

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Уральский государственный медицинский университет»

**В.С. Мякотных, Е.С. Остапчук,
В.Н. Мещанинов,
А.П. Сиденкова, Т.А. Боровкова,
М.Н. Торгашов, Д.Л. Щербаков**

**ПАТОЛОГИЧЕСКОЕ
СТАРЕНИЕ:
ОСНОВНЫЕ «МИШЕНИ»,
ВОЗРАСТ – АССОЦИИРОВАННЫЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ,
ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ,
ГЕРОПРОФИЛАКТИКА**

Учебное пособие

 **Новый формат**
издательство

2021

УДК 616-01/09:616-036:616-084
ББК 52.5+57.4

Печатается по решению Ученого совета ФПК и ПП
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (протокол № 3 от 26.03. 2021 г.)

Ответственный редактор
д-р мед. наук, проф. В.С. Мякотных

Рецензенты:
д-р мед. наук, проф. Д.А. Альтман (г. Челябинск)
д-р мед. наук, проф. В.Г. Черкасова (г. Пермь)

**Мякотных В.С., Остапчук Е.С., Мещанинов В.Н.,
Сиденкова А.П., Боровкова Т.А., Торгашов М.Н.,
Щербаков Д.Л. Патологическое старение: основные
«мишени», возраст-ассоциированные заболевания,
гендерные особенности, геропрофилактика. Москва: Изд.
Новый формат, 2021. – 128 с.**

ISBN 978-5-91556-922-4

В представленном учебном пособии рассматривается роль происходящих в течение жизни человека изменений, которые могут быть предикторами патологического старения. Это изменения в состоянии липидного спектра и в содержании целого ряда гормонов человеческого организма, в развитии сердечно-сосудистой и центральной нервной систем, опорно-двигательного аппарата. Ведущее значение придается половым особенностям возраст-ассоциированных патологических процессов. Это представляется очень важным для определения прогноза и составления индивидуальных, персонализированных программ диагностики, наблюдения и лечения пациентов разного возраста и пола, в том числе с использованием самых современных методик геропрофилактики. Дается ряд конкретных рекомендаций, приводятся ситуационные задачи и набор тестов для лучшего понимания и изучения представленного материала. Учебное пособие предлагается для

ординаторов, аспирантов, врачей разных специальностей, обучающихся по программам повышения квалификации. Также учебное пособие будет полезным для студентов высших медицинских учебных заведений.

При подготовке учебного пособия использованы материалы, полученные в процессе научных исследований, проводимых в рамках государственного задания Федерального Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по теме «Индивидуализация подбора комплексной геропротективной терапии» на 2021-20223 гг., регистрационный №121030900298-9.

ISBN 978-5-91556-922-4

- © Мякотных В.С., 2021
- © Остапчук Е.С., 2021
- © Мещанинов В.Н., 2021
- © Сиденкова А.П., 2021
- © Боровкова Т.А., 2021
- © Торгашов М.Н., 2021
- © Щербаков Д.Л., 2021
- ©Уральский государственный медицинский университет, 2021

Оглавление

	Стр.
Предисловие.....	5
1. Гендерные и возрастные особенности центральной нервной системы.....	11
2. Особенности функционирования эндокринной системы у представителей разного возраста и пола...	21
3. Возрастные и половые особенности сердечно-сосудистой патологии.....	35
4. Липидный спектр и стресс-реализующие системы мужчин и женщин в процессе старения.....	49
5. Интерпретация значений липидного спектра у пациентов разного возраста и пола с острыми и хроническими расстройствами мозгового кровообращения.....	56
6. Показатели гормонального спектра при разной степени выраженности функциональных нарушений после инсульта.....	65
7. Возраст-ассоциированная патология опорно-двигательного аппарата у представителей разного пола.....	75
8. Современные тенденции в геропротекции и разработке методов лечения возраст ассоциированной патологии.....	83
9. Тренировочные материалы.....	115
Рекомендуемая литература.....	125

ПРЕДИСЛОВИЕ

Процесс старения человеческого организма и нарушения со стороны сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной систем, опорно-двигательного аппарата очень часто сопутствуют друг другу и являются, по существу, взаимосвязанными и взаимозависимыми. Поэтому не только так называемая возраст-ассоциированная патология ускоряет и отягощает процесс старения, но и само старение, как физиологический процесс износа многих систем живого организма, способствует формированию и развитию заболеваний, связанных с увеличением возраста. По существу возникает некий порочный круг, состоящий из самого процесса старения как такового и ассоциированных с ним заболеваний, что в конечном итоге переводит само старение из физиологического динамического процесса в патологический. Складывается даже впечатление о том, что именно патологическое старение с характерными для него сопутствующими заболеваниями есть не что иное, как особого рода болезнь. Более того, в течение многих веков не утихают споры о том, что такое старение – обычный износ организма, свойственный практически любым живым и неживым материям, или же особого рода заболевание, затрагивающее многие органы и системы и сопровождающееся увяданием организма в целом. Только в последние десятилетия само старение подразделили на два варианта – физиологическое и патологическое. Первый из названных вариантов предусматривает морфологическое, структурное и функциональное увядание, никак не связанное с воздействием каких-либо патологических процессов, вредных привычек, неблагоприятных экологических моментов, стрессовых воздействий и т.д. Считается, что при таком физиологическом старении «запас прочности» человеческого организма может сохраняться в

течение 120-140 и более лет. На самом же деле, при учете многих названных и не названных неблагоприятных факторов воздействия на человеческий организм процесс его увядания протекает гораздо быстрее, и такого рода старение представляется как патологическое, как раз и свойственное человеческой популяции. Но и это еще не всё, так как в описанном варианте патологического старения можно выделить еще и ускоренное, преждевременное старение – даже по отношению к описанному патологическому. До конца еще не определены критерии такого преждевременного старения. Есть предположения о том, что таковым следует считать опережение должного для каждой возрастной группы биологического возраста на 5-6 и более лет. Другими исследователями предполагается считать критерием ускоренного, преждевременного старения формирование отчетливого метаболического синдрома у лиц в возрасте до 50-60 лет и т.д. Ускоряющими процесс старения факторами могут являться повторные стрессовые воздействия, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), некоторые заболевания и травмы, в том числе детского, подросткового и юношеского возраста, наркомании и многое другое. Кроме того, каждый человеческий организм имеет свою индивидуальную программу онтогенеза, т.е. по существу программу своего жизненного цикла, начиная от момента внутриутробного развития до момента смерти. Именно в онтогенетическом смысле можно с той или иной степенью вероятности, опираясь на возможные индивидуальные причины, механизмы и филогенетические проявления, определяемые генетическим и эпигенетическим кодами, предположить возникновение и развитие тех или иных заболеваний не только в детском, но и в зрелом, даже пожилом возрасте. А это, в свою очередь, подводит нас к мысли о том, что вариации самого процесса старения, в частности

ускоренного, также могут быть запрограммированы теми или иными особенностями и параметрами онтогенеза на самых ранних его этапах. С практической точки зрения это представляет собой возможность решения задач профилактики целого ряда заболеваний и связанного с ними патологического старения на самых ранних этапах. Среди этих задач может быть и генетическое консультирование родителей будущего ребенка, и составление конкретных программ здорового образа жизни, и определение широкого спектра медикаментозных и немедикаментозных геропротективных мероприятий.

Тем не менее, основными патологиями, закономерно увеличивающимися в своей распространенности параллельно нарастанию возраста индивида являются заболевания сердечно-сосудистой системы, в частности расстройства мозгового кровообращения, нейродегенеративные и онкологические процессы, а также расстройства со стороны опорно-двигательного аппарата и сахарный диабет (СД) 2-го типа. Названные патологические процессы является своего рода «расплатой» за неуклонно увеличивающуюся продолжительность жизни современного человека. И сколько бы мы не говорили об «омоложении» этих заболеваний, отчетливая зависимость их возникновения от увеличения возраста конкретного человека сохраняется.

Совершенно по-разному протекает процесс старения у мужчин и женщин. Все мы прекрасно знаем, что если женщина в возрасте за 50 лет уже очень редко может стать матерью, то у мужчин этого же возраста имеется еще весьма продолжительный запас времени для того, чтобы стать отцом. Указанные различия, обозначаемые в качестве гендерных особенностей репродуктивного старения, конечно же, зависят от палитры гормонального спектра представителей разного пола, от структурных и функциональных особенностей их нервной системы и в

целом нейро-иммунно-эндокринно-сосудистого комплекса. Действительно женщины и мужчины с разной частотой страдают некоторыми заболеваниями, такими, как артериальная гипертония (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), СД, остеопороз, остеоартроз и целый ряд других. Также по-разному многие заболевания переносятся представителями разного пола и возраста, о чем свидетельствуют, например, результаты исследований, проведенных в период последней пандемии коронавирусной инфекции.

Особое значение в современной медицинской науке и практике придается заболеваниям, ассоциированным с атеросклеротическим поражением сосудистой стенки. В свою очередь, атеросклероз напрямую связан с происходящими в течение жизни индивидуума изменениями липидного спектра. И эти изменения совершенно различным образом и в разные возрастные периоды происходят у представителей разного пола. Именно с этим, по всей видимости, связан тот факт, что некоторые обусловленные атеросклерозом заболевания встречаются с разной частотой и клинически выражаются разной степенью тяжести у мужчин и женщин в разные же возрастные периоды.

Современному врачу необходимо знать и понимать закономерности возникновения, формирования и развития патологических процессов у представителей разного возраста и пола и на основе этих знаний строить индивидуализированные программы и схемы диагностики и лечения. Такого рода закономерности представляют особый интерес в плане возможных влияний состояния липидного и гормонального спектра на формирование и развитие сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и иных заболеваний, и наоборот, влияний этих патологических процессов на вновь возникающие изменения липидного и

гормонального профилей. В наших многолетних научных исследованиях мы уже неоднократно касались этих вопросов, но скорее на сугубо научной платформе. Сейчас же возникла необходимость распространения полученной информации среди практикующих врачей, ординаторов, аспирантов, студентов медицинских ВУЗов. Это действительно представляется не только интересным, но и весьма полезным с точки зрения персонализированных подходов к каждому отдельному пациенту, страдающему возраст-ассоциированной патологией. Сегодня медицинская наука и практика, придерживаясь основных стандартов диагностики и лечения и опираясь на вновь полученные данные о неповторимости каждого представителя человеческой популяции, все активней и активней начинает придерживаться сложных, но необходимых критериев индивидуального подхода к каждому субъекту – как здоровому, так и больному. Поэтому знания, полученные при ознакомлении с предлагаемым вниманию читателя изданием, могут оказаться весьма полезными и даже необходимыми специалисту – медику 21-го века.

В представленном издании последовательно излагаются вопросы морфологии и физиологии центральной нервной и эндокринной систем у представителей разного возраста и пола. Затем достаточно подробно освещаются возрастные и гендерные аспекты сердечно-сосудистой патологии, в том числе цереброваскулярной, и состояния липидного спектра и стресс-реализующих систем организма. Приводятся результаты собственных исследований, помогающих в клинической интерпретации полученных значений липидного спектра у пациентов разного возраста и пола с острыми и хроническими расстройствами мозгового кровообращения, а также содержания в сыворотке их крови некоторых гормонов спектра при разной степени

выраженности функциональных нарушений, сформировавшихся в результате церебрального инсульта. Отдельный раздел посвящен возрастным и гендерным особенностям патологических процессов в опорно-двигательном аппарате, которые напрямую зависят от возрастных и половых особенностей динамики гормонального спектра. Завершает учебное пособие раздел, посвященный современным тенденциям в разработке методов лечения сердечно-сосудистой, цереброваскулярной патологии и геропротекции. Традиционно учебное пособие содержит тренировочные материалы – тесты и ситуационные задачи.

Достаточно много внимания в представленном учебном пособии уделяется механизмам патогенеза многих заболеваний, биохимическим процессам, происходящим в норме и патологии. К сожалению, эти знания при всей своей необходимости для понимания сути того или иного явления, заболевания, частично утрачиваются в процессе повседневной медицинской практики. Восполнить данный пробел – также одна из задач, которая с разной степенью полноты решается на страницах издания.

1. ГЕНДЕРНЫЕ И ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

В рамках, к сожалению, продолжающейся и в сегодняшних реалиях полемики о некоем превосходстве мужского мозга над женским более 100 лет назад Von Bishoff (1886) и Merchand (1902) показали, что вес и размер мозга мужчины, достоверно выше веса и размера мозга женщины. Также с помощью МРТ-исследования было установлено, что мужской мозг является более асимметричным по сравнению с мозгом женщины. Средний вес мозга женщин меньше среднего мозга мужчин приблизительно на 200 гр., а количество нервных клеток мозга мужчин приблизительно в 6,5 раз больше по сравнению с количеством клеток в мозге женщин. При этом у женщин для того, чтобы компенсировать меньшее число нервных клеток, усилены процессы разветвления (арборизации), и размеры белого вещества мозга женщин приблизительно в 10 раз больше, чем размеры белого вещества мозга мужчин. В итоге, в мозге женщин оказывается больше, чем у мужчин, нервных окончаний, нервных связей, а большие размеры белого вещества, по-видимому, связаны с большей взаимосвязью различных корковых полей и областей между собой. Это, в свою очередь, обеспечивает более высокую коммуникабельность женщин по сравнению с мужчинами.

У женщин уровень метаболизма глюкозы и скорость мозгового кровотока, в том числе регионального, выше, чем у мужчин. Но при этом у мужчин в возрасте 20 лет общая длина миелиновых волокон достигает 176,000 км, а у женщин в этом же возрасте – только 149,000 км.

Имеются отчетливые половые различия и в отношении отдельных структур, зон головного мозга. У женщин отмечаются достаточно большие объемы лобной и средней

паралимбической области коры, в то время как у мужчин установлены большие, чем у женщин, объемы фронтотемпальной области коры, амигдалы и гипоталамуса. Показатели нейротно-глиальных соотношений, главным образом, за счет числа сателлитных глиоцитов, окружающих нейроны, больше у женщин в поле 47, осуществляющем регуляцию эмоциональных процессов, а у мужчин – в поле 8 и, особенно, в хвостатом ядре, т.е. в моторных структурах.

Объем орбитальных извилин лобной области коры относительно больше у женщин, чем у мужчин. Было даже выдвинуто предположение о более значимой роли орбитальной области коры мозга женщин в их эмоциональном поведении, в принятии решений, умозаключений и т.д. Имеет место преобладание объема фронтальной и височной коры мозга у женщин по сравнению с мужчинами. А вот размер нижней височной доли, наоборот, у мужчин превышает ее размеры у женщин. Кроме того, у мужчин и женщин она в разной степени асимметрична: у мужчин в левом полушарии больше, чем в правом, у женщин – наоборот. Эти различия могут быть соотносимы с тем, что правая височная доля, вероятнее всего, связана с пространственной памятью и чувствами, в то время как левая обеспечивает оценку быстроты движений, времени, способности воображаемого вращения трехмерных фигур. Эта часть мозга имеет большое значение для обработки зрительной и осязательной информации, а также для внимания. Например, нижняя височная извилина была особо развита у Альберта Эйнштейна и у других выдающихся физиков и математиков. Предполагалось даже, что более развитая левая нижняя височная извилина способствует проявлению способностей к точным наукам у мужчин.

Имеются данные о **половых различиях речевых зон головного мозга**. У женщин зона Брока расположена во

фронтальной части левого полушария, а аналогичная, но несколько меньшая по размеру, симметрично расположенная в правом полушарии мозга. У мужчин же такая специализированная речевая область в правом полушарии вообще отсутствует, а в процессе разговора активизируется все левое полушарие. У женщин в корковой речевой области Вернике дендритные разветвления нейронов выражены более ярко, чем у мужчин, и отмечается большая протяженность дендритов пирамидных клеток. Также объем речедвигательных полей в области Вернике у женщин больше на 13–18% по сравнению с мужчинами, а корковые поля зоны Брока больше на 20%. Вероятно, в связи с этими особенностями, речь женщины, по сравнению с мужчинами, отличается более высокой беглостью. Женщина за единицу времени произносит в 2–2,5 раза больше слов, чем мужчина. По экспериментальным подсчетам женщина произносит за сутки в среднем 20 тысяч слов, что на 10–13 тысяч слов больше, чем мужчина. При разговоре по телефону женщина тратит времени в среднем в 3,5 раза больше, чем мужчина. На каждый телефонный разговор женщина в среднем тратит 20 минут, мужчина – только 6 минут. Женщина, как правило, говорит от первого лица и избегает в речи фривольных резкостей. В отличие от мужчин, женщина употребляет большое число уменьшительных суффиксов и вежливых оборотов. Оказалось, что только у мужчин имеется специальная область мозга, отвечающая на четкий подбор слов, расположенная в задней части левого полушария. У женщин такой специализированной локализованной области нет, а за словарный запас отвечают лобная и затылочная зоны обоих полушарий головного мозга.

Различия в речевых функциях мужчин и женщин, скорее всего, связаны также с гендерными психологическими особенностями, когнитивными

возможностями, и результаты сравнительных морфологических измерений головного мозга у мужчин и женщин в определенной степени объясняют данные психологические и физиологические различия. Так левое полушарие мозга более развито у женщин, а правое – у мужчин, и этим объясняется большее участие женщин в вербальных процессах и коммуникации, в то время как мужчины более склонны к активным действиям и конкуренции. Более выраженная толщина коры мозга мужчин в правом полушарии, возможно, коррелирует с их лучшими математическими и пространственными способностями.

У мальчиков уже в раннем детском возрасте формируются лучшие, чем у девочек, навыки по оси «рука-глаз-координация», что важно, например, в играх с мячом. Мужчины лучше читают карты, играют в шахматы. Только 25% женщин способны выполнить тесты по пространственной ориентации лучше, чем среднестатистический мужчина. Среди математически одаренных детей на 1 девочку приходится 13 мальчиков, при этом результаты лучшей девочки всегда будут ниже результатов лучшего мальчика. Но при решении пространственных задач у женщин наблюдается повышение функциональной активности в префронтальной и правой парietальной областях, а у мужчин – в левом гиппокампе, правой парагиппокампальной области и левой задней лимбической коре.

