та формування церебральної судинної патології // Укр. вісник психоневрології. — 1996. — 4, № 3. — С. 179–180.
3. Статистичний щорічник України за 2003 рік / За ред. О. Г. Осауленка. — К.: Техніка, 2004. — 576 с.
4. Токарь А. В., Ена Л. М. Артериальная гипертензия в пожилом и старческом возрасте Киев: Здоровье, 1989. — 222 с.
5. Bates S. R., Hill L., Barrett-Connor E. Cardiovascular disease risk factors in an Indochinese population // Amer. J. Prev. Med. — 1989. — 5, № 1. — P. 15–20.
6. Bazzano L. A., He J., Ogden L. G. et al. Fruit and vegetable intake and risk of cardiovascular disease in US adults: The first National health and nutrition examination survey epidemiologic follow-up study // Am. J. Clin. Nutr. — 2002. — 76, № 1. — P. 93–99.
7. Bezrukov V. V., Kuznetsov V. V. Nationality, migration and age-related pathology // 8th congress of the International Psychogeriatric Association "Aging in a World of Change" (Jerusalem, August 17-22 1997). — Jerusalem, 1997. — P. 106.
8. Biard A., Donnan G. A., George J., Tan C. T. A comparative study of the clinical stroke pattern among Asians and Caucasians // Cerebrovasc. Dis. — 1996. — 6 (Suppl. 2). — P. 35–39.
9. Blackburn G. L. The public health implications of the dietary approaches to stop hypertension trial // Am. J. Clin. Nutr. — 2001. — 74, № 1. — P. 1–2.

10. *Carter C.* Genetic analysis of blood pressure: the Framingham Heart Study // *Amer. J. Hum. Genets.* — 1984. — **36**, № 4. — P. 164.
11. *Key A., Menotti A., Karvonen M. J. et al.* The diet and 15-year death rate in the seven countries study // *Amer. J. Epidemiol.* — 1988. — **124**, № 6. — P. 903–915.
12. *Kotchen T. A., McCarron D. A.* Dietary electrolytes and blood pressure // *Circulation.* — 1998. — **98**. — P. 613–617.
13. *Lernfelt B., Landdahl S., Svanbord A.* Coronary heart disease at 70, 75 and 79 years of age // *Age and Ageing.* — 1990. — **19**, № 5. — P. 297–303.
14. *Massey L. K.* Dairy food consumption, blood pressure and stroke // *J. Nutr.* — 2001. — **131**. — P. 1875–1878.
15. *Messerli F. H.* Essential hypertension in the elderly // *Triangle.* — 1985. — **24**, № 1–2. — P. 35–47.
16. *Razdan S., Koul R. L., Moffa A., Kaul S.* Cerebrovascular disease in rural Kashmir, India // *Stroke.* — 1989. — **20**, № 12. — P. 1691–1693.
17. *Samani N. J.* Molecular genetics of hypertension // *J. Pharmacol Res.* — 1995. — **31**. — P. 290.
18. *Stamler J., Liu K., Ruth K. J. et al.* Eight-year blood pressure change in middle-aged men. Relationship to multiple nutrients // *Hypertension.* — 2002. — **39**. — P. 1000–1006.
19. *Steigmeier B., Aspleend K.* Stroke incidence and mortality correlated to stroke risk factors in the WHO MONICA project. An ecological study of 18 population // *Cerebrovascular Diseases.* — 1996. — **6**. (Suppl.). — P. 15–16.
20. *Yano K., Maclean C. J., Reed D. M. et al.* A comparison the 2-year mortality and predictive factors of coronary heart disease among Japanese men in Japan and Hawaii // *Amer. J. Epidemiol.* — 1988. — **127**, № 3. — P. 476–487.

Надійшла 06.01.2006

EPIDEMIOLOGY OF ARTERIAL HYPERTENSION AND RISK FACTORS OF ITS DEVELOPMENT IN RUSSIAN-UKRAINIAN AND CRIMEAN-TATAR POPULATIONS OF RURAL RAYONS OF THE AR OF CRIMEA

**I. O. Baranova, T. M. Semesko, L. M. Ena,
M. G. Akhaladze, A. M. Khristoforova**

Institute of Gerontology AMS Ukraine, 04114 Kiev

Examination of Crimean-Tatar and Russian-Ukrainian population of Sudak (502 persons) and Rozdolninsky (300 persons) rayons of the AR of Crimea revealed an increase in the level of arterial blood pressure (ABP) in both populations aged 50 and over; the rate of its age-related increase were more marked in the Russian-Ukrainian population. Excessive body weight was found to be an essential factor for ABT rise, predominantly of systolic and pulse pressure, irrespective of ethnic background. A more marked age-related increase of ABP (compared to Crimean-Tatar population) is conditioned by an irrational type of diet within Russian-Ukrainian population (high calories, excessive intake of saturated fats, single saccharides, sodium chloride, alcohol). Therefore, national and ethnic peculiarities of the incidence of ABP and its risk factors are significantly mediated by the type of diet and excessive body weight.

