

*Медико-технологическое  
предприятие  
НЬЮДИАМЕД*

# КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕРОНТОЛОГИЯ

*Научно-практический  
рецензируемый журнал.  
Основан в 1995 г., Москва*

*Издательство «Ньюдиамед»*

Лицензия на издательскую  
деятельность ИД N 00169  
от 1 октября 1999 г.

Директор издательства:  
Буланова В.А.  
Зам. директора по рекламе:  
Рихард Г.С.

*Адрес редакции:*

*115446, Москва,  
Коломенский пр., 4, ГКБ N 7  
Кафедра гематологии и гериатрии  
Тел./факс (095) 118-74-74  
E-mail: mtpndm@dol.ru  
Internet: www.zdrav.net  
zdravkniga.net*

*Оригинал-макет изготовлен  
издательством «Ньюдиамед»*

Зав. редакцией:  
Буланова В.А.  
Корректор:  
Чаянова С.М.  
Компьютерная верстка:  
ООО «Электронинформ»

*Индекс журнала 72767*

*по каталогу агентства РОСПЕЧАТЬ  
«ГАЗЕТЫ И ЖУРНАЛЫ»*

**Том 12**

**3-2006**

**(Март)**

*При перепечатке ссылка  
на журнал обязательна  
© Издательство «Ньюдиамед»*

*При оформлении обложки  
использована работа А. Дюрера*

Формат 60x84/8  
Печ. листов 8. Заказ  
Отпечатано в ООО «Возрождение»

*Главный редактор П.А. Воробьев  
Первый зам. главного редактора М.Г. Глезер*

*Редакционная коллегия:*

**В.Н. Анисимов** зам. главного редактора  
(фундаментальная геронтология),  
**Е.И. Асташкин**,  
**И.Н. Денисов**,  
**Л.М. Горилловский**,  
**Ю.В. Конев**,  
**Л.Б. Лазебник**,  
**А.И. Мартынов**,  
**Е.Л. Насонов**,  
**Н.И. Некрасова**,  
**Л.К. Обухова**,  
**А.Д. Пальман**,  
**В.А. Парфенов**,  
**Д.В. Преображенский**,  
**Т.А. Федорова**,  
**В.В. Цурко**

*Редакционный совет:*

**Р.Ш. Бахтияров** (С.-Петербург),  
**Б.С. Брикин** (Москва),  
**А.И. Воробьев** (Москва),  
**Л.М. Белозерова** (Пермь),  
**В.С. Гаеин** (Москва),  
**В.Г. Герасимов** (Ярославль),  
**Ф.И. Комаров** (Москва),  
**Г.П. Котельников** (Самара),  
**Х.Дж. Коэн** (Дурэм, США),  
**В.А. Насонова** (Москва),  
**В.В. Серов** (Москва),  
**В.Х. Хавинсон** (С.-Петербург),  
**А.Л. Хохлов** (Ярославль),  
**В.В. Чельцов** (Москва),  
**А.И. Яковлев** (Москва),  
**О.Г. Яковлев** (Самара)

**Издательство «НЬЮДИАМЕД», Москва, 2006**

**Редколлегия журнала «КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕРОНТОЛОГИЯ»  
просит авторов оформлять статьи, направляемые в редакцию журнала,  
в строгом соответствии с правилами.**

***ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ***

- I. Журнал «Клиническая геронтология» публикует статьи, освещающие фундаментальные вопросы биологии и патофизиологии старения, особенности течения и терапии различных заболеваний в позднем возрасте, современные методы диагностики, лечения, реабилитации, ухода, деонтологические, медико-социальные аспекты гериатрии. Это передовые и оригинальные статьи, обзоры, лекции, письма в редакцию, заметки из практики, информация о новых лекарственных препаратах, конференциях, съездах, симпозиумах, рефераты статей, опубликованных в зарубежных геронтологических журналах. Статьи построены по традиционному для мировой научной периодики плану.
- II. Статья должна быть напечатана и представлена в редакцию и (обязательно) набрана на компьютере в любом текстовом редакторе в системе Windows (перенос слов не делать).
- III. Объем статьи, включая таблицы, литературу, реферат и резюме, не должен превышать 300–350 строк шрифтом не менее 12-го кегля.
- IV. В выходных данных указывается название работы, инициалы и фамилия авторов, название учреждения, в котором выполнена работа, город. Необходимо сообщить фамилию, имя и отчество автора, с которым редакция будет иметь переписку, его адрес и телефон. Статья должна быть тщательно выверена автором, т. к. редакция не высылает корректуру.
- V. Математические и химические формулы должны быть написаны очень четко, с указанием на полях букв алфавита (русский, латинский, греческий), а также прописных и строчных букв, показателей степени, индексов, букв или цифр, когда это не ясно из текста.
- VI. Таблицы должны быть компактными, иметь название, текст статей должен содержать ссылку на таблицу. Цифры в ней не должны расходиться с цифрами в тексте. Обязательна статистическая обработка со ссылкой на рассчитываемые коэффициенты.
- VII. К статье может быть приложено минимальное количество рисунков, необходимых для понимания текста. Рисунки должны быть представлены на дискете в любом графическом редакторе и в распечатанном виде. Рисунки должны быть четкими, легко воспроизводимыми и не содержать текстовых надписей и обозначений, которые можно поместить в текст или подрисовочные подписи. В тексте статьи должна быть ссылка на каждый рисунок. Микрофотографии, фотографии и рентгенограммы должны быть размером 6×9 см и хорошего качества.
- VIII. К статье необходимо приложить список всей цитируемой литературы в алфавитном порядке. Библиографические ссылки в тексте статьи должны даваться в квадратных скобках цифрами в соответствии с пристатейным списком литературы. Список литературы должен быть составлен следующим образом: фамилия и инициалы автора, название журнала, год, том, вып., стр. (Название статей не дается). Пример: Серов В.В. Клини. геронтол. 1995; 1: 3–8.; Ringvold A., Davanger M. Brit. J. Ophthal. 1981; 65: 138–141.
- IX. Для книг и сборников точные заглавия по титульному листу, место и год издания. В список литературы не включаются неопубликованные работы (за исключением препринтов) и ссылки на учебники.
- X. К каждой статье должен быть приложен список ключевых слов (в русском и английском вариантах).
- XI. Направление в редакцию работ, которые уже посланы в другие редакции или напечатаны в них, не допускается!
- XII. Редакция журнала оставляет за собой право вносить стилистические изменения, включая названия статей, термины и определения.

---

**Статьи следует направлять по адресу:**

**115446, Москва, Коломенский проезд 4, ГКБ 7. Кафедра гематологии и гериатрии  
ММА им. И.М. Сеченова, редакция журнала «Клиническая геронтология»  
E-mail: [mtprndm@dol.ru](mailto:mtprndm@dol.ru)**

---

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

---

УДК: 577.1:577.7; 612.67; 612.825

**АКАДЕМИК Н.М. ЭМАНУЭЛЬ О ПРИРОДЕ  
СТАРЕНИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ  
ПРОДЛЕНИЯ ЖИЗНИ  
К 90-летию со дня рождения (1.10.1915–8.12.1984)**

Л.К. Обухова, Д.М. Измайлов, А.С. Соловьева



*«Даже если путь, ведущий нас к этому, окажется трудным, его все же можно отыскать. А он и должен быть трудным, поскольку его находят немногие.»*

*Б. Спиноза*

Выдающийся ученый и организатор исследований в области химической физики, один из создателей и признанный лидер физико-химической биологии, основатель отдела кинетики химических и биологических процессов Института химической физики им. Н.Н. Семенова (1965 г.), на базе которого в 1995 г. был организован Институт биохимической физики РАН им Н.М. Эмануэля, Герой социалистического труда, лауреат Ленинской и Государственной премий, премии им. А.Н. Баха, автор многих открытий и фундаментальных монографий и

более 300 научных статей, академик Николай Маркович Эмануэль был одним из первых, кто сначала предположил, а затем экспериментальными работами доказал, что многие биохимические процессы идут при участии свободных радикалов, и исследовал их роль в развитии патологических состояний и процесса естественного старения. Н.М. Эмануэль снискал международное признание как пионер приложения принципов химической кинетики к описанию биологических процессов и изучению медицинских проблем.

Научное творчество Н.М. Эмануэля развивалось в тот период, когда усиливались тенденции к объединению химии с физикой и математикой, а затем с биологией и медициной. Работая в пограничных научных областях, он задолго до официального рождения системного подхода разрабатывал свою собственную систему, ориентированную на понимание целостности объекта. Системность доминировала в его методологии и стиле мышления; он был одним из первых, кто оригинально, систематически и содержательно разрабатывал способы управления скоростью свободнорадикальных реакций посредством воздействия на ранних стадиях [26]. Научный потенциал работ того периода оказался далеко не исчерпанным проблемами химической кинетики. Плодотворные идеи этого направления стали теоретическим фундаментом значительного цикла биологических работ в 60–80-е годы. Николай Маркович неоднократно подчеркивал, что «кинетика как наука о законах и механизмах развития различных процессов в природе находит в области биологии почти неограниченные перспективы для теоретических исследований и практического приложения. Всякий патологический процесс в живом организме закономерно развивается во времени; столь же закономерным является и обратное развитие, и торможение патологических состояний под влиянием тех или иных эффективных воздействий».

Последовательно просматривая основные научные труды Николая Марковича, приходишь к заключению, что, несмотря на большое разнообразие объектов и методов исследования, он всегда отдавал предпочтение поиску путей управления процессом, будь то химическая реакция или метаболическое превращение. В работе 1982 г. «Антиоксиданты в пролонгировании жизни» Н.М. Эмануэль в следующих положениях обосновал свою точку зрения [27].

«Старение живых организмов представляет собой комплексный, многофакторный биологический процесс. Биохимические и биофизические процессы, происходящие в живом организме в норме и патологии, осуществляются в весьма сложных, открытых, гетерофазных химических системах при воздействии многочисленных химических и физических факторов. С физико-химической точки зрения решение проблемы продления жизни должно сводиться к более полному предотвращению и к эффективному торможению разнообразных нежелатель-

ных сдвигов, которые возникают в живом организме, а также к профилактике и ликвидации патологических состояний. Весь опыт, приобретенный химической кинетикой по управлению химическими реакциями, следует разумно использовать для целей торможения и подавления процессов старения живых организмов... Имеется огромное число аналогичных по своим механизмам элементарных процессов — молекулярных, ионных, свободнорадикальных, которые осуществляются при старении живых организмов. В принципе есть столь же большие основания для оптимизма в решении проблемы увеличения продолжительности жизни, какие мы имеем в области химии, когда речь идет об изыскании эффективных путей торможения, а зачастую практически полного подавления нежелательных химических превращений».

Под руководством Н.М. Эмануэля были получены экспериментальные данные об участии свободных радикалов в процессе старения. Это позволило предположить, что вещества, препятствующие протеканию реакций по свободнорадикальному механизму, т.е. различные ингибиторы и антиоксиданты, будут оказывать профилактическое или терапевтическое действие и увеличивать время жизни организма.

Процесс старения приводит к накоплению структурных и функциональных нарушений на всех уровнях организации живого. Можно указать, по крайней мере, на два принципиально разных источника «повреждений и ошибок» в клетке. Частота ошибок, например, при копировании матрицы ДНК или при синтезе белка определяется несовершенством способа передачи информации от одной молекулы к другой и связана, в основном, с особенностями молекулярной организации. Другим источником «случайных» ошибок являются реакции свободнорадикального окисления макромолекул. Свободные радикалы, содержащие кислород,  $O_2^-$ ,  $\cdot OH$ ,  $RO_2^\cdot$ , чрезвычайно реакционноспособны, они постоянно генерируются в клетке, и если бы не существовало механизмов инактивации, то они могли бы вызвать быстрое разрушение биологических структур.

При старении снижается эффективность защитных систем организма, контролирующей скорость перекисного окисления липидов и белков: уменьшается содержание природных антиоксидантов, увеличивается количество «неактивных» молекул ферментов, разрушающих пе-

рекиси, накапливаются высокомолекулярные «шлаки» продуктов окисления и т. д. Однако убыль природных антиоксидантов может быть восполнена диетой или применением синтетических веществ, которые в функциональном отношении близки природным.

Первые результаты по продлению жизни животных антиоксидантами не только вызвали большой интерес среди геронтологов, но с ним связывались и определенные надежды на возможность создания средств замедления старения человека. Опыт применения синтетических антиоксидантов показывает, что некоторые возрастные изменения клеток обратимы или, по крайней мере, могут быть замедлены. Природным и синтетическим антиоксидантам присуще большое разнообразие биологических свойств, в настоящее время они широко используются не только с целью теоретического изучения процесса старения, но и непосредственно в медицине.

#### Антиоксиданты – геропротекторы

Эффективность средств замедления старения, используемых, как правило, в виде пищевых ингредиентов, экспериментально оценивается числом выживших особей в контрольной и подопытной группах животных. Вещества – «геропротекторы» способны увеличивать среднюю продолжительность жизни лабораторных мышей и крыс не более, чем на 30–35% [4,13,14].

Некоторые результаты опытов, выполненных в 70–80-е годы под руководством академика Н.М. Эмануэля в Институте химической физики и его учениками в Институте биохимической физики РАН в период с 1984 по 2003 г., приведены в табл. 1.

Синтетические антиоксиданты оказались эффективными геропротекторами, т.е. веществами, продлевающими жизнь лабораторных животных. Малотоксичный водорастворимый хлоргидрат 2-этил-6-метил-3-оксипиридина (структурный аналог витамина В<sub>6</sub>) использовался в качестве добавки к рациону лабораторных мышей SHK с 2-месячного возраста. Средняя продолжительность жизни животных увеличилась до 17,8 мес по сравнению с 13,7 мес в контроле. В опытах с 8-месячными мышами на протяжении последующих 6 мес жизни выживаемость в подопытных и контрольных группах достоверно не различалась. Начиная с возраста

15 мес, время наступления смерти в подопытных группах животных заметно увеличивалось, и максимальная продолжительность достигала 28 мес по сравнению с 18 мес в контроле, средняя ее продолжительность увеличивалась на 23%.

Под руководством Н.М. Эмануэля в отделе кинетики химических и биологических процессов Института химической физики АН СССР систематически исследовались в качестве геропротекторов синтетические антиоксиданты разных классов, для этих целей использовались 4 линии лабораторных мышей (SHK, СЗНА, АКР, СВА), несколько линий мухи-дрозофилы, были определены оптимальные концентрации геропротекторов. Наиболее эффективным и удобным в эксперименте оказался препарат из класса 3-оксипиридинов – эмоксипин, он послужил основным инструментом в работе по выяснению феноменологии торможения процессов естественного старения и его свободнорадикальных механизмов.

Результат воздействия на процесс старения зависит от многих факторов: дозы препарата, линии и пола животных, а также от возраста животного. С целью классификации различных воздействий, которые приводят к изменению продолжительности жизни, были систематизированы результаты опытов на основе изменения вида кривых выживания [31].

Группу животных одного вида можно условно представить состоящей из двух субпопуляций: коротко- и долгоживущих. Особи, принадлежащие к первой субпопуляции, вымирают до достижения возраста, характеризующего медиану распределения. Продолжительность жизни членов второй субпопуляции больше средней в группе в целом. Можно схематично представить различные изменения формы кривой выживания, наблюдаемые в опыте. В первом случае воздействие, вызывающее замедление старения, увеличивает продолжительность жизни всех членов популяции на равную величину, благодаря чему кривая выживания подопытных животных оказывается параллельно смещенной вправо относительно контрольной кривой. При этом увеличиваются значения средней и максимальной продолжительности жизни, скорость приближения смерти не изменяется.

Для другого случая характерно наличие в группе некоторого числа короткоживущих особей, для которых воздействие неэффективно,

тогда начальные участки кривых выживания в контрольной и подопытной группах совпадают. Скорость приближения смерти членов долгоживущей субпопуляции, чувствительных к воздействию, уменьшается, и это приводит к возрастанию величин средней и максимальной продолжительности жизни. В том случае, если скорость старения замедляется только в короткоживущей субпопуляции, не происходит увеличения максимальной продолжительности жизни, но удлиняется «плечо» кривой выживания подопытной группы, то есть возраст, при котором отмечается 10% уровень смертности, в опыте превышает соответствующую контрольную величину, но затем подопытная группа вымирает скорее, чем контрольная. Результаты работы с химическими геропротекторами могут служить иллюстрацией всех трех рассмотренных типов замедления старения (см. табл. 1).

В свободнорадикальной гипотезе заключено предположение, что замедление старения антиоксидантами происходит за счет снижения скорости накопления возрастных повреждений на молекулярном уровне. Подразумевается, что повреждения, индуцированные свободными радикалами, могут возникать практически во всех клеточных структурах. Аргументы в пользу этой точки зрения подробно рассматриваются во многих работах, согласие с этим тезисом требует, казалось бы, признания универсальности действия антиоксидантов, однако такое прямолинейное рассуждение противоречит фактам.

Не все проверенные на опыте антиоксиданты оказались геропротекторами, а последние активны только по отношению к определенным

объектам. Антиоксидант 3-ОП в 1,5–1,8 раза увеличивал среднюю продолжительность жизни мышей SHK и СЗНА; мышцы SHK принадлежат к неинбредной популяции, для которой характерна высокая заболеваемость спонтанным раком молочной железы. Использование этого же соединения на мышах линии AKR, поражаемых спонтанным лейкозом, не привело к успеху. У мышей инбредной долгоживущей линии СЗНА, начиная с возраста 18 мес, т.е. через 16 мес после начала эксперимента, под влиянием 3-ОП изменяется вид распределения частоты смертей и уменьшается среднее время наступления смерти с 4,7 (контроль) до 3,6% в месяц. Средняя продолжительность жизни этих мышей повышается на 23,3%, максимальное время существования также возрастает и достигает 41,2 мес (см. табл. 1).

Конкретным причинам невоспроизводимости результатов в литературе по геронтологии уделяется мало внимания, констатируется лишь факт наличия или отсутствия активности у данного соединения. Как правило, не приводится и обоснование методов выбора дозы препарата, в лучшем случае предварительно изучаются его токсичные свойства. Что касается выбора дозы синтетических антиоксидантов, то следует учитывать их взаимодействие с природными антиоксидантами, которое может привести как к торможению процессов свободнорадикального окисления, так и к их активации, и вызвать обеднение тканей естественными антиоксидантами [6].

Исследовано влияние пищевых добавок, содержащих β-каротин и коэнзим Q10, на процес-

Влияние антиоксидантов на продолжительность жизни лабораторных мышей [9,14,21]

Группа, доза препарата	Линия животных, возраст в начале опыта, мес	Количество животных	Средняя ПЖ, мес (M ± m)	Разница относительно контроля	Максимальная ПЖ**
Контроль	SHK, 2	120	13,0 ± 0,7		25
3-ОП, 150	-/-	113	17,3 ± 0,9*	+33,0	28
Контроль	SHK, 8–8,5	156	15,0 ± 0,6		19
3-ОП, 200	-/-	156	18,8 ± 0,5*	+25,3	29
Контроль	СЗНА, 2	170	21,9 ± 0,8		32
3-ОП, 150	-/-	90	27,0 ± 0,8*	+23,3	41
Контроль	AKR, 2	50	16,2 ± 0,6		23
3-ОП, 150	-/-	50	15,8 ± 1,3	0	24
Контроль	СВА, 4	50	26,8 ± 0,6		31
β-Каротин, 0.3	-/-	20	27,9 ± 0,6	+4,0	31
Контроль	СВА, 4	50	26,8 ± 0,6		31
Коэнзим Q <sub>10</sub> , 0,4	-/-	20	24,5 ± 1,0	-9,1	31

Примечание. Дозы препаратов – мг/кг массы тела. \*p < 0,01; 3-ОП: 2-этил-6-метил-3-оксипиридинHCl. \*\*Возраст при 90% смертности – максимальная продолжительность жизни (ПЖ).

сы естественного и радиационно-ускоренного (посредством облучения головы дозами 10 и 12 Гр) старения мышей. Применение пищевых добавок приводило в первом случае к недостоверно ( $p = 0,2$ ) малому увеличению средней продолжительности жизни на 4%, во втором — к ее заметному уменьшению (на 9%,  $p = 0,02$ ) в интактной группе животных. Применение природных антиоксидантов в опытах с облученными мышами давало благоприятный результат, который был выражен полной компенсацией радиационного сокращения жизни. Не будет преувеличением ожидать положительного влияния этих пищевых добавок на здоровье и продолжительность жизни лиц, относящихся к группам риска.

Начиная с 50-х годов прошлого века и до настоящего времени в литературе широко обсуждается (и уже приобрело черты аксиоматичности) предположение о ключевой роли свободнорадикальных повреждений в механизмах старения живых организмов. Действительно, многократно установлено, что эффективность защитных систем снижается с возрастом, создавая возможность интенсификации свободнорадикального повреждения макромолекул. Так, для нескольких линий лабораторных мышей показано монотонное возрастное снижение антиоксидантной активности липидов, для долгоживущих линий оно не превышало 20–25% от исходного уровня, для короткоживущих было более 50% [6,7]. С другой стороны, видовая средняя продолжительность жизни, по данным R. Cutler [30], образует положительную линейную связь с содержанием антиоксидантов в плазме крови. Здесь уместно отметить, что продолжительность жизни коротко- и долгоживущих особей одного вида (членов когорты) такой закономерности не подчиняется.

Геропротекторами являются также вещества из других классов биогенных соединений, например, короткие пептиды [4], гормоны [24] и др. Бесспорно, природные антиоксиданты чрезвычайно важны для нормальной жизнедеятельности, но давно и хорошо известно, что их передозировка опасна [5].

Наступившая «эра пищевых добавок» требует большего внимания к практике профилактического применения антиоксидантов. Чтобы приблизиться к корректному объяснению полученных нами результатов укажем на следующие известные факты. Во-первых, индивидуальная

вариабельность содержания витаминов А, Е, С, каротина в плазме крови людей (возможно, и животных) очень велика, вплоть до 6-кратной, возрастные изменения выражены слабо. Не этим ли объясняется отсутствие корреляции между продолжительностью жизни индивидуума и содержанием антиоксидантов в плазме крови? Во-вторых, у старых животных при высоком содержании каротина в крови отмечен его недостаток в органах. В этом отношении показательны результаты Н. Massie [35], когда обогащение пищевого рациона мышей каротином достоверно не влияло на продолжительность жизни молодых мышей (+5%) и уменьшало на 12% продолжительность жизни старых животных. При этом содержание  $\beta$ -каротина в крови увеличивалось на 60%, но не изменялось в органах.

Использованные в этих опытах дозы пищевых добавок содержали концентрацию антиоксидантов в пределах физиологической нормы, их можно определить, как поддерживающие, т. е. дополнительное введение не могло спровоцировать картину окислительного стресса.

Как известно,  $\beta$ -каротин не синтезируется в организме человека и животных, комплексе каротиноидов, поступающих с пищей, гораздо богаче биологическими свойствами, не связан только с А-витаминной активностью. С этих позиций, пищевые добавки, содержащие комплексы природных антиоксидантов, в которые входит не одно соединение, а несколько аналогов (например, не только  $\alpha$ -токоферол, а все 4 природных токоферола в их естественном соотношении), будут способны более тонко регулировать эффективность систем антирадикальной защиты и, возможно, иметь больше оснований именоваться геропротекторами, чем стандартные витаминные препараты. Совокупностью изложенных фактов можно достаточно корректно, на наш взгляд, объяснить отсутствие достоверного влияния  $\beta$ -каротина на продолжительности жизни интактных мышей.

Что касается результатов опытов с коэнзимом  $Q_{10}$  (табл. 1), то их можно считать скорее ожидаемыми, чем неожиданными. Сделанное выше замечание о преимуществе природных комплексов справедливо и для этого случая, известно по крайней мере десять аналогов убихинонов, различающихся длиной боковой цепи ( $N = 0 - 10$ ) и осуществляющих взаимодействие в линейной и циклической форме. В отли-

чие от каротина, коэнзим  $Q_{10}$  является эндогенным антиоксидантом, он образуется в печени у животных и человека.

Возрастное снижение энергообеспечения тканей сопровождается заметным изменением митохондриальной ДНК, существует предположение, что это явление только часть универсального, генетически запрограммированного процесса старения. В тканях пожилых людей обнаруживаются лишь следы полномерной мтДНК. Потери мтДНК влекут другие неблагоприятные для клетки события: спад активности цитохром С-оксидазы и других компонентов дыхательной цепи и в итоге снижение биоэнергетики митохондрий. Предотвратить или замедлить программу старения митохондрий в модельных экспериментах добавлением коэнзима  $Q_{10}$  пока не удалось. Как показано в работе Г.П. Жижинной [10], убихинон  $Q_{10}$  по способности ингибировать эндогенное окисление ДНК уступает мелатонину и  $\beta$ -каротину в 2–4 раза. И хотя доза  $Q_{10}$  не выходила за физиологические границы, но её постоянное употребление, возможно, создавало условия для участия  $Q_{10}$  в неферментативных реакциях с биосубстратами, продукты которых пополняют в организме депо биогенных шлаков и способствуют ускорению старения [8].

Нельзя не упомянуть и о еще одной, крайне интересной гипотезе, отражающей «положительное» участие свободных радикалов кислорода в метаболизме. Она не столь распространена по сравнению с гипотезой о свободнорадикальном повреждении, но уже имеет немалое экспериментальное обоснование и, следовательно, право на жизнь.

Речь идет о том, что «из протекающих в организме химических процессов наиболее подходящими источниками энергии могут быть реакции активных форм кислорода». При рекомбинации двух  $O_2^-$  освобождается 1,0 Эв, при гидролизе АТФ — менее 0,5 Эв, т. е. в организме кроме АТФ имеется альтернативный и более значительный источник энергии, которая, перераспределяясь и накапливаясь в макромолекулах, может выступать в роли инициатора метаболических процессов. Кроме того, выяснилось, что свободные радикалы, содержащие кислород, служат мессенджерами генной активности [38].

Что касается увеличения продолжительности жизни облученных дозой 10 и 12 Гр животных, которые получали с пищей те же самые добавки

антиоксидантов, то этот положительный результат мы целиком относим к их благотворному действию на облученный организм, у которого пострадали естественные тонкие регуляторные механизмы.

### Эффективность геронпротекторов и жизнеспособность популяций *Drosophila melanogaster*

Этой проблеме был посвящен большой цикл работ, выполненных в период с 1989 по 2004 г. в Институте химической физики и в Институте биохимической физики РАН им. Н.М. Эмануэля. В ряду последовательных поколений дрозофилы динамика основного показателя жизнеспособности, каким является средняя продолжительность жизни популяции (когорты), имеет отчетливо выраженный нерегулярный характер. Иными словами, величина средней продолжительности жизни в популяциях родителей и их близких и далеких потомков не остается постоянной; она может увеличиваться или уменьшаться 2–3-кратно, производя аperiodические колебания. Данный вывод основан на наблюдении 128 последовательных поколений дикой линии Canton-S, культивируемой в стандартных условиях, принятых во всех специализированных лабораториях мира. Колебательные изменения жизнеспособности являются высокодостоверными, дано их полное математическое описание и произведен корреляционный анализ взаимосвязи параметров геомагнитного поля земли и продолжительности жизни популяций дрозофилы [11,33,34,35].

С использованием критериев строгой статистики было доказано качественное сходство механизмов старения в ряду близких и отдаленных потомков. Большие различия величин средней продолжительности жизни являются следствием разной скорости старения поколений, имеющих общих прародителей и принадлежащих одной генетической линии. Помимо только эвристического осознания новизны и важности этих фактов для моделирования колебательных процессов в живой материи и в сложных биофизических системах, особое значение они приобретают для экспериментальной биологии старения, которая вкупе с медициной стремится разработать средства сохранения здоровья и продления жизни людей. В связи с этим создается иное освещение хорошо известных фактов слабой воспроизводи-



мости экспериментов с целью увеличения продолжительности жизни при помощи геропротекторов, а также ограниченная 30–35% эффективность последних. Все эти явления могут быть непосредственно связаны с неслучайными колебательными изменениями продолжительности жизни от поколения к поколению. Оказалось, что экстремальные величины средней ее продолжительности контрольной линии определяют тот допустимый интервал ее значений, внутри которого в принципе только и могут находиться значения средней продолжительности жизни экспериментальных групп после воздействия геропротектором. Эти положения были опытно доказаны.

В качестве геропротектора использовали спиновую радикальную ловушку 4-hidroxy-tempo (4НТ; Sigma, США), классический ингибитор свободнорадикальных процессов. Кристаллический порошок вносили в питательную среду в периоде личиночной фазы развития дрозофилы в количестве 0,2 вес %; наблюдали за выживанием контрольных и подопытных групп взрослых мух в 28 последовательных поколениях. После воздействия 4НТ величина средней продолжительности жизни в экспериментальной группе может как превышать ее в контрольной группе, так и быть ниже последней. Наблюдали и отсутствие различий. Обработка результатов проведена в терминах теории колебаний, количественно мера различий в выборках оценивалась по критерию Колмогорова-Смирнова. Оказалось, что продолжительность жизни контрольной популяции, которая неслучайным образом меняется от поколения к поколению, с вероятностью 76% определяет эффект воздействия геропротектора. Иными словами, вероятность увеличивать продолжительность жизни (т. е. замедлять старение) зависит от жизнеспособности объекта. Для популяции, жизнеспособность которой мала, эффективность при прочих равных условиях будет выше и наоборот. Практический вывод указывает, что трудно надеяться на изобретение универсальных средств продления жизни, предпочтительнее среди их разнообразия (если оно будет достигнуто) выбирать подходящее. Популярны медицинские препараты, рекламируемые как средства замедления старения, мелатонин и синтетический пептид Ala-Glu-Asp-Gly (аналог активного начала эпителина) не являются исключением, их эффективность подчиняется той же закономерности [1,25,33,34].