Таким образом, мужской мозг имеет определенные преимущества перед женским в решении теоретических и абстрактных задач, в то время как женский мозг более тонко отвечает на чувствительные стимулы. При этом женщины лучше выполняют вербальные тесты. Эти задатки являются врожденными, и различия проявляются с первых дней жизни, хотя все же не исключаются культуральные влияния. Подобное мнение основано ещё и на том, что

мужчины лучше, чем женщины, ориентируются на местности, точнее и быстрее определяя расстояние, удаленность предмета, скорость, и маловероятно, что такого рода навыки могут быть исключительно врожденными. Также мужчины лучше женщин могут совмещать в уме различные геометрические фигуры друг с другом, находя идентичные. В то же время женщины быстрее находят ответ при выборе одинаковых картинок из большого числа представленных рисунков.

Описанные половые различия, скорее всего, связаны ещё и с особенностями географии функционально значимых зон головного мозга у мужчин и женщин. Известно, например, что у женщин эмоциональная информация обрабатывается преимущественно в правом полушарии, а у мужчин в решении такого рода задач бывают примерно в равной степени задействованы оба полушария головного мозга. При просмотре кинофильмов и воспоминании их содержания отмечалось повышение активности амигдалы в основном в правом полушарии мозга мужчин, и преимущественно в левом полушарии у женщин. Возможно, это коррелирует с тем, что правое полушарие участвует в переработке информации, связанной с существенными основными аспектами действия фильма, в то время как левое полушарие принимает большее участие в оценке мелких деталей и подробностей происходящего на экране; в этом видится гендерная разница в восприятии происходящего.

Эмоциональное и когнитивное поведение, как оказалось, связано с половыми особенностями вегетативного и гормонального статусов. Показано, что у мужчин размер и количество нейронов в ядрах гипоталамуса в 2 раза больше, чем у женщин. При этом преоптическое ядро гипоталамуса мужчин в 2,2 раза больше аналогичного ядра женщин и содержит в 2 раза больше

нейронов. Такое увеличение размеров преоптического ядра мужчин, по-видимому, коррелирует с выделением большего количества андрогенов у мужчин. Преоптико-переднее ядро гипоталамуса также больше у мужчин по сравнению с женщинами, а супрахиазматическое ядро значительно различается по своей форме у мужчин и женщин; у мужчин оно имеет округлую форму, у женщин – удлинённую. Это определяет особенности связей этих ядер у представителей разного пола. У женщин, по сравнению с мужчинами, в целом более развита лимбическая система, в том числе гиппокамп, передняя комиссура и т.д. Именно это дает возможность женщине обладать более тонким чувством обоняния.

У женщин наблюдается более высокая, чем у мужчин, частота сердечных сокращений в состоянии покоя, отсюда более выраженная способность мужчин выполнять значительные физические нагрузки. Также у взрослых женщин на ЭКГ интервалы QT являются более продолжительными, чем у мужчин, в среднем на 10-20 мс, но в детском возрасте данные различия отсутствуют. У лиц женского пола уже в возрасте 16-18 лет систолическое артериальное давление (АД) в среднем на 10–14 мм рт. ст. ниже, чем у лиц мужского пола, а степень ночного снижения АД у девочек-подростков выше, чем у юношей. У женщин репродуктивного возраста также отмечен более низкий уровень систолического и диастолического АД, чем у мужчин; средняя разница составляет соответственно 6–7 и 3–5 мм рт. ст.

Оказалось, что мужские и женские половые гормоны влияют как на физиологические процессы – сосудистую реактивность, скорость церебрального кровотока, проницаемость гематоэнцефалического барьера, так и на патофизиологические механизмы расстройств мозгового кровообращения, например, на развитие атеросклероза.

Тестостерон и эстрогены оказывают все же противоположное влияние на реактивность мозговых артерий, при этом именно эстрогены обладают определенным сосудорасширяющим эффектом. И артерии у женщин, как правило, менее сужены, возможно, в результате воздействия эстрогенов на образование оксида азота (NO) в эндотелии.

Среди мужчин в 2–3 раза чаще, чем среди женщин выявляется выраженная обшемозговая симптоматика острого периода инсульта. Для женщин более характерно, по сравнению с мужчинами, поражение левого полушария головного мозга (63,0%), для мужчин – правого (55,7%), и наиболее грубые параличи в 2,2 раза чаще, чем у мужчин, выявляются у женщин, особенно в возрасте старше 60 лет с ишемическим поражением левого полушария головного мозга. Присутствие речевых нарушений женщины переживают значительно тяжелей, чем мужчины, вероятно, в силу наибольшего значения для них именно речевой функции. И это требует особого внимания в процессе проведения лечебно-восстановительных мероприятий. Многообразие и значительная выраженность жалоб в исходной стадии острого периода инсульта у женщин связана с высокой распространенностью у них, по сравнению с мужчинами, тревожно-депрессивных расстройств и когнитивных нарушений. Но при этом возможности восстановления нарушенных в результате инсульта функций в молодом возрасте выше у мужчин, в среднем – у женщин, в пожилом и старческом возрасте шансы уравниваются.

Поддерживается общая точка зрения о **половых отличиях в частоте выявления депрессивных состояний**. Женщины страдают депрессией в 2 раза чаще, чем мужчины. Но мужчины, в отличие от женщин, совершают в 3 раза чаще самоубийства. С другой стороны,

возможно, имеет место гиподиагностика депрессии у мужчин и гипердиагностика – у женщин вследствие множества факторов. У женщин выявляемость депрессии может быть выше за счет более частой обращаемости за медицинской помощью; проявления болезни у них, как правило, связаны с социально-психологическими и семейными проблемами, о которых женщины активно сообщают врачу. Мужчины наоборот, не склонны к жалобам и открытому обсуждению своих семейных, социальных проблем. Депрессивные состояния у них чаще маскируются проявлением агрессии. Они стремятся самостоятельно справиться с болезненным состоянием – усиливают нагрузки на работе, занимаются агрессивными, экстремальными видами спорта, прибегают к алкоголю, даже к психоактивным веществам.

При наличии ожирения женщины сталкиваются с депрессивными расстройствами в 1,5–3 раза чаще, чем мужчины, в особенности при наличии тяжелых хронических заболеваний. И это не зависит от возраста, семейного положения, уровня образования, курения или использования антидепрессантов. Депрессия и ожирение – заболевания, в развитии которых существуют возрастные «пики». До полового созревания, например, распространенность депрессии не имеет гендерных различий. Развитие депрессии в постменопаузальном периоде у женщин связывают с уменьшением уровня эстрогенов и их влиянием на серотониновую систему. Но в этой же постменопаузе уровень эстрогенов имеет прямую положительную корреляционную взаимосвязь с количеством жировой ткани. Поэтому полные женщины могут быть менее склонны к развитию депрессивных симптомов, чем женщины, также находящиеся в периоде постменопаузы, но с низким уровнем эстрогенов из-за небольшого уровня жировой ткани в организме. Имеет

значение и соотношение уровней андрогенов и эстрогенов. Замечено, что более высокий уровень тестостерона, по сравнению с эстрогенами, связан с меньшей выраженностью депрессивного расстройства. Наконец, коморбидная депрессия, которая у женщин, страдающих ИБС, встречается чаще, чем у мужчин, также оказывает существенное влияние на течение и прогрессирование сердечно-сосудистой патологии. Особенно это касается вдов и женщин-одиночек в старших возрастных группах.

Имеются определенные **половые различия в функциях памяти**. Хотя особенных различий в кратковременной памяти мужчин и женщин нет, женщины показали некоторые преимущества в запоминании слуховых и обонятельных стимулов, лиц и имен; они лучше, чем мужчины, справляются с заданиями на вербальную беглость и скорость чтения. Также лучше у женщин ситуационная вербальная память, зрительная память на лица, порядок расположения предметов, форму объектов. Девочки обычно начинают говорить раньше мальчиков. В процессе полового развития у мальчиков значительно увеличиваются размеры амигдаллярного комплекса, а у девочек – размеры гиппокампа. При этом известно, что амигдаллярный комплекс играет важную роль в обработке социальной информации, связанной с иерархией доминирования; вероятно, поэтому как раз у мужчин развиты отношения конкуренции и доминирования.

Оказалось, что снижение уровня эстрогенов, в частности 17- β -эстрадиола, несколько улучшает процессы запоминания и краткосрочную память, а повышение его уровня положительно влияет на долгосрочную память. Эстрадиол влияет на рост клеток во многих областях головного мозга, в частности, способствует росту клеток в гиппокампе и миндалевидном теле, что помогает производить новые нейроны в течение всей жизни

женщины. С другой стороны, в постменопаузальном периоде уровень 17- β -эстрадиола в организме женщины существенно снижается, стремясь к нулевым значениям, и основным эстрогеном остается эстрон. При этом как раз теряются свойства кратковременной памяти, что составляет основу начальных проявлений деменции, которая чаще диагностируется у женщин, чем у мужчин того же возраста. В то же время, введение в организм дополнительного эстрадиола помогает продлить жизнедеятельность нейронов как в головном мозге мужчины, так и женщины. Таким образом, когнитивные нарушения в значительной мере являются результатом физиологического старения, но эстрогены все же улучшают вербальную память.

Установлены гендерные особенности строения ядра Мейнерта, расположенного ниже медиального сегмента бледного шара вблизи внутренней капсулы. Это ядро принимает большое участие в процессах памяти. Для ядра Мейнерта мозга женщин характерно увеличение профильного поля нейронов в левом полушарии, у мужчин – в правом. В мозге женщин установлено большее процентное содержание крупных и сверхкрупных нейронов в ядре Мейнерта в левом полушарии, а для мужчин характерно большее содержание тех же крупных и сверхкрупных нейронов в ядре Мейнерта правого полушария мозга.

Снижение распространенности деменции, как правило, коррелирует с уровнем образования женщин, но мало зависит от образованности мужчин. Можно, конечно, предположить связь большей распространенности деменции среди женщин с тем, что женщины живут дольше мужчин, а вероятность развития деменции тем выше, чем старше возраст. Однако, даже в однородной по возрасту группе, болезнь Альцгеймера встречается чаще у женщин, и наиболее выражены изменения в семантической памяти. Показано, что 17- β -эстрадиол способен снижать

образование β -амилоида и блокировать его нейротоксическое действие. Вполне естественно, что угнетение выработки данного гормона в климактерическом периоде женщин способствует повышению образования β -амилоида и риску возникновения болезни Альцгеймера. А вот распространенность лобно-височной дегенерации у мужчин, наоборот, несколько выше, чем у женщин (соотношение 1,7:1,0). Кортико-базальная дегенерация также чаще встречается у мужчин. Способность к выполнению более тяжелой физической работы при сопоставимых когнитивных показателях достоверно дольше сохраняется у мужчин, чем у женщин.

2. ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ У ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ РАЗНОГО ВОЗРАСТА И ПОЛА

Рассматривая гендерные особенности функционирования эндокринной системы, целесообразно, конечно же, в первую очередь обратить внимание читателя на половые гормоны. В организме и мужчин, и женщин происходит синтез всех половых гормонов – андрогенов, эстрогенов, крайне необходимых для качественной жизни во все ее периоды. Половые гормоны являются представителями одного гормонального семейства – стероидных гормонов, которые синтезируются из одного биохимического предшественника – холестерина, имеют общий гормональный «пра-родитель» «пра-гормон» (прогестерон) и синтезируются по практически одинаковой схеме – как у мужчин, так и у женщин, что объединяет все эти гормоны в своеобразную гормональную систему. Отчетливое родство половых гормонов и липидов, а именно холестерина, заставляет

рассматривать эти биохимические компоненты человеческого организма в своей совокупности и взаимозависимости.

Наблюдается всё возрастающий интерес к ангиопротективным и нейропротективным свойствам половых гормонов, в особенности у женщин. Оказалось, что эстрогены, прогестерон, тестостерон влияют как на физиологические процессы, например, сосудистую реактивность, скорость церебрального кровотока, проницаемость гематоэнцефалического барьера, так и на патофизиологические механизмы мозгового кровообращения, например, на развитие церебрального атеросклероза. Имеются данные о значительной роли половых гормонов в реактивности сосудистой системы головного мозга, и при этом тестостерон и эстрогены оказывают противоположное влияние на реактивность артерий, участвующих в церебральном кровотоке.

Физиологическое действие эстрогенов может складываться из ауторегулирующей функции, антиоксидантного эффекта, снижения нейротоксичности, увеличения выделения антиапоптотического фактора bcl-2 и активации протеинкиназы. Показано, что 17- β -эстрадиол и ряд его производных способны эффективно блокировать накопление свободнорадикальных метаболитов и тем самым защищать нейроны от окислительного стресса.

Прогестерон и эстрогены стимулируют ответ на стресс, тогда как мужские половые гормоны подавляют его. В репродуктивном периоде гормональный контроль над деятельностью сердечно-сосудистой системы у женщин подчиняется цикличности выработки половых гормонов. В лютеиновую фазу цикла значительно снижается выработка эстрогенов, и именно в этот период женщины чаще обращаются к врачам-неврологам с мигренозными головными болями и другими проявлениями церебральной сосудистой дисфункции.

Описываются как прямые, так и опосредованные влияния эстрогенов на функцию сердечно-сосудистой системы.

Прямые эффекты носят в основном ангио- и кардиопротективный характер: повышение продукции NO эндотелием и тромбоцитами, подавление роста гладкомышечных клеток, замедление процессов ремоделирования миокарда, стимуляция ангиогенеза, снижение сосудистого сопротивления.

Опосредованные эффекты выражаются в повышении уровня триглицеридов, С-реактивного белка, протромбина, т.е. являются по существу факторами риска сердечно-сосудистой патологии.

Доказано положительное влияние эстрадиола непосредственно на сосудистую стенку, что обусловлено активацией кальциевого антагонизма и ингибацией активности ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Кроме того, натуральные эстрогены оказывают «целевое» антиоксидантное воздействие на сердечную мышцу. На периферии сосудорасширяющий эффект эстрадиола приводит к снижению АД и уменьшению риска развития АГ у молодых женщин по сравнению мужчинами того же возраста. Отчасти причиной этого является повышение вазодилатации, что, в свою очередь, вызывается активацией β -адренорецепторов, компенсируя вызванную активацией α -адренорецепторов вазоконстрикцию. Это приводит к ослаблению взаимосвязи между активацией симпатических нервов и изменением общего сосудистого сопротивления, а также между активацией симпатических нервов и уровнем АД.

После наступления менопаузы, при уменьшении количества половых гормонов, у женщин увеличивается взаимосвязь симпатической активности нервной системы, общего периферического сопротивления и АД. При этом

симпатическая активность нервной системы, которая увеличивается с возрастом, становится основным фактором, регулирующим уровень АД. Кроме того, эстрадиол и прогестерон влияют как на центральную, так и на периферическую терморегуляцию. Эстрадиол чаще вызывает увеличение теплоотдачи, а прогестерон – сохранение тепла и повышение температуры тела. Изменения терморегуляции в течение менструального цикла и приливы в менопаузе вызываются влиянием гормонов на нервную регуляцию кровотока в коже и потоотделение.

Проявления патологического климакса встречаются у 35–75% женщин современной популяции; тяжелое течение климактерических расстройств наблюдается у каждой второй женщины, умеренное – у каждой четвертой. Таким образом, патологический климакс с его объективно выраженными нейровегетативными и психопатологическими проявлениями не может не сказаться на функциональном состоянии ЦНС.

В целом эстрогены играют возбуждающую роль, активирующую ЦНС через повышение чувствительности рецепторов к нейротрансмиттерам в эстроген-чувствительных нейронах. Это приводит к подъему настроения, повышенной активности и антидепрессивным эффектам. Прогестерон у представителей обоих полов в определенной степени отвечает за когнитивные функции и нейропротекцию, осуществляет своеобразную «балансирующую» роль в регуляции действия андрогенов и эстрогенов, а также определяет психологическое состояние, в частности удовлетворенность собой и окружающим миром. Мембранстабилизирующая роль прогестерона способствует уменьшению повреждения, вызванного переокислением липидов, а нейропротективное воздействие гормона снижает нейрональную гипервозбудимость. В культуре тканей человека прогестерон наряду с эстрогенами ингибирует

пролиферацию сосудистых гладкомышечных клеток, что важно в развитии атерогенеза, а также подавляет воспалительные реакции, компоненты оксидативного стресса и процессы формирования отека.

Эстрогены у представителей обоих полов являются основными регуляторами эритропоэза, костного метаболизма, в значительной степени отвечают за процессы познания, память и другие функции ЦНС. Эстрогены, как и тестостерон, модулируют либидо и поведение. У женщин и у мужчин именно эстрогены отвечают за процессы гидратации и поддержание тургора кожи, регулируют образование кожного коллагена, рост волос. Падение уровня эстрогенов с возрастом оказывает заметное влияние на здоровье кожи и ее придатков. После наступления менопаузы кожа женщин становится тоньше и теряет свои упруго-эластичные свойства. При лечебном применении эстрогенов происходит улучшение текстуры поверхности кожи, её способности удерживать воду, увеличивается содержание коллагена в дерме и повышаются упруго-эластичные свойства.

Показано, что 17- β -эстрадиол и некоторые его производные способны эффективно блокировать накопление свободнорадикальных метаболитов и тем самым защищать нейроны от окислительного стресса. Эстроген и прогестерон стимулируют ответ на стресс, тогда как мужские половые гормоны (тестостерон) подавляют его.

Выявлены множественные механизмы защитного действия эстрогенов на сердце и сосуды. Во-первых, эти гормоны существенно снижают уровень атерогенных фракций липопротеидов низкой (ЛПНП) и очень низкой (ЛПОНП) плотности и, наоборот, повышают содержание антиатерогенных липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Во-вторых, эстрогены оказывают сосудорасширяющее действие, и исследованиями последних лет подтверждено

позитивное влияние заместительной гормональной терапии при повышении сосудистого сопротивления в период менопаузы. В-третьих, как уже указывалось, подтверждено положительное влияние 17-β-эстрадиола непосредственно на сосудистую стенку, что обусловлено активацией кальциевого антагонизма и ингибацией активности АПФ. Кроме того, доказано, что натуральные эстрогены оказывают «целевое» антиоксидантное воздействие на сердечную мышцу.