УДК 614.253:612.67

НАУКОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СОВРЕМЕННЫХ ПРИОРИТЕТОВ В ИЗУЧЕНИИ БИОЭТИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ ГЕРОНТОЛОГИИ

Ю. К. Дупленко, С. Г. Бурчинский

Институт геронтологии АМН Украины, 04114 Киев

Проанализированы современные проблемы биоэтики и их связь с исследовательскими приоритетами современной геронтологии. Подчеркнуто единство методологических подходов в биоэтике и геронтологии. С помощью количественного библиометрического анализа базы публикаций информационного массива *MedLine* (1995–2005 гг.) выявлены ведущие исследовательские приоритеты в изучении биоэтических аспектов геронтологии — эвтаназия, автономность, качество жизни, проблемы реанимации в старости, формирующие практически половину всего проанализированного материала. Рассмотрена концептуальная взаимосвязь общефилософских, биоэтических и геронтологических идей, определяющая интенсивность развития отмеченных исследовательских направлений и их роль в изучении проблемы старения в целом.

Биоэтика, или этика жизни — это раздел прикладной этики, философской дисциплины, изучающей проблемы морали относительно всего живого (прежде всего — человека); она определяет, какие действия относительно живого являются с моральной точки зрения допустимыми, а какие — нет. Иначе говоря, биоэтика предусматривает органичный синтез современных достижений биологии и медицины с нравственными началами.

Проблемы биоэтики отличаются выраженным междисциплинарным характером, к их решению причастны биологи, медики, философы, юристы, психологи, клерикалы и проч. Путем обобщения научных, общественных и религиозных взглядов, идей и концепций, национальных традиций и обычаев формируется совокупность определенных моральных принципов, норм и правил. С течением времени они изменяются под влиянием

социально-экономических условий и общественного мнения и в соответствии с достижениями научно-технического прогресса.

Особенно быстрыми темпами изменяются биоэтические подходы в последние годы. Возникают новые проблемы, решение которых тесно связывается с биоэтическими позициями. Это прежде всего пересадка органов и тканей, экстракорпоральное оплодотворение, использование эмбриональных тканей для лечения, генная терапия, изменение пола, создание трансгенных продуктов и клонирование.

Не менее важна биоэтическая направленность в геронтологии — по сути, биоэтическими являются многие проблемы старения и долголетия, жизни и смерти, в том числе положение старого человека в обществе, отношение к болезням пожилого и старческого возраста и др. История восприятия человеком старости, конечности жизни и возможности ее продления, оценка попыток омоложения, использующих те или иные средовые факторы, являются такими же древними, как и история взаимоотношений человека и окружающей среды. [1,2,4,15].

Для геронтологии и биоэтики общим является также мультидисциплинарность и тесная взаимосвязанность методологических принципов и исследовательских приоритетов. Отсюда становится понятной актуальность исследования взаимосвязи биоэтической и геронтологической проблематики, их взаимопроникновения и взаимовлияния на современном этапе развития биологии, медицины и здравоохранения, социологической и философской мысли. Однако проведение такого исследования становится возможным лишь при использовании инструментария современного науковедческого (в частности, наукометрического) анализа, позволяющего формализовать выявление исследовательских приоритетов и тенденций развития. Особенно важным представляется определить наиболее актуальные проблемы биоэтики с точки зрения их значимости для геронтологии (например, для системы медицинской и социальной помощи людям пожилого и старческого возраста).

Весьма доступным и вместе с тем информативным методом наукометрического анализа структуры исследовательского фронта в рамках той или иной научной области или проблемы является библиометрический анализ, или анализ количества публикаций [6,11]. Современные библиометрические исследования дают возможность объективизировать основные исследовательские приоритеты в плане их связи с другими исследовательскими областями, проследить их динамику во времени и т. д. [5,13,16]. Поэтому применение подобного подхода для характеристики биоэтических аспектов геронтологической проблематики, выявления их приоритетов представляется вполне адекватным и актуальным, что явилось целью данной работы.