### Первичная мишень и этапы процесса старения

Гипотеза о накоплении повреждений и ошибок, в том числе по вине свободных радикалов, не противоречит представлению о наличии внутреннего источника процесса старения, т. е. его запрограммированности. Главный путь реализации старения организма видится многими авторами в разрушении генома. Хромосомная ДНК клеток является хранителем программы старения и одновременно выступает в роли основной мишени, или инициального субстрата, с повреждения структуры или функциональной недостаточности которого, собственно, и начинается процесс старения на молекулярном и клеточном уровне [2,17,28].

Идентичность формы кривых выживания человека, лабораторных мышей и крыс и насекомых указывает на сходные черты старения популяций разных видов. Несмотря на большие различия в величинах видовой продолжительности жизни, позволительно говорить о едином фундаментальном механизме старения. Следует, тем не менее, заметить: так как явные физиологические признаки старения обнаруживаются только на конечных стадиях индивидуального развития, то причастность ДНК к начальным этапам старения требует доказательств.

Представлялось целесообразным воспользоваться особенностями развития насекомых, продолжительность жизни которых складывается из четко разделенных стадий морфогенеза. *Drosophila melanogaster* на протяжении многих десятилетий остается главным объектом не только генетики, но и биологии развития и геронтологии. В качестве модификаторов скорости старения использовались мутаген нитрозодиметилмочевина и геропротектор 3-ОП (эмоксипин). Применяемые дозы этих соединений не были токсичными и не оказывали влияния на скорость развития личинок. Для более детального выяснения картины замедления старения была выполнена серия опытов, в которых варьировалось время воздействия препаратом 3-ОП. В трех вариантах экспериментов с самками дрозофилы постепенно сокращали длительность воздействия за счет исключения преимагинальной стадии. Перемещение воздействия на более поздние этапы морфогенеза приводило к уменьшению эффекта продления жизни: средняя про-

должительность жизни самок дрозофилы, взятых в опыт в возрасте один день, увеличивалась на 12%, воздействие на дрозофил в возрасте 20 и 40 дней не приводило к замедлению старения. В опытах с самцами дрозофилы период воздействия постепенно увеличивали: первоначально оно затрагивало только преимагинальную стадию морфогенеза, затем было увеличено за счет первых 10 дней имагинальной стадии и, наконец, охватывало все время жизни от момента откладки яиц до гибели всех имаго. Увеличение средней продолжительности жизни во всех трех случаях было близким и составляло 18,0, 22,0 и 20,4%.

Обработка личинок третьего возраста нитрозодиметилмочевинной (0,001%) в течение 10 ч приводила впоследствии к значительному ускорению старения самцов: их средняя и максимальная продолжительность жизни сокращалась на 37 и 33%. В тех же условиях продолжительность жизни самок не изменялась.

Основной результат этих опытов кажется на первый взгляд парадоксальным: наибольшее замедление старения достигалось при воздействии в личиночной стадии или на молодых имаго, когда фенотипические признаки старения отсутствуют. Чем старше имаго, тем меньше эффективность препарата; воздействие, начатое в возрасте 20 дней и старше оказалось безрезультатным. Было сделано предположение, что в тех тканях личинок, из которых формируются органы взрослых мух (нервная ткань, имагинальные диски), накапливаются повреждения, приводящие затем к старению. Регулируя скорость накопления этих повреждений с помощью мутагенов или геропротекторов, можно повлиять на скорость старения взрослых особей. Это означает, что процесс старения складывается, по крайней мере, из двух качественно различных этапов — этапа накопления повреждений и этапа их реализации. Наступление этапа реализации, возможно, требует не только определенного порогового уровня повреждений, но и времени, по истечении которого появляются фенотипические признаки старения. Так как эти этапы разделены во времени, то можно предполагать, что первичной мишенью могут быть только макромолекулы, способные к длительному хранению информации о повреждающем воздействии, т. е. роль первичной мишени в процессе старения выполняют молекулы хро-

мосомной ДНК. С достижением этого момента дальнейшее увеличение числа повреждений уже не оказывает заметного влияния на скорость старения. Информация о повреждении или защита других макромолекулярных компонент клетки не может быть непосредственно передана от личинок дрозофилы к взрослым особям, так как все основные макромолекулярные компоненты клеток многократно обновляются при метаморфозе. Более высокую степень старения самцов дрозофилы в опытах с нитрозодиметилмочевинной можно объяснить тем, что у них, в отличие от самок, количество генетического материала примерно на 15% меньше [19,37].

Таким образом, ДНК нервных клеток личинки дрозофилы может рассматриваться в качестве первичного субстрата (мишени) при старении. На основе результатов этих работ [1] представляется возможным выделить этапы процесса старения: 1 — потенциальную фазу, длительность которой приблизительно оценивается величиной плеча кривой выживания, и 2 — фазу реализации (терминальную), т.е. гибели организмов. В этих экспериментах чувствительным к воздействию оказался личиночный период развития [1,2].

К сходному заключению приводит и непосредственное наблюдение за вторичной структурой ДНК клеток млекопитающих. В начале терминальной фазы в постмитотических клетках головного мозга мышей, нейронах, появляются и накапливаются дефекты вторичной структуры ДНК, опознаваемые нуклеазой  $S_1$ , локализованные в основном в АТ-богатых районах. Известно, что АТ-богатые участки ДНК находятся во многих функционально значимых областях генома эукариот, поэтому появление там нерепарируемых дефектов может отрицательно сказаться на функции генетических систем клетки. По-видимому, увеличение с возрастом числа  $S_1$ -чувствительных участков генома происходит не стохастически, а посредством генетически управляемого процесса [18,19,20]. Переход от потенциальной фазы старения к терминальной происходит очень быстро вследствие реализации накопленных изменений, число которых превосходит критический уровень. Была разработана математическая модель такого процесса. Все изложенное не противоречит идее о том, что смертность индивидуумов и вымирание видов животных в эволюции могут быть обусловлены

одним и тем же фундаментальным механизмом, действующим с различной скоростью в соматических и половых клетках, обеспечивающих материальную преемственность поколений [1].

Этот цикл работ идейно очень близок ранним работам Н.М. Эмануэля по управлению скоростью свободнорадикальных химических реакций посредством воздействия на их ранние стадии [26].

### **Критический период в позднем онтогенезе. Предиктор продолжительности жизни**

В биологии старения, несмотря на все поразительные успехи последних десятилетий, пока не создан метод количественной оценки скорости старения индивида, располагая которым можно было бы предсказать продолжительность жизни особи. С другой стороны, нет никаких основательных препятствий для эмпирического решения задачи прогнозирования продолжительности жизни. Однако цель работы следует привести в строгое соответствие с методическими приемами.

Количественный результат геронтологических опытов часто сводится к регистрации возрастных различий или возрастных изменений, и хотя в литературе оба термина нередко используются как равнозначные, каждый имеет свое собственное смысловое содержание. Горизонтальные методы (cross-section) изучения, а именно с их помощью поставляется основной массив эмпирических фактов, позволяют определить средние возрастные различия между группами животных или лиц. Анализ средних величин не может сказать ничего о том, с какой скоростью стареет особь и каковы индивидуальные черты этого процесса. Только длительное (longitudinal) наблюдение одних и тех же подопытных животных позволяет проследить истинные возрастные изменения, совокупность которых складывается в адекватную динамическую картину старения.

Цитируемая работа содержит сведения об индивидуальных возрастных изменениях массы тела, ректальной температуры, показателя функциональной моторной асимметрии (поведения), продолжительности жизни и величин постоянного потенциала полушарий мозга 37 мышей самок СВА за период с марта 1993 по октябрь 1995 г. Авторы сознательно избежали использования биохимических показателей, несмотря

на то, что им часто придают смысл «маркеров старения», по двум причинам: первое, применяемые процедуры должны быть строго неинвазивными, т. е. не причинять животным вреда; второе, коэффициент вариации биохимических параметров, участвующих в адаптации, может изменяться в широких пределах 20–60%, тогда как в морфологических тестах ошибка измерения не превышает 4–6%. Показатель функциональной моторной асимметрии оценивали числом спонтанных поворотов направо из 10 попыток в Т-образном лабиринте [23].

Величина постоянного потенциала, измеряемая в левом и правом полушариях головного мозга, является, согласно современным представлениям, интегральной биофизической характеристикой, отражающей совокупность обменных процессов в коре больших полушарий. Значения этой величины складываются из мембранных потенциалов нейронов и глиальных клеток. Чем больше межполушарная разница потенциалов, тем отчетливее выражена функциональная и биохимическая асимметрия мозга [23].

Одной из задач было наблюдение за возрастной динамикой поведения мышей в Т-лабиринте и поиск закономерной связи межполушарной разницы потенциалов с функциональной моторной асимметрией. Не вызывает сомнений наличие у мышей латеральной специализации больших полушарий, которая является важнейшим принципом работы мозга позвоночных. Ранее этот факт оспаривался по причине отсутствия точных данных, подтверждающих наличие функциональной моторной асимметрии у большинства видов животных. Онтогенетическая динамика этого явления пока мало изучена.

Повышенное внимание исследователей к старению мозга в последнее десятилетие позволило выяснить многие морфологические и биохимические отличия нейронов старых и молодых животных. За редким исключением, авторы этих работ пользовались групповым сравнением и инвазивными (ранящими) экспериментальными методами, посредством которых принципиально невозможно описать старение как процесс, развивающийся во времени. Во избежание подобной методической ошибки были избраны два параметра, допускавшие прижизненное измерение без вреда здоровью животных: 1) величина постоянных потенциалов левого и правого полушарий

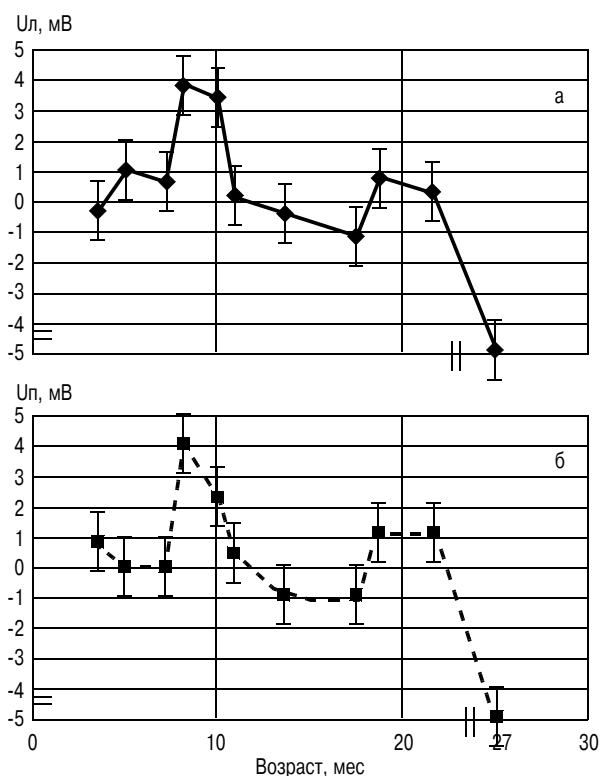


Рис. 1. Зависимость от возраста среднего значения величины постоянного потенциала в левом (а) и правом (б) полушариях головного мозга мышей. На графиках показана ошибка среднего.

(U); 2) показатель функциональной моторной асимметрии, характеризующий поведение мышей в Т-лабиринте (П). Это позволило избежать группового сравнения и открыло возможность кинетического (лонгитудинального) изучения.

На рис. 1 изображена возрастная динамика среднего значения величины U (мВ) в левом (а) и правом (б) полушариях мозга мыши; следует отметить две яркие особенности этого процесса: 1) четко выраженную нелинейность и 2) симбатный ход изменений в обоих полушариях. Узкая область максимальных значений U приходится на возраст 8–10 мес, далее следует длительный период с 10 до 18 мес снижения величины потенциала с +4 до –1 мВ, старческий период с 18 до 22 мес отмечен небольшим подъемом, за которым происходит резкий спад потенциала вплоть до величины –30 мВ в глубокой старости.

Не менее сложна возрастная картина изменения массы тела и поведения мышей, отраженная на рис. 2, где приведена динамика средних и индивидуальных величин. И здесь можно выделить основные общие черты: во-первых, нелинейность, во-вторых, область максимальных

значений массы тела и величины П значительна, с 10 до 18 мес, и совпадает с периодом снижения величин постоянных потенциалов полушарий. Четко выраженная латерализация поведения (П составляет 8–10) проявляется только в среднем возрасте, среди более молодых и более старых животных преобладают особи-амбидекстры. Взаимосвязь показателя моторной асимметрии с межполушарной разностью потенциалов изучалась у мышей моложе и старше 14 мес.

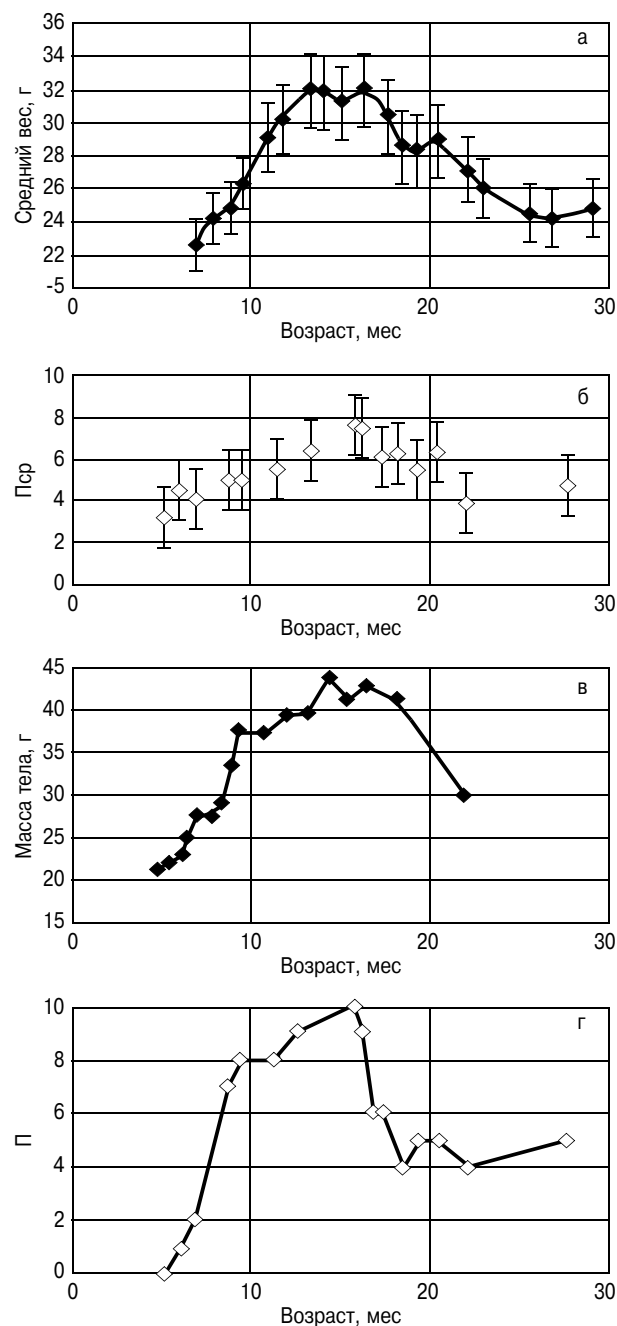


Рис. 2. Возрастная динамика средних (а и б) и индивидуальных (в и г) величин массы тела и показателя функциональной моторной асимметрии (П) у мышей.

В обеих возрастных группах имеется линейная зависимость между этими параметрами с коэффициентами корреляции  $-0,63$  и  $+0,88$  соответственно. Значения коэффициентов корреляции для разных возрастов представлены на рис. 3. В возрасте 3–7 мес коэффициент отрицательный и равен  $-0,42$ ; затем он постепенно увеличивается и становится близким к нулю (10–18 мес) и в возрасте 21–22 мес приобретает значение  $+0,53$ . Основная особенность этой зависимости состоит в перемене знака линейной регрессии. Этот переход происходит не внезапным скачком, но постепенно, благодаря чему в среднем возрасте значение коэффициента корреляции близко к нулю. Именно этот период соответствует участку наиболее выраженной латерализации. Возможно, что изменение знака регрессии свидетельствует о качественных функциональных изменениях, происходящих в тканях ЦНС накануне появления фенотипических признаков старения. Изменение знака линейной регрессии указывает также на переключение доминантности полушарий.

Как показывают изложенные выше результаты, моторный контроль у мышей не связан жестко с деятельностью одного полушария, доминирование по этому признаку относительное и не исключает инверсию. Возрастная динамика поведения является отражением изменяющихся в онтогенезе межполушарных отношений. При повреждении одного полушария, например, посредством облучения, компенсаторно увеличивается нагрузка на другое. Наблюдения показали, что в этом случае чувствительнее доминанное (левое) полушарие [15].

Качественный характер возрастных изменений в мозге указывает на то, что старение является не только процессом постепенного накопления повреждений. Оно скорее напоминает фазовый переход, который происходит в среднем возрасте, когда внешние признаки старости еще отсутствуют. Следовательно, для понимания механизмов старения особое внимание исследователей должен привлекать именно этот возрастной период.

Возрастная картина изменений физиологических параметров, представленная на рис. 1–3, характеризуется ярко выраженной нелинейностью. Обращают на себя внимание не столько сами экстремумы, сколько более значительное, на наш взгляд, их хронологическое совпаде-

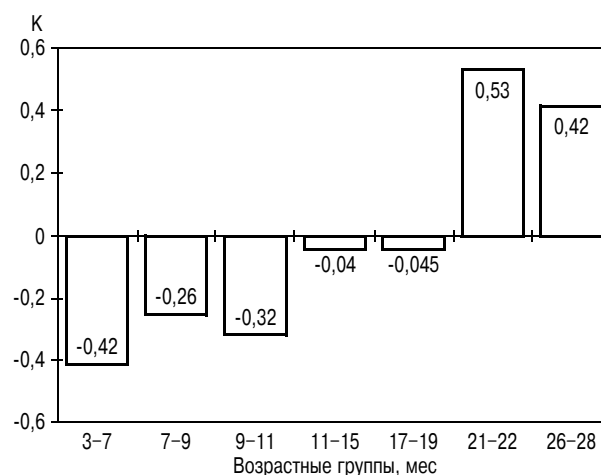


Рис. 3. Коэффициент корреляции К между межполушарной разностью потенциалов и П (поведением) для разных возрастных групп. Значения К указаны на графике.

ние, которое указывает на существование периода экстремальных изменений в возрасте 10–18 мес.

Полученные данные показывают, что наряду с линейными, на основе которых обычно рассчитывается биологический возраст, обнаруживаются и нелинейные возрастные изменения, т. е. процесс старения в целом протекает неравномерно [16,23]. Тот факт, что наблюдаемые экстремумы привязаны к одному возрастному периоду 10–18 мес, позволяет рассматривать это явление как неслучайное, как некий критический период, который занимает значительное время в позднем онтогенезе у мыши.

Для дальнейшего анализа были использованы следующие величины: возраст, при котором достигается максимальная масса тела, —  $T_m$  и возраст наибольшей латерализации поведения —  $T_p$ . Корреляционный анализ обнаружил, что между величинами  $T_m$  и  $T_p$  существует взаимная корреляция ( $r = 0,6$ ;  $p < 0,001$ ), которая, возможно, не отражает прямых причинно-следственных отношений, но указывает на то, что обе эти величины могут быть подвержены влиянию иных общих факторов.

Разность ( $T_m - T_p$ ) линейно связана с продолжительностью жизни особи (рис. 4), т. е. эта величина имеет прогностическое значение как ее предиктор. При совпадении возрастов, т. е. когда  $T_m - T_p = 0$ , вычисляемая продолжительность жизни практически совпадает со средней продолжительностью жизни группы ~25 мес. Эта эмпирическая зависимость, полу-

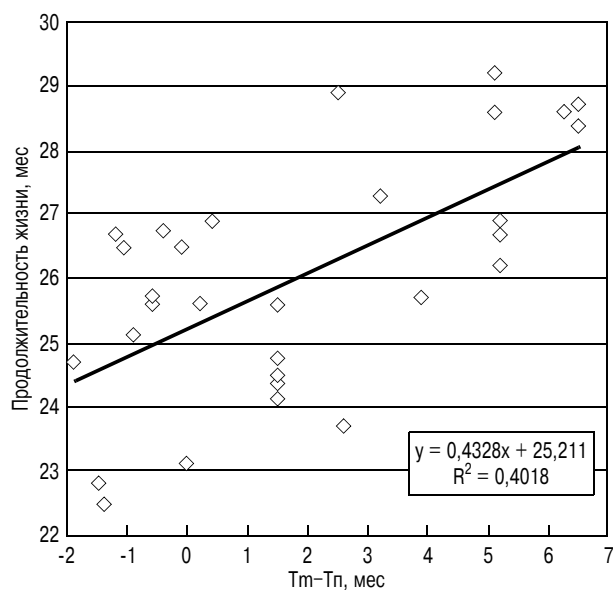


Рис. 4. Взаимосвязь индивидуальной продолжительности жизни мышей с разностью величин  $T_m$  и  $T_p$ , где  $T_m$  – возраст достижения максимальной массы тела,  $T_p$  – возраст достижения наибольшей латерализации поведения. На графике показано уравнение линейной регрессии и аппроксимирующая прямая.

ченная впервые, позволяет в ходе опыта оценить ожидаемое изменение продолжительности жизни каждой особи после какого-либо воздействия (геропротекторы, облучение, низкокалорийная диета и др.). Из наблюдений за животными разных видов известно, что долгоживущие млекопитающие имеют больший период полового созревания, позже достигают максимальной массы тела и оптимального соотношения масса мозга/масса тела [3,12,29].

Критический период, т. е. наиболее чувствительный к воздействиям этап жизни, у дрозофилы совпадает с личиночной стадией развития, у мыши приходится на середину взрослой жизни. Логично предположить, что именно в этом периоде реализуются предпосылки, совокупность которых определяет долгожительность.

### ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акифьев А.П., Обухова Л.К., Измайлов Д.М. Вестник Российской академии наук. 1992; 3: 82-92.
2. Акифьев А.П., Потапенко А.И. Успехи геронтол. 1997; 1: 41-47.
3. Алтухов Ю.П. Генетика 1998; 34(7): 908-919.
4. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука; 2003. 438 с.
5. Березовский В.Н. Химия витаминов. М.: Пищепромиздат; 1973. 632 с.

6. Бурлакова Е.Б., Молочкина Е.М. Биофизика. 1973; 18(2): 293-298.
7. Бурлакова Е.Б., Храпова Н.Г. Успехи химии. 1983; 54(9): 1540-1579.
8. Голубев А.Г. Биохимия. 1996; 61: 2018-2039.
9. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в патологии и терапии ЦНС. М.: Изд-во ин-та биомед. химии; 1995. 271 с.
10. Жижина Г.П., Блюхтерова Н.В. Биохимия 1997; 62(1): 106-111.
11. Измайлов Д.М., Обухова Л.К., Конрадов А.А. Химическая физика. 1995; 14(11): 95-101.
12. Лэмб М. Биология старения. М.: Мир; 1980. 240 с.
13. Обухова Л.К. Успехи химии. 1975; 44(3): 1914-1925.
14. Обухова Л.К. Использование синтетических антиоксидантов (геропротекторов) для изучения механизмов старения. Препринт. Черногоровка. Изд-во ИХФ АН СССР; 1988. 32 с.
15. Обухова Л.К., Клименко Л.Л., Соловьева А.С. Изв. АН. Сер. Биол. 1997; 3: 315-319.
16. Обухова Л.К., Конрадов А.А., Колтунова А.С. Доклады АН. 1995; 341(4): 549-552.
17. Оловников А.М. Успехи геронтол. 1999; 3: 54-64.
18. Потапенко А.И. Цитология 1997; 36(7): 749-750.
19. Потапенко А.И., Акифьев А.П., Иванов В.И. Радиобиология. 1982; 22: 318-322.
20. Потапенко А.И., Обухова Л.К. Изв. РАН. Сер. биол. 1992; 6: 940-943.
21. Соловьева А.С., Обухова Л.К., Жижина Г.П., Блюхтерова Н.В. Геронтол. и гериатрия. 2001; 1: 46-48.
22. Соловьева А.С., Обухова Л.К. Успехи геронтол. 2001; 7: 105-109.
23. Соловьева А.С., Обухова Л.К. Успехи геронтол. 2003; 11: 43-46.
24. Хавинсон В.Х., Анисимов В.Н. Пептидные биорегуляторы и старение. СПб.: Наука; 2003. 223 с.
25. Хавинсон В.Х., Измайлов Д.М., Обухова Л.К. и др. Доклады АН. 2000; 374(5): 710-712.
26. Эмануэль Н.М. ДАН СССР. 1954; 95(3): 603-606.
27. Эмануэль Н.М. Биология старения. Л.: Наука; 1982. 569-585.
28. Akif'ev A.P., Potapenko A.I., Korotkov E.V. Rejuvenation. 1982; 10(4): 18-24.
29. Comfort A. The Biology of Senescence. Edinburgh, London: Churchill Livins. 1979. 414.
30. Cutler R. Arch. Gerontol. Geriatr. 1984; 3(4): 321-348.
31. Emanuel N.M., Obukhova L.K. Exp. Gerontol. 1978; 13: 25-29.
32. Izmaylov D.M., Obukhova L.K., Okladnova O.V et al. Experimental Gerontology. 1993; 28(2): 169-180.
33. Izmaylov D.M., Obukhova L.K. Mech. Ageing. Dev. 1996; 91: 155-164.
34. Izmaylov D.M., Obukhova L.K. Mech. Ageing. Dev. 1999; 106: 233-240.
35. Izmaylov D.M., Obukhova L.K. Mech. Ageing. Dev. 2003; 123: 589-597.
36. Massie H.R., Ferreira J.R., De Wolfe L.K. Gerontology. 1986; 32(4): 189-195.
37. Obukhova L.K., Nakaidze N.Sh, Serebrjany A.M. et al. Exp. Gerontol. 1979; 14(2): 335-342.
38. Voeikov V.L. The key role of active oxygen initiation, formation and execution of vitalfunctions. Biophotonics and Coherent Systems. M.: Moscow University Press, 2000. 460 с.

Поступила 25.04.2005

## ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕАЛИЗАЦИИ ФЕНОМЕНА ПРЕОДОЛЕНИЯ БОЛЕЗНИ

А.Ю. Третьяков

*Белгородский государственный университет, г. Белгород*

Изучен феномен преодоления болезни у лиц пожилого и старческого возраста в случае остро возникающей двигательной депривации при переломе бедренной кости. Показано, что пациенты с высоким потенциалом преодоления болезни, несмотря на ограниченный режим травматологического пособия, способны восстанавливать навыки самостоятельной ходьбы. В другой группе испытуемых недостаточная реализация феномена преодоления болезни на фоне успешно выполненного остеосинтеза сочетается с низким значением показателя качества жизни.

*Ключевые слова: феномен преодоления болезни, перелом бедра, качество жизни*

*Key words: phenomenon of overcoming (coping) disease, fracture of femoral bone, life quality*

Большинство, если не все, внезапно возникающих или хронических заболеваний не только астенизируют функциональные системы организма, но и являются условием привлечения лимитирующих патологию механизмов. В высшем, личностном смысле к ним в первую очередь относится способность человека рационально воздействовать на имеющееся у него соматическое неблагополучие. Одним из наиболее важных составляющих этого процесса обоснованно признается феномен преодоления болезни [1]. Преодоление болезни (coping) есть целенаправленно организованный труд больного, когда, помимо выполнения врачебных назначений, в результате творческого поиска пациент осуществляет самостоятельное построение и последующую реализацию комплекса вспомогательных санирующих мероприятий, дополняющих и повышающих качество основного лечебного процесса. Рассматриваемое понятие

противоположно пассивной «потребительской» позиции пациента в улучшении своего здоровья и надежде человека на помощь, исходящую только от кого-то (будь то официальная медицина или паранаучные лечебные школы). Понятно, что процесс преодоления заболевания будет тем эффективнее, чем правильнее оценка больным своего состояния, чем полнее вовлечены в этот процесс его познавательные (когнитивные) возможности и изучен или понят возникший недуг, насколько адекватно выстроены приоритеты лечебно-профилактических действий и как настойчиво и последовательно они выполняются на практике. В данном контексте представленный феномен дополняет известные категории комплайентности (верное или неверное соблюдение заболевшим всех врачебных предписаний) и «кооперативности» (как характеристики желания и возможности пациента следовать этим рекомендациям в полном объеме).