Эстрогены, как уже указывалось, играют возбуждающую роль, активируют ЦНС через повышение чувствительности рецепторов к нейротрансмиттерам в эстроген-чувствительных нейронах. Это приводит к подъему настроения, повышенной активности и антидепрессивным эффектам. Именно в связи с резким снижением содержания эстрогенов в климактерии и послеродовом периоде нередко развиваются депрессивные состояния.

Прогестерон имеет немаловажное значение не только для женского, но и для мужского организма. Он в определенной степени отвечает за когнитивные функции и нейропротекцию, осуществляет своеобразную «балансирующую» роль в регуляции действия андрогенов и эстрогенов, а также определяет психологическое состояние индивида. Нейропротективное воздействие прогестерона снижает нейрональную гипервозбудимость. Эксперименты со стареющими крысами выявили, что после овариоэктомии лечение прогестероном снижало вероятность экспериментального инсульта.

Прогестерон конкурирует с глюкокортикоидными рецепторами в жировой ткани, чем объясняется низкое содержание висцерального жира у молодых женщин с нормальной функцией яичников. Резкое снижение уровня прогестерона после наступления менопаузы является одним

из факторов, способствующих развитию ожирения в этой области.

Замечено, что циклические изменения половых гормонов в сыворотке крови во время овуляторного менструального цикла могут влиять на возникновение эпилептических припадков, приходящихся на дни овуляции (катамениальные припадки). Добавляя прогестерон в схемы лечения такого рода эпилепсии во второй половине ановуляторного цикла можно добиться снижения частоты эпилептических припадков.

Тестостерон – гормон сексуальных, социальных, физических амбиций. Он определяет силу, смелость, активность. Андрогены у представителей обоих полов отвечают за качество и количество мышечной ткани, половое влечение. Секреция андрогенов подчиняется суточному ритму с максимальным количеством гормона в утренние часы. По данным Массачусетского исследования (1991 г.), у мужчин ежегодное снижение общего тестостерона, начиная с третьей декады жизни, составляет 1,6%, свободного тестостерона – 2,8%, а содержание глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), увеличивается на 1,3% в год. Другими исследованиями показано, что средний уровень общего тестостерона в плазме крови здоровых мужчин существенно не меняется до 50–55 лет, а затем начинает ежегодно снижаться на 1,0%. Но существуют также данные о том, что возрастное снижение тестостерона происходит значительно раньше, с 30 лет. Кроме того, от 6 до 45% стареющих мужчин с эректильной дисфункцией могут иметь пограничные уровни тестостерона или другие гормональные отклонения, например, повышенный уровень эстрадиола, который может приводить к снижению соотношения между тестостероном и эстрадиолом.

Среди хронических заболеваний, оказывающих влияние на уровень тестостерона в крови, основное значение имеют АГ – 35,8%, СД – 23–43%, а также ожирение и метаболический синдром. Среди пациентов с сочетаниями АГ, ИБС, СД 2-го типа и ожирения распространенность гипогонадизма достигала 97% по сравнению с 10% в группе практически здоровых мужчин и 17,9% мужчин только с АГ. Однако, имеют место и противоположные данные, свидетельствующие о том, что возрастное снижение уровня тестостерона не зависит от присутствия хронических заболеваний. В то же время в исследовании отечественных авторов А.Л. Верткина и Д.Ю. Пушкаря (2009) показано, что частота гипогонадизма зависит от количества имеющихся у мужчины заболеваний и факторов сердечно-сосудистого риска.

Оказалось, что спектр кардиопротективных и нейропротективных механизмов тестостерона даже шире, чем у эстрогенов. Тестостерон подавляет такие весьма важные факторы риска цереброваскулярной патологии, как инсулинорезистентность, высокий уровень холестерина и триглицеридов. Тестостерон модулирует толщину стенки левого желудочка сердца за счет анаболического влияния на кардиомиоциты и регулирует сосудистый тонус посредством влияния на работу калиевых каналов (сосудорасширяющий эффект) и на высвобождение тромбксана (сосудосуживающий эффект). Такие метаболиты тестостерона, как дигидротестостерон и эстрадиол, оказывают геном-опосредованное нейропротективное действие у мужчин. Тестостерон является также блокатором L-кальциевых каналов, и подобный же эффект могут оказывать и эстрогены при их конверсии из тестостерона. В то же время, низкий уровень тестостерона является независимым предиктором инсульта и транзиторных ишемических атак, а снижение уровня эстрадиола –

независимым предиктором прогрессирующего утолщения комплекса интима-медиа сонных артерий у мужчин среднего возраста.

Известное исследование MMAS (2006 г.) – A Population-Level Decline in Serum Testosterone Levels in American Men позволило получить уникальные данные о частоте андрогенного дефицита в большой популяции мужчин и влиянии на него различных факторов. Так у 52% мужчин с андрогенным дефицитом имелось одно или более хроническое заболевание, 25% оказались курильщиками, у 22% отмечалось ожирение, а еще 22% респондентов сообщали о длительном приеме каких-либо лекарственных препаратов. Выводы исследования оказались неутешительными: в течение последних 20 лет в популяции мужчин прогрессирует снижение уровня тестостерона, находящееся в достоверной взаимосвязи с возрастом, и одной из ведущих причин этого явления может быть ожирение.

Дефицит мужских половых гормонов может оказывать негативное патофизиологическое влияние на механизмы развития и прогрессирования многих соматических заболеваний. Поэтому андрогенный дефицит у мужчин можно назвать «заболеванием-маской». Гиподинамия, употребление жирной пищи, алкогольных напитков снижают уровень мужских половых гормонов, в частности тестостерона. А при падении уровня тестостерона, а свою очередь, развивается и прогрессирует абдоминальное ожирение, одышка, головокружение, снижается потенция, растет риск сердечно-сосудистых заболеваний. У мужчин ИБС и инфаркт миокарда встречаются в 4 раза чаще, чем у женщин и развиваются на 10 лет раньше. Уровень тестостерона ниже 8,7 нмоль/л (250 нг/дл) у мужчин в возрасте 20–79 лет в 2 раза повышает риск смертности вообще от любых причин. При проведении 20-летнего

проспективного наблюдения мужчин 50–91 года в Ранчо Бернардо (2002 г.) установлено, что лица с низким уровнем тестостерона имели на 40% больше шансов умереть, чем при высоком уровне тестостерона.

Для женщин тестостерон также играет важную роль. Так продолжительность цикла роста волос у женщин связана с гормональным влиянием – в большей мере андрогенным и в меньшей эстрогенным. Проявлением относительной гиперандрогении в постменопаузе помимо выпадения волос на голове может быть их рост в несвойственных женщинам местах – на подбородке, над верхней губой и т.д. Это может сопровождаться появлением других косметических проблем, таких как акне, себорея, андрогенная алопеция.

Глюкокортикоиды, в частности кортизол, участвуют в реакции на стресс. Экзогенное введение глюкокортикоидов приводит к метаболическим изменениям, типичным для ожирения, а гиперкортизолемиа при депрессии прямо связана с увеличением висцеральных жировых отложений. Выявлено увеличение уровня базального и 24-часового кортизола и адренокортикотропного гормона (АКТГ) с возрастом. Таким образом, связанное с возрастом повышение уровня кортизола также способствует центральному ожирению.

Фолликулостимулирующий гормон гипофиза (ФСГ, Follicle stimulating hormone) также имеет важное значение. Он известен как стимулятор развития фолликулов у женщин, синтезируется базофильными клетками передней доли гипофиза под контролем гонадолиберина, половых гормонов и ингибина. ФСГ выбрасывается в кровь импульсами с интервалом в 1–4 часа. Достижение критического уровня ФСГ приводит к наступлению овуляции. В течение жизни женщины соотношения лютеинизирующего гормона (ЛГ) и ФСГ меняются. В

норме до менархе оно равно 1; через 1 год после менархе – от 1 до 1,5; в периоде от 2 лет после наступления менархе и до менопаузы – от 1,5 до 2.

Активность оси «гипоталамус–гипофиз–половые железы» у женщин в репродуктивном периоде при переживании эмоционального стресса меняется. При возрастании психоэмоционального напряжения происходит повышение уровня пролактина и понижение концентрации прогестерона, что, в свою очередь, может приводить к недостаточности лютеиновой фазы. При хроническом стрессе происходит смещение расхода предшественников стероидных гормонов, необходимых для синтеза глюкокортикоидов, что, в свою очередь, приводит к понижению синтеза яичниками половых гормонов и развитию лютеиновой недостаточности. Изменение половых гонадотропинов в условиях эмоционального напряжения носит разнонаправленный характер в зависимости от преобладающего исходного тонуса вегетативной нервной системы. У девушек с доминированием симпатической нервной системы наблюдается тенденция к более высокому уровню ФСГ в фолликулярной фазе ($6,58 \pm 0,63$ мЕД/л) и эстрадиола ($92,17 \pm 15,09$ пмоль/л). При доминировании парасимпатического тонуса, наоборот, наблюдается тенденция к низким и очень низким значениям показателей большинства исследуемых гормонов. Кроме того, в условиях эмоционального стресса происходит угнетение лютеиновой фазы менструального цикла.

Полипептидный гормон Пролактин (Prolactin), стимулирующий пролиферацию молочной железы и секрецию молока, вырабатывается в передней доле гипофиза, хотя небольшое его количество синтезируется периферическими тканями, а при беременности и в эндометрии. Во время беременности гормон поддерживает

существование желтого тела и выработку прогестерона, стимулирует рост и развитие молочных желез, образование молока. Известно, что пролактин, кроме этого, способствует формированию полового поведения, регулирует водно-солевой обмен, стимулирует всасывание кальция, активирует анаболические процессы, оказывает модулирующее воздействие на иммунную систему.

Секреция пролактина аденогипофизом ингибируется пролактин-ингибирующим фактором гипоталамуса. Роль этого фактора, возможно, принадлежит дофамину, который синтезируется главным образом в аркуатном ядре гипоталамуса. При этом ацетилхолин, повышая активность тубероинфундибулярной допаминергической системы в ЦНС, приводит к снижению секреции пролактина. Напротив, серотонин и норадреналин способны вызвать увеличение уровня циркулирующего пролактина. Вазоактивный ингибиторный пептид, эстрогены и тиреотропный гормон также приводят к увеличению выработки пролактина.

Протективная роль пролактина во время стресса связана с глюкокортикоидами. Известно, что глюкокортикоиды играют ключевую роль во время стресса, и негативная сторона их эффекта связана с индуцированием апоптоза лимфоидных клеток. Поэтому положительные регуляторные сигналы, противостоящие этому эффекту, могут играть существенную роль. Путь, запускаемый пролактином, также может включать и другие медиаторы, оказывающие совместно с пролактином стресс-модулирующий эффект. При повышении уровня глюкокортикоидов пролактин действует как положительный иммуномодулятор, и в условиях гиперкортизолемии пролактин может снижать иммуносупрессивный эффект глюкокортикоидов. Во время воздействия стресс-фактора, пролактин оказывает

иммуномодулирующий эффект, в значительной степени нивелируя негативные последствия повышенного уровня глюкокортикоидов, прежде всего – индукцию апоптоза лимфоцитов по различным механизмам.

Климактерический период способствует развитию многих вариантов соматической, сердечно-сосудистой патологии у женщин. И это при том, что климактерий (от греч. climacter – ступень лестницы) – это не патологическое состояние, а физиологический переходный период в жизни женщины. В течение этого периода на фоне общего биологического старения организма доминируют определенные инволюционные процессы, характеризующиеся прекращением генеративной и менструальной функции и развитием разных эстроген-дефицитных состояний. Именно последние и определяют снижение бывшей «защищенности» женщины от разного рода патологий. Особенно неблагоприятна в этом плане последняя фаза климактерия – постменопауза, наступающая через 12 месяцев после последней самостоятельной менструации – менопаузы. Именно постменопауза характеризуется низким уровнем эстрадиола (менее 80 пмоль/л), высоким уровнем ФСГ, индексом – соотношением ЛГ/ФСГ менее 1,0, относительной гиперандрогенией, низкими уровнями ГСПС и ингибина, особенно ингибина Б. Наступление постменопаузы приводит к снижению концентрации в сыворотке крови биологически активного эстрогена 17- β -эстрадиола (E2) и, соответственно, повышению уровня гонадотропинов. Основным эстрогеном, циркулирующим в крови женщин в постменопаузе, становится эстрон, который накапливается за счет периферической, происходящей в печени, жировой ткани и коже, конверсии андростендиона, образующегося в коре надпочечников.

По времени проявления, характеру, выраженности климактерические расстройства традиционно

подразделяются на ранние, средневременные и поздние. Ранние начинают проявляться практически сразу после менопаузы или же даже за несколько месяцев или лет до неё. Средневременные, как правило, проявляют себя через 2-3 года постменопаузы, поздние – через 5 и более лет.

К ранним симптомам климактерия относятся:

а) вазомоторные: приливы жара, ознобы, повышенная потливость, головные боли, колебания АД, приступы сердцебиения;

б) эмоционально-вегетативные: раздражительность, сонливость, слабость, беспокойство, депрессия, забывчивость, невнимательность, снижение либидо.

К средневременным относятся:

а) урогенитальные нарушения, в частности ощущения сухости, зуда и жжения во влагалище, диспареуния, цисталгия, недержание мочи;

б) изменение функции кожи и ее придатков: сухость, ломкость ногтей, морщины, сухость и выпадение волос.

К поздним симптомам климактерия относятся:

а) сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз;

б) постменопаузальный остеопороз;

в) даже болезнь Альцгеймера и некоторые другие заболевания.

Но определенные проблемы со здоровьем возникают у женщин значительно раньше полного прекращения менструаций – в периоде пременопаузы. Уже в возрасте 38-47 лет у 64% женщин с нормальной и у 96% – с избыточной массой тела наблюдается ее увеличение на 2,5–5 кг и более. Некоторое накопление жира при исходно низкой или нормальной массе тела, по-видимому, имеет компенсаторно-защитное значение, поскольку жировая ткань содержит ферменты, преобразующие андрогенные предшественники в эстрогены. В этот же период, под влиянием возросшего уровня гонадотропинов может

происходить и перераспределение жировой ткани «по мужскому типу».

Снижение уровня половых гормонов является важным фактором, влияющим на метаболические процессы, лежащие в основе пищевого поведения, усвоения энергии, поступающей с пищей, и регуляции массы тела.

Другие гормоны, не представленные в данном разделе, также имеют свои возрастные и половые особенности. И, конечно же, мы не отрицаем различное значение таких гормонов, как, например, инсулин, тиреотропный гормон гипофиза, паратиреоидный гормон, мелатонин и многие другие в формировании ряда заболеваний, в том числе возраст-ассоциированных и стресс-индуцированных, у мужчин и женщин разного возраста, что показано в разных источниках информации.

3. ВОЗРАСТНЫЕ И ПОЛОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

Разница в продолжительности жизни у мужчин и женщин достигает в Российской Федерации 13 и более лет. Это обусловлено многими факторами, но, тем не менее, гендерные различия в продолжительности жизни на две трети обусловлены генетическими факторами, на одну – нездоровым образом жизни мужчин. Но при этом от заболеваний сердечно-сосудистой системы женщины умирают чаще – в 50%, чем мужчины – в 35%. А уровень смертности среди женщин оказывается наиболее высоким в возрастных группах 5–9, 15–19, 60–64, 70 и более лет. То есть далеко не все значительно дольше мужчин живущие женщины достигают старческого, преклонного возраста, не страдая фатальной сердечно-сосудистой патологией.

Анатомические и физиологические различия сердечно-сосудистой системы. Некоторые

эпидемиологические и клинические особенности сердечно-сосудистой патологии связаны с половыми различиями в анатомии и физиологии ряда образований сердечно-сосудистой системы и с гормональным статусом представителей разного пола в разные возрастные периоды.

Женщины имеют меньшие, чем мужчины, размеры артерий и сердца. В среднем больший, чем у женщин, размер тела мужчин связан с относительным увеличением размеров левого желудочка сердца, которое коррелирует с увеличением риска инсульта и острых нарушений мозгового и спинального кровообращения в целом. Женщины пременопаузального возраста имеют меньший риск патологических сердечно-сосудистых событий, в том числе острых, и менее уязвимы в отношении формирования цереброваскулярных заболеваний по сравнению с мужчинами примерно такого же возраста, т.е. 45-55 лет.

Рост сердечно-сосудистой заболеваемости наблюдается среди женщин на 10 лет позже, чем среди мужчин. Но у пожилых женщин значительно чаще, чем у пожилых мужчин, развиваются стойкие резидуальные постинсультные состояния, формируются когнитивные расстройства, деменция, депрессия, тревога. Вероятность развития ИБС и церебрального инсульта у женщин значительно повышается, начиная с 50 лет и старше, сравниваясь, а иногда и превышая в последующем таковую у мужчин.

Гипоэстрогения, т.е. снижение выработки женских половых гормонов, является пусковым фактором целого ряда метаболических нарушений у женщин – дислипидемии, инсулинорезистентности, висцерального ожирения и других, объединенных понятием «постменопаузальный метаболический синдром». В период постменопаузы, т.е. через 1 год после последней самостоятельно произошедшей менструации, повышается

вероятность развития диастолической дисфункции. Большинство женщин с ранним дефицитом эстрогенов имеют 3 и более факторов риска сердечно-сосудистой патологии, а АГ встречается в 3 раза чаще среди женщин в возрасте старше 65 лет, чем среди мужчин аналогичной возрастной категории

Прогрессивное снижение уровней тестостерона, как общего, так и свободного, в значительной степени определяет состояние гормональной защиты сердечно-сосудистой системы мужчин. Считается также, что здоровье и качество жизни мужчин зависят от четырех неонкологических заболеваний:

- 1) сердечно-сосудистые болезни, прежде всего АГ и ИБС;
- 2) доброкачественная гиперплазия предстательной железы;
- 3) эректильная дисфункция;
- 4) приобретенный дефицит половых гормонов – гипогонадизм.