Материал и методы. Объектом исследования послужил публикационный массив *MedLine* за 1995–2005 гг. Инструментом поиска служило сочетание ключевых терминов биоэтики и геронтологии.

К биоэтическими относили такие термины, как "биоэтика" в целом и, в частности, "эвтаназия", "автономность", "реанимация", "качество жизни", "право на жизнь", "право на смерть", "время смерти", "легализация" и др. (всего 65 терминов). К собственно геронтологическим относили термины, связанные со словами "возраст" ("возрастзависимая", "пожилой и старческий возраст" и др.), "старение", "старость", "продление жизни", "геронтология", "гериатрия", "престарелые" (всего 34 термина).

В зависимости от характера сочетаний ключевых слов одна содержащая их публикация могла оказаться отнесенной к различным исследовательским направлениям. Определяли удельный вес каждого из направлений (характеризующегося определенным набором терминов) в общем массиве публикаций по биоэтическим аспектам геронтологии, а также удельный вес публикаций геронтологической проблематики в информационном массиве по биоэтике. Иными словами, мы попытались оценить общность исследовательских массивов и интерпретировать результаты этой оценки.

Результаты и их обсуждение. Наиболее общим параметром, характеризующим актуальность исследуемой проблемы, служил показатель удельного веса публикаций геронтологического плана в информационном массиве по биоэтике в целом. Из 20142 работ, формирующих этот информационный массив, тем или иным геронтологическим аспектам были посвящены 1894 публикации, т. е. 9,4 %. Таким образом, практически каждая десятая работа по биоэтике в мировом информационном массиве непосредственно связана с проблемами старения, что характеризует биоэтическую значимость геронтологической проблематики и позволяет назвать ее одним из приоритетов современной биоэтики.

Значимость отдельных исследовательских направлений в формировании массива публикаций по биоэтическим аспектам геронтологии представлена в таблице. Наиболее интенсивно разрабатываемым направлением биоэтики в рамках геронтологии является прежде всего проблема эвтаназии. Обеспечение автономности в старости (с философской и медико-социальной точек зрения) занимает второе место, а тесно связанная с автономностью проблема обеспечения качества жизни в геронтологическом аспекте — третье. Реанимационные проблемы и поддержание жизненных функций в старости, не превышая 6 %, в то же время имеют в концептуальном смысле много общего с проблемой эвтаназии.

Именно вышеперечисленные направления формируют исследовательское "ядро" в области биоэтических аспектов геронтологии. Каждое из остальных направлений (право на жизнь и право на смерть в старости, "возрастная дискриминация" и др.) составляет не более 1–3 % в анализируемом информационном массиве. Результаты проведенного исследования можно интерпретировать прежде всего как доминирование в биоэтических аспектах геронтологии двух типов проблем:

1) жизнь и смерть в их взаимосвязи со старостью и комплексом медико-организационных, юридических, психологических, моральных и

Исследовательские приоритеты	Кол-во публикаций	Удельный вес, %
Биоэтические аспекты геронтологии (в целом)	1894	100
1. Эвтаназия в старческом возрасте	342	18
2. Автономность в старости	290	15
3. Качество жизни в старости	155	8
4. Реанимационные проблемы в старости	119	6

религиозных норм ("эвтаназия", "реанимация и поддержание жизни в старости");

2) самоощущение старого человека, его представление о собственном положении в мире и отношении к жизни ("качество жизни" и "автономность в старости").

Нетрудно заметить, что эти проблемы, с одной стороны, являются составной частью более общих проблем и направлений философской мысли (таких, как гносеология и экзистенциализм), а с другой — отражают современный поиск единой концепции старения, объединяющей медико-биологические, социальные, психологические и теософские подходы [4,10]. В качестве примера можно вновь назвать эвтаназию — одну из наиболее комплексных проблем биоэтики и геронтологии [3,7,15], включающую в себя по меньшей мере 6 аспектов:

1) биологический (проблема прекращения жизни индивида как биологической особи, критерии окончания жизненного цикла, возможность направленного воздействия на них);

2) медицинский (определение "неизлечимости" заболевания, ее критериев, разработка практических методов прекращения жизнедеятельности);

3) юридический (разработка и принятие правовых норм, регулирующих возможность активного прекращения процедур, поддерживающих жизнедеятельность организма человека);

4) психологический (возникновение психологической индивидуальной установки на прекращение жизни и формирование взаимоотношений врач — больной — родственники больного в системе личностных координат до, во время и после акта эвтаназии);

5) моральный (оценка акта эвтаназии с позиций общечеловеческой морали и культурно-исторических традиций);

6) религиозный (оценка акта эвтаназии с позиций той или иной религии).