Обращение к феномену преодоления болезни есть факт признания за больным человеком (в том числе и в пожилом возрасте) способности не быть лишь пассивным исполнителем того, что рекомендует ему врач, но и самому активно участвовать в лечебном процессе, достигая иногда значительных положительных результатов. Подобные примеры известны многим, однако научного анализа и конкретизации этих явлений в настоящее время недостаточно. Кроме того, состояние преодоления болезни как одна из форм совершенствования человека требует возрастного дифференцирования, ибо с годами потенциал роста (совершенствования), а значит, и реализация феномена преодоления болезни меняются. Тем актуальнее рассмотреть этот процесс в геронтологической группе.

В настоящей работе обобщены клинические примеры с максимальной экспрессивностью указанного феномена у лиц в ситуации остро возникшего ограничения двигательного режима, которое нарушает весь привычный психологический и физический уклад жизни пожилого человека. Речь идет о переломе бедра и, в первую очередь, переломе шейки бедренной кости.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 11 женщин в возрасте от 74 до 90 лет (средний возраст  $79,9 \pm 5,7$  лет) с закрытым переломом бедра: 10 — с медиальным переломом шейки и один случай перелома средней трети диафиза бедренной кости. По разным причинам всем из них не проводилось оперативное лечение, а в случае перелома диафиза из-за необращения одинокой сельской жительницы за медицинской помощью в первые 4 мес (!) после травмы — исключалась и иммобилизация конечности, и должная репозиция отломков. Главными аргументами отказа от остеосинтеза были пожилой/старческий возраст, невозможность транспортировки больного в специализированные травматологические центры, высокая степень анестезиологического риска и сопутствующие заболевания (остеопороз, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сенильный кальциноз аорты), а также значительная вероятность гипостатических осложнений в послеоперационном периоде. В итоге после проведения необходимого минимума диагностических процедур, обезболивания и иммобилизации все дальнейшее лечение больной проводил в домашних условиях.

С нашей стороны наблюдение за пациентами начато, когда те вновь обращались за медицинской

помощью спустя 3 недели — 4 мес после перелома. Поводом для повторного обращения были очередная травма, нарушение походки (хромота) или сохраняющаяся боль в зоне поражения. Принципиально важно то, что почти все больные на время обращения передвигались самостоятельно, пользуясь либо тростью (4 человек), либо костылями (5 случаев). Исключение составила женщина с переломом плечевой кости, возникшим после падения при овладении навыками ходьбы на костылях. Именно перечисленные факты (способность самостоятельно ходить или предшествующее обучение этому) служили главным доказательством высокого потенциала преодоления патологии.

В группу сравнения включены 12 женщин (средний возраст  $67,3 \pm 6,8$  лет) с медиальным переломом шейки бедренной кости, которые, несмотря на остеосинтез, в течение 6 мес так и не смогли начать самостоятельно ходить или освоить технику передвижения на костылях, а использовали инвалидную коляску либо постоянно пребывали в постели.

Для более точного свидетельства об уровне реализации феномена преодоления болезни в работе использован анализ показателя преодоления болезни. Его уровень рассчитывали, используя разработанный нами опросник, который состоит, во-первых, из раздела качества оценки пациентом своего состояния (соматозогностическая шкала); во-вторых, изучения адекватности привлечения когнитивных функций испытуемого, степени самопознания патологии (познание заболевания у себя) и выяснения природы самой болезни как нозологической единицы (когнитивная шкала); в третьих, рациональности построения всех лечебно-профилактических действий на основе полученных знаний с настойчивостью и последовательностью их реализации (шкала практических действий). Когнитивная и соматозогностическая шкалы состояли соответственно из 7 и 12 вопросов с четырьмя уровнями возможных ответов; шкала практических действий включала 6 вопросов с уровнями ответов от 2 до 4 (ранги последних в соматозогностической шкале составляли от 0 до 3 баллов, в когнитивной — от 1 до 10 баллов и в шкале практических действий — от 0 до 20 баллов).

Приводим некоторые вопросы.

1. Из шкалы практических действий:

Способны ли Вы самостоятельно садиться в постели

Да (1)

Нет (2)

Способны ли Вы самостоятельно вставать с постели

Да (1)

Нет (2)



Способны ли Вы ходить на костылях

Да (1)

Нет (2)

Способны ли Вы самостоятельно умыться, приготовить себе пищу

Да (1)

Нет (2)

2. Из соматонозгностической шкалы

На протяжении дня как долго беспокоит Вас боль в зоне перелома

Несколько часов (1)

Все время (2)

Связано ли усиление боли в зоне перелома с изменениями погоды

Да (1)

Нет (2)

Не знаю (3)

Какое из определений более всего совпадает с Вашим мнением относительно перспектив данного заболевания:

а) вероятнее всего, болезнь будет прогрессировать, поэтому я буду чувствовать себя хуже, чем сейчас (1);

б) строго соблюдая все врачебные рекомендации, я надеюсь сохранить состояние здоровья таким, каким имею сейчас (2);

в) строго соблюдая все врачебные рекомендации, я надеюсь достичь лучшего, чем сейчас, состояния здоровья (3).

После анализа результатов опросника вторым этапом исследования была беседа с больным (которая фиксируется диктофонной записью) с дальнейшей конкретизацией и коррекцией первоначальных данных. Значения показателя преодоления болезни есть средняя арифметическая баллов, полученных через опросник, после уточнения в ходе беседы. Высокий потенциал преодоления болезни соответствовал уровню показателя  $\geq 2,5$  усл. ед., низкий —  $< 2,5$  усл. ед.

В настоящее время всё большее признание находит такая концепция лечебного процесса, когда результативность терапии согласовывается с мнением самого больного, для чего вводится специальная характеристика — качество жизни человека [2]. Как известно, качество жизни определяется степенью благополучия в физической, психической и духовной сфере, уровнем независимости личности от внешних обстоятельств, социальным (в том числе и семейным) комфортом и т. д. В этой связи в двух представленных выборках была проведена оценка качества жизни пациентов с использованием вопросника SF-36 [3].

Третий этап работы состоял в изучении распространения у лиц с высоким и низким потенциалом преодоления болезни алекситимии. Суть явления

состоит в снижении способности человека дифференцировать свое эмоциональное и физическое состояние, идентифицировать и описывать чувства и личные переживания (в том числе и те, что связаны с болезнью), трудности вербализации и точного сообщения о соматическом неблагополучии [7]. В силу этого отдается предпочтение внутренней работе по поиску надежного помощника и чрезмерной озабоченности внешними событиями и обстоятельствами, что позволяет рассматривать алекситимию в качестве неспецифического фактора риска более тяжелого течения различных заболеваний [1,5]. Соответствующая оценка проводилась с использованием Торонтской алекситимической шкалы (TAS) и личностной шкалы Schalling-Sifneos (SSPS).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программы Биостатистика для Windows (по книге S. Glantz), используя непараметрические критерии (критерий  $\chi^2$ , Манна-Уитни) и корреляционный анализ (коэффициент ранговой корреляции Спирмена).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средние цифры показателя преодоления болезни в 1-й группе составили 2,87 усл. ед., во 2-й — 2,19 усл. ед. с разницей между выборками в 23,7% ( $p < 0,001$ ). Максимальные значения показателя получали в группах по-разному. В первом случае главную роль играла сумма баллов сразу трех шкал или только шкалы практических действий опросника, у лиц с низким показателем преодоления болезни — количество баллов когнитивной и соматонозгностической шкалы. Минимальные цифры показателя во 2-й группе, наоборот, были следствием незначительной суммы баллов, набранных в трех шкалах, а в 1-й — в соматонозгностической и когнитивной шкале опросника.

Знания о болезни и понимание ее законов больной приобретает не сразу. У испытуемых с низким показателем преодоления болезни более продолжительный срок пребывания в стационаре, общения с лечащим врачом, соседями по палате, а также сравнительно молодой возраст ( $p < 0,01$ ) служили, вероятно, главными условиями того, что количество баллов в когнитивной шкале всегда превышало аналогичную величину у пациентов 1-й группы ( $p = 0,012$ ). Вторым объяснением здесь можно считать факт социальной и бытовой ущемленности этих пациентов, связанной с длительным ограничением двигательной способности, а значит, большей

сосредоточенности внимания на своей болезни. Напомним, что из всей 2-й группы только 7 человек передвигались по квартире в инвалидной коляске, остальные, несмотря на настоятельные рекомендации при выписке постепенно увеличивать объем движений и проводить в домашних условиях комплекс реабилитационных мероприятий, по-прежнему практиковали постельный режим, уповая на помощь родных или социальных работников. Из причин, сдерживающих двигательную активность, несмотря на успешное оперативное лечение перелома, главными назывались сохранение боли в зоне поражения, неуверенность в себе и страх получить новую травму при обучении ходьбе с костылями.

Другое дело — у пациентов с высоким потенциалом преодоления болезни: 9 человек сообщили, что начали садиться в кровати в среднем с 3-го дня, а пытаться ходить на костылях с 9–15-го дня. Иными словами, начало восстановления утраченных двигательных функций произошло еще в фазу острой боли и продолжено сразу после ее завершения. Еще более показателен пример 75-летней женщины с переломом диафиза. Отсутствие помощи со стороны (ближайшие соседи по селу жили в большом отдалении, а родные в другой области) заставило ее с первых дней в полной мере обслуживать себя, а также продолжать вести домашнее хозяйство. Всё усугублялось зимним периодом и необходимостью отапливать дом дровами и углем. К врачу пациентка обратилась по поводу хромоты лишь в конце июня, когда самостоятельно завершила первый этап приусадебных работ. При рентгенологическом исследовании выявлена хорошо сформированная костная мозоль в месте сращения бок в бок двух фрагментов левой бедренной кости (укорочение ноги составило около 10 см).

В данной группе 8 человек с первых дней занимались самомассажем, остальным массаж регулярно проводили близкие родственники. Наряду с соблюдением гигиенических правил это позволило избежать у 6 из них пролежней, а у остальных быстро их вылечить.

Корреляционный анализ значений показателя преодоления болезни и возраста не выявил значимой связи между параметрами как в целой когорте, так и в каждой из групп.

В продолжение исследования оценено качество жизни пациентов. Соответствующий опросник (SF-36) включает 8 шкал, кроме того, отдельным пунктом в него входит графа предполагаемого изменения здоровья. С их помощью возможно узнать мнение самого больного о своем физическом и психологическом здоровье. Первую часть (степень физического благополучия) конкретизируют разделы физического функционирования (PF), ролевого физического благополучия (RP), шкала соматической боли (BP) и общего соматического здоровья (GH), вторую — шкалы жизнеспособности (VT), социального функционирования (SF), ролевого эмоционального функционирования (RE) и психологического здоровья (MH). Наибольшее число уровней предполагаемых ответов имеют критерии MH (26) и PF, GH и VT (по 21), наименьшее — шкалы RP (5) и RE (4), а также графа предполагаемого изменения уровня здоровья (5). Например, высший уровень физического функционирования обозначается, как возможность выполнять (без ограничения по состоянию здоровья) все виды физической деятельности, низший фиксируется по факту значительного ограничения в связи с заболеванием всех форм физической активности (включая и самообслуживание). Наибольшая градация психологического здоровья есть постоянное ощущение счастья и спокойствия, ее противоположность — ежедневное ощущение нервозности и депрессии и т. д.

В таблице показано, что суммарный показатель качества жизни регистрировался на боль-

**Показатели преодоления болезни, качества жизни и алекситимии у больных в обеих группах**

Критерии	1-я группа, n = 11	2-я группа, n = 12	p
ППБ, усл. ед.	2,87 (2,65–3,32)	2,19 (1,79–2,38)	< 0,001
Качество жизни	69,7 (58,0–76,2)	35,8 (18,0–59,0)	< 0,001
Алекситимия, n	4	7	0,794*
Алекситимия по TAS, баллы	68,1 (64,5–76,7)	71,7 (62,8–77,3)	0,325
Алекситимия по SSPS, баллы	39,7 (28,2–61,0)	33,8 (28,0–59,6)	0,276

Примечание. Достоверность p по критерию Манна-Уитни, \* — по критерию  $\chi^2$ . ППБ — показатель преодоления болезни.

шем уровне в 1-й группе, превышая значения выборки лиц с низким показателем преодоления болезни на 48,6%. Основную роль в формировании такого различия играли разделы RP, PF, BP, RE, VT и GH. Так, среднее количество баллов в перечисленных шкалах отличалось между группами соответственно на 75, 72,5, 61,6, 53,3, 48 и 40% ( $p < 0,001$ ). Наоборот, вклад критериев психологического здоровья и социального функционирования был меньшим (21,3 и 30,7%). Это и понятно. В современных условиях резких общественно-экономических трансформаций трудно человеку быть в состоянии психологического комфорта или ожидать от него должных социальных возможностей вне зависимости от уровня спровоцированности его соматического здоровья [4].

При сопоставлении значений показателя преодоления болезни и показателя качества жизни установлена прямая значимая связь с  $r = 0,63$  ( $p = 0,003$ ). Тем самым подтверждается аргумент, что высокий потенциал преодоления болезни, предопределяя восстановление физических функций, повышает качество жизни человека.

Распространенность алекситимии в обеих группах не имела отличий: алекситимичными (балл по TAS выше 74) признаны 4 пациента в 1-й и 7 – во 2-й. Средние значения показателя как по TAS, так и по SSPS также были примерно одинаковыми. Однозначно судить о причине подобных совпадений, имея сравнительно небольшое число испытуемых, трудно. Однако следует отметить, что многие больные при работе с опросниками испытывали определенные трудности. Так, из 23 человек 18 плохо понимали некоторые вопросы, требуя разъяснений, чего нельзя сказать о пользовании опросника по оценке качества жизни и феномена преодоления болезни. Вероятно, значительную роль в этом играл фактор возраста, во всяком случае, доказано, что с годами жизни (особенно после 65 лет) уровень алекситимии увеличивается, а число соответствующих личностей становится больше [5,6].

Таким образом, высокий потенциал преодоления болезни при переломе бедренной кости, быстрое возобновление ходьбы, даже в ситуации ограниченного объема травматологической помощи, сочетается с повышением качества жизни пожилых людей, а реализация феномена

преодоления болезни не зависит от фактора алекситимии в геронтологической популяции. Приводим пример пациентки с высоким показателем преодоления болезни.

Больная А. (81 год), с медиальным (невколоченным) варусным переломом шейки правой бедренной кости от 5 января 2003 г. (рис. 1). После оказания минимального объема амбулаторной помощи (обезболивание, иммобилизация), весь последующий период пациентка находилась дома. Уход и необходимую поддержку в процессе ранней мобилизации проводили близкие родственники. Присаживаться в постели больная начала с 3-го дня, с 5-го – полностью садилась, свешивая здоровую ногу с кровати, на 9-е сутки приступила к обучению ходьбы на костылях, а на 20-й день после перелома полностью их освоила и уже умела обслуживать себя. 29 января 2003 повторная травма. После падения перелом анатомической шейки правой плечевой кости с вколоченным в головку дистальным от-



Рис. 1. Рентгенограмма 1.



Рис. 2. Рентгенограмма 2.



Рис. 3. Рентгенограмма 3.

ломком (рис. 2). Преодолев страх и боль, повторно на костыли пациентка встала уже к 14-му дню, еще через 2 недели вернулась к тому уровню физической активности, который был до 2-го перелома. С ее слов, с самого начала заболевания она ежедневно ставит себе цель выполнить, пусть не намного, но больше того, что могла делать еще вчера (речь идет о продолжительности ходьбы, самомассаже или работе по дому, главным же мотивом всех действий является желание не стать обузой для родных). В последующем больная была осмотрена лишь через 2,5 года, а до того к врачам больше не обращалась. За это время самостоятельно отказалась от костылей и на протяжении последних 10 мес ходит с тростью, ежедневно старается (в том числе и зимой) гулять на улице. Укорочение ноги и хромоту корригирует толстыми резиновыми набойками на обувь. Объективно: рост 150 см, масса 48 кг, укорочение левой ноги на 8 см, сколиоз поясничного отдела II степени. При рентгенологическом исследовании (рис. 3): краниальное смещение дистального фрагмента бедренной кости с опорой вверху большого вертела на крыло подвздошной кости (в зоне передней нижней ости) и лизисом верхнего края вертлужной впадины. Нижней опорой служит остаток малого вертела и шейки бедра (их постоянный контакт способствовал формированию двух конгруэнтных плоскостей). Прогноз существующего ложного сустава неблагоприятный, реабилитационные действия пациентки (использование при ходьбе только трости) тоже нельзя считать рациональными, поэтому показатель преодоления болезни составил всего 2,65 усл. ед. Больной категорично рекомендовано впредь использовать для ходьбы костыли без опоры на большую ногу.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бройтигам В.П., Кристиан М. Рад. Психосоматическая медицина: Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-МЕДИЦИНА; 1999. 373.
2. Коц Я.И., Либиц Р.А. Кардиология. 1993; 5: 66-72;
3. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. СПб, Олма-Пресс; 2002. 300.
4. Стародубов В.И. Состояние здоровья населения Российской Федерации: тенденции и прогнозы. Труды VI Российского национального конгресса «Человек и лекарство». - М.: ГЭОТАР-МЕДИЦИНА; 1999. 59-77.
5. Naviland M.G., Warren W.L., Riggs M.L. Psychosomatics. 2000; 41: 385-392.
6. Lane R.D., Sechrest L., Riedel R. Compr. Psychiatry. 1998; 39: 377-385.
7. Sifneos P.E. Psychother. Psychosom. 1973; 22: 255-262.

Поступила 05.07.2005

## ПРОНИЦАЕМОСТЬ ГИСТОГЕМАТИЧЕСКОГО БАРЬЕРА ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ ПРИ СТАРЕНИИ

А.В. Котельников\*, Д.Л. Теплый\*\*

\* *Институт биологии и природопользования Астраханского государственного технического университета,*

\*\* *Астраханский государственный университет*

На белых крысах в возрасте 6 недель, 6 и 27 мес исследованы тканевые, половые и возрастные особенности проницаемости гистогематического барьера. У животных всех возрастных групп наибольшей проницаемостью обладали эндокринные железы, почки и легкое, а наименьшей – сердце, гипоталамус и продолговатый мозг. С возрастом проницаемость барьеров повышается, при этом половые различия, как правило, наблюдаются только после полового созревания, и защитные свойства барьера самок выражены сильнее, за исключением гонад, у животных всех возрастных групп наибольшей проницаемостью обладал барьер яичников.

*Ключевые слова: гистогематический барьер, проницаемость, возрастные изменения, онтогенез*  
*Key words: hystohaemotologic barrier, age changes, ontogenesis, hystohaemotologic barrier penetrability*

Каждая ткань в зависимости от ультраструктуры микрососудистого русла имеет свои особенности проницаемости гистогематического барьера. При старении организма барьеры становятся более уязвимы к различным воздействиям и могут претерпевать существенные изменения [12,13,16]. По результатам проведенного исследования была дана сравнительная характеристика проницаемости барьера различных органов на разных этапах постнатального онтогенеза.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на 60 белых беспородных крысах обоего пола в возрасте 6 недель (половозрелые животные), 6 мес (молодые половозрелые животные) и 27 мес (старые животные).

Объектом исследования были выбраны ткани, имеющие разный тип гистогематического барьера [2]: нервный и нейроэндокринный центры головного мозга (гипоталамус и продолговатый мозг), железы, обладающие эндокринными функциями (щитовидная железа, надпочечники и гонады), а также некоторые внутренние органы и ткани, имеющие различный тип строения капилляров (печень, сердце, легкое, почка, кишечник). Степень проницаемости ГГБ оценивали по количеству проникшего в ткани красителя нейтральный краситель (микрограмм красителя/миллиграмм сухой массы ткани) фотокolorиметрическим методом [6]. Для наркоза использовали хлоралгидрат (25 мг/100 г массы тела, внутривенно).

Полученные результаты обработаны с использованием критерия Стьюдента.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

По характеру защитной функции барьера нами было выделено 5 групп органов. К первой группе мы отнесли сердце и продолговатый мозг, где количество проникшего в ткань красителя в разные периоды жизни колебалось от  $0,30 \pm 0,008$  до  $0,36 \pm 0,015$  мкг/мг в сердце и от  $0,25 \pm 0,007$  до  $0,39 \pm 0,007$  мкг/мг в продолговатом мозге.

Во вторую группу были включены три органа: гипоталамус, где проницаемость колебалась от  $0,47 \pm 0,012$  до  $0,63 \pm 0,032$  мкг/мг, толстая кишка с разбросом данных от  $0,47 \pm 0,017$  до  $0,60 \pm 0,041$  мкг/мг и семенники, где эти параметры составили от  $0,44 \pm 0,018$  до  $0,71 \pm 0,038$  мкг/мг.

Третью группу составили тонкая кишка с проницаемостью от  $0,56 \pm 0,035$  до  $0,81 \pm 0,063$  мкг/мг и печень, где количество красителя было в пределах  $0,55 \pm 0,057$ – $1,02 \pm 0,059$  мкг/мг.

В четвертую группу были отдельно вынесены яичники с проницаемостью от  $0,65 \pm 0,057$  до  $2,21 \pm 0,225$  мкг/мг.

Щитовидная железа, надпочечники, легкое и почки – пятая группа органов, где были максимальные значения проницаемости. В щитовидной железе  $0,95 \pm 0,078$  и  $1,94 \pm 0,239$  мкг/мг, в надпочечниках  $0,76 \pm 0,122$ – $2,17 \pm 0,165$  мкг/мг, в легком  $0,98 \pm 0,037$ – $1,66 \pm 0,063$ , в почках  $0,90 \pm 0,063$ – $1,79 \pm 0,069$  мкг/мг.

Деление органов на группы, конечно же, весьма условно, но оно позволяет определенным образом систематизировать имеющиеся органоспецифические особенности проницаемости тканевого барьера. Интересно, что в процессе онтогенеза распределение органов по выделенным группам существенно не изменялось.

Динамика возрастных изменений проницаемости гистогематического барьера имела выраженные тканевые и половые различия (рис. 1–3).

*Гипоталамус.* В гематоэнцефалическом барьере гипоталамуса половые различия проницаемости проявились только после полового созревания. При этом количество проникшего в ткань красителя у самцов было больше, чем у самок. У молодых половозрелых животных эта разница составила 28% ( $p < 0,001$ ), а у старых – 35% ( $p < 0,05$ ).

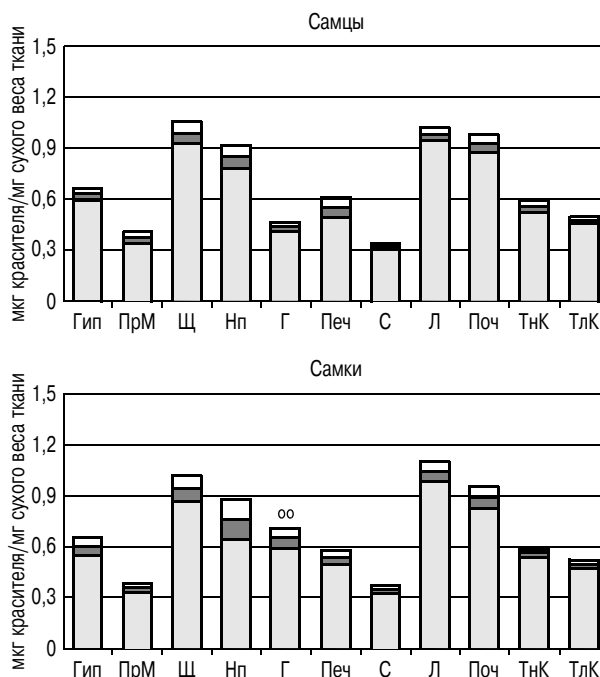


Рис. 1. Проницаемость гистогематического барьера неполовозрелых животных. Обозначения (на рис. 1–3) Гип – гипоталамус; ПрМ – продолговатый мозг; Щ – щитовидная железа; Нп – надпочечники; Г – гонады; Печ – печень; С – сердце; Л – легкие; Поч – почки; ТнК – тонкая кишка; ТлК – толстая кишка; Сравнение с неполовозрелыми животными: # –  $p < 0,05$ ; ## –  $p < 0,01$ ; ### –  $p < 0,001$  с молодыми половозрелыми животными: + –  $p < 0,05$ ; ++ –  $p < 0,01$ ; +++ –  $p < 0,001$  Сравнение по полу: o –  $p < 0,05$ ; oo –  $p < 0,01$ ; ooo –  $p < 0,001$ .

Возрастные изменения в проницаемости барьера гипоталамуса были выявлены только у молодых половозрелых самок: уменьшение проницаемости на 28% по сравнению с неполовозрелыми животными ( $p < 0,05$ ).

*Продолговатый мозг.* Половые различия проницаемости барьера продолговатого мозга выявлены у молодых половозрелых животных: проницаемость у самцов оказалась на 40% выше, чем у самок ( $p < 0,001$ ) и у старых животных, самцов, у которых она была выше и составила 15% ( $p < 0,01$ ).

Возрастные изменения проявились в уменьшении проницаемости барьера у молодых половозрелых самок на 44% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с неполовозрелыми и увеличении ее к старости на 36% ( $p < 0,001$ ) относительно молодых животных. У самцов существенных возрастных изменений проницаемости не обнаружено.

**Щитовидная железа.** В щитовидной железе у животных всех возрастных групп существенных половых различий в проницаемости барьера не отмечено.

К 6-месячному возрасту проницаемость увеличилась, особенно у самок, что составило 30% относительно неполовозрелых животных ( $p < 0,05$ ).

При старении организма существенные изменения произошли у животных обоего пола: у самцов проницаемость увеличилась на 50% ( $p < 0,01$ ) по сравнению с неполовозрелыми животными и на 30% ( $p < 0,05$ ) относительно молодых половозрелых. У самок увеличение составило соответственно в 2 раза относительно неполовозрелых ( $p < 0,01$ ) и 58% по сравнению с молодыми половозрелыми ( $p < 0,05$ ).

**Надпочечники.** Существенные половые различия в проницаемости барьера надпочечников были отмечены только у молодых половозрелых животных. Причем у самцов она была на 40% выше, чем у самок ( $p < 0,05$ ).

С возрастом наиболее выраженные изменения проницаемости произошли у самцов. У половозрелых животных по сравнению с неполовозрелыми проницаемость увеличилась на 33% ( $p < 0,05$ ).

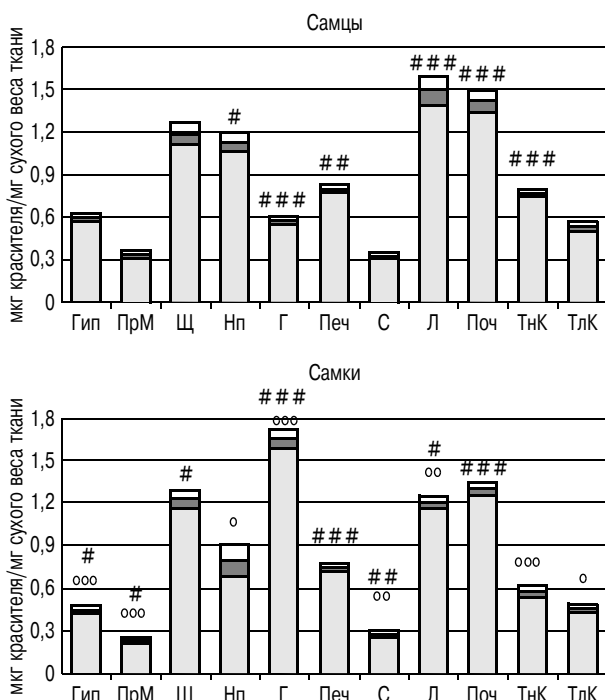


Рис. 2. Проницаемость гистогематического барьера у молодых половозрелых животных.

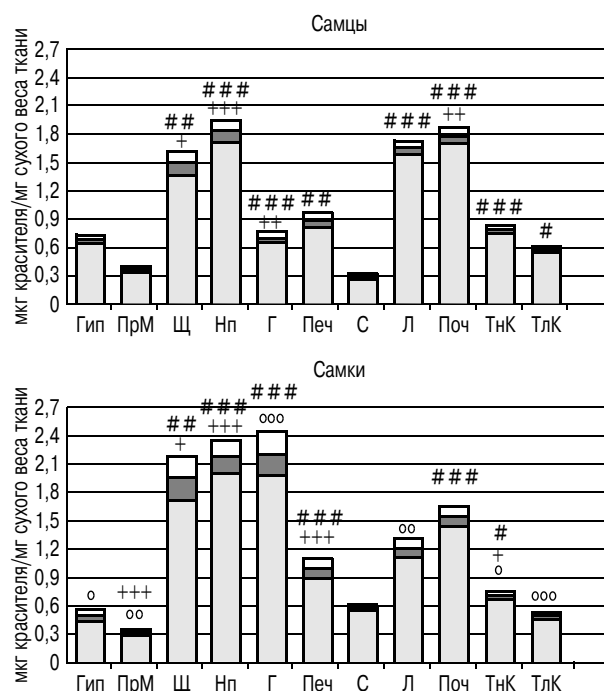


Рис. 3. Проницаемость гистогематического барьера у старых животных.

К старости проницаемость барьера надпочечников существенно увеличилась как у самцов, так и у самок: у самцов в 2,2 раза по сравнению с неполовозрелыми и на 62% по сравнению с молодыми половозрелыми животными ( $p < 0,001$  в обоих случаях), у самок в 2,9 и 2,7 раза соответственно ( $p < 0,001$ ).

**Гонады.** Половые различия в проницаемости барьера гонад наблюдались у животных всех возрастных групп. При этом наибольшей проницаемостью обладали барьеры яичников.