Выявлена тесная взаимосвязь андрогенного дефицита и 4-х факторов сердечно-сосудистого риска: а) АГ; б) ожирение; в) атерогенная дислипидемия; г) повышенный уровень С-реактивного белка.

При наличии сердечно-сосудистой патологии у мужчин вне зависимости от возраста гипогонадизм выявляется почти в 2/3 случаев. В худшем положении оказываются больные с висцеральным ожирением в сочетании с СД 2-го типа. У них значительно более низкий уровень тестостерона, чем у практически здоровых лиц или пациентов только с АГ, а частота андрогенного дефицита и эректильной дисфункции достигает почти 100%.

У мужчин дефицит тестостерона, формирующийся в процессе старения, ведет к нарушению синтеза NO в сосудистой стенке, что сопровождается превалированием эффектов его физиологического антагониста эндотелина-1,

обладающего мощным сосудосуживающим эффектом. При этом дефицит тестостерона нередко сам по себе проявляется различными нарушениями в сердечно-сосудистой системе.

Значение СД 2-го типа в развитии сердечно-сосудистой патологии очень велико у представителей обоего пола. При этом у женщин, не страдающих СД, уровни распространенности сердечно-сосудистых заболеваний ниже, чем у аналогичных мужчин, а при наличии СД соответствующие гендерные показатели стремятся к равновесию. Но у женщин с СД 2-го типа в 3 раза повышен риск фатальных сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с женщинами без СД. Более того, у женщин с СД отмечено более раннее развитие острого коронарного синдрома, инфаркта миокарда и даже церебрального инсульта, чем у мужчин.

Для мужчин факторами риска смерти при СД являются возраст 63 года и более, микроальбуминурия выше 30 мг в сутки и повышение уровня триглицеридов. Но и гиперинсулинемия также может оказывать подавляющее действие на эндокринную функцию яичек у мужчин, а подавление секреции инсулина приводит к повышению концентрации белка, связывающего в крови половые гормоны, что, в свою очередь, вызывает снижение биологической активности тестостерона.

Для женщин аналогичные факторы риска смерти это повышение уровней гемоглобина и креатинина, а также присутствие ИБС в анамнезе. Женщины в возрасте до 65 лет, в особенности, страдающие СД, чаще, чем мужчины, умирают от фатальной фибрилляции предсердий.

Метаболический синдром также имеет важное значение в формировании сердечно-сосудистой патологии, а распространенность метаболического синдрома нарастает параллельно увеличению возраста. При

инсулинорезистентности, абсолютно характерной для метаболического синдрома, инсулин, воздействуя на область гипоталамуса, приводит к повышенному выбросу кортикотропин-рилизинг-гормона, запускающего ряд гормональных изменений в гипофизе и периферических эндокринных железах. Происходит усиление секреции АКТГ гипофиза, пролактина и снижение секреции соматотропного и тиреотропного гормонов. Под воздействием повышенной стимуляции АКТГ усиливается продукция кортизола надпочечниками. Но у женщин, в отличие от мужчин, имеют место более высокие значения базальной секреции лептина, инсулина, АКТГ и кортизола, и эти отличия могут быть связаны с выраженностью абдоминального ожирения у женщин в постменопаузе, после 55-летнего возраста. У мужчин же с гипогонадизмом и параллельным повышением риска формирования метаболического синдрома рекомендуется даже включение названного гипогонадизма в число критериев диагностики метаболического синдрома.

Эректильная дисфункция. Обсуждается вопрос о значении эректильной дисфункции не только и не столько в качестве самостоятельного заболевания, а как раннего маркера кардиоваскулярной патологии вообще. Оказалось, что артерии полового члена в силу своего достаточно малого диаметра практически самыми первыми реагируют на перепады кровотока. Поэтому их вазоконстрикция и эндотелиальная дисфункция практически всегда предшествуют в общей клинической манифестации дисфункции эндотелия сосудов более крупного диаметра – коронарных и церебральных, тем более, что синтез NO эндотелием является андрогензависимым процессом. У большинства больных с ИБС и эректильной дисфункцией последняя предшествовала появлению кардиальных жалоб, и средняя длительность этого интервала составила более 3

лет. Как в основе АГ, так и в основе эректильной дисфункции лежит эндотелиальная дисфункция, и оба патологических состояния прогрессируют с возрастом. В целом же эректильная дисфункция и сердечно-сосудистые заболевания имеют общий патогенез и общие факторы прогрессирования, присутствует положительная корреляция между тремя факторами – степенью клинической выраженности ИБС, дислипидемией и распространенностью эректильной дисфункции. Результативное лечение сердечно-сосудистых заболеваний может повлиять на развитие и течение эректильной дисфункции также, как лечение эректильной дисфункции оказывает позитивное влияние на течение многих сердечно-сосудистых заболеваний.

Инсулинорезистентность сопутствует процессам старения и играет одну из ключевых ролей в развитии сердечно-сосудистой патологии. Ключевые механизмы развития и запуска инсулинорезистентности – ассоциированное с возрастом снижение продукции гормона роста, дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С), половых гормонов, мелатонина, тиреоидных гормонов, нового стероидного гормона D. Также имеет значение прогрессирование гиперкортизолемии и лептинорезистентности, способствующее накоплению жировой ткани. Инсулинорезистентность сопровождается вовлечением в процесс всех звеньев патогенеза, характерных для метаболического синдрома. Поэтому инсулинорезистентность, ожирение, дислипидемия, эндотелиальная дисфункция и атеросклероз патогенетически тесно связаны между собой и имеют гендерные особенности. Появились даже термины – «криминальная метаболическая парочка» и «диабетоожирение» (diabesity) для обозначения тесных патологических взаимодействий инсулинорезистентности и ожирения. В основе нарушений функций гипофизарно-

гонадной системы у женщин с ожирением лежат изменения центральных регулирующих механизмов функции яичников, коры надпочечников и метаболизма половых стероидов в периферических тканях. Вероятно также, что гипоталамус реагирует на изменения уровня эстрогенов у женщин при ожирении, а избыток жировой ткани приводит к накоплению в ней стероидов и активных, циркулирующих в крови эстрогенов. Это способствует изменению секреции гонадотропин-рилизинг-гормонов, гормонов аденогипофиза и яичников. Вследствие нарушения выработки гонадотропин-рилизинг-гормонов изменяются ритм и амплитуда выброса ЛГ и ФСГ, увеличивается соотношение между их уровнями (ЛГ/ФСГ). Это является одним из определяющих факторов развития, например, такого заболевания, как поликистоз яичников, которое также имеет определенную возрастную зависимость. Кроме того, при ожирении повышается уровень лептина, который является маркером объема жировой ткани и активности адипоцитов в крови, и это явление получило название «лептинорезистентность». Лептин, в свою очередь, индуцирует андрогенный дефицит за счет снижения чувствительности андрогеновых рецепторов к тестостерону и за счет блокады синтеза ЛГ в гипофизе, с одной стороны, и усиления ароматизации тестостерона в эстрадиол на периферии под влиянием ароматазы жировой ткани – с другой. У мужчин, страдающих ожирением, синергизм эффектов этих двух патологических процессов ведет к глубоким нарушениям репродуктивной системы. И эти нарушения связаны как с окислительным стрессом на фоне избытка свободных жирных кислот и триглицеридов в крови, так и с дефицитом тестостерона, необходимого для нормального сперматогенеза. Нарушения синтеза тестостерона при ожирении у мужчин составляют сегодня так называемую «эндокринологическую аксиому»

андрологии. Это чрезвычайно важно для понимания патофизиологических системных эффектов ожирения, которые в настоящее время описываются термином «липотоксичность жировой ткани» и принимают самое активное участие в прогрессировании системного оксидативного стресса с его негативным влиянием на сперматогенную и стероидогенную функции яичек у мужчин и на процесс мужского старения в целом. Избыток же свободных жирных кислот и триглицеридов в крови при ожирении через активацию системного окислительного стресса также приводит к повреждению и хронической дисфункции клеток. При этом триглицериды обладают токсичностью, обусловленной неэстерифицированными жирными кислотами с длинной цепью и их продуктами – керамидами и диацилглицеролами. Далее индуцированная неэстерифицированными жирными кислотами с длинной цепью митохондриальная дисфункция тестикулярного эпителия является основным механизмом нарушений структуры и функции яичек у мужчин с ожирением. А одновременное уменьшение содержания антиоксидантов в системном кровотоке еще более усугубляет прогрессирование оксидативного стресса. На фоне ожирения и часто сопутствующего ожирению дефицита гормона (витамина) D, необходимого, в том числе, для синтеза тестостерона, закономерно может развиваться хроническое воспаление. А это, в свою очередь, провоцирует гипогонадизм у мужчин и дальнейшее прогрессирование атеросклероза.

Артериальная гипертензия (АГ) – одно из самых часто встречающихся возраст-ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний. Но в составе полного метаболического синдрома у мужчин среднего возраста АГ чаще связана с фибрилляцией предсердий, которая нередко развивается у таких представителей мужского пола. У

женщин же основными факторами развития самой фибрилляции предсердий, сочетающейся, в том числе с АГ, оказываются изолированное ожирение и пожилой возраст пациенток. Среди лиц, страдающих АГ, в возрасте моложе 45 лет, больше мужчин, чем женщин. В возрасте 45-64 доли мужчин и женщин с АГ становятся примерно равными. А среди лиц старше 64 лет гораздо больше женщин, чем мужчин, лечащихся по поводу данного заболевания. Возможно, эти статистические данные не столь точны, так как охватывают лишь ту часть населения, которая обращается за медицинской помощью. Но преобладание мужчин молодого возраста, по сравнению с женщинами, при таком условии может свидетельствовать как раз о том, что представителей мужского пола с АГ ещё больше, и это ещё раз подтверждает тот факт, что АГ у мужчин может дебютировать значительно раньше, чем у женщин. Просто мужчины в силу своих психологических особенностей и при отсутствии таких обязательных мер диспансерного наблюдения, которые применяются к женщинам, например, при беременности, не обращаются за медицинской помощью в самые ранние сроки заболевания.

Значительное увеличение распространенности и заболеваемости АГ среди женщин происходит в период перименопаузы. Основу патогенеза АГ у женщин в перименопаузе составляют известные изменения гормонального статуса: дефицит эстрогенов, прогестерона и дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С), который является резервной формой дегидроэпиандростерона (ДГЭА) – важнейшего андрогена, синтезируемого надпочечниками. Данный гормон играет особо значимую роль в процессе полового созревания, формирования вторичных мужских половых признаков, преобразовании эстрогена в тестостерон и т.д. Но его значение также велико не только для организма мужчин, но и женщин. Это

объясняется тем, что ДГЭА-С может трансформироваться в другие половые гормоны, в частности эстрогены. При этом основной контроль над содержанием ДГЭА и ДГЭА-С осуществляет гипофиз при помощи АКТГ. Гормональное воздействие ДГЭА-С на женский организм реализуется за счет стимуляции развития вторичных половых признаков во время полового созревания, а также за счет его способности трансформироваться в эстрадиол. В дальнейшем, в том числе в перименопаузальном периоде, он поддерживает репродуктивное и соматическое здоровье женщины, выступая в качестве резерва эстрогенов.

В патогенезе АГ у женщин в период перименопаузы играют определенную роль также снижение уровня соматотропного гормона гипофиза, избыток кортизола и андрогенов, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, гиперлептинемия, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и симпатической нервной системы, нарушение обмена биогенных аминов.

Кровеносные сосуды содержат эстрогенные рецепторы обоих типов – α и β , участвующих в контроле их сократительной функции в норме и патологии, и именно эстрогенные рецепторы играют существенную роль в развитии и поддержании нормального сосудистого тонуса и АД. Важным дополнительным механизмом, с помощью которого эстрогены могут противодействовать повышению систолического АД в климактерическом периоде, является эндотелийзависимый сосудорасширяющий эффект, возникающий вследствие повышения плазменных уровней NO. Показано, что независимо от наличия инсулинорезистентности, в постменопаузе увеличивается уровень эндотелина-1, способствующего реабсорбции натрия в почках, повышению АД и усилению оксидативного стресса. По данным суточного мониторирования АД у женщин в постменопаузе отмечается более высокое стресс-

индуцированное повышение АД и более высокий уровень дневных его показателей по сравнению с женщинами в пременопаузе. Это объясняется тем, что эстрогены «сглаживают» повышение уровня кортизола в ответ на физическое или психологическое стрессорное воздействие, защищая тем самым специфические нейроны гиппокампа – важнейшего отдела лимбической системы, ответственного за эмоции, адаптивные реакции и когнитивные функции. Давно замечено, что, назначение эстрогенов женщинам в состоянии постменопаузы при воздействии на них психологических стресс-факторов приводит к менее значительному подъему АД и смягчает повышение уровня норадреналина и кортизола в крови.

Прогестагены также оказывают множественное воздействие на функцию сосудов. Высокие дозы прогестерона создают антиэстрогенный эффект, проявляющийся в снижении числа эстрогенных рецепторов и противодействии сосудорасширяющему влиянию эстрадиола на молекулярном уровне. Кроме того, наличие специфических рецепторов в стенке сосудов позволяет различным прогестагенам оказывать собственное модулирующее влияние на функцию сосудистой стенки, результатом чего может явиться нестабильность её тонуса и повышение сопротивляемости.

Развитие атеросклероза и дислипидемий имеет как возрастные, так и гендерные особенности. Атерогенность липидного профиля женщин усиливается после наступления менопаузы. Но при этом пониженный уровень ЛПВП и гипертриглицеридемия являются более значимыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний для женщин в постменопаузе, чем для мужчин в возрасте старше 50 лет. В то же время в период постменопаузы содержание в крови женщин эстрадиола и тестостерона не показывает значимой связи с субклинически протекающим

атеросклерозом, а сочетание сниженного уровня ЛПВП с высоким уровнем триглицеридов повышает общий риск сердечно-сосудистых заболеваний в 10 раз.

У мужчин отчетливо чаще, чем у женщин, при первом ишемическом инсульте обнаруживается экстракраниальный и комбинированный внутричерепной и внечерепной артериальный стеноз. У женщин же поражение сонных артерий диагностируется на 10-15 лет позже, чем у мужчин. Отношение уровня триглицеридов к уровню ЛПВП в плазме крови доказало свою прогностическую значимость у постменопаузальных женщин, но не у мужчин.

Гипергомоцистеинемия – весьма важный фактор риска атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. Дело в том, что гомоцистеин-серосодержащая аминокислота, образующаяся в организме в метаболическом цикле метионина, обладает выраженным токсическим действием на клетку. Но в норме избыток гомоцистеина катаболизируется разными путями: при участии фолиевой кислоты и витамина В₁₂ или с помощью витамина В₆. Гомоцистеин быстро окисляется в плазме крови, в результате образуется большое количество радикалов, содержащих активный кислород. Далее происходит повреждение клеток эндотелия, приводящее к потере эластичности внутрисосудистой выстилки, а также окисление ЛПНП, что, в свою очередь, способствует развитию сердечно-сосудистой патологии. В итоге гомоцистеин угнетает синтез NO и сульфатированных гликозаминогликанов. Вследствие этого усиливается агрегация тромбоцитов и синтез интерлейкина-6 и снижается синтез простациклина, что, в свою очередь, сопровождается пролиферацией гладкомышечных клеток сосудистой стенки.

Уровень гомоцистеина увеличивается при старении и АГ, что приводит к ингибированию эффектов NO, снижает его биодоступность и влияет на чувствительность тканей к нему. Связь гомоцистеина с продукцией NO через

фермент – эндотелиальную NO-синтазу позволяет объяснить механизм эректильной дисфункции при гипергомоцистеинемии. Повышение содержания гомоцистеина рассматривается как фактор риска ИБС и ишемии мозга, а его концентрация прямо связана с толщиной интимо-медиального сегмента сонной артерии. У мужчин с уровнем гомоцистеина всего на 12% превышающим норму наблюдается тройное увеличение риска сердечного приступа. У пациентов с ИБС и концентрацией гомоцистеина более 20 мкмоль/л смертность, по данным ряда исследований, составила 25% против 4% среди лиц с уровнем гомоцистеина менее 9 мкмоль/л. Распространенность гипергомоцистеинемии у женщин в постменопаузе составляет 50–75%. Наиболее значительное повышение уровня гомоцистеина в крови наблюдается после 5-15 лет постменопаузы.

Тем не менее, на сегодняшний день **ключевыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в постменопаузе**, имеющими наибольшую доказательную базу, являются: дисбаланс уровня половых гормонов, возраст наступления менопаузы, дислипидемия, повышенная масса тела и ожирение (особенно абдоминальное), повышение уровня АД. Имеют значение также и другие факторы, имеющие в большинстве случаев различные причинно-следственные связи с уже перечисленными. Прогностическая значимость таких факторов, как вегетативные нарушения, кальциемия, показатели гемостаза и системного воспаления, требует уточнения.

Мужчины же с высоким сердечно-сосудистым риском и возрастным андрогенным дефицитом чаще имеют избыточную массу тела, инсулинорезистентность, высокий уровень общего холестерина, низкий уровень ЛПВП и чаще страдают АГ по сравнению с мужчинами без гормональных нарушений.