С точки зрения своей полиаспектности, достаточно близка к эвтаназии и проблема реанимации в старости, однако здесь большую роль приобретает собственно медицинский компонент, т. е. отчетливый гериатрический аспект [8].

Проблемы автономности существования и качества жизни в старости, в свою очередь, стоят гораздо ближе к медико-социальным и собственно

социальным аспектам геронтологии, являясь фактически их сутью и формируя этический контекст системы организации различных видов помощи в старости на основе изучения и максимального удовлетворения потребностей старых людей [1,9,12,14]. Не отрицая важности индивидуальной психологической установки, факторов семейного окружения, особенностей клинического анамнеза и других основополагающих факторов сохранения автономности и формирования самооценки у пожилых и старых людей, ведущим ее компонентом все же следует признать соответствующую систему медико-социального и социального обеспечения, позволяющую активно регулировать и коррегировать роль вышеупомянутых факторов в создании условий, способствующих "успешному старению" (*"successful ageing"*) [12].

Таким образом, проведенный наукометрический анализ открывает новые возможности для выявления, формализации и объективного оценивания современных исследовательских приоритетов среди биоэтических аспектов геронтологии. Дальнейшие перспективы комплексного науковедческого исследования в данном направлении видятся в применении экспертного подхода, который в сочетании с историко-логическим будет способствовать более полному анализу тенденций развития биоэтических аспектов геронтологии.

Литература

1. Безруков В. В. Мораль та етика в геронтології // Вісник НАН України. — 2002. — № 2. — С. 47–50.
2. Вековшиніна С. В., Кулініченко В. Л., Коваленко Н. В. Сучасна медична етика: від Гіппократа до біоетики // Укр. мед. часопис. — 2003. — № 5. — С. 93–96.
3. Гревцова Р. Ю. Біоетичні проблеми життя і смерті (кримінально- і міжнародно-правові аспекти) // II Нац. конгрес з біоетики (Київ, 29 вересня — 2 жовтня 2004 р.). — К., 2004. — С. 80.
4. Дупленко Ю. К. Історичний розвиток біоетичних засад сучасного світогляду // Наука та наукознавство. — 2005. — № 1. — С. 63–68.
5. Дупленко Ю. К., Бурчинський С. Г. Наукометрический анализ современных тенденций и приоритетов развития геронтологии (по данным базы MedLine) // Пробл. старения и долголетия. — 2000. — 9, № 1. — С. 3–9.
6. Методологические вопросы науковедения. — К., 2001. — 329 с.
7. Терешкевич Д. Г. Проблема евтаназії в контексті біоетики // II Нац. конгрес з біоетики (Київ, 29 вересня — 2 жовтня 2004 р.). — К., 2004. — С. 83.
8. Усенко Л. В. Новый взгляд на смерть — этические и правовые проблемы // Антология біоетики. — Львів, 2003. — С. 283–288.
9. Чайковская В. В., Безруков В. В. Гериатрическая помощь населению Украины: состояние и концепция развития // Клини. геронтол. — 2004. — № 9. — С. 108.
10. Beauchamp T. L., Childress J. F. Principles of biomedical ethics. — Oxford: Oxford Univ. Press, 1994. — 546 p.
11. Conner M. J., Bildshow S. Modern scientometrics: choice of global strategies // Amer. J. Inf. Res. — 2003. — 21. — P. 614–638.
12. Johannesen A. Safe-successful ageing of frail elderly // V Eur. Congr. Gerontol. (July 2–5 2003, Barcelona, Spain). — Barcelona, 2003. — P. 55.

13. *Kaneda T.* Bibliometric research in context of modern futurology // *Int. Global Persp.* — 2004. — **11**. — P. 212–246.
14. *Schmitt E., Kruse A.* Perception of ageing in middle and upper adulthood — implications for possibilities to lead an independent life in old age // *V Eur. Congr. Gerontol.* (July 2-5 2003, Barcelona, Spain). — Barcelona, 2003. — P. 63.
15. *Veatch R. W.* The basics of bioethics. — New Jersey: Prentice Hall, 2000. — 180 p.
16. *Zentkowsky A., Lipinsky A., Bojchak M.* Publications dynamics as a predictor of trends development // *Sci. Res. Opin.* — 2002. — **8**. — P. 64–73.