У неполовозрелых животных проницаемость барьера яичников была в 1,5 раза выше, чем семенников ( $p < 0,01$ ), у молодых половозрелых животных – в 2,8 раза ( $p < 0,001$ ), а у старых животных – выше в 3,1 раза ( $p < 0,001$ ). С возрастом увеличилась проницаемость барьера гонад у животных обоего пола. В семенниках молодых половозрелых самцов в 1,4 раза, а в яичниках – в 2,6 раза по сравнению с неполовозрелыми животными ( $p < 0,001$  в обоих случаях).

При старении организма произошло еще большее увеличение проницаемости барьера гонад. В семенниках – в 1,6 раза по сравнению с неполовозрелыми животными и в 1,2 раза относительно половозрелых ( $p < 0,001$  в обоих

случаях). У самок в яичниках соответственно в 3,4 ( $p < 0,001$ ) и 1,3 раза ( $p < 0,05$ ).

*Печень.* У животных каждой исследованной возрастной группы существенных половых различий проницаемости гистогематического барьера печени не отмечено.

К возрасту 6 мес по сравнению с неполовозрелыми животными проницаемость барьера увеличилась у самцов на 47% ( $p < 0,01$ ), а у самок — на 39% ( $p < 0,001$ ).

У старых самцов проницаемость барьера печени увеличилась на 60% по сравнению с неполовозрелыми животными ( $p < 0,01$ ), а относительно молодых половозрелых существенно не изменилась. У старых самок увеличение проницаемости произошло по сравнению как с неполовозрелыми, так и с половозрелыми, что составило соответственно 89 и 36% ( $p < 0,001$  в обоих случаях).

*Сердце.* Половые различия проницаемости барьера сердца были обнаружены только у молодых половозрелых животных, у самцов на 13% выше по сравнению с самками ( $p < 0,05$ ).

Возрастные изменения проницаемости барьера проявились также только у половозрелых животных и только у самок, причем по сравнению с неполовозрелыми животными произошло уменьшение проницаемости на 20% ( $p < 0,01$ ). При старении организма существенных возрастных изменений проницаемости барьера нами не обнаружено.

*Легкое.* У неполовозрелых животных в проницаемости барьера легкого половых различий не выявлено, а у молодых половозрелых и старых животных у самцов она была значительно выше, чем у самок, соответственно 24 и 37% ( $p < 0,01$  в обоих случаях).

С возрастом произошло увеличение проницаемости барьера легкого, особенно у самцов. Так, у молодых половозрелых самцов по сравнению с неполовозрелыми — на 54% ( $p < 0,001$ ), а у самок — на 15% ( $p < 0,05$ ).

У старых животных проницаемость увеличилась на 70% ( $p < 0,001$ ) только у самцов и лишь по отношению к неполовозрелым животным.

*Почки.* В проницаемости барьера почек половых различий не выявлено.

Возрастные изменения проницаемости проявились у животных обоего пола. К 6-месячно-

му возрасту проницаемость увеличилась у самцов на 54%, а у самок на 44% относительно неполовозрелых животных ( $p < 0,001$  в обоих случаях).

К старости проницаемость барьера почек увеличилась у самцов на 92% относительно неполовозрелых ( $p < 0,001$ ) и на 25% по сравнению с молодыми половозрелыми животными ( $p < 0,01$ ). У старых самок увеличение проницаемости произошло только по отношению к неполовозрелым животным и составило 70% ( $p < 0,001$ ).

*Тонкая кишка.* Половые различия в проницаемости барьера тонкой кишки были хорошо выражены у молодых половозрелых животных и в меньшей степени у старых. У молодых самцов количество проникшего в ткань красителя было выше на 25%, чем у самок ( $p < 0,05$ ), а у старых самцов — на 16% ( $p > 0,05$ ).

Характер возрастных изменений также имел половые особенности. К 6 месяцам проницаемость барьера увеличилась только у самцов, что по сравнению с неполовозрелыми животными составило 39% ( $p < 0,001$ ).

При старении у самцов дальнейшее увеличение проницаемости барьера тонкой кишки было выражено только относительно неполовозрелых животных и составило 45% ( $p < 0,001$ ). У самок — на 20% по отношению как к неполовозрелым, так и к молодым половозрелым животным ( $p < 0,05$  в обоих случаях).

*Толстая кишка.* У неполовозрелых животных половых различий в проницаемости барьера не выявлено. У молодых половозрелых самцов проницаемость была на 17% выше по сравнению с самками ( $p < 0,05$ ), а у старых — на 22% ( $p < 0,001$ ).

Возрастные изменения в проницаемости барьера толстой кишки были выражены незначительно. Увеличение проницаемости было обнаружено только у старых самцов и лишь по сравнению с неполовозрелыми животными, что составило 25% ( $p < 0,05$ ).

У животных всех возрастных групп наибольшей проницаемостью обладали эндокринные железы, почки и легкое, а наименьшей — сердце, гипоталамус и продолговатый мозг. Это связано с особенностями структурной организации тканевых барьеров: для эндотелия эндокринных



желез характерно наличие большого количества фенестр, барьеры сердечной мышцы и головного мозга отличаются высокой плотностью эндотелиальных контактов [1,5,7,8,11,15], а в тесниках дополнительный барьер образуют клетки Сертоли [9,10,14].

С возрастом происходит повышение проницаемости ГГБ, что может быть связано с увеличением размеров щелей между эндотелиальными клетками, увеличением числа пор и фенестр, увеличением количества микровезикул в эндотелиальных клетках [8,12,13,16]. Повышение к старости свободно-радикального окисления также может способствовать уменьшению прочности мембранных компонентов барьера и повышению их проницаемости [4,17].

Особенности свободно-радикального окисления у животных разного пола могут служить причиной и половых различий проницаемости барьера. Как известно, эстрогены, в отличие от андрогенов, обладают антиоксидантными свойствами [3]. Половые различия в проницаемости барьера, как правило, наблюдались только после полового созревания, при этом она у половозрелых самок была ниже, чем у самцов, за исключением гонад, где наблюдалась совершенно противоположная картина.

Таким образом, полученные результаты указывают на выраженные тканевые и половые

особенности изменений проницаемости гистогематического барьера в процессе старения организма.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бредбери М. Концепция ГЭБ. М.: Медицина; 1983.
2. Газенко Г.М. Гистогематический барьер и нейрогуморальная регуляция. - М.: Наука; 1981.
3. Граценко П.Г. Физиология человека. 1985; 11(2): 307-310
4. Канунго М. Биохимия старения. М.: Мир; 1982.
5. Кассиль Г.Н. Внутренняя среда организма. М.: Наука; 1983.
6. Котельников А.В. Пробл. репродукции. 2004; 10(3): 60-63.
7. Росин Я.А. Регуляция функций. М.: Наука; 1984.
8. Шахламов В.А. Капилляры. М.: Медицина; 1971.
9. Chung N.P., Mruk D., Mo M.Y., Lee W.M., Cheng C.Y. Biol. Reprod. 2001; 65(5): 1340-1351.
10. Dendeberov E.S. Bull. Exp. Biol. Med. 2001; 131(2): 195-198.
11. Esposito P., Jacobson S., Connolly R., Gheorghe D., Theoharides T.C. Brain Res. Brain Res. Protoc. 2001; 8(2): 143-149.
12. Farkas E., De-Jong G.I., Apro E., Keuker J.I., Luiten P.G. Neurobiol. Aging. 2001; 22(2): 299-309.
13. Lee E.Y., Lee S.Y., Lee T.S., Chi J.G., Choi W., Suh Y.H. Exp. Aging. Res. 2000; 26(1): 3-14.
14. Nistal M., Riestra M.L., Paniagua R. Arch. Pathol. Lab. Med. 2002; 126: (1): 64-69.
15. Prat A., Biernacki K., Wosik K., Antel J.P. Glia. 2001; 36(2): 145-155.
16. Ueno M., Masaki H., Tomimoto K., Hidekazu H. J. Cereb. Blood Flow. Metab. 2002; 22(1): 97-104.
17. Zheng W. J. Toxicol. Clin. Toxicol. 2001; 39(7): 711-719.

Поступила 01.12.2004

## ЧРЕСКОЖНАЯ СКЛЕРОЗИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ЭТАНОЛОМ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

А.Н. Барсуков, М.Ю. Самодурова

*Смоленская государственная медицинская академия,  
Балтийский военный госпиталь*

Чрескожная склерозирующая терапия этанолом доброкачественных узловых образований щитовидной железы у пожилых является щадящей альтернативой хирургическому методу лечения. Прогностически благоприятными признаками высокой эффективности склерозирующей терапии являются: короткий (менее 4–5 лет) анамнез, выявляемый при УЗИ гипоэхогенный характер солидных образований, небольшая (менее 1,5–2 мм) толщина капсулы, отсутствие кальцинатов. При значительном объеме образований (более 30 мл) радикальная этаноловая деструкция трудоемка из-за большого числа сеансов склеротерапии. Поэтому у пациентов старше 60 лет с очаговыми образованиями объемом более 30–40 мл целесообразна паллиативная склерозирующая терапия: редукция крупных узлов на 20–40% устраняет симптомы компрессии органов шеи, позволяет избежать оперативного вмешательства. При рецидиве роста узлов возможны повторные курсы склеротерапии этанолом.

*Ключевые слова: щитовидная железа, доброкачественные образования, склеротерапия, пожилые*  
*Key words: thyroid gland, benign tumor, sclerotherapy, aged*

Предложенная Т. Livraghi и соавт. в 1990 г. [10] чрескожная склерозирующая терапия этанолом как метод лечения токсической аденомы щитовидной железы достаточно быстро получила признание и в настоящее время широко используется как альтернатива хирургическому вмешательству при доброкачественных узловых образованиях этого органа. Положительными сторонами метода являются: сохранение здоровой тиреоидной ткани, хорошая переносимость больными процедуры при ее корректной технике, высокая эффективность и малая вероятность осложнений [1–11]. Указанные особен-

ности очень привлекательны при использовании метода у пациентов пожилого и старческого возраста с низким потенциалом здоровья и высоким операционным риском. Наличие нескольких сопутствующих заболеваний, нередко более значительно, чем тиреоидная патология, ухудшающих самочувствие данных пациентов, является основой для использования менее травматичных нехирургических методов лечения.

Рекомендации различных авторов, сообщающих о своем опыте лечения доброкачественных образований щитовидной железы, значительно отличаются по показаниям к склеротерапии, по-

лученному эффекту, технике процедуры. Мы акцентируем внимание на особенностях лечения указанным способом пожилых лиц, так как они не отражены ни в одной из известных нам работ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С февраля 1995 г. склеротерапия использована нами у 792 больных с заболеваниями щитовидной железы. Среди них – 133 пациента (16,8%) пожилого и старческого возраста (11 мужчин и 122 женщины). В данной работе проанализированы результаты лечения доброкачественных образований щитовидной железы у 118 лиц со сроком наблюдения не менее 12 мес (максимальный – 10 лет). Преобладали лица с первичными солитарными образованиями ( $n = 46$ ): коллоидными узлами ( $n = 37$ ) и аденомой ( $n = 9$ ); многоузловым зобом ( $n = 34$ ). С рецидивным узловым зобом – 24 пациента и 14 – с диффузно-узловым (табл. 1).

С учетом внутренней структуры образований щитовидной железы, подвергавшихся склеротерапии, и полученных результатов отчетливо выделялись три группы: 1-я – 20 пациентов с простой кистой; 2-я – 35 больных с кистозной дегенерацией узлов; 3-я – 45 пациентов с солидными узловыми образованиями щитовидной железы.

Все пациенты подвергались исследованию стандартного набора: осмотр, УЗИ, определение тиреоидного гормона, антитела к микросомальной фракции тиреоцитов, тонкоигольная аспирационная биопсия, сцинтиграфия щитовидной железы при подозрении на автономно функционирующий узел или аденому, рентгенологическое исследование с контрастированием пищевода при симптомах механического сдавления органов шеи, ЭКГ и профиль АД.

Непременным условием для проведения сеанса склеротерапии являлись: благоприятный цитологический анализ, наличие четких ровных контуров образования, АД не выше 160/100 мм рт. ст., эути-

реоидное состояние и удовлетворительное самочувствие пациента.

Склерозирующая терапия проводилась без анестезии в положении пациента лежа на спине с валиком под шею или лопаточную область с запрокинутой кзади головой. Узловое образование после обработки кожной поверхности шеи спиртом фиксировалось пальцами левой руки. Стандартной одноразовой иглой размером  $0,7 \times 40$  мм (22G) производилась пункция узла. Если получали коллоид, то удаляли его полностью, вводили в кистозную полость 96% этанол в объеме 1–3 мл, который извлекали через 1–2 мин. Если инстиллировали этанол в солидное образование, то в одну зону очага вводили не более 1 мл. Иглу извлекали и повторяли инстилляцию в соседний участок узловой паренхимы. За один сеанс даже в крупные узлы (объем  $>20$  мл) опасно вводить более 3–4 мл этанола – возможно развитие выраженной воспалительной реакции, особенно если узел расположен не интрапиреоидно, а под фасцией, покрывающей железу. Общий объем этанола, введенного в узловое образование за один сеанс, не должен превышать 20–30% объема узла. В противном случае этанол будет просачиваться через капсулу образования, повреждая интактную тиреоидную ткань.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основной причиной обращения пациентов старше 60 лет был первичный узловый коллоидный эутиреоидный зоб III–IV степени с явлениями компрессии органов шеи.

Отличительными особенностями клинических проявлений первичного узлового зоба у пациентов пожилого возраста были: большой размер образований щитовидной железы (от 12,7 мл до 162,8 мл; средний объем – 41,2 мл), очень длительный анамнез болезни (от 3–4 до 47 лет). У мужчин объем узлов (от 25,5 мл до 162,8 мл; средний – 68,7 мл) был заметно большим в сравнении с женской группой (от 12,7 мл до 85 мл; средний – 34,7 мл).

Объем узлов при рецидивном зобе был значительно меньше и составлял в среднем 14,3 мл (от 2,5 мл до 46 мл). Ультрасонографическая характеристика узловых образований также существенно различалась. Большая часть солидных узлов при рецидивном зобе были гипо-, реже изоэхогенны. В то же время солидные узлы при первичном заболевании, как правило, были гиперэхогенны. Это, на наш взгляд, в основном и определяло различия в эффективности скле-

Таблица 1  
Структура заболеваний щитовидной железы у пожилых пациентов

Диагноз	Количество случаев, %
1. Первич. узл. коллоидный эутир. зоб	37 (31,4)
2. Аденома	9 (7,6)
3. Многоузловой зоб	34 (28,8)
4. Рецидивный узловый зоб	24 (20,3)
5. Диффузно-узловый зоб	14 (11,9)
Итого	118 (100)

ротерапии при первичном и рецидивном узловом зобе у пожилых.

Редукция рецидивных образований после склеротерапии значительно заметней — с 14,3 мл до 5,2 (36,4% от первоначального объема). При первичном зобе — 57,5%. Столь существенная разница связана с тем, что гиперэхогенные узлы редуцируются в значительно меньшей степени в сравнении с гипоэхогенными образованиями (табл. 2).

Существенным фактором является также более настойчивое желание пациентов с рецидивным зобом избежать оперативного вмешательства, используя альтернативные методы терапии, в том числе склерозирующей.

Задачей склеротерапии при токсическом автономном узле являлось полное подавление его функциональной активности, что контролировалось повторной сканограммой железы. «Горячий» узел становился «холодным». Объем автономных узлов колебался от 6,1 до 14,2 мл. Для подавления активности требовалось от 5,5 до 11,8 мл этанола, который инстиллировали с интервалом в 1–2 недели. В среднем — 0,85 мл/мл.

Таблица 2

**Эффективность склеротерапии в зависимости от ультрасонографической характеристики солидных образований щитовидной железы**

Эхогенность	Объем образования, мл	Степень редукции, %
Гипоэхогенные (n = 22)	8,6	31,5
Изоэхогенные (n = 12)	11,4	39,6
Гиперэхогенные (n = 11)	41,1	62,8

Таблица 3

**Количество сеансов склерозирующей терапии, объём этанола в зависимости от первоначального размера образования щитовидной железы**

Первоначальный V образования	Среднее количество сеансов	Суммарный средний V введенного этанола, мл	V этанола/V образования, %
До 10 мл (n = 8)	2,9	2,8	69,3
> 10 мл < 20 мл (n = 18)	5,2	7,9	62,7
> 20 мл < 40 мл (n = 15)	9,2	16,6	41,2
> 40 мл < 70 мл (n = 13)	10,6	19,7	27,2
> 70 мл (n = 5)	12,3	24,5	24,1

При меньшем количестве спирта активность узла не подавлялась полностью.

Склерозирующая терапия не изменяет тиреоидный статус пациентов, если объектом воздействия является «холодный» узел. Поэтому при первичном узловом коллоидном зобе после курса этой терапии ни в одном из наблюдаемых нами клинических случаев не пришлось назначать или изменять гормональную терапию.

При рецидиве узлового коллоидного зоба нередко узловая ткань активно продуцирует тиреоидные гормоны («горячие» и «теплые» узлы). Поэтому после курса склеротерапии развивается гипотиреоз, требующий заместительной гормональной коррекции. Среди 21 пациента с рецидивным зобом гипотиреоз после курса склеротерапии был выявлен у 8 пациентов (38,1%), 4 из них получали заместительную гормональную терапию уже до склерозирующего лечения. После курса склерозирующей терапии доза L-тироксина была увеличена на 25–125 мкг. Иногда рецидивный узел служит единственным источником тиреоидных гормонов, что требует особенно тщательной коррекции заместительной гормонотерапии, так как склеротерапия приводит к гибели всех или большей части тиреоцитов. Подобное мы наблюдали у 2 женщин 64 и 76 лет, перенесших по два оперативных вмешательства на щитовидной железе.

С ростом узловых образований увеличивается объем использованного этанола и количество сеансов склеротерапии, необходимых для достижения стойкой редукции узлов (табл. 3).

При этом прослеживается тенденция к уменьшению количества этанола, вводимого на единицу объема узловой ткани. В то же время известно, что для стойкого эффекта необходима инстиляция не менее 0,5 мл этанола/мл тиреоидной паренхимы [8,11].

Анализ приведенных в таблице данных показывает, что при солидных узлах объемом более 40 мл весьма мало шансов провести тотальную инфильтрацию ткани новообразований этанолом. Для этого требуется большое количество процедур (более 10), что утомительно для пациентов. И даже инстиллировав 20–40 мл этанола, нельзя быть уверенным в полной гибели эпителиальных элементов узла. Гистологическое исследование двух узлов объемом 52 и 76 мл, удаленных после курсов склерозирующей терапии с инстилляцией 19,5 и 24 мл этанола со-

ответственно, показало, что среди обширных полей фиброзной ткани встречаются островки сохранивших жизнеспособность тиреоцитов. Указанные двое пациентов были оперированы в связи с малым эффектом склерозирующей терапии: редукция образований по данным УЗИ составила 11,2 и 14,7%. Симптомы компрессии органов шеи у них не были устранены полностью. Однако в большинстве случаев даже при меньшем относительном объеме этанола, введенного в узлы, последние редуцировались на 17,3–73,1%. Это приводило к полному исчезновению дискомфорта, признаков компрессии окружающих тканей.

В этой связи мы предлагаем ввести понятия «радикальной» и «паллиативной» склерозирующей терапии. Склерозирующая терапия считается радикальной в том случае, если все эпителиальные элементы патологического очага погибли и замещены фиброзной тканью. Для увеличения эффективности имеет значение не только количество инстиллированного этанола, но и методика введения. Более эффективно введение в несколько близко расположенных участков образования по 0,3–1 мл этанола, чем в одну точку 2–3 мл. Дело в том, что наличие стромы и различия в плотности узловых тканей создают предпосылки для неравномерной инфильтрации паренхимы патологического образования. Если часть эпителиальных клеток узла сохранили жизнеспособность, существует вероятность рецидива за счет пролиферации сохранившихся клеток, такое лечение будет паллиативным. Для сдерживания продолжающейся пролиферации сохранившихся тиреоцитов рекомендуется длительный прием тиреоидных гормонов или повторные курсы склерозирующей терапии.

Для уменьшения количества сеансов терапии и суммарного объема используемого этанола мы предлагаем вводить последний не еженедельно, как рекомендуют большинство авторов, а раз в 3–4 недели. Проведенные нами эксперименты на животных и исследования удаленных после курса склеротерапии образований щитовидной железы показали, что в эти сроки погибшая эпителиальная ткань замещается фиброзной, введение этанола в которую затруднительно из-за ее высокой плотности. Таким образом, этанол инфильтрирует лишь сохранившуюся эпителиальную ткань образования, т. е. расхо-

дуются наиболее эффективно. Если проводить склеротерапию по описанной выше методике, то расход этанола для достижения одинаковой степени редукции узлов сокращается на 25–30% в сравнении с еженедельными сеансами. При узловых образованиях объемом более 30 мл возможна инстилляция этанола в несколько удаленных друг от друга зон узла. И если в одну зону нежелательно введение более 2 мл этанола, то суммарный безопасный объем инъекций в несколько участков может достигать 3–4 мл.

Клинический пример: паллиативная склеротерапия загрудинно расположенного узлового коллоидного зоба больших размеров.

Больной К., 80 лет, обратился с жалобами на выраженную одышку, чувство стеснения в области шеи, впервые появившиеся около 3 лет назад.

При осмотре: гиперстенического телосложения, избыточного питания пациент передвигается, опираясь на костыль. Обращает внимание некоторая синюшность и одутловатость лица. Отчетливо выделяются набухшие вены шеи. При пальпации в момент глотания в левой надключичной области определяется верхний полюс узла плотноэластической консистенции диаметром до 6 см.

УЗИ: объем правой доли – 8,6 мл, без очаговых образований. Объем левой доли – 162,7 мл. В нижней трети левой доли железы визуализируется узловое образование с гипоэхогенным ободком неоднородной структуры 57,1×52,8×76,6 мм. Имеет обильное кровоснабжение.

При дважды произведенной тонкоигольной аспирационной биопсии цитологическое заключение: умеренно пролиферирующий коллоидный зоб.

Данные компьютерной томографии объясняют причину одышки у пациента: просвет трахеи уменьшен на 70–80% (рис. 1) за счет сдавления растущим тиреоидным узлом, смещающим трахею вправо.

Пациент был госпитализирован в отделение торакальной хирургии для дообследования и возможного оперативного лечения. Но в связи с наличием



Рис. 1. Компьютерная томограмма больного К. до начала склеротерапии.



Рис. 2. Компьютерная томограмма больного К. после курса склеротерапии.

множества сопутствующих заболеваний (ИБС, мерцательная аритмия, эмфизема легких) и чрезвычайно высоким риском оперативного вмешательства решено провести курс склерозирующей терапии.

С интервалом в 2–3 недели длинной иглой производились инстилляциии этанола по 2–3,5 мл за сеанс. После 3 инъекций пациент отметил заметное улучшение дыхания. После 9-й пациент самостоятельно поднялся на 9-й этаж. От продолжения терапии отказался. Всего за 5 мес инстиллировано 21,5 мл этилового спирта. Объем левой доли уменьшился до 123,8 мл (рис. 2).

Данный пример красноречиво показывает основное преимущество склеротерапии у пожилых: щадящий характер лечения. Практически к использованию данного метода у лиц пожилого возраста нет соматических противопоказаний. Его прекрасно переносят даже пациенты, общее состояние которых оценивается как тяжелое.

Таким образом, склерозирующая терапия этанолом доброкачественных образований щитовидной железы у пожилых является эффективным щадящим методом лечения. Особенностью его является многократность сеансов терапии, относительно слабая редукция при гиперэхогенных узловых образованиях, так как паренхима их уже содержит значительное коли-

чество фиброзной ткани. В связи с поздним обращением пожилых пациентов и большим размером узловых образований склеротерапия у лиц этой группы редко бывает радикальной. Однако уменьшение объема узлов на 25–40% достаточно для исчезновения симптомов компрессии органов шеи.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Александров Ю.К., Могутов М.С., Крюкова Н.А., Сихарулидзе Э.Н. Совр. аспекты хирург. эндокрин. Мат. IX (XI) Российского симп. по хирург. эндокрин. Челябинск, 2000. 22-26.
2. Бубнов А.Н., Кузьмичев А.С., Гринева Е.Н., Трунин Е.М. Заболевания щитовидной железы. Часть I. Узловой зоб. СПб.; 2002. 96 с.
3. Ветшев П.С., Шулушко А.М., Чилингарида К.Е. и др. Совр. аспекты хирург. эндокрин. Мат. X (XII) Российского симп. по хирург. эндокрин. Смоленск; 2002. 101-103.
4. Ким И.В., Кузнецов Н.С., Ванушко В.Э. Совр. аспекты хирург. эндокрин. Мат. XII (XIV) Российского симп. по хирург. эндокрин. Ярославль; 2004. 137-140.
5. Младенцев П.И., Резниченко С.Г., Шамров В.А. Совр. аспекты хирург. эндокрин. Мат. X (XII) Российского симп. по хирург. эндокрин. Смоленск; 2002. 250-252.
6. Плешков В.Г., Барсуков А.Н., Коноплев О.А. и др. Совр. аспекты хирург. эндокрин. Мат. IX (XI) Российского симп. по хирург. эндокрин. Челябинск; 2000. 345-348.
7. Селиверстов О.В., Яровой Н.Н. Совр. аспекты хирург. эндокрин. Мат. XII (XIV) Российского симп. по хирург. эндокрин. Ярославль; 2004. 238-240.
8. Толыго В.А. Отдаленные результаты чрескожной склерозирующей терапии 96% этиловым спиртом (этанолом) узлового зоба: Дис. ... канд. мед. наук. Смоленск; 2001. 121.
9. Шулушко Е.М., Семиков В.И., Куликов И.О. Российск. мед. журн. 2002; 5: 23-24.
10. Livraghi T., Paracchi A., Ferrari C. et al. Radiology. 1990; 175: 827-829.
11. Martino E., Bogassi F. Thyroid International. 2000; 5: 3-9.

Поступила 25.04.2005

## ЗАТРАТЫ НА СТАЦИОНАРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ ТРОМБОЛИЗИСА У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА РАЗНОГО ВОЗРАСТА

В.В. Баев

*Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова,  
г. Абакан, республика Хакасия*

Анализируются эффективность, стоимость лечения больных острым инфарктом миокарда при применении различных методов терапии: тромболитическими препаратами, акитилизе, стрептокиназа и без тромболитического лечения в условиях специализированного кардиологического стационара. Проведен ретроспективный анализ 128 историй болезни пациентов с острым инфарктом миокарда, лечившихся в абаканской городской больнице в 2003–2004 гг. Анализ стоимости лечения выявил больший эффект от тромболитического лечения у пожилых больных (сокращение среднего пребывания на койке до 17,5 дней и 20,2 у более молодых, 22,1 без тромболитического лечения). Без тромболитического лечения для пожилых больных с острым инфарктом миокарда характерны высокая летальность, более длительное пребывание в стационаре и более высокие затраты.

*Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, тромболитическое лечение, пожилые*

*Key words: acute myocardial infarction, thrombolysis, aged*

Высокая медико-социальная значимость болезни системы кровообращения для современного общества определяется их распространенностью: именно этот класс болезней занимает ведущие места в структуре общей и преждевременной смертности и инвалидности. Продолжается увеличение доли болезней системы кровообращения в общей структуре заболеваемости с временной утратой трудоспособности [1].

Лечение большинства сердечно-сосудистых заболеваний требует больших финансовых затрат. Причины этого: бурный рост количества и качественное обновление препаратов, используемых в кардиологии; стоимость новых препаратов, как правило, во много раз выше ранее используемых;

появление новых медицинских технологий в кардиологии, как правило, дорогостоящих.

Среди болезней системы кровообращения наиболее значима ишемическая болезнь сердца, главным образом инфаркт миокарда [2], который возникает, как правило, после окклюзии эпикардальных коронарных артерий тромбом. Объем некроза, наряду с другими факторами, зависит от длительности прекращения кровотока по сосуду. Поэтому патогенетически обоснованными являются лечебные мероприятия, направленные на быстрое и полное восстановление кровотока и дающие наибольший эффект в отношении улучшения ближайших и отдаленных исходов заболевания.

Тромболитическая терапия (далее – тромболитис), проведенная в первые 6 ч от развития ангинозного приступа, предотвращает 30 смертей на 1000 больных [3], поэтому при отсутствии противопоказаний у больных с клиническими и электрокардиографическими признаками окклюзии коронарной артерии показана экстренная тромболитическая терапия.

В настоящее время широко обсуждается вопрос о выборе тромболитического агента. Наиболее часто в мире применяют стрептокиназу и тканевый активатор плазминогена – актилизе (международное непатентованное название – альтеплаза).

Актилизе по сравнению со стрептокиназой имеет ряд преимуществ: 1. Быстрая и ранняя реканализация (70–72% за 60 мин при лечении альтеплазой и за 2–3 ч – стрептокиназой). Это приводит к достоверно меньшему ремоделированию левого желудочка и меньшему развитию ХСН в постинфарктном периоде.

2. По данным исследования GUSTO-1, альтеплаза эффективнее стрептокиназы во влиянии на смертность на 15%, следовательно, это сохранение 10 жизней на 1000 леченых.