Существуют половые различия в эффективности отдельных методов лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. У мужчин исходы тромболитической терапии оказались лучшими по сравнению с женщинами. У женщин отмечается более медленное восстановление функциональной активности после перенесенного ишемического инсульта и худший ответ на реабилитационные мероприятия, чем у мужчин. В женской популяции в качестве профилактики инсультов реже, чем у мужчин, используются ацетилсалициловая кислота, варфарин, статины и др. Женщины при лечении АГ хуже, чем мужчины, реагируют на использование ингибиторов АПФ. Предполагается, что снижение риска ишемического инсульта при использовании ацетилсалициловой кислоты наблюдается у мужчин, но не у женщин, что связывают со свойством данного лекарственного препарата более эффективно ингибировать агрегацию тромбоцитов у мужчин по сравнению с женщинами. С другой стороны, у женщин с кардиоэмболическими инсультами, происшедшими на фоне фибрилляции предсердий, наблюдается более значительное снижение риска повторного инсульта, чем у мужчин, после лечения варфарином. Наши исследования показали, что с возрастом в женской популяции значительно снижается уровень экскреции с мочой мелатонина сульфата (6-сульфатоксимелатонина), а в мужской – содержание нейротрофического фактора (BDNF) в крови. Результаты исследований помогли понять, почему у мужчин эффективность лечения лекарственными препаратами, содержащими пептидные структуры BDNF, например, церебролизин, кортексин, нередко оказывается выше, чем у женщин, а эффект использования адаптогенов, наоборот, выше среди женщин.

4. ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР И СТРЕСС-РЕАЛИЗУЮЩИЕ СИСТЕМЫ МУЖЧИН И ЖЕНЩИН В ПРОЦЕССЕ СТАРЕНИЯ

Процессы старения и формирования атеросклероза в значительной степени связаны между собой. Атеросклероз, являясь по существу отчетливо возраст-ассоциированной патологией, потенцирует процесс старения, переводя его из категории физиологического в категорию патологического, даже ускоренного, преждевременного. Старение же способствует формированию и развитию атеросклероза как возраст-ассоциированного процесса. В связи с этим возникает необходимость изучения общих для старения и развития атеросклероза механизмов. Это представляется важным также с точки зрения имеющихся сведений об интеграции сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной и иммунной систем в патогенезе возраст-ассоциированных заболеваний сосудистого круга.

Биомаркеры атеросклероза – это целый ряд патогенетических факторов, основные из которых следующие: С-реактивный белок, гомоцистеин, липопротеин (а), липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А₂, миелопероксидаза, апопротеин В100, интерлейкины 6 и 18, натрийуретические пептиды, матриксные металлопротеиназы-9 и их тканевые ингибиторы, фибриноген, тканевые активатор и ингибитор активатора плазминогена.

В свою очередь, многие белки острой фазы воспаления и прооксидантные ферменты, участвующие в механизмах старения, апоптоза, происходящих и в нервной ткани, запускают каскад событий, ведущий к цереброваскулярной патологии, обусловленной атеросклерозом. Развивающееся на этом фоне снижение экспрессии ключевых нейротрофинов (BDNF и NGF) затрудняет реализацию их

плейотропных эффектов, снижает способность регулировать свободнорадикальные процессы и скорость апоптоза, модулировать активность норадренергических систем ЦНС за счет редукции норадренергических аксонов.

Показана связь между содержанием BDNF в сыворотке крови, функцией коры надпочечников и психоэмоциональным и соматическим статусом человека при стрессе. Установлено, что BDNF, реализуя медленный путь воздействия, связывается с двумя типами мембранных рецепторов – низкоаффинным рецептором к фактору роста нервов (NGF), или p75, и высокоаффинным рецептором B-TrkB с тирозинкиназной активностью – белком, кодируемым у человека геном NTRK2. Данный рецептор B-TrkB в основном выступает в роли рецептора нейротропного фактора мозга BDNF. В данной ситуации комплекс нейротрофин – рецептор к NGF запускает внутриклеточные механизмы, активирующие транскрипционный ядерный фактор NF-kB, стресс-активируемые протеинкиназы и реакцию гидролиза сфингомиелина. Также ядерный фактор NF-kB участвует в регуляции иммунного ответа, экспрессии генов клеточного цикла, апоптоза. Быстрый путь регуляции BDNF реализуется за счет прямого открытия ионных каналов, что изменяет потенциал клеточных мембран. Гипотетически глюкокортикоиды при реализации стресс-реакции используют те же рецепторы с тирозинкиназной активностью, что указывает на возможные конкурентные взаимоотношения нейротрофинов и глюкокортикоидов не только на уровне мембранных рецепторов, но и на пострецепторных этапах передачи сигнала. Это позволяет считать нейротрофины звеньями стресс-реализующей системы с учетом того, что любое тяжелое заболевание, тем более острая сердечно-сосудистая, цереброваскулярная

катастрофа, у человека пожилого и старческого возраста представляет собой достаточно серьезный стресс-фактор.

Универсальным модулятором физиологических и патологических процессов, а также активным участником стресс-реакции, способным демпфировать невротизацию, является также мелатонин. Этот гормон эпифиза несомненно участвует в регуляции функций сердечно-сосудистой системы, оказывая влияние на частоту сердечных сокращений и сосудистый тонус, в том числе ингибируя агрегацию тромбоцитов и изменяя концентрацию ЛПНП. Отмечено как антиоксидантное, так и прооксидантное действие мелатонина и его геропротекторная активность в эксперименте на животных.

Взаимоотношения возраста и пола с показателями липидного спектра. В этом плане весьма интересным оказалось масштабное исследование, проведенное авторами настоящего учебного пособия. В это исследование были включены 1136 лиц (738 мужчин, 398 женщин) в возрасте от 20 до 98 лет, у которых определялось состояние липидного спектра и стресс-реализующих систем. В период проведения исследований все пациенты не страдали сколько-нибудь выраженной соматической и/или психоневрологической патологией, соблюдали обычный режим труда и отдыха в соответствии с возрастом и состоянием здоровья, не придерживались какой-либо жесткой диеты, не подвергались воздействию стресс-факторов, хирургическим вмешательствам.

В итоге у пациентов разного возраста и пола обнаружен ряд различий в показателях липидного спектра крови.

Лица среднего, пожилого и старческого возрастов отличались от молодых пациентов более высокими средними значениями показателей общего холестерина (ОХС), ЛПНП, триглицеридов и коэффициента атерогенности (КА). Наибольшей выраженности

атерогенные сдвиги липидного спектра крови достигли у лиц среднего возраста в диапазоне 50-59 лет, в особенности у мужчин, что согласуется с известной концепцией онтогенетических изменений липидного обмена.

В двух выделенных группах женщин, в возрасте от 40 до 49 лет и от 50 до 59 лет, определялась наименьшая доля лиц с нормальным липидным спектром (60,6%). Среди мужчин подобный «всплеск» отсутствовал, и тенденция к постепенному уменьшению числа лиц с нормальными показателями липидного спектра сохранялась и при дальнейшем увеличении возраста, вплоть до 89 лет.

Была выявлена различная частота присутствия ряда типов дислипидемий (дислипидемий) у лиц разного возраста и пола (рис. 1)

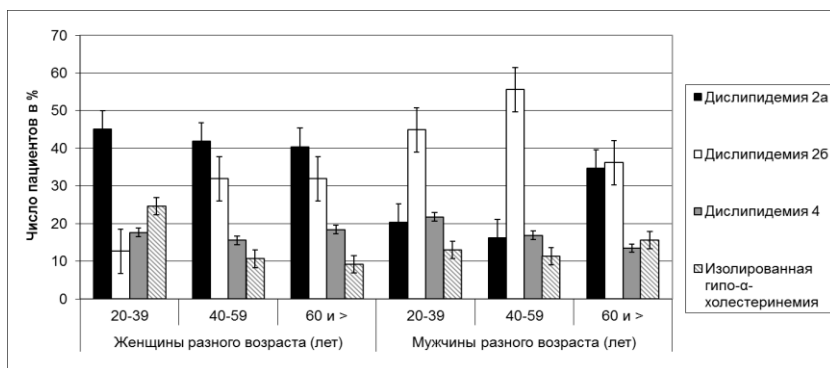


Рис. 1. Варианты типов дислипидемий в зависимости от возраста и пола.

Среди женщин в возрасте от 20 до 39 лет наблюдалось значимое преобладание доли лиц с 2a типом дислипидемии и изолированным снижением ЛПВП, по сравнению с женщинами в возрасте 40 лет и старше. В этой возрастной категории женщин отчетливо увеличивалась доля лиц с гипертриглицеридемией, что позволяло чаще диагностировать у них 2b и 4 типы дислипидемии.

Распределение мужчин по типам дислипидемий оказалось совершенно иным. Во всех выделенных возрастных группах у них преобладал 2b тип дислипидемии, в особенности среди лиц в возрасте от 40 до 59 лет. В то же время после 60 лет среди мужчин отчетливо увеличивалась доля лиц с 2a типом дислипидемии, а доля лиц с гипертриглицеридемией сокращалась.

Оказалось, в конечном счете, что в отношении присутствия различных типов дислипидемий у представителей разного возраста и пола отчетливые половые различия имеют место в возрасте до 60 лет, т.е. в молодом и среднем возрасте, в котором как раз и происходят основные процессы формирования и развития атеросклероза. В пожилом и старческом возрасте подобные половые различия уже не обнаруживаются.

Изменения ряда показателей состояния стресс-реализующих систем также зависят от пола и возраста. Так в период от 40 до 59 лет наблюдается некоторое повышение содержания в крови BDNF, в среднем на 6,97%, а затем, после 60-летнего возраста – снижение данного показателя на 17,34%. Подобного же рода динамика наблюдается и в отношении экскреции свободного кортизола с суточной мочой. Экскреция же мелатонина сульфата и метанефрина, наоборот, снижется у лиц в возрасте 40-59 лет по отношению к лицам 20-39 лет соответственно на 29,89% и 14,31%, а затем, после 60 лет вновь несколько повышается – соответственно на 18,57% и 9,84%, хотя и не достигает уровня значений, характерных для молодого возраста. Уровень экскреции с мочой норметанефрина в значительной степени снижается после 60 лет, в среднем на 31,08% от соответствующего уровня в возрастном диапазоне 40-59 лет (табл. 1).

Таблица 1

Усредненные показатели состояния стресс-реализующих систем в зависимости от возраста

Показатель	Возраст пациентов (лет)		
	20-39	40-59	60 и >
BDNF (пг/мл сыворотки крови)	95,20±17,01 (n=21)	101,84±14,02 (n=56)	84,18±16,02 (n=32)
Свободный кортизол (мкг / 24 часа)	91,09±8,68 (n=50)	96,52±7,92 (n=68)	85,47±22,0 (n=14)
Мелатонин сульфат (мкг / 24 часа)	10,37±3,06 (n=28)	7,27±2,38 (n=29)	8,62±3,92 (n=7)
Метанефрин (мкг / 24 часа)	5,1±0,45 (n=29)	4,37±0,37 (n=43)	4,8±1,16 (n=7)
Норметанефрин (мкг / 24 часа)	7,1±0,48 (n=92)	7,4± 0,65 (n=166)	5,1±0,5 (n=111)

Кроме возраста, имел значение и пол. Особенно это оказалось заметным в отношении концентрации BDNF в сыворотке крови и суточной экскреции мелатонина сульфата с мочой.

Возрастзависимое снижение концентрации BDNF в сыворотке крови мужчин пожилого и старческого возраста оказалось очень значительным – от 94,55±16,70 пг/мл в возрасте 40-59 лет до 51,29±5,40 пг/мл после 60 лет, т.е. на 45,75%. У женщин данного резкого возрастного снижения не наблюдалось.

Показатель суточной экскреции мелатонина сульфата с мочой у мужчин уже в возрасте от 20 до 39 лет оказался значительно ниже, чем у женщин той же возрастной категории соответственно 6,99±2,10 и 38,49±17,20 мкг за 24

часа. Но в дальнейшем после некоторого снижения в возрасте от 40 до 59 лет у мужчин, преодолевших 60-летний рубеж, суточная экскреция мелатонина сульфата возросла до $12,51 \pm 6,44$ мкг за 24 часа, т.е. на 78,97% по отношению к таковой в возрасте 20-39 лет.

У женщин снижение уровня экскреции мелатонина сульфата по отношению к возрасту происходило плавно, без «скачков», и в возрасте старше 60 лет уровень данной экскреции оказался $3,42 \pm 0,92$ мкг за 24 часа, что в 3,66 раза ниже аналогичного показателя у мужчин.

Результаты анализа корреляционных связей между состоянием липидного спектра и стресс-реализующих систем свидетельствуют о возможном влиянии возрастных различий нейрогуморального «фона» на скорость процессов атерогенеза. Это не противоречит тому, что глюкокортикоиды и катехоламины обладают сходным проатерогенным действием, реализующимся на уровне регуляции липидного обмена и сосудистой стенки. Возрастное снижение реактивности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпато-адреналовой систем в сочетании с некоторым повышением продукции мелатонина, в том числе экстрапинеального, в особенности у мужчин, может играть адаптивную роль, снижая темпы прогрессирования атеросклероза после 60 лет, даже при дислипидемии. Полученные данные могут также указывать на взаимосвязь BDNF и стресс-реализующих систем, а с учетом возможной физиологической протекторной роли BDNF в отношении миокарда и сосудистой стенки становится вполне вероятным, что высокий уровень защитного BDNF в молодости компенсирует проатерогенное влияние глюкокортикоидов и катехоламинов. В то же время в пожилом и старческом возрасте «равновесие» достигается при более низких уровнях как тех, так и других показателей.

5. ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ЗНАЧЕНИЙ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА У ПАЦИЕНТОВ РАЗНОГО ВОЗРАСТА И ПОЛА С ОСТРЫМИ И ХРОНИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Современному врачу очень важно иметь представление о составляющих липидного спектра в разные возрастные периоды у представителей разного пола. Дело в том, что на сегодняшний день сложилось расхожее мнение о преимущественно негативной роли повышенных уровней ОХС, ЛПНП, ЛПОНП, триглицеридов в формировании и развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы, обусловленных атеросклерозом. Вероятно, именно поэтому в подавляющем большинстве клинических рекомендаций указывается на необходимость гиполипидемической терапии для снижения сердечно-сосудистого риска как при хронической ишемии мозга (ХИМ), так и с целью профилактики повторных острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), в частности ишемических инсультов. При этом клиницистами почти не рассматривается вопрос о том, что триглицериды, также как и холестерин – это одна из основных форм депонирования жиров в организме и потенциальный источник энергии. Триглицериды являются эфирами глицерина и высших жирных кислот – стеариновой, линолевой, линоленовой, пальмитиновой и др. При поступлении в организм с пищей они перевариваются до жирных кислот и глицерола и всасываются в тонком кишечнике. В дальнейшем в процессе ресинтеза они включаются в состав одного из видов липопротеинов – хиломикроннов — и далее транспортируются к тканям. Липопротеины, в свою очередь, расщепляются липопротеин-липазами, а освобождающиеся жирные кислоты вновь ресинтезируются

в триглицериды, которые в мышечных клетках используются как источник энергии.

Установлено также, что у многих пожилых лиц уровень ОХС прогрессивно снижается с возрастом, и при этом отмечены положительные корреляции между повышенным содержанием ОХС у глубоких стариков и увеличением продолжительности их жизни, сохранностью интеллектуальных и физических функций. В то же время отчетливой зависимости между уровнем ОХС и выраженностью стенозов и окклюзий крупных артерий не определяется. Более того, инсульт, выступающий не только в качестве фактора повреждения головного мозга, но и стресс-фактора, может провоцировать увеличение биологического возраста, и при этом целый ряд физиологических процессов организма человека среднего возраста переключается на режимы работы, свойственные лицам пожилого и старческого возраста. Вероятно, поэтому, повышенный уровень триглицеридов и ОХС можно рассматривать не только в качестве неоспоримого фактора риска острых цереброваскулярных расстройств, но и в качестве источника энергетического, компенсаторного потенциала, играющего определенную позитивную роль в восстановительном процессе, запускаемом после ОНМК. Возможно также, что относительно высокий уровень ОХС и триглицеридов отражает нормальный метаболизм липидов и является предиктором нормального функционирования всего организма в общем восстановительном процессе. А низкие показатели холестерина, наоборот, указывают на замедление процессов регенерации.

Данное предположение подтверждается в определенной степени теми факторами, что после 20-летнего возраста концентрация ОХС в плазме постепенно увеличивается и у мужчин достигает плато в возрасте от 50 до 60 лет, у женщин – в возрасте от 60 до 70

лет. Концентрация ЛПНП также постепенно увеличивается у мужчин и женщин после 20 лет, но быстрее у мужчин, и именно средние показатели ЛПНП составляют основу общей гендерной разницы концентрации ОХС. В дальнейшем скорость повышения концентрации ОХС и ЛПНП у женщин начинает возрастать в возрастном диапазоне 40-50 лет, у мужчин – 55-60 лет. Концентрация ЛПВП у мужчин представляется довольно низкой в период полового созревания и в раннем зрелом возрасте, но даже после этого остается ниже, чем у женщин во всех сопоставимых возрастных категориях. По некоторым данным, даже в возрасте после 70 лет содержание ЛПВП в крови женщин выше, чем у мужчин того же возраста. Более того, у женщин 25–34 лет соотношение ОХС/ЛПВП составляет 3,4, а к 75–89 годам повышается до 4,7, и именно этот фактор «выравнивает» риски формирования ИБС у представителей разного пола в старческом возрасте. После 30 лет несколько более высокие значения ЛПВП определяются у женщин, пользующихся эстрогенными препаратами. Что же касается концентрации триглицеридов, то у мужчин она постепенно увеличивается, достигая пиковых значений в возрасте 40-50 лет, а затем слегка снижается. У женщин же концентрация триглицеридов увеличивается в течение всей жизни, но также всегда выше у тех из них, кто пользуется эстрогенсодержащими средствами. Не совсем понятным остается возможная связь представленных изменений в концентрациях липопротеинов с возрастающей с возрастом распространенностью атеросклеротических поражений сосудов, хотя нарушения липидного обмена могут рассматриваться в качестве одного из ранних маркеров старения.

Указанные моменты послужили поводом к проведению собственного исследования с целью сравнения показателей

липидного спектра в остром периоде церебрального инсульта и при ХИМ у пациентов разного пола и возраста и определения значения этих показателей для формирования инсульта и его клинических исходов. Результаты исследования позволяют несколько по иному, чем это принято в большинстве клинических рекомендаций, оценивать показатели липидного спектра у конкретного пациента.