Поступила 27.09.2005

SCIENCEMETRIC ANALYSIS OF CURRENT PRIORITIES IN THE STUDY OF BIOETHICAL ASPECTS OF GERONTOLOGY

Yu. K. Duplenko, S. G. Burchinsky

Institute of Gerontology AMS Ukraine, 04114 Kiev

Current issues of bioethics and their relationship with the research priorities of modern gerontology have been analyzed with an emphasis being laid on the unity of methodological approaches in bioethics and gerontology. The results of quantitative bibliometric analysis of MedLine data base for 1995–2005 revealed the following leading research priorities in the studies of bioethical aspects in gerontology: euthanasia, autonomy, quality of life, resuscitation issues in old age. The above priorities form half of all material analyzed. Reviewed was a conceptual interrelationship of ideas pertinent to general philosophy, bioethics and gerontology, which determines the intensity of development of the above research trends and their role in the study of aging as a whole.

НОВЫЕ КНИГИ

Издано в СНГ

- Геронтология и гериатрия // Актуальные вопросы здравоохранения. Проблемы, поиски, решения: Мат-лы 40-й науч.-практ. конф. врачей. — Ульяновск: ОГУП Облтипография "Печатный двор", 2005. — С. 46–128.*
- Законодавчі підходи до вирішення питань, пов'язаних зі старінням населення в Україні: Мат-ли семінару Верховної Ради України (Київ, 11-12 січня 2006 р.). — К., 2006. — 82 с.*
- Захарчук А. Г. Энциклопедия долголетия. — СПб.: Изд-во "ДИЛЯ", 2005. — 512 с.*
- Кветная Т. В., Князькин И. В., Кветной И. М. Мелатонин — нейроиммунноэндокринный маркер возрастной патологии. — СПб.: Изд-во "ДЕАН", 2005. — 144 с.*
- Писарев А. В. Демографическое старение в России: жизнедеятельность пожилого населения. — М.: ЦСП, 2005. — 256 с.*
- Хавинсон В. Х., Анисимов С. В., Малинин В. В., Анисимов В. Н. Пептидная регуляция генома и старение. — М.: Изд-во РАМН, 2005. — 208 с.*

Издано за рубежом

- Aging interventions and therapies / Ed. S. I. S. Rattan. — Singapore: World Scientific Publ. Co. Pte. Ltd., 2005. — 428 p.*
- Home care enteral feeding / Eds: H. Lochs, D. R. Thomas. — Basel: Karger AG, 2005. — 270 p.*
- Roth G. S. The truth about aging. Can we really live longer and healthier? — Port Orchard: Windstorm Creative, 2005. — 232 p.*

CONTENTS

Biology of aging

- Rushkevich Yu. E., Dubilei T. A.* Adaptogenic effects of chronic electrical stimulation of the lateral hypothalamus in old rats 3
- Furmenkova N. V., Davydov V. V.* Age-dependent changes in the activity and properties of glutathione-S-transferase in the rat brain during immobilization stress 13
- Korkushko O. V., Butenko G. M., Labunets I. F., Antonyuk-Shcheglova I. A., Khavinson V. Kh., Magdich L. V., Shatilo V. B.* Correction of disturbances of diurnal biorhythms of the secretion of melatonin and thymic serum factor by pineal gland peptide factors in apparently healthy elderly subjects 23

Geriatrics

- Levada O. A.* Peculiarities of apractic disorders in the elderly patients with chronic vascular brain disease 36
- Khukhlina O. S.* Age-related peculiarities of disturbances of hemorheology, status of the system of hemostasis and hepatic blood circulation at non-alcohol liver steatosis in patients with diabetes mellitus type 2 44
- Pol'ovy V. P.* Immune-gerontological aspects of abdominal trauma complicated with peritonitis 52
- Pisaruk A. V., Asanov E. O.* Effects of hypoxic training on autonomic regulation of heart rhythm in the elderly subjects 60

Social gerontology and gerohygiene

- Grigorov Yu. G., Grinenko Yu. A., Semesko T. M., Sineok L. L., Zhevaga L. M.* Social and hygienic factors of lifestyle and their effects on the diet of the elderly and old people 66
- Baranova I. O., Semesko T. M., Ena L. M., Akhaladze M. G., Khristoforova A. M.* Epidemiology of arterial hypertension and risk factors of its in development Russian-Ukrainian and Crimean-Tatar populations of rural rayons of the AR of Crimea 76
- Duplenko Yu. K., Burchinsky S. G.* Sciencemetric analysis of current priorities in the study of bioethical aspects of gerontology 83

- Новые книги** 89

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, а также рецензии и хроника.

При направлении материалов просим руководствоваться следующими положениями:

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