3. Возможность повторного введения из-за отсутствия антигенных свойств.

4. Альтеплаза не менее безопасна, чем стрептокиназа, по риску развития побочных эффектов.

5. Альтеплаза вызывает меньшую активацию прокоагулянтных факторов, что приводит к меньшей частоте ретромбоза.

6. Альтеплаза не влияет на параметры гемодинамики в отличие от стрептокиназы (не снижает АД).

Необходимость как можно более раннего начала лечебных мероприятий, наличие большого числа противопоказаний из-за высокого риска серьезных осложнений, а также высокая стоимость препаратов ограничивает широкое использование тромболитиса. Клинико-экономические исследования, проведенные в США, Франции, Ирландии, показали приемлемую рентабельность применения альтеплазы (актилизе), однако эти данные невозможно экстраполировать в условия российского здравоохранения.

Рациональное использование лекарственных средств в условиях ограниченного бюджета и

большого выбора альтернативных препаратов определяет необходимость различных подходов: клинических исследований, экономического анализа, управленческих методик. Комбинированный подход с целью рационализации фармакотерапии актуален и при выборе лекарственных средств в кардиологической практике. Несмотря на то, что за последние годы инфаркт миокарда значительно «помолодел», большую группу этих больных по-прежнему составляют пожилые.

До сих пор в отечественном здравоохранении не определена реальная стоимость лечения кардиологических больных, не проводился межрегиональный клинико-экономический анализ терапии острого инфаркта миокарда в зависимости от возраста пациентов, не изучалась стоимость тромболитической терапии больных разного возраста.

Все вышесказанное определило актуальность настоящего исследования.

Целью работы явилось изучение стандартной терапии, проводимой пациентам разного возраста в кардиологическом отделении абаканской городской больницы республики Хакасия. Проведен ретроспективный анализ 128 историй болезни пациентов с острым инфарктом миокарда, лечившихся в кардиологическом отделении абаканской городской больницы в 2004 г. Все больные разделены на 3 группы в зависимости от проводимой терапии: получавшие тканевый активатор плазминогена (актилизе), получавшие стрептокиназу (стрептокиназа) и те, кому тромболитис не проводили (типичная практика), а также в зависимости от возраста и исхода (табл. 1).

Как следует из приведенных данных, летальность при остром инфаркте миокарда у пожилых составляет 21 и 14% у пациентов моложе 65 лет. Среднее пребывание на койке у выживших пожилых пациентов больше на 2,1 дня, у умерших – в 2,3 раза, что требует больших средств. Все умершие были в группе «типичная практика», умерших в группах «актилизе» и «стрептокиназа» нет. Анализ основных показателей в зависимости от проведенного лечения приводится в табл. 2.

Более высокая стоимость одного случая у пожилых обусловлена полиморбидностью (на пер-



Таблица 1

Стоимость лечения больных острым инфарктом миокарда в зависимости от возраста и исхода, руб.

Показатели	Выжившие, n = 106		Умершие, n = 22	
	до 65 лет	старше 65 лет	до 65 лет	старше 65 лет
Число больных	60	46	10	12
Средний койко-день	20,0	22,1	3,1	7,2
Стоимость 1 койко-дня	442,45	381,9	1136,2	756
Стоимость 1 случая	8849	8441	3522,2	5443,2

Таблица 2

Стоимость лечения больных острым инфарктом миокарда в зависимости от вида терапии, руб.

Показатель	Активизация		Стрептокиназа		Типичная практика	
	до 65 лет	65 лет	до 65 лет	65 лет	до 65 лет	старше 65 лет
Число больных	18	2	16	4	36	52
Средний койко-день	20,2	17,5	23,5	23,0	21,8	22,1
Стоимость случая	40400	41120	8118	8146	7648	7886

вый план выходит обострение ХОБЛ), и как следствие, применением «непрофильных» препаратов (антибиотики, бронхолитики и др.). В то же время эффект тромболитической терапии у пожилых не хуже, качество жизни и прогноз улучшаются. Срок пребывания на койке пожилых больных, получавших тромболитис, на 2,7 дня меньше в группе активизации и на 0,5 дня в группе стрептокиназы, у пожилых больных группы типичная практика результаты противоположные.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, для пожилых больных с острым инфарктом миокарда характерны высокая летальность, более длительное пребывание в стационаре, и, как следствие, более высокие за-

траты, поэтому применение современных агрессивных методов лечения, прежде всего тромболитиса, будет более эффективным у данной категории пациентов в стоимости, исходе лечения, качестве жизни и прогнозе.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Здоровье населения России и деятельность учреждений здравоохранения в 2002 г. (статистические материалы). М.: МЗ РФ; 2003.
2. Оганов Р.Г. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в России и некоторые влияющие на неё факторы. Кардиология 1994; 4: 79-83.
3. ASSENT-2 Lancet 1999; 354: 716-22.
4. Отчет Муниципального учреждения здравоохранения г. Абакана за 2001-2005 гг.

Поступила 26.02.2006

## ОСОБЕННОСТИ ИММУНИТЕТА И ИММУНОКОРРЕКЦИЯ У «ПОЖИЛЫХ» РАБОТНИКОВ ХИМИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ (НА ПРИМЕРЕ ПРОИЗВОДСТВА ПЕНОПОЛИУРЕТАНОВ)

А.В. Литовская, Т.В. Шмакова, Е.Е. Шипова,  
К.Л. Букина, С.А. Аширова

ФГУН Нижегородский НИИ гигиены и профессиональной патологии,  
г. Нижний Новгород

Исследование основных систем врожденного и адаптивного иммунитета у лиц в возрасте 45 лет и старше, работающих в производстве пенополиуретанов (контакт с изоцианатами и аминами на уровне ПДК) позволило выявить отклонения в их состоянии по сравнению с интактными лицами того же возраста, которые проявлялись снижением уровня Т-клеток (в том числе, Т-хелперов и Т-цитотоксических), В-клеток при усилении процессов активации лимфоцитов, высокой продукцией иммуноглобулинов всех классов и некоторых цитокинов (интерферон- $\gamma$ ), низкой активностью фагоцитоза. Иммунокоррекция ликопидом в курсовой дозе 10 мг способствовала значительной положительной динамике иммунологических показателей. Показано иммуномодулирующее влияние ликопида не только на состояние врожденного иммунитета, но и параметры клеточного и гуморального звена адаптивного иммунитета.

*Ключевые слова:* «пожилые работники», пенополиуретаны, иммунитет, иммунокоррекция, ликопид, эффективность  
*Key words:* aged, polyurethane, immunity, immune correction, lykopid, efficacy

Нарушения иммунной системы считаются одной из основных причин старения организма [4,7,15], а процесс старения – отражением генетически запрограммированного спада иммунных функций [18]. С ослаблением эффективности функционирования иммунной системы и ассоциируется увеличение с возрастом частоты раковых, аутоиммунных заболеваний, повышение восприимчивости организма к вирусным, грибковым и другим инфекциям, а также хронизация ряда болезней [1,12].

Основные изменения иммунной системы при старении происходят весьма рано (с 30 лет) и заключаются в снижении клеточного и гуморального иммунного ответа на чужеродные антигены, в увеличении частоты и выраженности аутоиммунных реакций, уменьшении способности к иммунологической толерантности и склонности к развитию лимфопролиферативных заболеваний [13,17]. В большей степени меняется тимусзависимое звено иммунной системы, включающее как сам тимус, так и попу-

ляцию зрелых Т-клеток. Эти возрастные изменения имеют определенную последовательность и характеризуются первоначально инволюцией тимуса, снижением иммунных функций, зависящих от Т-клеток (активность цитотоксических Т-клеток, пролиферативный ответ на митогены и др.), угнетением В-клеточного ответа на митогены. Инволюция тимуса ведет к количественным и качественным изменениям Т-лимфоцитов ( $CD3^+$ ), снижению соотношения регуляторных субпопуляций ( $CD4^+/CD8^+$ ) за счет уменьшения Т-хелперов ( $CD4^+$ ). С нарушением функции тимуса связывают повышение частоты аутоиммунных процессов [14]. Возрастные изменения выработки Т-клетками цитокинов заключаются прежде всего в ослаблении секреции ИЛ-2, являющегося главным ростовым фактором, что служит причиной ингибции пролиферативной реакции активированных Т-клеток и их дифференцировки в цитотоксические Т-лимфоциты. Что касается продукции ключевых цитокинов хелперами типа 1 и 2 (Th1 и Th2), то большинство материалов свидетельствует об усилении их секреции обоими типами клеток с преобладанием продуктов Th2-клеток, в частности, ИЛ-4 [12]. При старении, по одним данным, происходит отчетливое повышение содержания IgA, IgM [16], по другим – снижение уровня IgM и повышение уровня IgG и IgA в крови [6]. По мнению Г.М. Бутенко [2], у здоровых мужчин в возрасте от 20 до 90 лет наблюдается снижение числа Т-лимфоцитов и Т-хелперов и уменьшение бласттрансформации лимфоцитов с фитогемагглютинами в возрасте старше 40 лет ( $p < 0,01$ ). У женщин существенным было снижение лишь бласттрансформации лимфоцитов.

Изменения в пожилом возрасте касаются и основных эффекторов врожденного иммунитета, но в меньшей степени. В большинстве случаев число миелоидных клеток (нейтрофилов, моноцитов, макрофагов) не снижается, тогда как их функциональная активность страдает: ослабляются эффективность фагоцитоза (за счет понижения генерации активных форм кислорода), цитотоксическая и антигенпрезентирующая функции. Имеются сведения об уменьшении уровня лизоцима, С3-комплемента,  $\beta$ -лизины у пожилых лиц [1,12].

Воздействие химических агентов в условиях производства способствует развитию иммунных

нарушений различной направленности и выраженности, что нашло отражение в многочисленных работах. Исследования же по изучению иммунитета у работников химической промышленности в возрасте 45 лет и старше (45+, «пожилые» работники, по терминологии ВОЗ), численность которых постоянно растет и составляет в настоящее время от 30 до 60% среди занятого населения, практически отсутствуют. В литературе имеются лишь данные, касающиеся динамики иммунных показателей в зависимости от стажа работы в контакте с вредным фактором. Так, у работников коксохимического производства изменения иммунного статуса определяются в группах со стажем 6–15, 16–25 и более 25 лет [10], при контакте с раздражающими газами и изоцианатами в течение 15 лет и более развивается угнетение фагоцитоза, продукции иммуноглобулинов, а наиболее выраженные сдвиги при воздействии акриловых соединений наблюдаются при стаже 25 лет и более [5].

Цель настоящего исследования – изучить состояние основных систем иммунитета у «пожилых» работников химической промышленности и эффективность иммунокорректирующей терапии.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено иммунологическое обследование 36 работающих в современном производстве пенополиуретанов, подвергающихся воздействию изоцианатов (толуилنديзоцианата) и аминов в предельно допустимых концентрациях, средний возраст которых составил  $48,12 \pm 0,78$  лет. Среди них было 23 женщины и 13 мужчин со стажем работы в производстве от года до 15 лет ( $4,47 \pm 1,32$ ). Группами сравнения служили лица, не испытывающие влияния вредных факторов при трудовой деятельности (1-я – того же возраста –  $48,25 \pm 0,64$  года: 36 человек – 28 женщин и 8 мужчин; 2-я – более молодого возраста –  $22,38 \pm 1,04$  года: 21 человек – 15 женщин и 6 мужчин). Распространенность клинических признаков иммунной недостаточности оценивали по данным унифицированных диагностических карт [8]. Иммунофенотипирование мононуклеаров крови выполняли иммуноцитохимическим (стрептавидин-биотиновым) методом [11] с моноклональными антителами ( $CD3$ ,  $CD4$ ,  $CD8$ ,  $CD16$ ,  $CD19$ ,  $CD25$ , HLA-DR) и системой визуализации Dako (Дания). Уровень цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, интерферон- $\gamma$ ) в сыворотке определяли твердофазным иммуноферментным методом на фотометре

Multiskan Ascent («Termo Labsystems», Финляндия) с тест-системами ООО Протеиновый контур (Санкт-Петербург). Определяли концентрацию иммуноглобулинов: IgM, IgG, IgA – методом радиальной иммунодиффузии по Манчини с диагностическими моноспецифическими сыворотками НПО Микроген (Нижний Новгород), IgE – иммуноферментным методом с тест-системами ООО Хема-Медика (Москва). Исследовали функцию фагоцитоза нейтрофилов крови в тесте с латексом с подсчетом фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса. В слюне определяли концентрацию лизоцима нефелометрическим методом и IgM, IgG, IgA – по Манчини с расчетом коэффициента сбалансированности факторов мукозного иммунитета (Ксб) [3]. Иммунокоррекция липоидом (по 1 мг в день в течение 10 дней) проведена 23 работникам (15 женщин и 8 мужчин, средний возраст  $47,95 \pm 0,98$  года) с клиническими признаками инфекционного синдрома и отклонениями параметров иммунитета, повторно оценивали иммунный статус через месяц после окончания курса терапии. Математическую обработку результатов осуществляли параметрическим методом на персональном компьютере с помощью программы Microsoft Excel с использованием *t*-критерия Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка состояния иммунитета у «пожилых» работников химического производства (фоновое обследование) позволила установить ряд существенных изменений у них по сравнению с лицами того же возраста (1-я группа сравнения), не работающими в контакте с химическим фактором (таблица). Так, при анализе иммунофенотипических характеристик мононуклеарных клеток на фоне относительного лимфоцитоза выявлено снижение числа лимфоцитов, несущих дифференцировочные антигены CD3, CD4, CD8, CD19, а также усиление экспрессии активационных маркеров, в частности увеличение содержания CD25<sup>+</sup>-клеток при склонности к повышению HLA-DR<sup>+</sup>-лимфоцитов ( $t = 1,63$ ,  $p > 0,05$ ). Однонаправленные сдвиги количества Т-хелперов и Т-цитотоксических (CD4<sup>+</sup>- и CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов) не привели к существенному изменению иммунорегуляторного индекса: несколько более выраженное уменьшение CD8<sup>+</sup>-клеток проявилось лишь в тенденции к его нарастанию ( $t = 1,86$ ,  $p > 0,05$ ). Усиление экспрессии антигена CD25 ( $\alpha$ -цепь рецептора для ИЛ-2) не сопровождалось изменением сы-

вороточного уровня ИЛ-2; определялось повышенное содержание в сыворотке интерферона- $\gamma$ . Уровни иммуноглобулинов всех классов оказались высокими, а поглотительная активность нейтрофилов (по данным фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса) – сниженной на фоне низкого их числа. В слюне обнаружено уменьшение активности лизоцима при неизменном уровне иммуноглобулинов, которое способствовало некоторому нарастанию Ксб ( $t = 1,79$ ,  $p > 0,05$ ); это является свидетельством понижения защитных функций секрета ротовой полости. Таким образом, у обследованных «пожилых» работников производства имели место нарушения системного иммунитета – уменьшение относительного содержания зрелых Т-клеток и их основных иммунорегуляторных субпопуляций, В-клеток при повышении интенсивности активационных процессов лимфоцитов, высокой продукции иммуноглобулинов (IgM, IgG, IgA, IgE), ИФН- $\gamma$ , а также угнетение поглотительной функции нейтрофилов; отклонения иммунитета слюны не были значительными и проявлялись в снижении лизоцимной активности. Выявленные изменения можно связать с действием химического фактора в условиях производства.

Проведенное сопоставление иммунного статуса «пожилых» работников (45+) и более молодых лиц (группа сравнения 2-я), не работающих в химическом производстве (см. таблицу), продемонстрировало наличие аналогичных отклонений большинства показателей системного иммунитета. Исключение составляли уровень CD25<sup>+</sup>-клеток и активность фагоцитоза: в группе (45+) определялось снижение числа лимфоцитов, несущих  $\alpha$ -цепь рецептора для ИЛ-2, и повышение фагоцитарной активности нейтрофилов. Указанные сдвиги можно считать следствием возрастных изменений иммунных функций, поскольку они не отмечались у «пожилых работников» при сравнении с группой того же возраста. Обнаруженная закономерность была подтверждена при сопоставлении показателей иммунитета в группах сравнения (между лицами разного возраста, не имеющими контакта с химическим фактором): в группе (45+) также отмечалось уменьшение числа лимфоцитов с активационными молекулами и увеличение активности фагоцитоза. Эти данные согласуются со сведениями, изложенными в литературе: при старении единодушно признается ослабление

активации Т-лимфоцитов и связанных с нею процессов (в частности, ослабление экспрессии маркеров активации); большинство авторов указывают на увеличение численности и активности фагоцитоза нейтрофилов [12].

В этой связи интерес представляла выраженность иммунных сдвигов у работников производства в зависимости от возраста и стажа работы на предприятии. Анализ показал (рис.1), что у лиц 50-60 лет наблюдалось снижение кон-

центрации IgG и IgA по сравнению с более молодыми рабочими. При распределении по стажу выявлено снижение уровня IgG у проработавших в производстве 5–15 лет по сравнению с работавшими менее 5 лет (рис. 2).

Материалы о распространенности клинических признаков иммунной недостаточности, полученные нами при иммуноэпидемиологическом обследовании работников, были использованы для анализа показателей иммунитета в зависи-

Состояние системного и мукозного иммунитета у «пожилых» работников до и после иммунокоррекции ( $M \pm m$ )

Показатели	Фоновое обследование (до ИК) n = 36	Повторное обследование (после ИК) n = 23	Группа сравнения 1-я n = 36	Группа сравнения 2-я n = 21
Лимфоциты, %	51,88 ± 2,65 <sup>*q</sup>	44,83 ± 2,57 <sup>***</sup>	37,63 ± 1,75 <sup>aq</sup>	30,84 ± 0,80
CD3 <sup>+</sup> -лимфоциты, %	54,92 ± 1,14 <sup>q</sup>	59,04 ± 1,75 <sup>***</sup>	63,87 ± 1,25	64,24 ± 1,74
CD4 <sup>+</sup> -лимфоциты, %	34,61 ± 0,90 <sup>q</sup>	37,35 ± 1,91	37,66 ± 0,79	39,76 ± 1,39
CD8 <sup>+</sup> -лимфоциты, %	20,31 ± 1,14 <sup>q</sup>	21,70 ± 1,75	24,97 ± 0,97	24,47 ± 0,70
CD16 <sup>+</sup> -лимфоциты, %	13,97 ± 0,86	15,39 ± 2,08	12,72 ± 0,92	12,41 ± 0,70
CD19 <sup>+</sup> -лимфоциты, %	7,83 ± 0,61 <sup>q</sup>	5,35 ± 0,38 <sup>***</sup>	12,11 ± 0,48 <sup>**</sup>	9,76 ± 0,56
CD25 <sup>+</sup> -лимфоциты, %	9,36 ± 0,57 <sup>q</sup>	7,96 ± 0,60	7,17 ± 0,48 <sup>aq</sup>	11,53 ± 0,91
HLA-DR <sup>+</sup> -лимфоциты, %	14,72 ± 0,90	15,04 ± 0,93	12,89 ± 0,68 <sup>aq</sup>	15,47 ± 0,77
ИРИ (CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> )	1,87 ± 0,11	1,99 ± 0,26	1,60 ± 0,10	1,66 ± 0,10
ИЛ-2, пг/мл	277,87 ± 51,40	321,49 ± 66,12	301,89 ± 40,30	—
ИЛ-4, пг/мл	118,16 ± 82,94	268,06 ± 246,49	92,68 ± 18,38	—
ИФН-γ, пг/мл	62,59 ± 5,92 <sup>*</sup>	22,91 ± 6,25 <sup>**</sup>	38,25 ± 6,00	—
IgM сыв., г/л	2,62 ± 0,21 <sup>q</sup>	3,64 ± 0,90 <sup>***</sup>	1,14 ± 0,06 <sup>aq</sup>	1,84 ± 0,09
IgG сыв., г/л	17,53 ± 0,56 <sup>q</sup>	12,94 ± 0,62 <sup>**</sup>	11,67 ± 0,31 <sup>aq</sup>	14,94 ± 0,26
IgA сыв., г/л	4,35 ± 0,22 <sup>q</sup>	2,68 ± 0,23 <sup>***</sup>	1,78 ± 0,08	1,91 ± 0,09
IgE сыв., МЕ/мл	188,52 ± 57,96 <sup>*</sup>	115,85 ± 63,22	54,22 ± 10,20	71,53 ± 10,39
Нейтрофилы, %	39,88 ± 2,45 <sup>q</sup>	47,35 ± 2,35 <sup>***</sup>	55,00 ± 1,55 <sup>aq</sup>	59,93 ± 1,06
ФЧ, %	66,94 ± 2,61 <sup>*</sup>	78,43 ± 2,30 <sup>**</sup>	76,64 ± 1,75 <sup>aq</sup>	67,22 ± 1,13
ФИ	0,92 ± 0,04 <sup>q</sup>	1,11 ± 0,05 <sup>**</sup>	1,07 ± 0,03 <sup>aq</sup>	0,74 ± 0,03
IgM слюны, г/л	0,018 ± 0,012	0,027 ± 0,011	0,025 ± 0,019	0,0 ± 0,0
IgG слюны, г/л	0,067 ± 0,014 <sup>q</sup>	0,058 ± 0,007 <sup>***</sup>	0,085 ± 0,007	0,032 ± 0,008
IgA слюны, г/л	0,134 ± 0,025	0,102 ± 0,013	0,222 ± 0,094	0,108 ± 0,015
Лизоцим слюны, %	38,63 ± 1,78 <sup>q</sup>	44,61 ± 3,01	46,31 ± 1,83	50,50 ± 1,48
K <sub>сб</sub>	1,73 ± 0,43 <sup>q</sup>	1,27 ± 0,20	0,94 ± 0,10	0,34 ± 0,08

Примечания: звездочки и треугольники — статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ): одна звездочка (\*) — фонового обследования с группой сравнения 1, две звездочки (\*\*) — до и после иммунокоррекции, три звездочки (\*\*\*) — повторного обследования с группой сравнения 1, один треугольник (q) — фонового обследования с группой сравнения 2, два треугольника (aq) — группы сравнения 1 с группой сравнения 2. M — средняя величина, m — средняя ошибка средней величины. ИРИ — иммунорегуляторный индекс. ИК — иммунокоррекция. ФИ — фагоцитарный индекс. ФЧ — фагоцитарное число. K<sub>сб</sub> — коэффициент сбалансированности факторов иммунитета.

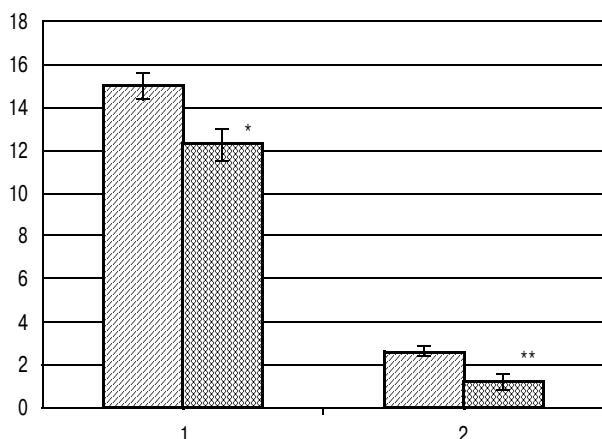


Рис. 1. Содержание иммуноглобулинов сыворотки крови у работников производства пенополиуретанов в зависимости от возраста. По оси абсцисс:

1 – IgG, 2 – IgA; по оси ординат: содержание иммуноглобулинов, г/л. Косая штриховка – работники в возрасте 41–49 лет, штриховка сеткой – работники в возрасте 50–60 лет. Звездочки – статистически значимые различия с работниками в возрасте 41–49 лет: \* –  $p < 0,01$ ; \*\* –  $p < 0,001$ .

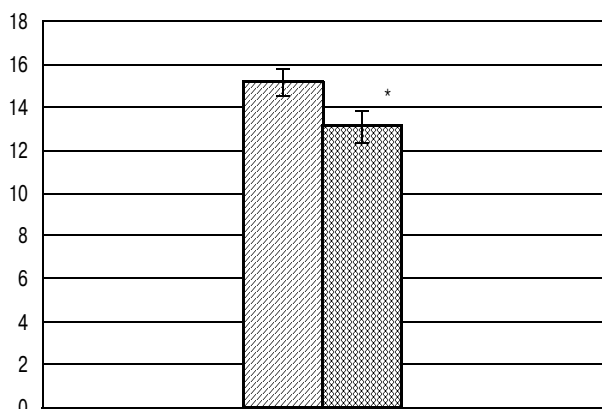


Рис. 2. Содержание IgG сыворотки крови у работников в зависимости от стажа работы.

По оси абсцисс: IgG; по оси ординат: содержание IgG, г/л. Штриховка ромбиками – стаж 0–4 года, штриховка зигзагом – стаж 5 лет и более. \* – различия с группой со стажем 0–4 года статистически значимы,  $p < 0,05$ .

мости от ее синдромной характеристики. Оказалось (рис. 3), что у лиц с инфекционным синдромом определялось снижение уровня IgA крови в отличие от лиц без признаков иммунной недостаточности; напротив, содержание IgA в слюне было существенно выше. Это подтверждает имеющиеся данные о значимости IgA при развитии воспаления прежде всего слизистых оболочек. При инфекционном синдроме установлено и повышение поглотительной функции нейтрофилов (величина ФИ:  $1,00 \pm 0,04$ ; у лиц без иммунной недостаточности –  $0,81 \pm 0,08$ ,

$p < 0,05$ ), что служит аргументом в пользу достаточных функциональных резервов фагоцитов.

Наличие у обследованных клинических признаков инфекционного синдрома (рецидивирующий герпес, хронические воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта, ЛОР-органов и бронхолегочного аппарата изолированно или в сочетании) и обнаруженные изменения показателей иммунитета (прежде всего угнетение фагоцитоза) послужили основанием для проведения 23 работникам курса терапии иммуномодулятором ликопид. Повторная оценка параметров иммунитета показала (см. таблицу), что через месяц после окончания курса лечения наблюдались статистически значимые сдвиги: увеличение относительного числа  $CD3^+$ -лимфоцитов при дальнейшем уменьшении  $CD19^+$ -клеток, снижение изначально высокого уровня интерферона- $\gamma$ , IgG, IgA, а также повышение сниженных значений поглотительной способности нейтрофилов. Существенные изменения обнаружены и по частоте отклонений: после иммунокоррекции низкое содержание  $CD19^+$ -лимфоцитов встречалось чаще – в 87% случаев и в 52,8% на фоновом обследовании ( $p < 0,01$ ), а высокий уровень IgG – реже (в 30,4 и 86,1%,  $p < 0,001$ ). При этом определялась тенденция к нарастанию  $CD4^+$ - и  $CD8^+$ -лимфоцитов, к понижению –  $CD25^+$ -клеток, уровня IgE. Что касается  $CD8^+$ -клеток, то после иммунокоррекции обнаружено достовер-

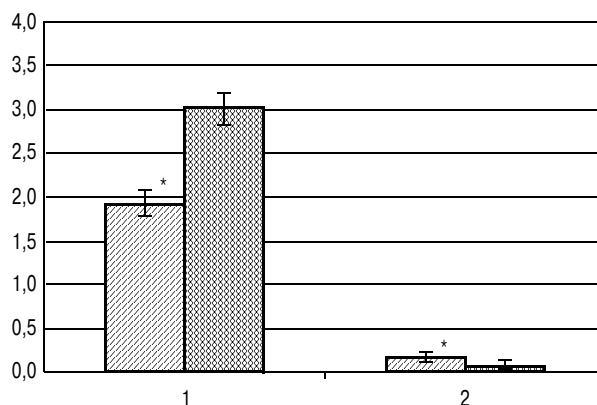


Рис. 3. Содержание IgA сыворотки крови и слюны у работников в зависимости от наличия клинических признаков инфекционного синдрома.

По оси абсцисс: 1 – IgA сыворотки, 2 – IgA слюны, по оси ординат: содержание иммуноглобулинов, г/л. Точечная штриховка – инфекционный синдром, поперечная – отсутствие признаков иммунной недостаточности. \* – различия с работниками без признаков иммунной недостаточности статистически значимы,  $p < 0,05$ .

ное снижение частоты низкого их числа — с 36,1 до 13%,  $p < 0,05$ . Значимых сдвигов параметров слюны не произошло (некоторое повышение лизоцима,  $t = 1,71$ ,  $p > 0,05$ ). Полученные результаты свидетельствуют о позитивной динамике большинства измененных иммунных показателей после курса лечения иммуностропным препаратом, за исключением продолжающегося падения содержания  $CD19^+$ -клеток, и об иммуномодулирующем действии ликопида на состояние как врожденного иммунитета, так и клеточного, гуморального звена адаптивного иммунитета.

Вместе с тем, полного восстановления иммунных нарушений, даже при наличии статистически значимых положительных сдвигов показателей, после терапии ликопидом в курсовой дозе 10 мг не произошло. При сопоставлении данных повторного обследования с 1-й группой сравнения оказалось (см. таблицу), что относительное число зрелых Т-лимфоцитов ( $CD3^+$ ) оставалось сниженным на фоне лимфоцитоза, а уровень IgM и IgA — повышенным. В то же время применение ликопида привело к ликвидации ряда иммунных отклонений: не отмечалось снижения относительного содержания иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов ( $CD4^+$  и  $CD8^+$ ), увеличения клеток с маркерами «ранней активации» ( $CD25^+$ ), уровня IgG, IgE, интерферона- $\gamma$ , низких показателей фагоцитоза нейтрофилов. На основании этих результатов можно полагать целесообразным некоторое увеличение курсовой дозы ликопида для повышения иммунологической эффективности указанной терапии.