Исследования проводились у 74 пациентов в остром периоде инсульта, на 2-18 сутки ($m=13\pm 7,1$) госпитализации. Определялись показатели ОХС, ЛПНП, ЛПВП, триглицеридов, рассчитывался КА. Все пациенты получали необходимое лечение в соответствии с существующими стандартами и клиническими рекомендациями. По окончании острого периода инсульта (21 сутки) или же непосредственно перед выпиской из стационара на 7-48 ($m=14\pm 7,3$) сутки всем пациентам определялась степень выраженности постинсультного дефекта с использованием модифицированной шкалы Рэнкина, шкалы NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) и индекса Бартела. Полученные результаты сопоставлялись с показателями липидного спектра, определяемыми в остром периоде инсульта. Группа сравнения состояла из 51 пациента, страдающего ХИМ.

При сравнении показателей липидов у лиц с острой и хронической цереброваскулярной патологией без учета пола и возраста достоверные различия получены только в отношении ЛПВП, средние значения которых в остром периоде инсульта оказались отчетливо ниже ($1,1\pm 0,3$ ммоль/л), чем при ХИМ ($1,3\pm 0,4$ ммоль/л). Другие показатели различались не столь значительно. Только КА оказался более сдвинутым в патологическую сторону у лиц с инсультом – соответственно $3,9\pm 1,8$ против $3,2\pm 1,3$ при ХИМ.

При распределении наблюдений по полу оказалось, что показатели ЛПВП в остром периоде инсульта были

несколько выше среди мужчин ($1,6 \pm 0,3$ ммоль/л), чем среди женщин ($1,1 \pm 0,3$ ммоль/л). У пациентов, страдавших ХИМ отчетливо складывалась совершенно обратная ситуация: показатели содержания ЛПВП в сыворотке крови оказались значительно выше среди женщин ($1,5 \pm 0,4$ ммоль/л), чем среди мужчин ($1,1 \pm 0,3$ ммоль/л). А при ХИМ наиболее отчетливый сдвиг КА в патологическую сторону выявлен среди мужчин ($4,1 \pm 1,5$) по сравнению с аналогичным показателем среди женщин ($2,7 \pm 0,9$).

При распределении пациентов по возрасту обнаружен ряд различий между показателями уровня липидов при инсультах и ХИМ. Так, например, у лиц в возрасте старше 60 лет, переносившими инсульт, средние показатели ЛПВП находились на уровне $1,1 \pm 0,4$ ммоль/л, при ХИМ – $1,5 \pm 0,7$ ммоль/л, триглицеридов – соответственно $2,2 \pm 1,7$ и $1,8 \pm 0,8$ ммоль/л, КА составил $4,3 \pm 2,2$ и $2,8 \pm 1,1$. А вот средние показатели ЛПНП оказались несколько выше при ХИМ, чем при инсульте (соответственно $3,4 \pm 0,7$ и $3,1 \pm 0,8$ ммоль/л) только у пациентов в возрасте до 45 лет. Зарегистрировано умеренное нарастание уровня триглицеридов параллельно увеличению возраста пациентов с инсультами. При ХИМ, наоборот, происходит некоторое снижение средних значений этого показателя в возрасте 60 лет и старше по отношению к представителям более молодого возраста. Также при инсульте происходит нарастание значений КА параллельно увеличению возраста пациентов. При ХИМ этого не происходит, и в возрасте 60 и более лет значения данного коэффициента даже снижаются и становятся в 1,5 раза ниже, чем у представителей аналогичного возраста, обследованных в остром периоде инсульта.

Также при сопоставлении половозрастных характеристик достоверные различия обнаруживались в отношении показателей ЛПВП (соответственно $1,1 \pm 0,2$ и

1,6±0,3 ммоль/л) между мужчинами и женщинами в возрасте до 45 лет, страдавшими ХИМ. Столь же отчетливые различия обнаружены здесь и в отношении значений КА: соответственно 4,2±1,3 и 2,4±0,7. Средний уровень триглицеридов у женщин в возрасте 60 лет и старше в 2,3 раза превышал таковой у мужчин этой же возрастной категории – соответственно 3,2±2,1 и 1,4±0,7 ммоль/л.

Не получено значимых различий сравниваемых показателей липидного спектра в зависимости от характера инсульта – ишемического или геморрагического.

Определено, что высокие показатели ОХС имеют наибольшее значение для формирования ХИМ, чем в качестве фактора риска инсульта, в частности ишемического. При этом гендерный фактор не имеет существенного значения для формирования ХИМ у лиц с показателями ОХС выше 6,0 ммоль/л.

Зависимость степени выраженности функциональных нарушений, сформировавшихся к концу острого периода инсульта, определялась только по отношению к уровню ЛПВП у представителей обоего пола, а по отношению к показателям КА – только среди мужчин.

Но при распределении наблюдений не только по полу, но и по возрасту, обнаружилось, что степень зависимости глубины постинсультного функционального дефекта от исходных показателей липидограммы наиболее отчетливо определяется среди мужчин в возрасте 60 лет и старше, но только на основании показателей ЛПВП и только при тестировании функциональных возможностей по шкале Рэнкина. При тестировании с помощью других шкал (NIHSS, индекс Бартела) подобной зависимости не определяется.

Наибольшее значение в формировании выраженного функционального дефекта у мужчин 45-59 лет имеет

снижение до нормальных значений ($1,4 \pm 0,5$ ммоль/л) среднего уровня триглицеридов. У мужчин этого же возраста, имевших патологический ($2,47 \pm 1,3$ ммоль/л) средний уровень триглицеридов, наоборот, по окончании острого периода инсульта сформировался незначительный или же умеренный функциональный дефект. Тестирование мужчин этого же возраста по шкале NIHSS и с использованием индекса Бартела полностью подтверждало данные факты. Среди мужчин в возрасте 60 лет и старше обнаруживалась обратная тенденция. При выраженных функциональных расстройствах, определяемых по шкале Рэнкина, средний уровень триглицеридов составил $1,6 \pm 0,7$ ммоль/л, при функциональных расстройствах, незначительно или умеренно выраженных – $1,2 \pm 0,5$ ммоль/л.

У женщин 45-59 лет при их тестировании по шкале Рэнкина имеет подобное же значение только относительное снижение до нормальных показателей, с $5,3 \pm 1,3$ до $4,7 \pm 1,2$ ммоль/л, содержания ОХС в сыворотке крови. Тестирование по шкале NIHSS и по индексу Бартела не показало подобной зависимости. Тем не менее, обнаружена тенденция и к снижению уровня триглицеридов у женщин с выраженным постинсультным функциональным дефектом по отношению к таковым с незначительными или же умеренными функциональными расстройствами.

Исследование когнитивных показателей по шкале MoCa выявило более патологические значения липидного спектра среди мужчин с условно нормальными показателями когнитивного функционирования (26-30 баллов). Средний уровень содержания ОХС в сыворотке крови оказался $5,3 \pm 0,7$ ммоль/л по сравнению с $4,3 \pm 1,0$ ммоль/л среди мужчин с показателями шкалы MoCa менее 26 баллов, уровень триглицеридов соответственно $2,1 \pm 1,1$ и $1,7 \pm 0,9$ ммоль/л, КА – $4,3 \pm 2,0$ и $3,9 \pm 1,5$. У женщин подобного рода зависимости не обнаруживалось.

В процессе тестирования пациентов с помощью шкалы MMSE оказалось, что признаки деменции той или иной степени выраженности совпадали с более низкими значениями ОХС по сравнению с лицами без деменции – соответственно $4,7 \pm 1,0$ и $5,2 \pm 0,8$ ммоль/л среди мужчин и $4,8 \pm 1,1$ и $5,2 \pm 1,5$ ммоль/л среди женщин. А вот содержание триглицеридов в сыворотке крови оказалось выше при наличии признаков деменции по сравнению с отсутствием таковых только среди женщин, соответственно $2,7 \pm 1,4$ и $1,8 \pm 1,4$ ммоль/л.

В отличие от гендерной, возрастная зависимость состояния когнитивной сферы у пациентов, перенесших инсульт, от показателей уровня липидов в сыворотке крови оказалась более отчетливой. Особенно заметным влияние возрастного фактора на взаимоотношения состояния липидного спектра и когнитивного статуса оказалось у лиц в возрасте до 45 лет и более 60 лет. Но изменения уровня липидов по отношению к отсутствию или же присутствию когнитивных нарушений у представителей этих двух возрастных категорий оказались совершенно противоположными. У лиц в возрасте до 45 лет с отсутствием признаков когнитивных расстройств (шкала MMSE) средний уровень ОХС оказался равным $4,9 \pm 0,7$ ммоль/л, при патологических значениях шкалы – $5,7 \pm 0,4$ ммоль/л. Уровень ЛПНП – соответственно $2,9 \pm 0,7$ и $3,8 \pm 0,4$ ммоль/л. Среди пациентов в возрасте 60 лет и старше показатели ОХС и ЛПНП, наоборот, оказались значительно выше при сохраненных после перенесенного инсульта когнитивных возможностях – соответственно $6,2 \pm 2,3$ и $4,4 \pm 0,9$ ммоль/л для ОХС и $3,9 \pm 1,4$ и $2,6 \pm 0,8$ ммоль/л для ЛПНП. При этом у пациентов пожилого и старческого возраста с отсутствием признаков постинсультного когнитивного дефицита определялся и более высокий, чем у лиц с когнитивными нарушениями, КА – соответственно $5,7 \pm 2,7$ и $3,6 \pm 1,5$.

Результатами проведенного сравнительного исследования показано, что негативное значение для прогноза степени выраженности функционального дефекта, в том числе когнитивного, сформировавшегося в результате инсульта, имеет не повышение таких показателей, как ОХС, триглицериды и даже ЛПНП, а наоборот, их снижение. Это оказывается за рамками традиционных представлений о факторах риска как формирования атеросклероза в целом, так и нарушений мозгового кровообращения. Поэтому, вполне вероятно, что повышенный уровень триглицеридов и ОХС можно рассматривать не только в качестве фактора риска цереброваскулярных расстройств, но и в качестве источника компенсаторного потенциала, играющего позитивную роль в восстановительном процессе. Возможно также, что относительно высокий уровень ОХС и триглицеридов отражает нормальный метаболизм липидов и является предиктором нормального функционирования всего организма в общем восстановительном процессе. А низкие показатели холестерина, наоборот, указывают на замедление процессов регенерации.

Полученные результаты основаны не только на описанных возрастных изменениях липидного спектра, но неразрывно связаны с острой или хронической цереброваскулярной патологией. При этом общая ситуация с состоянием липидного спектра у лиц, переносящих церебральные инсульты, отличается от таковой у пациентов с ХИМ. Особенно это заметно при сравнении показателей ЛПВП, которые вне зависимости от возраста у мужчин, в отличие от женщин, снижаются при ХИМ, а у женщин, наоборот, в остром периоде инсульта. С учетом возраста у пациентов 60 лет и старше, страдающих ХИМ, показатели ЛПВП и триглицеридов видятся более приближенными к норме, а у обследованных в остром периоде инсульта, пониженными. В целом же характеристики липидного

спектра среди представителей этого возраста, обследованными в остром периоде инсульта, оказались более сдвинутыми в патологическую сторону у женщин, по сравнению с мужчинами, в основном за счет значительного увеличения уровня триглицеридов. У лиц в возрасте до 60 лет как при ХИМ, так и при ОНМК структура липидного спектра, наоборот, оказалась более сдвинутой в патологическую сторону у мужчин, чем у женщин. В целом складывается впечатление о том, что патологические сдвиги липидного спектра имеют определенно большее значение для формирования ХИМ, чем в качестве фактора риска ОНМК, в частности ишемического инсульта, у представителей обоего пола. Полученные результаты и приведенное их обоснование, на наш взгляд, необходимо учитывать при рассуждениях о роли динамики составляющих липидного спектра у представителей разного возраста и пола при развитии у них разных вариантов нарушений мозгового кровообращения и в процессе планирования и проведения лечебно-восстановительных мероприятий.

6. ПОКАЗАТЕЛИ ГОРМОНАЛЬНОГО СПЕКТРА ПРИ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ПОСЛЕ ИНСУЛЬТА

Как болезнь, так и старение, оказывая неблагоприятное влияние на организм, могут рассматриваться в качестве своего рода стресс-фактора. Это, в свою очередь, может сопровождаться изменениями выработки ряда гормонов, принимающих участие в патогенетической цепи стресса в качестве стресс-реализующих или стресс-лимитирующих факторов. Системное воспаление, сопровождающее

старение, и множество связанных с ним возраст-ассоциированных патологических процессов еще более усугубляет ситуацию. При этом у представителей разного пола возрастная динамика гормонального спектра существенно различается, что вполне ожидаемо и объяснимо с точки зрения генетически обусловленных половых различий. Но результаты исследований, посвященных сопоставлениям особенностей гормонального спектра с выраженностью клинических проявлений инсульта у мужчин и женщин разного возраста, до настоящего времени мало представлены в научной литературе, а само исследование уровня целого ряда гормонов не входит в диагностические стандарты цереброваскулярной патологии. В динамике острых нарушений мозгового кровообращения в основном изучались такие гормоны, как адренкортикотропный гормон гипофиза (АКТГ), кортизол, мелатонин. Показатели же половых гормонов обычно не определяются в связи с инсультом, хотя названные гормоны принимают активное участие в процессах повреждения и адаптации. Мы в своем исследовании [Мякотных В.С. и др., 2020] расширили спектр обычно определяемых гормонов, участвующих в реализации повреждения и стресса, связанных с острой цереброваскулярной патологией, и сопоставили полученные показатели с полом, возрастом пациентов и выраженностью постинсультного функционального дефекта.

В период от 1-го до 17-го дня госпитализации по поводу ишемического или геморрагического инсульта проводилось определение содержания следующих гормонов в сыворотке крови: альдостерона, кортизола, эстрадиола (17- β -эстрадиола), лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина, тиреотропного гормона (ТТГ), тестостерона, свободного тестостерона. Дополнительно проводилось определение

содержания нейроспецифической енолазы (NSE) – маркерного белка-фермента степени повреждения клеток головного мозга при инсульте.

С учетом выраженности функционального дефекта, сформировавшегося по истечении острого периода инсульта, выделенные показатели гормонального спектра рассматривались в зависимости пола и возраста пациентов.

Среди мужчин как среднего (45-59 лет), так и пожилого и старческого возраста (более 60 лет) не обнаружено статистически значимой зависимости показателей гормонального спектра по отношению к выраженности функционального дефекта для ЛГ, пролактина, ТТГ, а также для NSE. Среди женщин только выявленные значения пролактина показали подобную зависимость, но исключительно для пациенток в возрасте старше 60 лет. Тем не менее, усредненные значения целого ряда гормонов все же в значительной степени, в 2 и более раз, различались у лиц с разной степенью выраженности постинсультного функционального дефекта. Это могло зависеть, с одной стороны, от малого количества наблюдений в группах, с другой, от значительного разброса параметров каждого ряда.

В группе мужчин в возрасте 45-59 лет определена отчетливая зависимость показателей альдостерона, кортизола и эстрадиола от степени выраженности функционального дефекта, сформировавшегося в остром периоде инсульта. При увеличении выраженности дефекта значения кортизола возрастают на 52,8%, эстрадиола – на 82,6%, а значения альдостерона, наоборот, падают на 54,0%. Среди мужчин в возрасте 60 лет и старше такого рода значимой зависимости не выявляется, кроме вышеупомянутой тенденции к снижению уровня альдостерона по отношению к нарастанию выраженности функционального дефекта. А вот содержание тестостерона

и свободного тестостерона у мужчин в возрасте 45-59 лет снижается незначительно в связи с увеличением выраженности функционального дефекта, связанного с инсультом, тогда как в возрасте 60 лет и старше указанная зависимость значительно выражена. Средние показатели тестостерона при увеличении степени выраженности функционального дефекта снижаются на 62,3%, т.е. в 2,65 раз, свободного тестостерона – на 57,4%, т.е. в 2,34 раза.

В группе женщин в возрасте 45-59 лет отчетливых изменений показателей гормонального спектра в зависимости о степени выраженности постинсультного функционального дефекта не происходит. Исключение – уже упомянутая тенденция к более низким показателям содержания альдостерона в сыворотке крови у женщин с наиболее выраженными нарушениями функций. А вот у женщин в возрасте 60 лет и старше, имеющих выраженный функциональный дефект после перенесенного инсульта, происходит значительное, на 63,2%, повышение уровня пролактина по отношению к представителям женского пола с умеренно выраженным расстройством функций. У женщин в возрасте 45-59 лет наблюдается обратное явление, т.е. умеренное снижение содержания пролактина, на 26,5%, в случаях наибольшей выраженности последствий перенесенного инсульта.

Если происшедший инсульт и его последствия рассматривать не только как результат повреждения мозговых структур, но и как особую стрессовую ситуацию вне зависимости от клинико-патогенетического варианта данного инсульта, то сложившуюся ситуацию с динамикой гормонального спектра можно представить в особом патогенетическом ключе.

Известно, например, что альдостерон, являющийся минералкортикоидом, участвуя в регуляции водно-электролитного обмена, помогает организму

удерживать натрий и воду и выделять калий, что, в конечном счете, приводит к повышению АД. Система ренин-ангиотензин-альдостерона (RAAS) активируется тогда, когда в организме уменьшается приток крови к почкам, как следствие снижения АД или значительного уменьшения тока крови в случаях кровотечения или любого значительного повреждения организма. Как только в организме снижается количество жидкости и натрия, так уровень ренина снижается, а количество выработанного альдостерона увеличивается, что задерживает в крови жидкость и натрий. В стрессовой ситуации, при значительной активации выработки АКТГ закономерно должно произойти также и усиление выработки альдостерона. Но этого не произошло у наблюдавшихся пациентов при условии рассмотрения случившегося у них инсульта в качестве значимого стресс-фактора. Наоборот, у них отмечено значительное снижение выработки этого гормона, причем в случаях менее тяжелых последствий инсульта данное снижение оказалось даже более значительным, достигнув самых нижних границ референсного значения, чем при более тяжелых последствиях. Вполне возможно, поэтому, что в остром периоде инсульта уменьшение выработки альдостерона связано с защитными механизмами, участвующими в снижении вероятности прогрессирования сердечно-сосудистой патологии, застойной сердечной недостаточности, аутоиммунных реакций через активацию альдостероном иммунных клеток Т-хелперов фенотипа Th17. В такой ситуации антистрессовый эффект альдостерона предположительно уступает необходимости создания защитных механизмов от прогрессирования сердечно-сосудистых и аутоиммунных расстройств. Отсюда отчетливое снижение выработки данного гормона. И это снижение, более заметное в случаях умеренной

выраженности функционального постинсультного дефекта, скорее всего, и оказало здесь свой защитный эффект. Нельзя также сбрасывать со счетов тесную связь изменений секреторной деятельности в отношении альдостерона с преобладающим типом тонуса вегетативной нервной системы. В условиях «фона» поддержание гомеостаза у лиц с различным тонусом автономной нервной системы обеспечивается разной активностью клубочковой зоны коры надпочечников и нейрогипофиза. В ситуации стресса для симпатотоников характерен затратный тип метаболизма, для ваготоников – сберегающий.

Несколько иначе объясняется ситуация с динамикой содержания кортизола по отношению к тяжести постинсультного функционального дефекта у представителей разного пола и возраста. Как известно, этот глюкокортикоид вырабатывается корой надпочечников под воздействием АКТГ. А секреция АКТГ, в свою очередь, стимулируется кортикотропин-рилизинг-гормоном. Кортизол как регулятор углеводного обмена организма участвует в развитии стрессовых реакций, увеличивая синтез глюкозы в гепатоцитах и снижая её распад в мышцах. Этот достаточно сложный механизм в конечном итоге имеет цель сохранения энергетических ресурсов организма. И с этих позиций представляется вполне закономерным повышение выработки кортизола на фоне повреждения головного мозга в результате инсульта и на фоне стресса, сгенерированного данным инсультом. Но при этом у пациентов – мужчин динамика уровня кортизола по отношению к общей тяжести их состояния, отражаемой в качестве выраженности функционального дефекта, значительно более выражена, чем у женщин, и это особенно заметно среди мужчин в возрасте 45-59 лет, т.е. в среднем возрасте. Последнее в определенной степени объяснимо, исходя из того, что эффективность гипоталамо-

гипофизарного контроля над активностью коры надпочечников при старении может уменьшаться. При этом в пожилом и старческом возрасте гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система не так остро реагирует на разную степень выраженности церебрального повреждения, как это наблюдается у более молодых пациентов. И особенно это заметно среди женщин пожилого и старческого возраста, у которых показатели уровня кортизола остаются практически на одном уровне при разной степени тяжести заболевания. Кроме того, обращает на себя внимание более высокий уровень содержания кортизола в сыворотке крови у женщин с умеренно выраженным функциональным дефектом, чем у мужчин с аналогичным функциональным состоянием, и данное различие достигает 30,5% в возрасте 60 лет и более. Выявленные половые различия, с одной стороны, можно объяснить известной повышенной эмоциональностью женщин, в условиях которой при нарастании степени выраженности постинсультного дефекта происходит истощение всего комплекса механизмов, принимающих участие в выработке кортизола. С другой стороны, выявленные половые различия могут указывать также на то, что старение женщин, в отличие от мужчин, более отчетливо отражается на функционировании гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, и указанные различия начинают проявляться в условиях патологии уже в среднем возрасте, скорее всего, в период перименопаузы.

Весьма неожиданные результаты получены при исследовании **содержания половых гормонов в сыворотке крови**. У мужчин всех возрастных категорий при выраженном функциональном постинсультном дефекте определяются повышенные по сравнению с референсными значениями (40 -161 Пмоль/л) показатели эстрадиола. Но при этом у мужчин пожилого и старческого возраста

происходит даже некоторое снижение средних значений эстрадиола по отношению к зарегистрированным при менее выраженной тяжести их состояния в остром периоде инсульта. У мужчин среднего возраста, т.е. 45-59 лет, при умеренном функциональном дефекте показатели содержания эстрадиола в сыворотке крови сохраняются на уровне нормальных значений, и только при нарастании тяжести состояния увеличиваются практически в 2 раза. У женщин ничего подобного в динамике содержания эстрадиола не происходит; только незначительное снижение его показателей регистрируется по мере нарастания выраженности постинсультного функционального дефекта вне зависимости от возраста. Тем не менее, у женщин в возрасте 60 лет и старше, т.е. в условиях постменопаузы, в остром периоде инсульта всё же определяются низкие показатели эстрадиола. Этот феномен в определенной степени можно объяснить резким усилением конверсии андростендиола в эстрогены в надпочечниках и жировой ткани и возникающими в результате инсульта функциональными сбоями в гипоталамо-гипофизарной системе с нарушениями баланса выработки ФСГ и ЛГ гипофиза. Учитывая защитную роль эстрогенов, в частности эстрадиола, в отношении сердечно-сосудистой патологии, можно предположить, что при инсульте женский организм пытается как-то исправить ситуацию, осуществляя «незапланированный» выброс хотя бы малого количества гормона в кровь.

Показатели уровня тестостерона имеют тенденцию к снижению по мере нарастания тяжести постинсультного функционального дефекта у представителей обоего пола. Но особенно ярко данная закономерность прослеживается у мужчин, и даже более отчетливо – в пожилом и старческом возрасте по отношению к представителям среднего возраста. У мужчин старше 60 лет при нарастании

выраженности неврологического дефицита уровень общего тестостерона снижается в среднем на 36,5%, свободного – на 14,1%. В итоге мы фиксируем у мужчин в остром периоде инсульта выраженное снижение уровня тестостерона при уже упомянутом выраженном же повышении уровня эстрадиола. Происходит, таким образом, определенного рода инверсия содержания половых гормонов противоположного гендерного значения в сыворотке крови больных инсультом мужчин в остром периоде заболевания. У женщин же при умеренном снижении уровня эстрадиола одновременно снижается уровень тестостерона: при выраженном постинсультном функциональном дефекте в возрасте 45-59 лет на 33,3%, в 60 лет и старше – на 35,7%. Поэтому нельзя сказать о формировании в организме женщин «мужского начала» в результате инсульта, аналогичного формированию «женского начала» у мужчин. С другой стороны, снижение выработки тестостерона в женском организме может привести к снижению адаптационных, восстановительных возможностей, к повышению вероятности развития стрессовых реакций. Это подтверждается худшими показателями реабилитации женщин в сравнении с мужчинами и значительно более частым развитием у них тревоги и депрессии при инсульте. У мужчин же при снижении уровня тестостерона на фоне повышения выработки эстрадиола за счет конверсии тестостерона, андростендиола, наоборот, могут сохраняться адаптационные возможности и восстановительный потенциал. Но тут роль «защитника» отчасти переходит уже к эстрогенам при резком увеличении их содержания в организме. Таким образом, несколько потеряв в своих «мужских качествах» мужчины приобретают в целом более высокие, чем женщины, возможности восстановления утраченных функций. Возможно, что при повышении

уровня тестостерона за счет его лечебного применения данные восстановительные качества были бы еще более высокими, и данный вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

Весьма интересна **роль пролактина** в цепи событий, связанных с усилением тяжести последствий инсульта. У мужчин динамики содержания этого гормона в сыворотке крови практически не происходит. Зато у женщин, несмотря на сохраняющийся уровень пролактина в пределах его референсных значений (40,0-530,0 мМЕ/л), выявлена отчетливая зависимость колебаний данного уровня не только от глубины функционального дефекта, сформировавшегося в результате инсульта, но, в первую очередь, от возраста. У женщин с умеренно выраженным функциональным дефектом в возрасте 45-59 лет уровень содержания пролактина оказывается на 35,4% выше, чем у женщин пожилого и старческого возраста с такой же степенью функциональной недостаточности. Но при усилении степени выраженности постинсультных функциональных расстройств уровень содержания пролактина в сыворотке крови падает на 26,5% у женщин среднего возраста и, наоборот, значительно возрастает, на 63,2% ($p=0,02$), в пожилом и старческом возрасте. Возможно, происходит это потому, что у пожилых женщин острый период инсульта протекает в целом тяжелей, чем у более молодых. Но при этом у более молодых сохраняется сравнительно высокая реактивность структур гипофиза и гипоталамуса, ответственных за секрецию пролактина, при снижении уровня пролактинингибирующего фактора, т.е. дофамина. При усилении степени тяжести цереброваскулярной патологии у женщин в возрасте до 60 лет выработка дофамина усиливается, поэтому содержание пролактина в крови снижается. У женщин пожилого и старческого возраста, наоборот, выработка

дофамина несколько угнетается, и при этом уровень пролактина повышается. Этим и объясняются присутствующие различия в динамике содержания пролактина у представительниц разного возраста при разной степени выраженности функционального постинсультного дефекта. Описанную ситуацию можно также рассматривать с позиций развития стрессовой реакции в связи с инсультом, исходя из того, что пролактин и дофамин являются антагонистами. Поэтому при снижении уровня пролактина параллельно нарастанию тяжести инсульта у более молодых женщин закономерно повышается уровень дофамина, который в дальнейшем обеспечивает серотониновый антидепрессивный и анксиолитический эффект. У представительниц пожилого и старческого возраста ситуация развивается в противоположном направлении, поэтому депрессивные расстройства, связанные как с инсультом, так и с процессом старения и накоплением возраст-ассоциированных заболеваний в целом, развиваются у них чаще.

7. ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННАЯ ПАТОЛОГИЯ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА У ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ РАЗНОГО ПОЛА

Широко известна зависимость от возраста и пола нетравматических патологических процессов в костях и суставах, таких как остеопороз, остеоартроз.

Остеопороз имеет несколько определений, подчеркивающих механизмы возникновения данного заболевания и указывающих на его возможные последствия, осложнения. Наиболее распространенных три:

- остеопороз – это заболевание костей метаболического происхождения, атрофического характера, при котором

наблюдается пропорциональная потеря костной ткани в целом: как ее органических, так и неорганических компонентов;

- остеопороз – системное заболевание скелета, характеризующееся низкой костной массой и нарушениями микроархитектоники костной ткани, приводящими к увеличению хрупкости костей и повышению риска возникновения переломов (ВОЗ, 1991);

- остеопороз – это следствие нарушений физиологического баланса между двумя постоянно существующими процессами ремоделирования костной структуры – резорбции старой, «отработавшей» кости и остеосинтеза новой, молодой кости – в сторону преобладания разрушительных процессов резорбции.

Отчетливо прослеживается возрастная и гендерная зависимость в эпидемиологии остеопороза, как возраст-ассоциированного заболевания, встречающегося чаще среди женщин, чем среди мужчин. Имеются сведения о том, что 1/3 женщин в климактерическом периоде и свыше 50% в возрасте старше 75 лет страдают остеопорозом, а в возрасте старше 50 лет данное заболевание встречается в России у 30,5–33,1% женщин и у 22,8–24,1% мужчин. Последние относительные показатели весьма сомнительны, т.к. средний возраст, в котором диагностируется старческий остеопороз в нашей стране, по данным НИИ ревматологии, составляет 79,4 лет. Учитывая тот факт, что среди мужчин наиболее частым вариантом остеопороза является старческий (сенильный), маловероятно, что уже в возрасте 50-55 лет распространенность «мужского» остеопороза достигает почти четверти мужской популяции. Совсем другое дело остеопороз у представительниц женского пола. Здесь возникновение и развитие заболевания связано с климактерическим, постменопаузальным периодом, который как раз и наступает в возрасте вокруг 50 лет. Есть,

конечно, и другие варианты заболевания, которые являются не первичными, как постменопаузальный и старческий остеопороз, а вторичными, возникающими как осложнения целого ряда патологических процессов, в том числе со стороны эндокринной, мочевыводящей систем, желудочно-кишечного тракта, кроветворных органов и т.д. Распространенность такого вторичного остеопороза напрямую связана с распространенностью фоновых для него патологий, и здесь трудно говорить об отчетливых гендерных закономерностях.

Многочисленные исследования указывают на весьма определенные коррелятивные взаимоотношения между снижением когнитивных возможностей у пожилых людей и одновременным уменьшением минеральной плотности кости, что особенно выражено среди женщин. Можно предположить, что существуют некоторые общие патогенетические механизмы развития слабоумия, болезни Альцгеймера и остеопороза. Это подтверждается тем, что у пациентов с болезнью Альцгеймера выявлен повышенный метаболизм костной ткани. Об этом свидетельствуют повышенные уровни остеокальцина в сыворотке крови и гидроксипролина в моче при данной психоневрологической патологии.

Практикующему врачу следует различать два понятия – остеопения и остеопороз. К сожалению, как показала наша многолетняя педагогическая практика, многие специалисты воспринимают эти понятия как синонимы. На самом деле остеопороз – это заболевание, которое всегда сопровождается снижением плотности костной ткани, а остеопения – это как раз и есть упомянутое снижение плотности костной ткани по отношению к неким нормальным значениям. Но остеопения не всегда, особенно при небольшой её выраженности, сопровождается остеопорозом, хотя может быть неоспоримым фактором

риска его возникновения. Отсюда необходимость наиболее раннего выявления остеопении с целью такой же наиболее рано начатой профилактики остеопороза. Рекомендуется поэтому первые денситометрические исследования у женщин с ненарушенным менструальным циклом проводить в период 40-45 лет, т.е. в период вероятной пременопаузы.

Полезно знать, что в процессе ремоделирования костной структуры принимают участие в основном три группы клеток: остеобласты, остеокласты и остеоциты. Остеобласты – это молодые крупные клетки с базофильной зернистостью, создающие костную ткань; остеокласты – гигантские многоядерные клетки, осуществляющие резорбцию кости, путем выработки протеолитического фермента, разрушающего и выводящего из костной структуры коллаген; остеоциты – клетки, опосредованно контролирующие уровень кальция в сыворотке крови, по существу клетки-датчики, подающие соответствующим образованиям сигнал о том, достаточно ли в данный момент содержание кальция или же имеет место его дефицит.

В связи с изложенным необходимо знать основные факторы, контролирующие и регулирующие процессы костного ремоделирования и разбираться в основных же механизмах этого процесса.

Факторов контроля и регуляции постоянно происходящего в норме костного ремоделирования очень много. Но основные из них все же представлены в виде ряда гормонов – кальцийрегулирующих и системных. К кальцийрегулирующим относятся паратиреоидный гормон (ПТГ), кальцитонин и кальцитриол, являющийся метаболитом витамина D. Другие системные гормоны, принимающие активное участие в процессе костного ремоделирования – это глюкокортикоиды, инсулин, тиреоидные, половые, соматотропный гормон гипофиза. И

как раз пониженное содержание женских половых гормонов – эстрогенов определяет возможность формирования климактерического, постменопаузального остеопороза, характерного для женской популяции, но практически отсутствующего в мужской. Поэтому, если при рассмотрении механизмов костного ремоделирования в целом мы рассматриваем в основном механизмы физиологического действия ПТГ, то по отношению к представителям женского пола столь же важным, если не более, является знание основных механизмов влияния эстрогенов на процесс постоянного обновления костной ткани.

Основные механизмы физиологического действия ПТГ представляются следующими:

а) гормон стимулирует костную резорбцию путем активации остеокластов;

б) усиливает реабсорбцию кальция в почечных канальцах; в) уменьшает тубулярную реабсорбцию фосфатов в почках;

г) замедляет и стимулирует синтез коллагена в зависимости от уровня и времени воздействия;

д) стимулирует гидроксирование витамина D₃ в почках с образованием его активной формы – дигидроокиси D₃.

Основные механизмы физиологического действия эстрогенов:

а) подавление избыточной активности остеокластов;

б) активация синтеза кальцитонина;

в) снижение чувствительности костной ткани к резорбирующему действию кальцитриола.

Как мы видим, эстрогены оказываются очень активными стимуляторами костного ремоделирования. Вполне понятно, что с потерей женским организмом в период постменопаузы значительного количества

вырабатываемых эстрогенов неуклонно увеличивается риск формирования остеопороза. Отсюда особый клинико-патогенетический вариант остеопороза – климактерический или же постменопаузальный.

Но проблемы с процессом костного ремоделирования у женщин начинаются гораздо раньше. По данным многочисленных исследований уже после 30 лет происходит физиологическое снижение массы костной ткани на 0,7-1,3% в год. В первые 5–10 лет постменопаузы скорость потери составляет уже 2% в год, а общая потеря костной массы может достигать 45-55%. У мужчин отсутствует подобного рода «скачок» плотности кости в среднем возрасте, и процесс костного ремоделирования замедляется очень постепенно, не достигая в большинстве случаев критических значений даже в достаточно почтенном возрасте. Среди факторов риска остеопороза у женщин особенно заметны гормональные факторы, позднее начало первых менструаций, аменорея, бесплодие и ранняя, до 45 лет, менопауза. У мужчин же в качестве факторов риска остеопороза на первый план выступают иные моменты, например, нездоровый образ жизни, дефицит кальция и витамина D в пище, многочисленные хронические заболевания, в особенности не леченные.

Различны и методы лечения и профилактики остеопороза у представителей разного пола. Широко известно, например, что «золотой стандарт» лечения остеопороза составляют три группы лекарственных препаратов: средства заместительной гормональной терапии (ЗГТ), кальцитонины, бисфосфонаты. Но ЗГТ при этом используется практически только у женщин, но не у мужчин, и в случаях своевременного назначения препаратов ЗГТ и при отчетливо позитивном эффекте от их применения часто отсутствует необходимость подключения к лечению остеопороза других групп

лекарственных препаратов. У мужчин же лечение сразу начинается, как правило, с использования бисфосфонатов и кальцитонинов.