Выполненные исследования позволяют заключить, что у работников производства пенополиуретанов в возрасте 45–60 лет развиваются определенные нарушения системного иммунитета: с одной стороны, супрессивной направленности преимущественно клеточного звена (снижение  $CD3^+$ -,  $CD4^+$ -,  $CD8^+$ -,  $CD19^+$ -лимфоцитов) и фагоцитоза нейтрофилов, с другой — усиление активации лимфоцитов (увеличение  $CD25^+$ -клеток), синтеза интерферона- $\gamma$  и иммуноглобулинов (IgM, IgG, IgA, IgE). Указанные изменения могут быть связаны с профессиональным воздействием химического фактора, поскольку группой сравнения служили лица того же возраста, не имевшие подобного контакта в условиях производства. Вместе с тем, установ-

лены и сдвиги, обусловленные возрастом обследованных: у рабочих 50–60 лет определялось снижение концентраций IgG и IgA по сравнению с более молодыми работниками. При максимальном стаже трудовой деятельности в контакте с пенополиуретаном уровень IgG был более низким, что подтверждает указанную закономерность, так как опосредованно стаж связан с возрастом. Наличие инфекционного синдрома сопровождалось снижением уровня IgA сыворотки крови и повышением уровня IgA в слюне, а также активацией фагоцитоза. Имеются основания полагать, что пенополиуретаны обладают цитотоксическим свойством, а точкой приложения являются, вероятно, не зрелые Т- и В-лимфоциты, а их предшественники. Так, молекула  $CD19$  экспрессируется на всех В-клетках, начиная с ранних стадий лимфопоэза, но отсутствует на плазматических клетках — конечной стадии их дифференцировки. Об отсутствии дефицита плазматических клеток свидетельствует гипериммуноглобулинемия. Возможно, токсическое влияние направлено на клетки-предшественники Т-ряда в костном мозге и незрелые кортикальные тимоциты. Действуя на ранних стадиях лимфопоэза, эти вещества не затрагивают процессов активации, пролиферации и додифференцировки лимфоцитов (т.е. биосинтез цитокинов и мембранных молекул). Так, выявлено усиление экспрессии маркера «ранней активации» —  $CD25$ , который является частью рецептора для ИЛ-2 и появляется на поверхности Т-клеток уже через сутки после стимуляции. Повышенной экспрессии данного рецептора способствует и интерферон- $\gamma$ . Конечная дифференцировка Т-лимфоцитов на две субпопуляции (Т-хелперы и Т-цитотоксические) также не нарушена, так как в равной степени наблюдалось снижение содержания обеих. Повышение синтеза интерферона- $\gamma$ , являющегося одним из основных факторов, регулирующих соотношение клеточной и гуморальной составляющих иммунного ответа, носит, вероятно, компенсаторный характер и направлено на нормализацию имеющегося дисбаланса этих составляющих.

Результаты 10-дневного курса терапии иммуномодулятором ликопидом у работников с наличием инфекционного синдрома и нарушениями системного иммунитета показали значительную эффективность иммунокоррекции: наблюдалась ликвидация большинства иммунных отклонений

и нивелирование ряда других сдвигов в показателях иммунного статуса. Ликопид, действуя первоначально на клетки моноцитарно-макрофагального ряда, стимулирует их функциональную активность, продукцию цитокинов, что ведет к усилению реакций гуморального и клеточного иммунитета [9]. Важно отметить иммуномодулирующий характер влияния иммуностропного средства, что позволяет исключить возможное побочное действие. Выявленная эффективность ликопида у «пожилых» работников химической промышленности при использовании весьма небольшой курсовой дозы может быть повышена увеличением дозы препарата.

Расценивая влияние продуктов производства пенополиуретанов даже в пределах существующих ПДК как экологически неблагоприятное, приводящее к развитию иммунных отклонений, следует подчеркнуть, что дальнейшее применение иммуномодулятора ликопида у работающих в химическом производстве является целесообразным для коррекции нарушений иммунитета и предупреждения иммунопатологии.

### ВЫВОДЫ

1. Воздействие химического фактора (компоненты производства пенополиуретанов) у работников в возрасте старше 45 лет приводит к иммунным нарушениям различной направленности: супрессии клеточного звена иммунитета и фагоцитоза нейтрофилов наряду с усилением активационных процессов лимфоцитов, продукции иммуноглобулинов (IgM, IgG, IgA, IgE) и цитокинов (интерферон- $\gamma$ ).

2. Установлены иммунные сдвиги, связанные со старением: у рабочих в возрасте 50–60 лет выявлено снижение уровня IgG и IgA крови по сравнению с работниками 45–49 лет; при максимальном стаже уровень IgG крови был более низким. Обнаружено возрастное ослабление

экспрессии маркера активации (CD25) и нарастание активности фагоцитоза.

3. Применение ликопида в курсовой дозе 10 мг у «пожилых» работников с наличием инфекционного синдрома и нарушением иммунитета (угнетение фагоцитоза) привело к ликвидации большинства иммунных отклонений и нивелированию ряда других сдвигов иммунограммы, что свидетельствует о значительной эффективности иммунокоррекции.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Борисова А.М., Мирошниченко И.В., Косова И.П. и др. *International Journal on Immunorehabilitation*. 1999; 11: 63-69.
2. Бутенко Г.М. *Иммунология*. 1993; 4: 4-6.
3. Дорофейчук В.Г., Маянская И.В., Карасева Г.Н., Шеляхина Н.Е. Механизмы формирования и новые методы лечения хрон. забол. органов пищеварения у детей. Горький, 1987: 9-10.
4. *Иммунология старения*. Под ред. Т. Макинодана, Э. Юниса. М., 1980.
5. Литовская А.В., Егорова И.В. *Ред. ж. Иммунология*. М., 1996. Деп. в Гос. мед. библ. 19.03.96. № Д-25060.
6. Мажаров М.К. *Тер. арх.* 1979; 6: 101-105.
7. Першин С.Б. *Ж. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 1980; 3: 8-11.
8. Петров Р.В., Орадковская И.В. *Методология, организация и итоги массовых иммунологических обследований: Тез. докл. Всес. конф. М.; Ангарск; 1987: 215-234.*
9. Пинегин Б.В., Андропова Т.М. *Иммунология*. 1998; 4: 60-63.
10. Серков И.Л., Серкова Н.А., Черноусов А.Д., Кулаков А.В. *Иммунология*. 1999; 4: 59-62.
11. Тотолян А.А., Балдуева И.А., Бубнова Л.Н. и др. *Мед. иммунология*. 1999; 5: 21-43.
12. Ярилин А.А. *Иммунология*. 2003; 2: 117-128.
13. Ennist D.L. *Rev. Biol. Res. Aging*. 1990; 4: 105-120.
14. Hirokawa K., Utsuyama M., Kasai M. et. al. *Acta pathol. Jap.* 1992; 42: 537-548.
15. Hodes Richard J. J. *Exp. Med.* 1995; 182: 1-3.
16. Sagan Z., Dwilewicz-Trojaczek J., Kendziorek A. *Pol. Tyg. lek.* 1980; 35: 1409-1411.
17. Schwab R., Walters C.A., Weksler M.E. *Seminars in Oncol.* 1989; 16: 20-27.
18. Walford R.L. *Fed. Proc.* 1974; 33: 2020-2027.

Поступила 15.11.2005



## ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

УДК 616.36-008.52

ВОЗРАСТНОЙ АСПЕКТ ЛАБОРАТОРНОЙ  
ДИАГНОСТИКИ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА СА.А. Потапова, П.Г. Богуш, Е.Б. Редченко,  
\*Э.Ю. Сариди, \*Е.Ю. Варламова*Лаборатория по диагностике ВИЧ-инфекции КВБД № 1 ДЗ Москвы,  
\*Гематологический научный центр РАМН, Москва*

*Ключевые слова: антитела к вирусу гепатита С, распространение, пожилые пациенты, ложноположительные реакции*  
*Key words: hepatitis C virus antibodies, prevalence, elderly patients, false-positive reactions*

В последние годы вирус гепатита С (ВГС) рассматривается как причина второй по величине и значимости эпидемии вирусной этиологии после ВИЧ-инфекции и как наиболее частая причина острых вирусных гепатитов у пожилых людей [10]. Распространенность данного заболевания отражает частота, с которой антитела к ВГС (анти-ВГС) встречаются среди населения региона. В частности, среди населения Москвы, обратившегося в лечебно-профилактические учреждения в 2002 г., антитела к ВГС встречались в 5,86% образцов [2]. Определение антител в сыворотке крови проводится с помощью высокочувствительного и специфичного метода иммуноферментного анализа, который является основой лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции. Однако среди исследуемых образцов неизбежно встречаются такие, для которых в пределах этого метода невозможно определиться с окончательным — положительным или отрицательным — ответом о присутствии анти-ВГС в сыворотке крови. При некоторых патологических состояниях (аутоиммунные болезни, ревматоидный артрит, гиперглобулинемия и парапротеинемия) увеличивается частота, с которой встречаются «проблемные» сыворотки [3,4]. Известно, что при обследовании лиц пожилого возраста, как правило, имеющих различные за-

болевания, часто возникают проблемы лабораторной диагностики [7]. Учитывая распространенность и тяжесть последствий (в том числе и социальных) вирусного гепатита С, адекватную лабораторную диагностику данной инфекции у людей пожилого возраста можно отнести к первоочередным задачам, от решения которых зависит улучшение их медицинского обслуживания. В представленной работе проанализировано распространение антител к ВГС среди пожилых людей в Москве и представлен опыт исследования «проблемных» сывороток, полученных от лиц пожилого возраста.

Клинико-иммунологическая лаборатория по диагностике ВИЧ-инфекции кожно-венерологического клинического диспансера № 1 КЗ Москвы обслуживает 285 разнообразных лечебно-профилактических учреждений. Для выявления инфицирования крови ВГС, согласно приказам КЗ Москвы и МЗ РФ [8,9] использованы тест-системы, основанные на методе твердофазного иммуноферментного анализа. Для первичного определения антител к ВГС были использованы скрининговые тест-системы ИФА-anti-HCV (НПО Диагностические системы, Н.-Новгород) и Гепаскрин С (БТК Биосервис). Дополнительными скрининговыми системами были Monolisa anti-HCV PLUS. Version 2

(BIO-RAD, Франция) и Мюрекс anti-HCV (Abbott, США). Обязательное подтверждение положительных результатов проводили с помощью тест-систем с раздельной сорбцией core и NS антигенов РекомбиБест анти-ВГС-подтверждающий тест (ЗАО Вектор-Бест, Новосибирская обл., пос. Кольцово) и ВГС-ДСМ-подтверждающий тест (НПО Медико-биологический союз, г. Новосибирск). Для исследования некоторых сывороток крови использовали также 2 тест-системы типа линейного иммуноблота (тест-полоски): INNO-LIA HCV Ab III update (Innogenetics, Бельгия) и Decisan (BIO-RAD, Франция).

Раскапывание сыворотки и внесение реагентов проводилось вручную с помощью пипеток фирмы Biolit. Промывка планшетов проводилась с помощью промывателя фирмы Sanofi (Франция). Определяли оптическую плотность (ОП) образцов в ходе иммуноферментного анализа с помощью ридера PR 2100 (Sanofi, Франция). Рассчитывался коэффициент позитивности (КП) как отношение оптической плотности образца (ОП обр.) к ОП критической (ОП кр.).

Количественное определение уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови проводили методом радиальной иммунодиффузии в геле агарозы с использованием моноспецифических сывороток против иммуноглобулинов человека (ИмБио, Россия).

Определение фракций белка в сыворотке крови проводили методом электрофореза в геле агарозы на системе Beckman-Paragon (США) с использованием наборов Gel Protein100 (Cormay, Польша), согласно инструкциям фирм-изготовителей. Концентрацию белка в различных фракциях определяли методом денситометрии на аппарате Appraise Densitometer System (Beckman, США).

Циркулирующие иммунные комплексы выявляли осаждением в растворе полиэтиленгликоля по методу В. Гашковой [12].

Статистическая обработка материала выполнена с помощью компьютерных программ MS Excel и др. [1]. Средние значения показателей приведены с величиной среднеквадратичного отклонения ( $X \pm \sigma$ ).

Массовый скрининг крови на наличие анти-ВГС, согласно приказам Департамента здравоохранения и Центра госсанэпиднадзора Москвы [8,9] проводится как в контингентах с высоким риском заражения парентеральными вирусными гепатитами, так и среди остального населения, обратившегося в ЛПУ Москвы. В табл. 1 представлены результаты скрининга за 1 неделю в мае (2004 г.) – срок, в который практически все прикрепленные к лаборатории ЛПУ доставляют материал на исследование. Согласно данным, представленным в табл.1, сыворотка крови пациентов старше 60 лет составляет примерно 18,5% всех образцов, направляемых на исследование в скрининговую лабораторию. Обнаружено, что в данной возрастной группе антитела к ВГС распространены в 2,58 раза меньше, чем в группе лиц моложе 60 лет (соответственно 2,72 и 7,03%,  $p < 0,001$ ).

Кроме того, при анализе результатов, полученных на 2-х этапах исследования – в первичном скрининге и при подтверждении первично-положительных результатов в подтверждающей тест-системе Рекомби-Бест анти-ВГС-подтверждающий тест был ниже в группе лиц старше 60 лет, чем в более молодой группе (соответственно 74,29 и 95,79%,  $p < 0,005$ ). Иными словами, в старшей возрастной группе не подтвердилось большее количество результатов, положительных в первичном скрининге.

Таблица 1

Распространение антител к ВГС среди людей старше и моложе 60 лет

Этапы исследования	Пациенты		
	все	моложе 60 лет	старше 60 лет
Первичный скрининг, n, %	5167 (100)	4211 (81,49)	956 (18,51)
Положительные сыворотки в первичном скрининге, n, %	344 (6,66)	309 (7,34)	35 (3,66)
Подтвержденные положительные сыворотки, n, %	322 (6,23)	296 (7,03)	26 (2,72*, $p < 0,001$ )
Всего подтверждения, %	93,6	95,79	74,29* ( $p < 0,005$ )

Примечание. \* – Отличие от результатов в группе лиц моложе 60 лет, n – количество сывороток.

При использовании другой конфирматорной системы (ДСМ-подтверждающий тест комплект 1) проявилась та же закономерность. А именно, из 1662 сывороток, положительных в первичном скрининге в мае 2003 г., 1457 принадлежали людям моложе 60 лет, и из них не подтвердились как положительные в конфирматорной тест-системе ДСМ подтверждающий тест 175 сывороток (12,01%). Из 205 сывороток людей старше 60 лет, положительных в скрининговой тест-системе, не подтвердились как положительные в конфирматорной тест-системе 67 (32,68%). Таким образом, количество не подтвержденных в данной конфирматорной тест-системе первично-позитивных результатов в группе людей старше 60 лет также было выше, чем в группе людей моложе 60 лет ( $p < 0,001$ ).

В группах пациентов старше и моложе 60 лет было определено количество низкопозитивных сывороток. К ним были отнесены сыворотки, которые и в скрининговой, и в конфирматорной тест-системе проходили с низкой оптической плотностью, не более чем в 3 раза превышающей величину плотности критическую, т. е. с коэффициентом позитивности  $< 3$ . Из 1420 проб, положительных в первичной скрининговой тест-системе ИФА-anti-HCV (НПО Диагностические системы, Н.-Новгород) и в подтверждающей тест-системе ВГС-ДСМ-подтверждающий тест (НПО МБС, г. Новосибирск) в мае 2003 г., 1282 сыворотки принадлежали людям моложе 60 лет, и из них низкопозитивными были 111 (8,66%). Из 138 сывороток крови людей старше 60 лет, положительных в этих двух тест-системах, низкопозитивной была 21 проба (15,21%). Таким образом, в группе лиц старше 60 лет количество образцов сыворотки крови с низкой оптической плотностью было больше, чем в группе пациентов моложе 60 лет ( $p < 0,05$ ).

Известно, что при исследовании сывороток с низкой оптической плотностью повышен риск выдачи ложноположительного ответа, поэтому рекомендуется дополнительно исследовать такие сыворотки [15]. Несмотря на то, что по величине плотности между группами низкопозитивных сывороток пожилых и более молодых людей не было различий, при анализе этих сывороток с помощью тест-систем были получены различные результаты. А именно, при исследовании низкопозитивных сывороток в дополни-

тельных тест-системах Monolisa anti-HCV PLUS. Version 2 (BIO-RAD, Франция) и Мюрекс anti-HCV (Abbott, США) в группе людей старше 60 лет положительных результатов (23,5%) было меньше, чем в группе людей моложе 60 лет (50%,  $p < 0,05$ ).

Для снижения вероятности выдачи ложного результата исследователи предлагают учитывать значение коэффициента плотности [15]. При исследовании 117 «проблемных» сывороток с помощью 3-й тест-системы Monolisa anti-HCV PLUS. Version 2 78 сывороток прошли как отрицательные, 39 — как положительные. В подгруппе сывороток, отрицательных в тест-системе Monolisa anti-HCV, обнаружилась тенденция слабой положительной связи между возрастом и величиной коэффициента плотности анти-NS<sub>3,4,5</sub> (коэффициент линейной корреляции Пирсона равен 0,21). Сыворотки пожилых пациентов с противоречивыми результатами в иммуноферментном анализе по анти-NS<sub>3,4,5</sub> или с низким коэффициентом плотности по анти-NS<sub>3,4,5</sub> были проверены в подтверждающих тест-системах типа линейного иммуоблота. Четыре сыворотки пожилых пациентов были протестированы с помощью тест-полосок INNO-LIA, 3 из них признаны отрицательными, одна — неопределенной; три сыворотки были протестированы с помощью тест-полосок Deciscan, все признаны отрицательными.

Дополнительные исследования были проведены для выявления различий по содержанию некоторых компонентов, которые способны влиять на результаты иммуноферментного анализа, между отрицательными, неопределенными (с противоречивыми результатами исследования) и положительными на анти-ВГС пробами пожилых пациентов.

Было обнаружено, что количество циркулирующих иммунных комплексов в отрицательных, неопределенных (с противоречивыми результатами исследования) и положительных на анти-ВГС сыворотках крови не превышало нормы, установленной для людей среднего возраста (140 ед.). В то же время в группе положительных на анти-ВГС сывороток пожилых людей количество циркулирующих иммунных комплексов было повышено (6 человек,  $80,83 \pm 44,37$  ед,  $p < 0,05$ ) по сравнению с отрицательными (11 человек,  $44,1 \pm 12,3$  ед) и неопределенными

ми сыворотками (8 человек,  $48,4 \pm 17,3$  ед) пожилых пациентов.

При определении фракций белка обнаружено (табл. 2), что в группе с противоречивыми результатами при тестировании на анти-ВГС содержание  $\alpha_1$ -фракции ( $4,61 \pm 0,67\%$ ) в сыворотке крови было повышено по сравнению с группой положительных на анти-ВГС сывороток ( $3,81 \pm 0,3\%$ ,  $p < 0,05$ ) и превышало норму (1,3–3,9%). По содержанию альбумина,  $\alpha_2$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -глобулинов различий между группами не было. Ни в одном из образцов на электрофореграмме не было выявлено моноклональной гаммаглобулинопатии.

Изучение клинико-эпидемиологических особенностей гепатита С в старшей возрастной группе населения в настоящее время является одним из важных направлений исследований [3]. Сопоставление распространения антител к ВГС среди пожилых и более молодых людей в разных странах привело к различным выводам. Так, в ряде стран распространенность антител к ВГС среди пожилых людей оказывается такой же, как среди остального населения, как, например, в Канаде, где она составляет 1,4% [13]. Увеличение распространенности анти-ВГС с возрастом обнаружено среди доноров крови в Италии: от 0,6% в возрастной группе 18–28 лет до 2,5% у людей старше 60 лет [14]. Среди населения г.Токио самая высокая распространенность анти-ВГС наблюдалась в группе людей старше 60 лет (3,1%) по сравнению с показателем в общей группе 1,3% [16]. В США в 2002 г. анти-ВГС были распространены среди 1,8% всего населения, при этом в группе людей 41–59 лет распространенность данного маркера ВГС-инфекции было выше, чем среди людей старше 60 лет [3]. В России среди доноров кро-

ви (исследованы 374 человека в Московской области) в возрастной группе старше 50 лет не было обнаружено ни одного человека с антителами к ВГС, у 2 человек (3,1%) выявлен HBsAg [6]. По результатам нашего исследования, распространенность антител к ВГС среди лиц старше 60 лет в Москве (2,72%) в 2 раза ниже, чем среди людей моложе 60 лет. По данным литературы, главным фактором риска заражения гепатитом С у пожилых людей являются проведенные ранее (до 1992 г.) гемотрансфузии [10].

Дополнительные фактора риска были описаны для такого специфического возрастного контингента, как ветераны вьетнамской войны в США (частота анти-ВГС 17,7%): потребление в прошлом наркотических препаратов, татуировки, принадлежность к военному медперсоналу, пребывание в заключении более 48 ч, более 15 половых партнеров за жизнь и сексуальные отношения с проститутками, причем последний из перечисленных рисков недостоверен [11]. Возможно, эти факторы риска могут иметь определенное значение в заражении в прошлом ВГС-инфекцией и других лиц пожилого возраста.

Анализ на наличие антител к ВГС осложнен тем, что даже при использовании высокоспецифичных тест-систем при исследовании некоторых сывороток возникает риск ложноположительного ответа. По данным литературы, известны группы пациентов, в которых наиболее часто возникают трудности при определении антител к ВГС [3,4].

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что к группе риска ложноположительного ответа при анализе сыворотки на наличие антител к ВГС относятся и пожилые люди. Во-первых, сыворотка лиц этого контингента чаще не подтверждается как положительная в

Таблица 2

**Фракции белка, % ( $M \pm \sigma$ ), в сыворотке крови пожилых пациентов с положительными, отрицательными и неопределенными результатами исследования на антитела к ВГС**

Фракция белка	Сыворотки по наличию анти-ВГС			Интервал нормы
	отрицательные n = 11	неопределенные n = 7	положительные n = 7	
Альбумин	$58,14 \pm 3,78$	$56,76 \pm 4,63$	$56,34 \pm 3,56$	52,4—69,4
$\alpha_1$ -Глобулины	$4,08 \pm 0,6$	$*4,61 \pm 0,67$ ( $p < 0,05$ )	$3,81 \pm 0,3$	1,3—3,9
$\alpha_2$ -Глобулины	$10,41 \pm 2,03$	$9,63 \pm 1,81$	$9,24 \pm 1,29$	5,4—11,6
$\beta$ -Глобулины	$12,84 \pm 1,7$	$11,6 \pm 1,47$	$12,13 \pm 1,25$	9,0—17,4
$\gamma$ -Глобулины	$14,53 \pm 2,16$	$17,4 \pm 2,84$	$18,47 \pm 2,46$	9,3—20,3

Примечание. \* – отличие от группы сывороток, содержащих анти-ВГС.

необходимом по приказу повторном исследовании в утвержденных конфирматорных тест-системах. Во-вторых, у этих лиц сыворотка чаще имеет низкую оптическую плотность, для которой характерно расхождение результатов при исследовании в нескольких тест-системах, и для определения ответа по которой введено интегральное понятие — диагностический консенсус [15]. При исследовании таких сывороток в дополнительных тест-системах в группе людей старше 60 лет в нашей работе положительных результатов было в 2 раза меньше, чем в группе людей моложе 60 лет.

При исследовании различий по другим компонентам сыворотки в образцах позитивных, «неопределенных» и негативных на наличие анти-ВГС количество циркулирующих иммунных комплексов не превышало норму. В «неопределенных» сыворотках, в отличие от позитивных на анти-ВГС и негативных сывороток, было повышено содержание  $\alpha_1$ -глобулинов, к которым относятся белки острой фазы воспаления с антипротеазной активностью. Известно, что повышенное содержание  $\alpha_1$ -глобулинов характерно не только для хронического гепатита, но и для ревматоидного артрита, системной красной волчанки, болезни Крона, метастазов опухолей [5], т. е. для заболеваний, при которых наблюдаются ложноположительные реакции на антигена к ВГС.

Таким образом, тестирование на анти-ВГС должно включать не только скрининговое и при наличии положительного результата — подтверждающее исследование, но при низкой оптической плотности сыворотки и принадлежности к группе риска — исследование в более специфических тест-системах, в первую очередь иммуноблот, для минимизации психологической травмы и социальных последствий для людей с ложноположительными результатами тестирования.

В проведенных исследованиях установлено, что антитела к ВГС обнаруживаются в 2,72% сывороток крови пожилых людей, направляемых на исследование в скрининговую лабораторию Москвы, т. е. в 2,58 раза реже, чем в сыворотках пациентов моложе 60 лет. Лица старше 60 лет являются группой риска ложноположительного результата при исследовании сыворотки крови методом иммуноферментного анализа на антитела к ВГС, особенно в случае низкопо-

зитивного результата только в отношении анти-NS<sub>3-5</sub>. Тест-системы типа иммуноблот являются полезным дополнительным методом при исследовании образцов с противоречивыми результатами при массовом скрининге сыворотки крови.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бенсман В.М. Облегченные способы статистического анализа в клинической медицине. Краснодар; 2002. 32.
2. Богущ П.Г., Редченко Е.Б., Потапова А.А. и др. Распространение антител к вирусу гепатита С среди различных групп риска в Москве. Клинический дерматол. и венерол. 2004; 1: 19-21.
3. Гепатит С: консенсус 2002. Национальный институт здоровья США, 10-12 июня 2002 г. Мир вирусных гепатитов. 2002; 7-8: 2-15.
4. Дифференциальная лабораторная иммунодиагностика вирусных гепатитов. Метод. Рекомендации. М.: Изд-во Воен.-мед. академии; 2002. 47.
5. Долгов В.В., Шевченко О.П. Лабораторная диагностика нарушений обмена белков. Пособие для врачей. М.; 1997. 68.
6. Каира А.Н., Фролова Г.С. Контроль инфицированности вирусами гепатитов В и С доноров крови в Московской области. Эпидемиол. и инфекц. бол. 2002; 3: 31-33.
7. Лапин А. Лабораторная диагностика в геронтологии. Лабораторная медицина 2003; 6: 14-20.
8. О применении в практике здравоохранения иммуноферментных тест-систем для выявления поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) и антител к вирусу гепатита С (анти-ВГС) в сыворотке крови человека. Приказ КЗ г.Москвы МЗ РФ № 384 от 30.10.2000 г.
9. О применении в практике здравоохранения иммуноферментных тест-систем для выявления поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) и антител к вирусу гепатита С (анти-ВГС) в сыворотке крови человека. Приказ МЗ РФ № 322 от 21.10.2002.
10. Подымова С.Д., Азов А.Г. Вирусные гепатиты у пожилых пациентов. Особенности эпидемиологии, клинической картины, профилактики и лечения. Вирусные гепатиты 2001; 1(11): 3-12.
11. Briggs M.E., Baker C., Hall R et al. Prevalence and risk factor for hepatitis C virus infection at an urban veterans administration medical center. Hepatology. 2001; 34(6): 1200-1205.
12. Rina I., Haskova V., Kaslik J. et al. The use of polyethylenglycol for immune complex detection in human sera. Mol. Immunol. 1979; 16(7): 489-493.
13. Simor A.E., Gordon M., Bishai F.R. Prevalence of hepatitis B surface antigen, Hepatitis C antibody, and HIV-1 antibody among residents of a long-term care facility. J. Amer. Geriatr. Soc. 1992; 40 (3): 218-220.
14. Sirchia G., Almini D., Bellubono A. et al. Prevalence of hepatitis C virus antibodies in Italian blood donors. Vox Sang. 1990; 59(1): 86-88.
15. Suslov A.P., Kuzin S.N., Golosova T.V. et al. Limits of diagnostic accuracy of anti-hepatitis C virus antibodies detection by ELISA and immunoblot assay. Russian J. of Immunol. 2002; 7(2): 176-184.
16. Watanabe J., Minegishi K., Mitsumori T. et al. Prevalence of anti-HCV antibody in blood donors in the Tokyo area. Vox Sang. 1990; 59(2): 86-88.

Поступила 25.11.2004

## ТАБАКОКУРЕНИЕ СРЕДИ ЛИЦ СТАРШЕГО ВОЗРАСТА

С.А. Бабанов, Н.О. Захарова

*Самарский государственный медицинский университет*

*Ключевые слова: табакокурение, пожилые люди*  
*Key words: aged, smoking*

В настоящее время эксперты ВОЗ и мировая общественность говорят о глобальной эпидемии табакокурения, которая охватила весь мир и неуклонно нарастает с каждым годом [10]. По прогнозам ВОЗ, к 2020 г. эпидемия табакокурения переместится из стран Западной Европы и Америки, где длительное время проводилась активная антисиокингвая пропаганда, в развивающиеся страны, система здравоохранения которых окажется не в состоянии бороться с эпидемией из-за отсутствия средств на финансирование антикуригельных программ [2,9,10]. Все это в полной мере касается и Российской Федерации, где к нехватке финансовых ресурсов для активной антисиокингвой пропаганды присоединяется общественное восприятие курения, особенно среди лиц старшего возраста, как привычки, достаточно безобидной и связанной с весьма неопределенным риском для здоровья [1,6].

Настоящее исследование проводилось в рамках изучения эпидемиологии и факторов риска хронического бронхита самарской городской популяции. Была сформирована случайная выборка из числа постоянных жителей г. Самары, проживающих на территории обслуживания двух районных городских поликлиник. Анализ распространенности табакокурения и его социально-демографических характеристик проводили в 3 возрастных группах: 40–49 лет (первая группа), 50–59 лет (вторая группа), 60 лет и старше (третья группа). Прошли обследование 1524 человека (665 мужчин и 859 женщин). К курящим относили лиц, курящих не менее года, в настоящее время не менее 1 сига-

реты в сутки или бросивших курить менее года назад. К курившим ранее относили тех, кто курил ранее регулярно и отказался от курения более чем за год до обследования. По интенсивности курения всех курильщиков делили на три подгруппы: выкуривающие до 10 сигарет в сутки (малокурящие), 10–20 сигарет, более 20 сигарет в сутки (злостные курильщики). Разработанная специальная стандартизованная анкета учитывала особенности как эпидемиологического, так и социологического исследования [5,7,8], согласно которым вопросы должны быть адекватными, ограниченными информацией, доступной при опросе; сформулированы недвусмысленно; не должны вызывать беспокойства; должны ориентироваться на социокультурные традиции общества.

При разработке и формулировке вопросов анкеты мы использовали как открытые вопросы, дающие респонденту свободу в выборе содержания ответа, его формулировки, отражающей неповторимость индивидуального языка, сознания и круга ассоциаций, так и закрытые вопросы, в которых опрашиваемому предлагались варианты ответа и он должен был выбрать один из них [8].

Обработка результатов исследования производилась при помощи системы статистической обработки данных BIOSTAT, разработанной С. Гланц [3].

Результаты проведенного исследования показали достаточно высокую распространенность табакокурения во всех возрастных группах у мужчин и женщин. Так, в возрасте 40–49 лет

количество курильщиков среди мужчин составило 52,40%, в возрасте 50–59 лет до 41,13% ( $p < 0,05$ ), 35,64% в возрасте 60 лет и старше (табл. 1). Среди женщин распространенность табакокурения в возрасте 40–49 лет составила 9,06% ( $p < 0,001$ ), в 50–59 лет – 6,15% и 5,04% в возрасте 60 лет и старше (табл. 2).

Интересна интенсивность табакокурения среди лиц старшего возраста. Так, видно уменьшение с возрастом числа мужчин, курящих много (свыше 20 сигарет в сутки), с 24,17% в 40–49 лет до 17,65% в 50–59 лет и 14,92% в 60 лет и старше. Число женщин, курящих много, остается практически неизменным: 8,0% в 40–49 лет, 5,0% в 50–59 лет и 7,69% в 60 лет и старше.

Что касается распространенности табакокурения в популяции в зависимости от уровня образования, то оказалось, что в возрасте 40–49 лет курят 76,74% мужчин с незаконченным средним образованием, 57,14% со средним ( $p < 0,05$ ), 39,44% с высшим ( $p < 0,05$ ); в 50–59 лет 52,86% с незаконченным средним, 41,28% со средним, 28,99% с высшим образо-

ванием. Среди мужчин старше 60 лет курят 48,21% с незаконченным средним образованием, 31,46% со средним, 27,91% с высшим. В возрасте 40–49 лет курят 12,66% женщин с незаконченным средним образованием, 9,09% со средним, 6,12% с высшим, в 50–59 лет 8,13% с незаконченным средним, 6,19% со средним, 3,81% с высшим образованием. Среди женщин старше 60 лет курят 6,74% с незаконченным средним образованием, 5,15% со средним, 2,78% с высшим.

Таким образом, наибольшая распространенность курения выявлена как у мужчин, так и у женщин с незаконченным средним образованием, а также средним и средним специальным. Данное обстоятельство, на наш взгляд, можно связать с тем, что низкий образовательный ценз ведет к соответствующей низкой социальной культуре и тем самым не в полной мере позволяет осознать вред и опасность табакокурения; кроме того, по всей видимости, сама социальная среда у лиц с незаконченным средним и разновидностями среднего образования предрасполагает к данному пагубному пристрастию.

Таблица 1

Распространенность табакокурения среди мужчин в различных возрастных группах

Возраст, годы	Число обследованных	Курит в настоящее время		Курил ранее		Никогда не курил	
		n	%	n	%	n	%
40–49	229	120	52,40	52	22,70	57	24,89
50–59	248	102	41,13*	87	35,08**	59	23,79
60 и старше	188	67	35,64	82	43,62	39	20,74
Всего	665	289	43,46	221	33,23	155	23,31

Примечание. Достоверность различий (одна звездочка –  $p < 0,05$ ; две –  $p < 0,01$ ) указана в сравнении с предыдущей возрастной группой.

Таблица 2

Распространенность табакокурения среди женщин в различных возрастных группах

Возраст, годы	Число обследованных	Курит в настоящее время		Курила ранее		Никогда не курила	
		n	%	n	%	n	%
40–49	276	25	9,06	26	9,42	225	81,52
50–59	325	20	6,15	17	5,23	288	88,62*
60 и старше	258	13	5,04	19	7,36	226	87,60
Всего	859	58	6,75	62	7,22	739	86,03

Примечание. Достоверность различий (одна звездочка –  $p < 0,05$ ; две –  $p < 0,01$ ; три –  $p < 0,001$ ) указана в сравнении с предыдущей возрастной группой.

Среди мужчин в 40–49 лет курят 48,37% женатых и 68,89% одиноких, в 50–59 лет 36,51 и 55,93% соответственно, в 60 лет и старше – 29,41 и 46,38% соответственно. Среди обследованных женщин курят в 40–49 лет 5,47% замужних и 18,67% одиноких соответственно, в 50–59 лет – 4,02% замужних женщин и 8,61% одиноких, в 60 лет и старше – 3,33 и 6,52% соответственно. Таким образом, больший процент курящих во всех возрастных группах мужчин и женщин наблюдается среди мужчин и женщин, не состоящих в браке, что свидетельствует о том, что данный семейный статус способствует увеличению распространенности табакокурения в популяции.

Интересен факт отношения к табакокурению курящих в настоящее время. В 40–49 лет мужчины считают курение вредным в 89,17% случаев, хотят бросить курить 84,17% мужчин. Среди женщин в 40–49 лет считают курение вредным 76%, хотят бросить курить 68% курящих женщин. В возрасте 50–59 лет 86,27% курящих мужчин и 85% женщин считают курение вредным, но только 80,39% курящих мужчин и 80% женщин хотят бросить курить. В возрасте 60 лет и старше считают курение вредным 74,63% мужчин и 69,23% женщин, курящих в настоящее время, а хотят бросить курить только 67,16 и 61,53% соответственно.

Таким образом, анализ эпидемиологической характеристики табакокурения в неорганизованной городской популяции Самары свидетельствует о достаточно высокой распространенности и интенсивности табакокурения как среди мужчин, так и среди женщин, особенно более молодых. Выявлена зависимость распространенности табакокурения от уровня образования, семейного положения: наименьший процент курящих мужчин и женщин с высшим образованием и состоящих в браке.

Все это говорит о необходимости активных антитабачных профилактических мероприятий, интегрирующих усилия различных специалистов. Их основой может стать действующая в настоящее время Европейская хартия о запрещении табака, она гласит, что каждый человек имеет право на свежий воздух, свободный от табачного дыма; имеет право на информацию о

риске для здоровья, связанном с употреблением табака; все люди имеют право на свободный от табачного дыма воздух в закрытых общественных местах и на транспорте [4].

В настоящее время в Российской Федерации принимаются меры для борьбы с табакокурением на государственном уровне, принят Федеральный закон «Об ограничении курения табака», ограничивающий табакокурение не только в общественных местах, но и накладывающий запрет на публичное курение представителей истеблишмента – элиты политики, культуры, спорта, медицины, чтобы тем самым ограничить косвенную рекламу курения, пропаганду образа курящего человека. На наш взгляд, комплексная информация о вреде табакокурения с позиций клинической эпидемиологии и доказательной медицины должна быть доступна любому человеку, курящему или начинающему курить, в чем могут помочь любые современные средства массовой коммуникации, в том числе и Интернет. Курение должно остаться анахронизмом цивилизации.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аарва П., Пиетила И., Максимова Т. и др. Материалы Всероссийской научной конференции «Актуальные проблемы профилактики неинфекционных заболеваний». М.: 1999; 2: 2-3.
2. Вануццо Д., Пилотто Л. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2000; 1: 40-43.
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М., Практика; 1999. 459.
4. Европейская хартия о запрещении табака. Всемирный форум здравоохранения. 1989; 10(1): 118-119.
5. Ендриховский В. Методы эпидемиологических исследований в промышленной медицине. М.: Медицина; 1980. 98-111.
6. Корчагина Л.Н. Особенности показателей здоровья, образа и качества жизни в связи с привычкой к курению. Автореф. дис... канд. мед. наук. Ставрополь; 1996. 24.
7. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. М.: МедиаСфера; 1998. 121-145.
8. Ядов В.А. Социологическое исследование: методология, программа, методы. М.; 1987. 23-29.
9. Viegi G., Paoletti P., Prediletto R. et al. Prevalence of respiratory symptoms in an unpolluted area of Northern Italy. Eur. Respir. J. 1988; 1: 311-318.
10. WHO Technical Report Series 862. Hypertension Control Report of a WHO Expert Committee. Geneva, 1996.

Поступила 25.04.2005



*Дорогие читатели!*

*Вашему вниманию предлагаются две статьи известного в России геронтолога Л.М. Белозеровой, посвященные методам определения биологического возраста по анализу крови и спирографии.*

*Учитывая спорность некоторых положений в изложении материала, редколлегия журнала решила отойти от общепринятого положения и опубликовать совместно со статьями отзыв рецензента и ответ автора на его замечания. Этот подход согласован с автором.*

В ст. «Определение биологического возраста по анализу крови» нет данных о том, как вычислялись коэффициенты. Почему выбраны показатели крови, а не иные — в чем биологический смысл этих показателей? Что отражают моноциты? Почему не лейкоциты и не холестерин? В статье опущена клиническая часть.

Статья «Метод определения биологического возраста по спирографии» на 50% текстуально совпадает с предыдущей. Кроме того, непонятно, можно ли говорить о старении одной системы организма или все-таки речь идет о снижении функциональной активности, резерва генераторной системы с возрастом, неясны методы расчета коэффициентов, как выбирались испытуемые, все подряд больные или в анализ или нет. Если методом статистики, то как можно говорить о динамике?

Статьи требуют радикальной переделки. Нужны обоснования, а не выводы и рассуждения.

*Ответ Л.М. Белозеровой рецензенту*

В статьях представлены два разных метода определения биологического возраста по двум разным физиологическими системам. Испытуемые были отобраны обычным методом — они не имели заболеваний органов дыхания, не имели в анамнезе инсультов, инфарктов миокарда и других декомпенсаций.

В метод определения биологического возраста по анализу крови включены только те показатели, которые коррелируют с возрастом. Другого пути для создания математической модели нет. Коэффициенты рассчитывались по общепринятой методике множественной линейной регрессии. Клинической части не будет, так как методы определения биологического возраста не являются предметом клиники, а носят общебиологический характер. Исследование требует большого выбора людей разного возраста и проводилось на базе госпиталя инвалидов войны, где набрать выборку женщин невозможно. Динамика имеет в виду разницу между возрастными.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА ПО АНАЛИЗУ КРОВИ

Л.М. Белозерова

Пермская государственная медицинская академия

*Ключевые слова: метод, биологический возраст*  
*Key words: method, biologic age*

В лаборатории онтогенеза Пермской медицинской академии разработаны 7 методов определения биологического возраста, применяемых в геронтологии [1,2,3]:

- метод определения биологического возраста по физической работоспособности,
- метод определения биологического возраста по умственной работоспособности,
- метод определения биологического возраста по физической и умственной работоспособности,
- метод определения биологического возраста по биоэлектрической активности головного мозга,
- метод определения биологического возраста по антропометрии,
- метод определения биологического возраста по ЭхоКГ,
- метод определения биологического возраста по спирографии.

Все методы требуют дополнительных исследований пожилых и старых людей. Но существуют методики обследования, которые применяются в клинической практике наиболее широко — это общий и биохимический анализ крови. В данной ситуации врачу не надо проводить никаких дополнительных измерений.

Цель работы — создание метода определения биологического возраста по показателям крови.

Для обследования отбирались люди методом случайной выборки. О состоянии здоровья испытуемых судили по анамнестическим данным, результатам предварительного медицинского осмотра и анализу историй болезней. Исключались из выборки те, кто имел в анамнезе ин-

фаркты миокарда, инсульты и другие состояния декомпенсации физиологических систем.

Нами использована следующая возрастная классификация: зрелый (20–29 лет), пожилой (60–74 лет), старческий (75–89 лет) возраста и долгожители (90 лет и старше).

Всего обследовано 215 человек мужского пола.

Анализировались данные общего и биохимического анализа крови, исследования в классическом варианте.

Для определения биологического возраста использовались такие показатели, как моноциты (М), реакция оседания эритроцитов (РОЭ), общий белок (ОБ), мочевины (М1), креатинин (К).

На основании метода множественной линейной регрессии разработаны следующие формулы для определения биологического возраста (БВ) и должного биологического возраста (ДБВ) по крови в условных годах.

Формула биологического возраста:

$$\begin{aligned} \text{БВ} = & 91,1512 - 1,17 \cdot \text{М} + 0,5683 \cdot \text{РОЭ} - \\ & - 0,4346 \cdot \text{ОБ} + 2,2088 \cdot \text{М1} - 0,6613 \cdot \text{К} \\ \text{R} = & 0,53; \text{P} < 0,001 \end{aligned}$$

Формула должного биологического возраста:

$$\text{ДБВ} = 53,2891 + 0,2793 \cdot \text{ХВ}$$

В приведенной формуле значения вычисленных коэффициентов определяются абсолютной величиной, их корреляцией с хронологическим возрастом и взаимной корреляцией (долей их независимого информационного вклада).

Таблица 1

Биологический возраст мужчин по общему и биохимическому анализам крови (в условных годах)

Возраст, годы	n	ХВ	БВ	ДБВ
		М ± m	М ± m	М ± m
20–29	24	25,78 ± 0,59	59,95 ± 1,07	60,49 ± 0,17*
60–69	17	65,20 ± 1,62	75,96 ± 2,25	71,50 ± 0,45*
70–79	90	77,14 ± 0,20	73,99 ± 0,81	74,83 ± 0,06*
80–89	56	83,26 ± 0,31	76,55 ± 1,15	76,54 ± 0,09*
90–99	28	91,57 ± 0,27	79,30 ± 2,02	78,86 ± 0,08*

Примечание: \*p > 0,05 (достоверность различий с предшествующим возрастом).

Уравнение имеет достоверный коэффициент множественной корреляции с хронологическим возрастом, что свидетельствует о возможности использования информации, включенной в данную модель биологического возраста, для оценки скорости развития возрастных изменений в периоды зрелости и старения [4,5,6,10,11].

Математическая модель множественной регрессии открывает возможности определения среднего биологического возраста сопоставляемых групп населения, различающихся по полу, образу жизни, географическому положению, наличию факторов риска, применяемым гериатрическим воздействиям и т. д. При таком подходе систематическая ошибка вычисления биологического возраста, проявляющаяся в искажении показателей его на краях регрессии (в младшей возрастной группе он несколько завышен, в старшей – занижен по сравнению с хронологическим возрастом), не имеет существенного значения, так как она в равной степени представлена в оценке сравниваемых групп или субпопуляций [7,8].

В тех случаях, когда нужно определить точный биологический возраст индивидуума, нужно учитывать феномен «сужения». Исходя из этого, прямое сопоставление вычисленного биологического возраста и хронологического воз-

раста одного человека некорректно. Следует сопоставлять вычисленный биологический возраст с величиной должного биологического возраста, который характеризует популяционный стандарт темпа возрастных изменений.

С целью сравнения темпов возрастных изменений в отдельных возрастных группах были рассчитаны средние величины БВ и ДБВ для всех возрастных групп (табл. 1).

Анализ данных показал физиологический темп возрастных изменений – биологический возраст во всех группах не имеет достоверных различий с должным биологическим возрастом.

При расчетах индивидуального биологического возраста (табл. 2, рисунок) проявилась следующая закономерность: в процессе старения у 60–69-летних уменьшалось количество лиц с замедленным темпом при увеличении числа лиц с ускоренным темпом старения, у 70–79-летних отмечался небольшой рост лиц с замедленным и ускоренным темпом старения при уменьшении лиц с физиологическим темпом, и эта тенденция усиливалась в возрасте 80–89 лет. У долгожителей достоверно увеличивалось число лиц с замедленным темпом старения тоже за счет снижения числа лиц с физиологическим темпом старения.

Таблица 2

Функциональные классы

Функциональные классы	Отклонения БВ от популяционного стандарта	Характеристика старения
Первый	От –15,00 до –5,00 лет	Замедленное
Второй	От –4,99 до +4,99 лет	Физиологическое
Третий	От +5,00 до +15,00 лет	Преждевременное



Метод определения биологического возраста по анализу крови может быть использован как для мужчин, так и для женщин в связи отсутствием половой разницы в анализируемых показателях.

Новый метод является ориентировочным при сопоставлении с методами определения биологического возраста по умственной, физической и обоим видам работоспособности (Л.М. Белозерова, 1998, 2000, 2001). Но, учитывая широкое применение исследований крови в медицине, может быть рекомендован для скрининговых исследований диагностики темпов биологического старения.

### ВЫВОДЫ

1. Метод определения биологического возраста по тест-программе показателей крови является объективным инструментом оценки возрастных изменений организма человека.

2. Определение индивидуального биологического возраста по анализам крови показало наличие людей с замедленным, средним и ускоренным темпом возрастных изменений во всех возрастных группах.

3. В группе долгожителей отмечается наибольшее количество лиц с замедленным темпом старения.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Белозерова Л.М. Способ определения биологического возраста человека. Патент № 2102924, 12 января 1998. 12.
2. Белозерова Л.М. Методы определения биологического возраста по умственной и физической работоспособности. Пермь; 2000. 60.
3. Белозерова Л.М. Работоспособность и возраст. Пермь; 2001. 328.
4. Бульер Ф. Определение биологического возраста. Женева: ВОЗ; 1971. 71 с.
5. Войтенко В.П. Половые различия в старении и смертности человека. Итоги науки и техники. ВИНТИ. Общие проблемы биологии. 1987; 6: 64-105.
6. Войтенко В.П., Токарь А.В., Полохов А.М. Методика определения биологического возраста человека. Геронтология и гериатрия. 1984. Ежегодник. Биологический возраст. Наследственность и старение. Киев; 1984. 133-137.
7. Дубина Т.Л., Разумович А.Н. Введение в экспериментальную геронтологию. Минск: Наука и техника; 1975; 168.
8. Миц А.Я., Дубина Т.Л. Показатели функционального состояния нервной системы в определении биологического возраста и введение поправки в его вычисление. Геронтология и гериатрия. 1984. Ежегодник. Биологический возраст. Наследственность и старение. Киев; 1984. 62-66.
9. Шок В.Н. Показатели функционального возраста. Геронтология и гериатрия. 1978. Ежегодник. Современные проблемы геронтологии. Киев; 1978. 58-65.
10. Dean W. Biological aging measurement - clinical applications. Los Angeles, 1986. 397.
11. Dean W. Biological aging measurement. J. Gerontology. 1998; 1(1): 64-85.

Поступила 01.09.2005

## МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА ПО СПИРОГРАФИИ

Л.М. Белозерова, Т.В. Одегова

*Пермская государственная медицинская академия,  
Пермский областной госпиталь инвалидов войны*

*Ключевые слова: метод, биологический возраст  
Key words: method, biologic age*

Методы определения биологического возраста можно разделить по уровню изучения – организм, физиологическая система, межсистемный, орган, ткань, клетка, клеточные элементы, молекулы.

В лаборатории онтогенеза Пермской медицинской академии разработаны 7 методов определения биологического возраста, применяемых в геронтологии [1,2,3]:

- метод определения биологического возраста по физической работоспособности,
- метод определения биологического возраста по умственной работоспособности,
- метод определения биологического возраста по физической и умственной работоспособности,
- метод определения биологического возраста по биоэлектрической активности головного мозга,
- метод определения биологического возраста по антропометрии,
- метод определения биологического возраста по ЭхоКГ,
- метод определения биологического возраста по анализу крови.

Кроме того, создан один метод определения психологического возраста по методике Кеттелла.

Развитию научных работ в этой области способствовали исследования, включающие решение ряда практических задач:

- возрастное нормирование,
- дозирование умственной нагрузки,
- дозирование физической нагрузки,

- донозологическая диагностика,
- ненозологическая диагностика,
- оценка влияния различных факторов на изменение скорости процессов развития, зрелости и старения.

Ранее нами предлагались методы для организменного уровня (по умственной работоспособности, физической работоспособности, умственной и физической работоспособности). Новизна данного исследования заключается в разработке метода определения биологического возраста для одной физиологической системы – дыхания и возможности оценить его не только у пожилых и старых людей, но и у долгожителей.

Цель данной работы – создать метод определения биологического возраста по спирографии и оценить разницу темпа старения с его помощью.

Для обследования отбирались люди методом случайной выборки. О состоянии здоровья испытуемых судили по анамнестическим данным, результатам предварительного медицинского осмотра и анализу историй болезней. Исключались из выборки те, кто имел в анамнезе заболевания органов дыхания, инфаркт миокарда, инсульт и другие состояния декомпенсации физиологических систем.

Нами использована следующая возрастная классификация: зрелый (20–29 лет), пожилой (60–74 лет), старческий (75–89 лет) возраст и долгожители (90 лет и старше).

Всего обследовано 110 человек мужского пола.

Анализировались спирограммы по всем показателям.

Нами было обследовано методикой спирографии 110 мужчин без заболеваний системы дыхания 20–29 лет и 60–99 лет.

В тест – систему биологического возраста были введены следующие показатели: IVC (L), FVC (L), FEV (L), FEV1/FVC (%), FEV/VC (%), PEF (L/S), FEF 0,2–1,2 (L/S), FEF 25–75 (L/S), FEF 75–85 (L/S), FEF 25 (L/S), FEF 50 (L/S), FEF 75 (L/S).

Биологический возраст – модельное понятие, определяемое как соответствие индивидуального морфофункционального уровня некоторой среднестатистической норме данной популяции, отражающее неравномерность развития, зрелости и старения различных физиологических систем и темп возрастных изменений адаптационных возможностей организма.

Создание метода определения биологического возраста включает следующие этапы:

- 1) постановка задачи,
- 2) разработка комплекса показателей (маркеры),
- 3) обследование людей разных возрастных групп,
- 4) компьютерная обработка данных (корреляции и множественная линейная регрессия),
- 5) предварительное решение,
- 6) определение биологического возраста и должного биологического возраста группы и индивидуума,
- 7) проверка объективности метода.

Требования, предъявляемые к показателям биологического возраста [11, 12, 13]:

- направленность, закономерность и непрерывность изменений их на протяжении онтогенеза,
- достаточная интенсивность изменений показателей,
- возможность количественной оценки маркеров,
- способность отражения адаптационных возможностей организма,
- стабильность и воспроизводимость,
- объективность,
- безопасность.

Объективность созданного метода проверяется двумя способами. Первый способ включает исследования биологического возраста в популяциях с заведомо разным темпом возрастных

изменений. Совпадение разницы темпов, определяемых по данному методу, и темпов, разница которых в субпопуляциях заранее известна, свидетельствует об объективности метода в целом.

Второй способ проверки – проведение лонгитудинальных исследований биологического возраста на одной и той же группе испытуемых. Объективный метод должен отражать единую направленность темпов возрастных изменений индивидуума под влиянием любых факторов, замедляющих или ускоряющих возрастные сдвиги.

На основании метода множественной линейной регрессии разработаны следующие формулы для определения биологического возраста (БВ) и должного биологического возраста (ДБВ) по спирографии в условных годах.

Формула биологического возраста:

$$\begin{aligned} \text{БВ} = & 82,4392 - 0,0285 \cdot \text{IVC} - 0,4939 \cdot \text{FVC} + \\ & + 0,6171 \cdot \text{FEV} + 0,0869 \cdot \text{FEV1/FVC} - \\ & - 0,0211 \cdot \text{FEV/VC} - 0,1461 \cdot \text{PEF} - \\ & - 0,2823 \cdot \text{FEF 0,2-1,2} + 0,2268 \cdot \text{FEF 25-75} + \\ & + 0,0171 \cdot \text{FEF 75-85} + 0,1292 \cdot \text{FEF 25} - \\ & - 0,3236 \cdot \text{FEF 50} - 0,3787 \cdot \text{FEF 75} \\ \text{R} = & 0,87, \text{P} < 0,001 \end{aligned}$$

Формула должного биологического возраста:

$$\text{ДБВ} = 16,3533 + 0,7648 \cdot \text{XB}$$

В приведенной формуле значения вычисленных коэффициентов определяются абсолютной величиной, их корреляцией с хронологическим возрастом и взаимной корреляцией (долей их независимого информационного вклада).

Уравнение имеет достоверный коэффициент множественной корреляции с хронологическим возрастом, что свидетельствует о возможности использования информации, включенной в данную модель биологического возраста, для оценки скорости развития возрастных изменений в периоды зрелости и старения [4, 5, 6, 7, 10].

Математическая модель множественной регрессии, как любая математическая модель, имеет свои недостатки. При статистических расчетах систематическая ошибка вычисления биологического возраста проявляется в искажении показателей его на краях регрессии (в младшей возрастной группе он несколько завышен, в старшей – занижен по сравнению с хронологическим возрастом).

Биологический возраст мужчин по спирографии (в условных годах)

Возраст, годы	n	ХВ	БВ	ДБВ
		M ± m	M ± m	M ± m
20–29	24	25,78 ± 0,59	37,33 ± 3,41	36,07 ± 0,45*
60–69	13	67,96 ± 0,67	62,95 ± 2,74	68,33 ± 0,51*
70–79	25	77,42 ± 0,43	73,66 ± 1,26	75,56 ± 0,33*
80–89	24	83,73 ± 0,45	81,96 ± 1,61	80,39 ± 0,34*
90–99	24	91,54 ± 0,30	88,44 ± 1,49	86,36 ± 0,23*

Примечание: \* > 0,05 (достоверность различий с предшествующим возрастом). ХВ – хронологический возраст. БВ – биологический возраст. ДБВ – должный биологический возраст.

В тех случаях, когда нужно определить точный биологический возраст группы, индивидуума, нужно учитывать феномен «сужения». Исходя из этого, прямое сопоставление вычисленного биологического возраста и хронологического возраста группы и одного человека некорректно. Следует сопоставлять вычисленный биологический возраст с величиной должного биологического возраста, который характеризует популяционный стандарт темпа возрастных изменений [8,9].

С целью сравнения темпов возрастных изменений в отдельных возрастных группах были рассчитаны средние величины БВ и ДБВ для всех возрастных групп (табл. 1).

Анализ данных показал: физиологический темп возрастных изменений – биологический возраст во всех группах не имеет достоверных различий с должным биологическим возрастом.

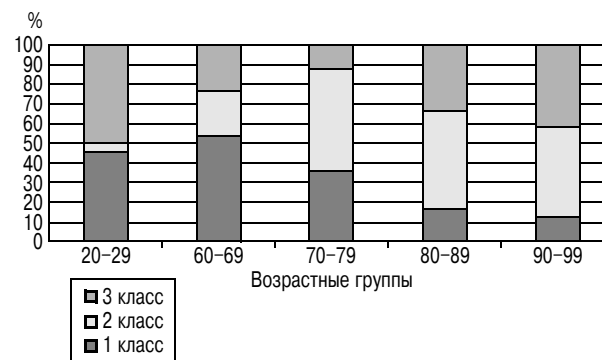
При расчетах индивидуального биологического возраста (табл. 2, рисунок) проявилась следующая закономерность: в процессе старения у 60–69-летних уменьшалось число лиц с ускоренным темпом при увеличении числа лиц с физиологическим и замедленным темпами старения, у 70–79-летних отмечался рост лиц с физиологическим темпом при уменьшении лиц с замедленным и ускоренным темпом старения, в 80–89 лет возрастало число лиц с ускоренным темпом за счет снижения числа лиц с замедленным темпом старения. Последняя тенденция усиливалась в возрасте 90 – 99 лет.

Таким образом, при старении отмечается три темпа старения системы дыхания у пожилых и старых людей, несмотря на отсутствие заболевания данной системы.

Учитывая гетерохронность (различие изменений органов и систем во времени), гетеротоп-

ность (различие интенсивности изменений для разных структур одного и того же органа), гетерокафтенность (различие в направлении изменений), гетерокафтенность (различие скорости изменений) старения физиологических систем организма, данный метод отражает возрастные изменения только системы дыхания.

Новый метод является ориентировочным при сопоставлении с методами определения биологического возраста по умственной, физической и обоим видам работоспособности (Л.М. Белозерова, 1998, 2000, 2001), но, учитывая широкое применение спирографии в медицине, может быть рекомендован для скрининговых исследований диагностики темпов биологического старения.



Распределение обследованных по функциональным классам

Таблица 2

Функциональные классы

Функциональные классы	Отклонения БВ от популяционного стандарта	Характеристика старения
Первый	От -15,00 до -5,00 лет	Замедленное
Второй	От -4,99 до +4,99 лет	Физиологическое
Третий	От +5,00 до +15,00 лет	Преждевременное

## ВЫВОДЫ

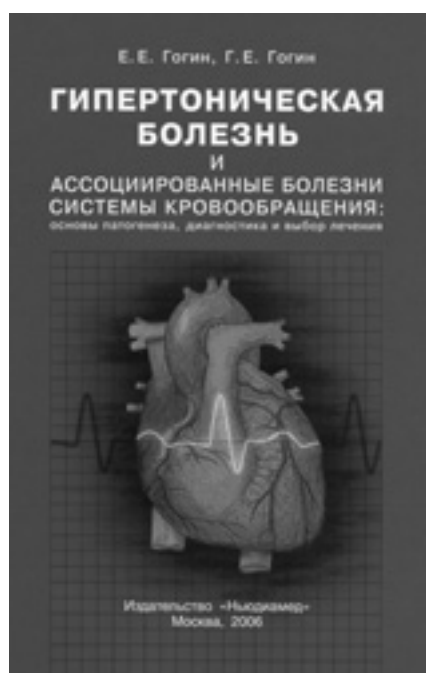
1. Метод определения биологического возраста по тест – программе показателей спирографии является объективным инструментом оценки возрастных изменений системы дыхания.

2. Определение индивидуального биологического возраста по спирографии показало наличие людей с замедленным, средним и ускоренным темпом возрастных изменений во всех возрастных группах.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белозерова Л.М. Способ определения биологического возраста человека. Патент № 2102924, 12 января 1998. 12.
2. Белозерова Л.М. Методы определения биологического возраста по умственной и физической работоспособности. Пермь; 2000. 60.
3. Белозерова Л.М. Работоспособность и возраст. Пермь; 2001. 328.
4. Бульер Ф. Определение биологического возраста. Женева: ВОЗ; 1971. 71.
5. Войтенко В.П. Половые различия в старении и смертности человека. Итоги науки и техники. ВИНТИ. Общие проблемы биологии. 1987; 6: 64-105.
6. Войтенко В.П., Токарь А.В., Полохов А.М. Методика определения биологического возраста человека. Геронтология и гериатрия. 1984. Ежегодник. Биологический возраст. Наследственность и старение. Киев; 1984. 133-137.
7. Дубина Т.Л., Разумович А.Н. Введение в экспериментальную геронтологию. Минск: Наука и техника, 1975. 168.
8. 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.
9. Крутько В.Н., Славин М.Б., Смирнова Т.М. Математические основания геронтологии. М; 2002. 384.
10. Минц А.Я., Дубина Т.Л. Показатели функционального состояния нервной системы в определении биологического возраста и введение поправки в его вычисление. Геронтология и гериатрия. 1984. Ежегодник. Биологический возраст. Наследственность и старение. Киев; 1984. 62-66.
11. Шок В.Н. Показатели функционального возраста. Геронтология и гериатрия. 1978. Ежегодник. Современные проблемы геронтологии. Киев; 1978. 58-65.
12. Dean W. Biological aging measurement - clinical applications. Los Angeles, 1986. 397p.
13. Dean W. Biological aging measurement. J. Gerontology. 1998; 1(1): 64-85.

Поступила 01.09.2005



## ВНИМАНИЕ!!! НОВИНКА!!!

В издательстве НЬЮДИАМЕД  
вышла книга авторов  
Е.Е. Гогина, Г.Е. Гогина

### **"Гипертоническая болезнь и ассоциированные болезни системы кровообращения: основы патогенеза, диагностика, выбор лечения"**

В книге на основе многолетнего клинического опыта рассмотрены особенности течения гипертонической болезни — «эссенциальной» гипертонии, вариабельной и изменчивой, но нозологически единой и патогенетически обособленной, освещен вклад отечественных терапевтических школ в изучение гипертонической болезни, проанализированы мировые достижения в разработке стандартов диагностики и лечения, успехи популяционной стратегии, обеспечившей ограничение пандемии артериальной гипертонии, развитие активных методов помощи при сопутствующей ей ишемической болезни и снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в социально стабильных странах. Рассмотрены возможности эхокардиографии в объективизации изменений сердца и задачи раннего установления симптоматических (монопатогенетических) гипертоний. Большое место в книге отведено лечению гипертонической болезни — стандартному гипотензивному и индивидуально оптимизированному в соответствии со стадией и проявлениями болезни, сочетающему базисную патогенетическую терапию с курсовой симптоматической, которые обеспечивают вторичную профилактику осложнений.

Книга предназначена терапевтам, кардиологам, студентам и преподавателям медицинских вузов и биологических факультетов университетов.



УДК 615.216.6

## ДЕЙСТВИЕ ГИДРОКСИЗИНА НА ВНИМАНИЕ И ПАМЯТЬ\*

А. де Брабандер, В. Дебер

*Подразделение психиатрии,  
Больница общего профиля им. Святой Елизаветы, Зоттежем, Бельгия;  
Международное развитие, Брэн-д'Алле, Бельгия*

В тройном перекрестном исследовании, проведенном двойным слепым методом, в котором в качестве *vegum* (настоящего препарата) использовался лоразепам в дозе 2 мг в день, сравнивали эффект разового приема гидроксизина в дозе 50 мг с эффектом плацебо. Каждый из девяти добровольцев проходил испытание в три разные дня, по одному разу в каждой из экспериментальных ситуаций. Хотя гидроксизин в дозе 50 мг и лоразепам в дозе 2 мг оказывали сопоставимое седативное действие, только гидроксизин позволял сохранить память и внимание. Методы испытания были достаточно чувствительны для того, чтобы показать явную недостаточность функций внимания и краткосрочной и долгосрочной памяти при приеме лоразепама. При обоих видах седативного лечения подопытные индивидуумы пребывали в состоянии некоторого стресса, ибо они боялись потерять свои когнитивные способности. У добровольцев, принимавших гидроксизин, было меньше жалоб, чем у принимавших лоразепам.

*Ключевые слова: гидроксизин, лоразепам, внимание, память седативное действие.*

*Key words: hydroxyzine, lorazepam, attention, memory, sedation*

Гидроксизин — антигистаминное средство, блокирующее гистаминовые рецепторы  $H_1$ , используется во всем мире на протяжении 30 лет и зарекомендовал себя как проверенное средство от тревожного расстройства и стресса (Schalowitz, 1956, 1961; Breslow, 1968; Rickels et al. 1970; Goldberg and Finnerty, 1973) с хорошей репутацией в контексте эффективности и безопасности (Brunton, 1957; King and Howell,

1966; Gillatt et al., 1985) Хотя по своей химической структуре гидроксизин не относится к препаратам бензодиазепинового ряда, в некоторых случаях, например, при лечении тревожного расстройства, при использовании в качестве премедикации до хирургической операции (Desjardins et al., 1981; Herr et al., 1982) или для облегчения синдрома, возникающего при прекращении приема лекарственных препаратов (Knott and Beard, 1967), сферы их использования пересекаются.

\* HUMAN PSYCHOPHARMACOLOGY, VOL. 5, 357-362 (1990).

Проведено много исследований, посвященных психологическому эффекту, производимому препаратами бензодиазепинового ряда на нормальных индивидуумов (Goldberg, 1984). В нескольких исследованиях изучали влияние препаратов бензодиазепинового ряда на память и психомоторную функцию (Giurgea et al., 1982; Curran, 1986; Subhan et al., 1986). У большинства препаратов бензодиазепинового ряда есть тенденция оказывать вредное действие на способность выполнять задания, требующие обращения к памяти и психомоторной функции. В клинической практике этот эффект крайне нежелателен, поскольку он уменьшает способность к выполнению заданий встревоженным пациентом, тревога которого часто бывает выражением именно неспособности выполнять данные задания.

В экспериментах на животных гидроксизин не оказывал действия на память (Giurgea et al., 1988; Porsolt et al., 1984; Porsolt and Lenegre, 1988). Настоящее исследование было проведено для изучения эффекта, производимого гидроксизином на память и внимание людей.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В настоящем исследовании приняли участие 9 молодых здоровых добровольцев, в том числе 5 мужчин и 4 женщины. Им было от 21 до 29 лет (средний возраст 24,6 лет). Все окончили среднюю школу. Степень их тревоги по шкале STAI-DY2 характеризуется как нормальная. Сравнивали эффект гидроксизина в дозе 50 мг с эффектом плацебо, а также «настоящего препарата» лоразепама в дозе 2 мг. Лекарства в виде идентичных капсул принимали один раз утром.

В настоящем исследовании двойным слепым методом сравнивались эффекты разового приема гидроксизина в дозе 50 мг, лоразепама в дозе 2 мг и плацебо, согласно специальной программе исследования 3×3. Таким образом, каждый индивидуум исследовался в 3 разных дня. Каждую из экспериментальных доз принимали 1 день с интервалом между ними не менее 3 дней.

Психические первичные переменные, т. е. краткосрочную и долгосрочную память, оценивали через 2,5 ч после приема лекарства. Действие лекарственного средства на такие параметры, как степень тревоги, настроение, седативное действие и расслабление, рассматриваемые в качестве вторичных переменных, оценивали до приема лекарств и через 2,5 ч после приема.

Для оценки вербальной (словесной) памяти использовали модифицированную версию списка из

15 слов Рея. Список был прочитан каждому из испытуемых со скоростью одно слово через каждые 2 с. Сразу после этого испытуемый должен был устно произнести все слова, которые он запомнил. Эту процедуру повторяли 3 раза через каждые 30 мин.

Чтобы в промежутки времени между двумя оценками испытуемые не могли повторять про себя слова из списка, им в это время предлагали много вопросов. Когда испытуемым давали инструкции по тесту на вспоминание только что произошедшего события, их ставили в известность о дальнейшем тестировании — сколько слов из списка они еще помнят. Немедленное вспоминание и вспоминание по прошествии времени оценивали абсолютным числом запомнившихся слов и вспомнившихся соответственно сразу после прочтения списка и по прошествии 30 мин.

В трех экспериментальных ситуациях параллельно использовались три разных стандартизованных списка слов.

Внимание и психомоторную функцию оценивали по тесту под названием «Тест замены цифр и символов друг на друга (DSST) подтест (WAIS)» (Stinissen et al., 1980). Испытуемые должны были за 90 с заполнить как можно больше пустых квадратов числами, соответствующими символам квадратов. Необработанное число баллов, набранное испытуемым, при этом равно абсолютному числу квадратов с правильно вписанными числами. В 3 экспериментальных ситуациях были использованы 3 эквивалентные версии.

Степень тревоги, настроение, седативный эффект и расслабление оценивались при помощи нескольких шкал самооценки. В этом плане интересна шкала «Профили состояний настроения» (POMS) (McNair et al., 1971–1981), поскольку она содержит следующие подшкалы: напряжение-тревога, сила/энергия — активность и усталость — инерция. Шкала «Инвентарная опись черт тревоги» (STAI-DY 1) (Spielberg et al., 1983; van der Ploeg et al., 1979) использовалась во время эксперимента для оценки степени тревоги. Десятисантиметровые шкалы Рейтингов аналогов линий (LAR) использовали для оценки воспринимаемого седативного эффекта. В каждой экспериментальной ситуации каждая шкала представлялась каждому из испытуемых дважды: до приема лекарства и по прошествии 3 ч. В каждом случае испытуемого просили сказать, как он себя чувствует в данный момент.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Получены полные данные для всех испытуемых во всех ситуациях в контексте лечения. Данные анализировали с использованием программы ANOVAR для повторных измерений. В этой статистической модели к каждому субъ-

активному фактору дополнялось два фактора: 1) фактор лекарства, который тестировал общую разницу между тремя разными ситуациями в плане приема лекарства, 2) групповой фактор, тестировавший влияние последовательности, в которой лекарства принимались, и оценивавший программу исследования при отсутствии значимых данных. Испытуемые были разделены на три группы в зависимости от принимаемого лекарства.

Когда общий фактор лекарства был статистически значимым, анализировали данные тестирования между гидроксизин и плацебо, между лоразепамом и плацебо.

Когда были получены сведения о состоянии испытуемых до приема лекарства, произведен анализ дисперсий на основе разницы значений до и после приема лекарства.

Последовательность приема лекарства не сказывалась на результатах тестов; поэтому ниже приведены только значения вероятностей, взятые из анализа контрастов.

И гидроксизин, и лоразепам дают ощущения успокоения, т. е. вызывают седативный эффект: есть статистически значимая разница между гидроксизин и плацебо при оценке в соответствии с подшкалой концентрации внимания (0,02) и подшкалой динамики (0,0003) шкалы LAR, а также в соответствии с подшкалой усталость-инерция (0,0001) и подшкалой спутанность сознания/дезориентация в пространстве и времени (0,04) шкалы POMS. При оценке по шкале LAR эффект лоразепама также статистически значимо отличается от эффекта плацебо в плане концентрации внимания (0,02) и дина-

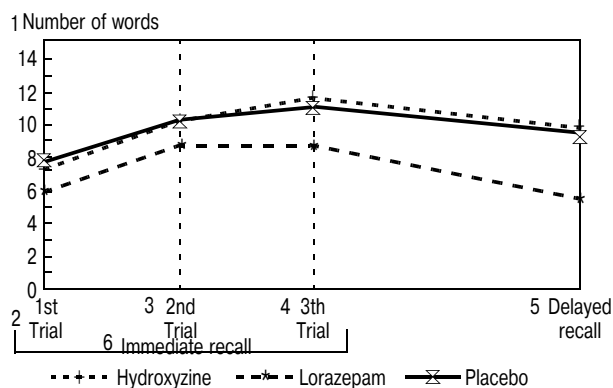


Рис. 1. Визуализация среднего числа запомнившихся слов.

1 – число слов, 2 – 1-е испытание, 3 – 2-е испытание, 4 – 3-е испытание, 5 – немедленное вспоминание, 6 – вспоминание по прошествии времени.

мики (0,007), однако при оценке в соответствии со шкалами POMS наблюдаются изменения в том же самом направлении, но они статистически не значимы.

При использовании как гидроксизина, так и лоразепама наблюдается тенденция к незначительному увеличению степени тревоги (STAI-DYI): гидроксизин по сравнению с плацебо = 0,04; лоразепам по сравнению с плацебо: 0,8 (тенденция).

В таблице и на рис. 1 подытожены результаты в отношении памяти. Не обнаружено ее ухудшения по сравнению с плацебо после «острого» приема гидроксизина в дозе 50 мг. Не была затронута память ни о только что произошедших событиях, ни о событиях, которые произошли какое-то время тому назад. В противоположность этому при приеме лоразепама в дозе

Препараты	Немедленное вспоминание				Вспоминание	
	1-е	2-е	3-е	Общее число слов	Через 30 мин	Слова, забытые через 30 мин, %
Гидроксизин						
сред.	7,22	10,11	11,44	14,11	9,67	32
стандарт.	1,09	1,69	2,07	0,93	2,92	17
откл.						
лоразепам						
средн.	5,78	8,56	8,67	12,33	5,33	59
стандарт.	1,99	2,19	2,00	2,00	2,92	17
откл.						
плацебо						
средн.	7,44	10,22	11,00	14,11	9,44	32
стандарт.	1,42	2,11	1,87	0,78	2,35	14
отклон.						
лоразепам/плацебо	0,02	0,08	0,06	0,07	0,008	0,008
	значим.	тенденц.	тенденц.	тенденц.	значим.	значим.
Гидроксизин/плацебо	0,45	0,77	0,63	1,00	0,74	0,52
	не значим.	не значим.	не значим.	не значим.	не значим.	не значим.

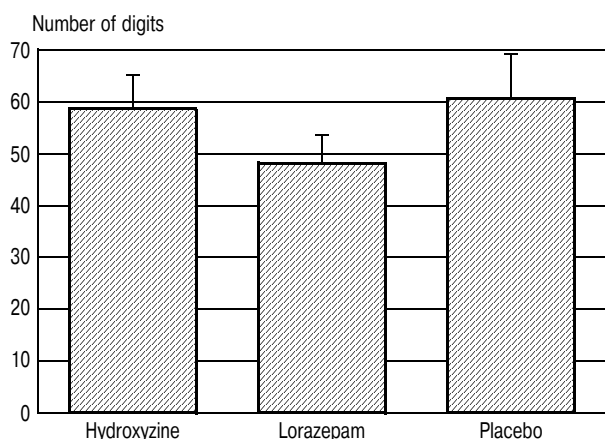


Рис. 2. Среднее значение и стандартное отклонение по трем экспериментам, оценены по шкале DSST. Лоразепам/плацебо 0,005. Гидроксизин/плацебо 0,32.

2 мг наблюдалось общее ухудшение памяти. Ухудшение памяти о событиях, которые произошли какое-то время назад, было ярко выражено, и притом у разных испытуемых. В случае приема лоразепама испытуемые лучше вспоминали только что произошедшие события при втором испытании.

В тесте по замене цифр и символов друг на друга в случае приема гидроксизина не выявлено никакого статистически значимого повреждения психомоторной функции (0,32) в противоположность ситуации при приеме лоразепама (0,005) (рис. 2).

При исследуемых дозах обоих лекарств наблюдался сопоставимый седативный эффект. Согласно ответам на анкету, испытуемые ощущали усталость, им казалось, что они утомились и обессилели. Однако, хотя после приема лоразепама испытуемые чувствовали, что они не способны управлять собой, те же самые лица после приема гидроксизина оказались способными быть внимательными и делать то, что их просили. После приема лоразепама 8 из 9 испытуемых, по их словам, потеряли контроль над движениями и испытывали проблемы при поддержании равновесия. После приема гидроксизина на это никто не жаловался.

Что касается тревоги у испытуемых, то результаты оценки по шкале STAI удивляют. Поскольку оба лекарственных препарата считаются анксиолитиками, можно было бы ожидать снижения степени тревоги. Однако произошло противоположное. Возможно, этот эффект объясняется тем, что мы имели дело с группой молодых здоровых добровольцев с нормальной степенью тревоги в исходный момент и сильной

мотивацией показать себя в испытаниях как можно лучше. Можно предположить, что когда эти лица принимали седативные средства, они испытывали тревогу из-за страха потерять над собой контроль. Их комментарии подтверждают это предположение.

Гидроксизин не влияет на охват событий в памяти — ни краткосрочной, ни долгосрочной. Тот факт, что при первом повторении не наблюдалось разницы между числом слов, запомнившихся при приеме гидроксизина и плацебо (хотя при приеме лоразепама это число было меньше), можно рассматривать как свидетельство в пользу того, что гидроксизин не причиняет ущерба вниманию и не ухудшает памяти о только что произошедших событиях.

В случае приема лоразепама в 3-й попытке число запомнившихся слов не увеличивается по сравнению со 2-й, что можно считать нарушением во время обучения путем повторения. Подобная недостаточность не обнаруживается при приеме гидроксизина. Эти факторы: внимание, память о только что произошедших событиях и обучение путем повторения — являются важными аспектами общей памяти (Israel, 1985). Таким образом, никакого ухудшения памяти не наблюдалось в случае приема гидроксизина, при приеме лоразепама память ухудшалась (Roth et al., 1980; Scharf et al., 1983; Mac et al., 1985; Kumar et al., 1987; Preston et al., 1988). Влияние гидроксизина не сказывается на работоспособности, оцениваемой по шкале DSST, в противоположность лоразепаму. При выполнении этого задания результаты зависят, как и ожидается, не только от внимания и психомоторной скорости, но и от памяти испытуемых. Если человек может запомнить разные комбинации цифра /символ при выполнении теста, то в дальнейшем он может быстрее двигаться дальше, ибо ему не нужно будет опять проверять код наверху страницы.

В таблице представлены среднее значение, стандартное отклонение и уровни вероятности для числа слов, вспомнившихся девятью добровольцами в 1-м, 2-м и 3-м испытании; общее число слов, вспомнившихся хотя бы один раз во всех 3 испытаниях, и число слов, вспомнившихся по прошествии времени. Процент слов, забытых по прошествии времени, сравнивался с общим числом слов, вспомнившихся немедленно после прочтения.

Поступила 16.03.2006

## SUMMARY

A.V. Kotelnikov, D.L. Teply

**PENETRABILITY OF HYSTOHAEMOTOLOGIC BARRIER OF TISSUES AND ORGANS DURING AGING**

*Biology and Nature Management Institution of Astrakhan'*  
*Astrakhan' State University*

We have studied tissue, sex, age peculiarities of hystohaemologic barrier penetrability on white rats of 6 weeks, 6 and 27 months. Animals of all 3 groups had the same parameters of penetrability – it was highest in endocrine glands, kidneys, lung, the lowest penetrability was detected in heart, hypothalamus, medulla oblongata. During aging the penetrability is increasing. Sex differences were detected only after puberty. The highest penetrability was reached in ovaries.

A.N. Barsukov, M.U. Samodurova

**TRANSCUTANEOUS SCLEROSING THERAPY WITH ETHANOL OF BENIGN TUMOR OF THYROID GLAND OF AGED PATIENTS**

*Smolensk State Medical Academy,*  
*Baltiysk Military Hospital*

Transcutaneous sclerosing therapy with ethanol of benign tumors is a good alternative for surgery treatment. Good characters of sclerosing therapy efficiency are: short anamnesis (less than 4–5 years), hypoechogenic structure of solid tumors, small capsule thickness (less than 1,5–2 mm), absence of calcificates. When the tumor is bigger than 30ml, work content of treatment with ethanol is increasing due to many procedures. That's why patients elder then 60 years old (with nodes of 30–40 ml) are recommended to conduct palliative sclerosing therapy: the reduction of big nodules on 20–40% allows to reduce neck organ compression, this method allows to avoid surgery treatment.

V.V. Baev

**COSTS OF MYOCARDIAL INFARCTION TREATMENT WITH THROMBOLYSIS**

*State University of N. F. Katanov, Khakassia*  
*Abakan, Khakassia*

We have analyzed the efficacy and cost of acute myocardial infarction treatment of aged patients, using different means of therapy: Thrombolysis with akitilise medicine, streptokinase without thrombolysis, in conditions of specialized cardiology department. We have carried out retrospective analysis of 128 disease currencies with acute myocardial infarction from the years of 2003–2004. Cost analysis detected that thrombolysis was very effective and reduced the duration of stay in the

hospital (mean 17,5 days with it and 20,2 among younger patients, compared to 22,1 without trombolysis). Without this method we detected high lethal rate and high cost of stay in hospital among aged patients.

A.V. Litovskaya, T.V. Shmakova, E.E. Shipova,  
K.L. Bukina, S.A. Ashirova

**IMMUNITY AND IMMUNE CORRECTION PECULIARITIES OF AGED WORKERS IN CHEMICAL INDUSTRY. POLYURETHANE PRODUCTION**

*SRI of Hygiene and Professional Pathology*  
*of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod*

We have studied the congenital and adaptive immunity of polyurethane production industry workers, elder then 45. Compared to other professionals of this age we discovered that there is a certain shifting in T-cell quantity (the quantity of T-helpers and T-cytotoxic cells was decreased), B-cells quantity was also lower then in normal rate, high production of immunoglobulins of all classes and some cytokines (like  $\gamma$ -interferon), low efficiency of phagocytosis. Immune correction with lykopicid (dose of 10 mg) influenced all these processes and showed positive dynamics of several immune parameters. We have estimated the immune-remodeling influence of this medicine on congenital, cell and humoral adaptive immunity.

A. De Brabander\*, W. Deberdt

**EFFECT OF HYDROXYZINE ON ATTENTION AND MEMORY**

*\*Department of Psychiatry, General Hospital Sint Elisabeth. Zoliegem. Belgium*  
*UCB. International Development, Braine-l'Alleud, Belgium*

A single intake of hydroxyzine 50 mg was compared to placebo, with lorazepam 2 mg as a verum, in a double-blind, triple-crossover trial. Each of the nine volunteers was tested on three different days, once under each condition. At 2-h after drug intake all volunteers were assessed or reassessed for attention, immediate and delayed (30 min) memory, cognitive ability and subjective feelings of anxiety and fatigue. While hydroxyzine 50 mg and lorazepam 2 mg produced a comparable level of sedation, only hydroxyzine preserved memory and attention. The testing methods were sufficiently sensitive to demonstrate clear deficiencies in attention and short-term and long-term memory with lorazepam. Subjects became somewhat stressed under both sedative treatments because they feared losing their cognitive abilities. Subjects had fewer complaints under hydroxyzine than under lorazepam.

**ОГЛАВЛЕНИЕ—CONTENTS**

**ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ**

АКАДЕМИК Н.М. ЭМАНУЭЛЬ О ПРИРОДЕ СТАРЕНИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ ПРОДЛЕНИЯ ЖИЗНИ  
К 90-летию со дня рождения (1.10.1915—8.12.1984)  
Л.К. Обухова, Д.М. Измайлов, А.С. Соловьева . . . . . 3

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕАЛИЗАЦИИ ФЕНОМЕНА ПРЕОДОЛЕНИЯ БОЛЕЗНИ

А.Ю. Третьяков . . . . . 15

ПРОНИЦАЕМОСТЬ ГИСТОГЕМАТИЧЕСКОГО БАРЬЕРА ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ ПРИ СТАРЕНИИ

А.В. Котельников, Д.Л. Теплый . . . . . 21

ЧРЕСКОЖНАЯ СКЛЕРОЗИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ЭТАНОЛОМ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

А.Н. Барсуков, М.Ю. Самодурова . . . . . 26

ЗАТРАТЫ НА СТАЦИОНАРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ ТРОМБОЛИЗИСА У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА РАЗНОГО ВОЗРАСТА

В.В. Басв . . . . . 31

ОСОБЕННОСТИ ИММУНИТЕТА И ИММУНОКОРРЕКЦИЯ У «ПОЖИЛЫХ» РАБОТНИКОВ ХИМИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ (НА ПРИМЕРЕ ПРОИЗВОДСТВА ПЕНОПОЛИУРЕТАНОВ)

А.В. Литовская, Т.В. Шмакова, Е.Е. Шипова, К.Л. Букина, С.А. Аширова . . . . . 34

**ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ**

ВОЗРАСТНОЙ АСПЕКТ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С

А.А. Потапова, П.Г. Богущ, Е.Б. Редченко, Э.Ю. Сариди, Е.Ю. Варламова . . . . . 41

ТАБАКОКУРЕНИЕ СРЕДИ ЛИЦ СТАРШЕГО ВОЗРАСТА

С.А. Бабанов, Н.О. Захарова . . . . . 46

ОПРЕДЕЛЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА ПО АНАЛИЗУ КРОВИ

Л.М. Белозерова . . . . . 50

МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА ПО СПИРОГРАФИИ

Л.М. Белозерова, Т.В. Одегова . . . . . 53

**СРОЧНО В НОМЕР**

ДЕЙСТВИЕ ГИДРОКСИЗИНА НА ВНИМАНИЕ И ПАМЯТЬ

А. де Брабандер, В. Дебер . . . . . 57

**SUMMARY** . . . . . 61

**EDITORIAL**

ACADEMICIAN N. M. EMMANUEL ABOUT THE NATURE OF AGING AND LIFE SPAN EXPANDING.

To the 90-th anniversary

L.K. Obukhova, D.M. Izmaylov, A.S. Solov'eva . . . . . 3

**ORIGINAL ARTICLES**

GERONTOLOGIC ASPECTS OF DISEASE OVERCOMING PHENOMENA

A.U. Tretyakov . . . . . 15

PENETRABILITY OF HISTOHAEMOTOLOGIC BARRIER OF TISSUES AND ORGANS DURING AGING

A.V. Kotelnikov, D.L. Teply . . . . . 21

TRANSCUTANEOUS SCLEROSING THERAPY WITH ETHANOL OF BENIGN TUMOR OF THYROID GLAND OF AGED PATIENTS

A.N. Barsukov, M.U. Samodurova . . . . . 26

COSTS OF MYOCARDIAL INFARCTION TREATMENT WITH THROMBOLYSIS

V.V. Baev . . . . . 31

IMMUNITY AND IMMUNE CORRECTION PECULIARITIES OF AGED WORKERS IN CHEMICAL INDUSTRY. POLYURETHANE PRODUCTION

A.V. Litovskaya, T.V. Shmakova, E.E. Shipova, K.L. Bukina, S.A. Ashirova . . . . . 34

**LETTERS TO THE EDITOR**

AGE ASPECT OF LABORATORY DIAGNOSIS OF HEPATITIS VIRUS C

A.A. Potapova, P.G. Bogush, E.B. Redchenko, E. U. Saridi, E.U. Varlamova . . . . . 41

AGED PATIENTS SMOKING

S.A. Babanov, N.O. Zakherova . . . . . 46

DEFINITION OF BIOLOGICAL AGE BY BLOOD ANALYSIS

L.M. Belozerova . . . . . 50

DEFINITION OF BIOLOGICAL AGE BY SPYROGRAPHY

L.M. Belozerova, T. V. Odegova . . . . . 53

**URGENT ISSUE**

HYDROXIZINE ACTION ON MEMORY AND ATTENTION

A. de Bradander, V. Debur . . . . . 57

**SUMMARY** . . . . . 61