Остеоартроз, являясь в своей основе возраст-ассоциированным заболеванием, также имеет некоторые особенности в зависимости от пола.

Остеоартроз по аналогии с остеопорозом также имеет несколько широко встречающихся в литературе определений. Наиболее распространены следующие:

- остеоартроз (лат. osteoarthrosis, греч. οστέον – кость, αρθρον – сустав) – это дегенеративно-дистрофическое заболевание суставов костей, причиной которого является поражение хрящевой ткани и суставных поверхностей;

- остеоартроз – группа заболеваний различной этиологии, но со сходными биологическими, морфологическими и клиническими исходами, при которых в патологический процесс вовлекается не только суставной хрящ, но и весь сустав, включая субхондральную кость, связки, капсулу, синовиальную оболочку и периартикулярные мышцы.

Последнее определение, подчеркивающее включение в патологический процесс при остеоартрозе элементов субхондральной кости, прямо указывает на некую близость, даже единство патогенеза остеопороза и остеоартроза через участие в общем патологическом процессе костной ткани. Это, в свою очередь, наводит на мысль о такого же рода гендерных различиях в формировании остеоартроза, каковые наблюдаются и при формировании остеопороза. Это действительно так, и в соответствующих исследованиях подчеркивается более высокая распространенность остеоартроза среди женщин, чем среди мужчин в возрасте старше 50 лет, и указывается на участие гипоэстрогении климактерического периода в развитии суставной патологии. С другой стороны, существует

мнение о том, что повреждение хряща при остеопорозе возникает в связи с несоответствием между способностью части суставного хряща справляться с нагрузкой и действительной нагрузкой, приходящейся на хрящ. Данная ситуация как раз может быть более характерной для представителей мужского пола в силу более значительных, чем у женщин, физических нагрузок, испытываемых мужчинами на работе, в процессе спортивных занятий, в быту. Но когда мы говорим о вторичном, не идиопатическом остеоартрозе, чаши весов вновь могут склониться в сторону женщин, так как именно женщины чаще страдают заболеваниями эндокринной системы, в том числе СД, снижением секреции эстрогенов в постменопаузальном периоде и метаболическим синдромом. А названные варианты фоновой патологии как раз и выступают в качестве частых причин развития вторичного остеоартроза. Хондроциты – основной вид клеток хрящевой ткани, обеспечивающий синтез и восстановление матрикса, имеют рецепторы к некоторым гормонам, в том числе половым, что также указывает на возможность гендерных различий в патогенезе остеоартроза. Протеогликаны, такие как, например, гиалуроновая кислота, кератан сульфат, хондроитин сульфат, дерматан сульфат, гепаран сульфат, принимающие участие в процессе ремоделирования хрящевой ткани, также имеют тесные связи с гормональными процессами, происходящими в организме. При потере протеогликанов уменьшается сопротивление хряща к воздействию нагрузки, снижается способность к его регенерации. Уровень протеогликанов падает при старении, при этом уменьшается гидрофильность суставной ткани, что приводит к гибели хондроцитов, к замене их аморфным веществом, содержащим соли кальция.

8. СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ГЕРОПРОФИЛАКТИКЕ И РАЗРАБОТКЕ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННОЙ ПАТОЛОГИИ

С учетом того, что патологическое старение очень часто сопровождается нарушениями когнитивных функций, формированием атеросклеротических поражений сосудистого русла, нарушениями опорно-двигательного аппарата современные тенденции в поисках наиболее перспективных методов воздействия на данный вариант старения лечения можно подразделить на 4 основных направления:

- разработка средств и способов геропротекции и геропротекции с целью снижения биологического возраста организма и уменьшения возрастных влияний на возникновение и развитие патологических процессов, связанных со старением;

- поиск новых путей воздействия на ЦНС, когнитивную сферу через активацию поддерживающих её нормальное функционирование биологически активных компонентов организма и, наоборот, снижение вероятности образования патологических субстанций, таких, например, как β -амилоид (A β), тау-белок и др.;

- получение новых лекарственных препаратов и иных средств воздействия непосредственно на сердечно-сосудистую систему с целью профилактики атеросклероза, АГ, нормализации микроциркуляторного русла головного мозга, свертывающей и противосвертывающей систем крови, а также для повышения восстановительного потенциала организма после перенесенных сосудистых катастроф;

- изучение потенциальных возможностей терапевтических и хирургических методов воздействия на

стареющий опорно-двигательный аппарат с целью поддержания высокой двигательной активности, достижения противоболевого эффекта, снижения вероятности таких осложнений, как падения, патологические переломы, привычные вывихи и т.д.

Разумеется, можно выделить еще ряд направлений геропротекции, связанной с патологическим старением и возраст-ассоциированными заболеваниями. Это могут быть разработки противоопухолевых, противодиабетических средств, методов поддержки защитных свойств организма в пожилом и старческом возрасте и т.д. Но это уже будут отчетливо специфически меры геропротекции, направленные на предотвращение возможного возникновения того или иного заболевания, вероятность которого возрастает с увеличением возраста и с позиций наследственной, генетической предрасположенности. В рамках данного учебного пособия мы считаем необходимым более остановиться на уже используемых или разрабатываемых методах неспецифической геропротекции, хотя некоторые из них применяются в лечении многих конкретных заболеваний, в том числе связанных с возрастом.

Перед началом использования средств и методов неспецифической геропротекции целесообразно убедиться в том, что в данном случае мы имеем дело именно с патологическим старением и, более того, ускоренным, преждевременным старением. Это представляется достаточно сложным, и те возможные способы диагностики преждевременного старения, о которых было сказано в предисловии к настоящему изданию, такие как опережение показателей биологического возраста на 5-6 лет, раннее формирование метаболического синдрома, все же весьма спорны. В течение ряда лет мы используем для целей диагностики ускоренного старения собственную методику,

основанную на изменении некоторых значений биохимических показателей у лиц молодого и среднего возраста (табл. 2).

Таблица 2

Средние нормальные значения биохимических показателей и их изменения при ускоренном старении

Показатели ПОЛ	Изменения
Среднемолекулярные пептиды (отн. ед.); m=0,275-0,295	Повышается в 1,5-2 раза
Общий белок (г/л); m=64-85	Тенденция к снижению
Общие липиды (отн. ед.); m=0,460-0,530	Зависят от возраста, интенсивности бывших стрессовых воздействий, ПТСР, сопутствующих заболеваний
Каталаза (мкКат/г/Нб); m=1,5-3,5	-
Пероксидаза (мкКат/г/Нб); m=20-35	Снижаются в 2-3 раза
Переокисная резистентность эритроцитов (% гемолиза); m=0,5-9,13	-
Осмотическая резистентность эритроцитов (% гемолиза); m=0,5-9,13	Тенденция к снижению
Диеновая конъюгация (отн. ед.); m=1,5-3	Тенденция к увеличению
Светосумма хемилюминесценции (отн. ед.); m=6582-7376	Увеличение в 1,5 – 2 раза

Методы неспецифической геропрофилактики могут быть рекомендованы представителям обоего пола – практически здоровым или с субклиническими (латентными) формами патологии, либо даже при наличии связанных с процессом старения заболеваний, но в стадии стойкой ремиссии. При этом желательно, чтобы календарный возраст лиц, которым планируется проведение геропрофилактических мероприятий, находился в диапазоне от 30 до 75 лет, а показатели основных лабораторных и инструментальных исследований – в пределах референсных значений или с несущественными от них отклонениями. Также нежелательно присутствие в ближайшем анамнезе (6 месяцев) острых, подострых состояний при любых нозологиях, травм, массивных оперативных вмешательств, использования наркоза, установленных диагнозов тяжелых стадий хронической патологии, злокачественных опухолей, выраженной функциональной недостаточности органов и систем. Возможно, в дальнейшем, при разработке новых и усовершенствовании существующих методов геропротекции названные условия их проведения будут пересмотрены, а показания расширятся.

С учетом полученного нами многолетнего опыта в качестве основных методов неспецифической геропрофилактики рекомендуются следующие лечебно-профилактические воздействия в минимальных или средних терапевтических режимах или дозировках:

- сеансы гипербарической оксигенации (ГБО) ежедневно или через день по 40 минут 1,3–1,8 АТА (абсолютных атмосфер) – всего 10 сеансов;

- сухие углекислые ванны (СУВ) транскутально по 40 минут в день в течение 8 дней с воздействием на туловище и конечности обнаженного пациента газовой смесью с 40% содержанием углекислого газа при влажности

воздуха в камере 98%, температуре 35° Цельсия и при нормальном атмосферном давлении;

- гипокситерапия, т.е. дыхание гипоксической газовой смесью, содержащей 10% кислорода, 10–12 процедур длительностью по 30–40 минут ежедневно или через день, проводимых в циклично-фракционированном режиме;

- чередующиеся через день воздействия ГБО и СУВ в указанных выше режимах;

- озонотерапия, проводимая путем внутривенного капельного вливания в течение 20–30 минут предварительно свежееозонированного в течение 15 мин. физиологического раствора, всего 6 сеансов 1 раз в 48 часов;

- внутримышечное введение интерлейкина-2 (ронколейкин-2, ООО «Биотех», Санкт-Петербург) по 0,5 мг (500 000 МЕ) 1 раз через сутки, всего 5 инъекций;

- биологически активные добавки (БАДы), такие как «Комплексное питание Doctor's food – ad libitum: семена-проростки-зелень»; «Комплексное питание Doctor's food: семена-проростки-грибы»; «Комплексное питание Doctor's food: семена-проростки-овощи»; «Комплексное питание doctor's food: семена-проростки-пряности»; «Комплексное питание doctor's food: семена-проростки-ягоды» (ad libitum). Все эти БАДы производятся ООО «КоролёвФарм» Россия, применяются в течение 4 недель 2 раза в день, замещая обычные приемы пищи, либо дополняя их;

- БАД пинеалон и/или БАД везуген (ООО «ХБО» при РАН, «Фирма Вита») перорально по 1 капсуле, содержащей 20 мкг действующего вещества, 2 раза в сутки в течение 20 дней;

- БАД Вазотон (L-аргинин, ЗАО «Алтайвитамины», г. Бийск) перорально в течение 14 дней по 1 капсуле (500 мг) 2 раза в сутки.

В период проведения геропрофилактических мероприятий совершенно обязательно лечение ведущих заболеваний и синдромов в течение 2-4 недель повторяющимися курсами 2-3 раза в год.

Проведенные нами измерения биологического возраста в группах практически здоровых и/или имеющих какие-либо заболевания при условии их незначительной степени тяжести, вне обострения позволили обнаружить достаточную эффективность всех упомянутых методов геропрофилактики. Все рекомендуемые методы обладали достаточной способностью достоверно снижать биологический возраст пациентов, что свидетельствует об их геропрофилактической активности. Степень геропрофилактической эффективности различалась в зависимости от метода воздействия и календарного возраста испытуемых. Сочетанное применение пинеалона и везугена приводило к снижению биологического возраста на 12,8 лет в группе лиц пожилого возраста и на 3,9 года у представителей среднего возраста. Использование везугена или ронколейкина снижало биологический возраст на 7 лет вне зависимости от календарного. Применение комплексного питания «Doctor's food» уменьшало средние показатели биологического возраста на 2,6 лет, но только в группе лиц 40-59 лет. Полный курс СУВ снижал биологический возраст на 5,5 лет у представителей всех возрастных категорий, гипокситерапии – на 4,8 лет, но только у лиц среднего возраста. Сочетанное, чередующееся воздействие СУВ и ГБО на организм приводило к снижению биологического возраста пациента на 4,6 лет вне зависимости от календарного возраста, использование только ГБО – на 4 года. Проведение курсов озонотерапии уменьшало показатели биологического возраста на 2,6 лет, но только у лиц среднего возраста, а применение вазотона всего на 1,3 года.

Половые различия, конечно же, имели место, но их достоверность оказалась весьма сомнительной.

Таким образом, использование разных методов геропротективных воздействий приводило к снижению биологического возраста в диапазоне от 12,8 до 1,3 лет. Наибольшую эффективность показало совместное применение пептидных биорегуляторов пинеалона и везугена у пациентов в возрасте 35-74 лет. Наименьшей эффективностью зарегистрирована при использовании вазотона, гипокситерапии и ГБО в пожилом возрасте. Таким образом, при назначении средств геропротектики следует учитывать индивидуальные показания и противопоказания, календарный возраст пациента, доступность метода, его ценовые характеристики, индивидуальную переносимость и др. также учитывать календарный возраст пациента. Механизмы лечебного воздействия тех или иных методов геропротектики уже в течение многих лет активно обсуждаются в научной литературе.

Методы воздействия на когнитивную сферу включают использование лекарственных препаратов и нелекарственные методы профилактики когнитивного дефицита, связанного с возрастом и возраст-ассоциированными церебральными патологическими процессами.

Из средств медикаментозного воздействия широко известны так называемые предшественники ацетилхолина, ингибиторы ацетилхолинэстеразы и препараты, непосредственно воздействующие на NMDA-рецепторы. Именно эти группы лекарственных средств на сегодняшний день наиболее широко используются для лечения и профилактики активного нарастания когнитивного дефицита. Многими фармацевтическими компаниями активно позиционируется еще целый ряд средств

нейропротективной направленности, таких как, например, церебролизин, кортексин, кавинтон, вазобрал и многие другие, не получившие пока широкого распространения как средства лечения и профилактики когнитивных нарушений, деменции.

Вместе с тем, в последние годы обозначились некоторые направления, которые привлекают пристальное внимание исследователей и представителей практической медицины. Одним из этих направлений является использование пробиотиков для воздействия на когнитивную сферу.

После многолетних споров в 2002 году рабочая группа ФАО/ВОЗ смогла принять определение пробиотиков (Probiotics). Согласно данному определению, пробиотики – это живые микроорганизмы, которые при применении в адекватных количествах вызывают улучшение здоровья организма – хозяина. Другие встречающиеся понятия пробиотиков по существу перефразируют классическое определение, обозначая, например, пробиотики как «непатогенные для человека микроорганизмы, которые способны восстанавливать нормальную микрофлору органов, а также губительно воздействовать на патогенные и условно-патогенные бактерии», или как «микроорганизмы, использующиеся в терапевтических целях при лечении заболеваний человека и животных» и т.д. Строго говоря, к пробиотикам относятся следующие микроорганизмы: лактобактерии; бифидобактерии; непатогенные разновидности *Escherichia Coli*, *Bacillus* (*B. subtilis*), *Enterococcus* (*Enterococci faecium*, *E. salivarius*); молочнокислый стрептококк (*Str. thermophilus*); дрожжевые грибки *Saccharomyces boulardii*. По отношению к содержащимся в них штаммам микроорганизмов пробиотики могут быть моно- или поликомпонентными, бифидо-, лакто-, колисодержащими и т.д. В терапевтической практике

предпочтение отдается поликомпонентным пробиотикам с содержанием более одного вида флоры в одном препарате: бификол, бифацид, ацилакт, бифилонг, линекс, ортобактер, омнифлора. Отдельно выделяются самоэлиминирующиеся антагонисты, содержащие так называемую неестественную флору, такую как *Bacillus subtilis*, *B.licheniformis*, *Saccaromyces boulardii*. Это, например, такие достаточно известные препараты, как споробактерин, бактиспорин, биоспорин, А-бактерин, бактисубтил, энтерол. Существуют комбинированные препараты, так называемые синбиотики, содержащие в своем составе как пробиотики, так и пребиотики – стабилизаторы среды обитания и стимуляторы роста нормальной микрофлоры (лактоулоза, глюкоза, лактоза, протеины, камедь, аминокислоты, витамины, минералы, пищевые волокна, каолин, дрожжи). Эти средства лечения и профилактики многих заболеваний считаются наиболее эффективными, так как включают не только сами микроорганизмы, но и факторы их роста, размножения, питания. Сюда относятся, например, аципол, кипацид, биофлор, бифиформ и др.

История создания пробиотиков по существу сводится к развитию идеи И.И. Мечникова по целенаправленному изменению состава микрофлоры желудочно-кишечного тракта путем энтерального введения культур молочнокислых бактерий в качестве антагонистов гнилостных микробов. Данная идея основывалась на теории о том, что в кишечнике обитает комплекс микроорганизмов, оказывающих «аутоинтоксикационный эффект». В 1954 г. Фердинанд Виржин впервые предложил термин «пробиотик». В последующие десятилетия также предлагался целый ряд обоснований термина «пробиотик» – от средств «для переустановления и поддержания идеальной ситуации в кишечнике» до «живой микробной кормовой добавки» и «промотора жизни».

Высокая антагонистическая активность в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, продукция биологически активных веществ, наряду с полной безвредностью, обусловила перспективность использования этих бактерий в качестве основы для разработки лечебно-профилактических препаратов.

С появлением в последние десятилетия множества исследований, посвященных в частности взаимоотношениям кишечной микробиоты человека и структурно-функционального состояния ЦНС, в значительной степени возрос интерес к возможностям применения пробиотиков в терапии и профилактике церебральной патологии. Основным механизмом такого воздействия видится нормализация микробной палитры кишечника и пищеварительного тракта в целом при сохранении и/или активации синтеза и высвобождения целого ряда нейромодуляторов и нейротрансмиттеров – глутамата, короткоцепочных жирных кислот – Short-chain fatty acids (SCFA), биогенных аминов, серотонина, дофамина, гистамина и некоторых метаболитов аминокислот, таких как гомоцистеин, ГАМК, триптофан. Все эти биологически активные вещества, попадая через лимфатическую и сосудистую системы в головной мозг и преодолевая при этом гематоэнцефалический барьер, в конечном счете, контролируют активность центральных нейронов, принимая самое активное участие в процессах формирования и организации структуры и функции ЦНС. Оказалось также, что кишечные бактерии чувствительны к информации, передаваемой головным мозгом через нейротрансмиттеры, то есть имеется определенная обратная связь ЦНС и микробиоты кишечника.

Первые научно обоснованные попытки использования пробиотиков для лечения многих заболеваний ЦНС предпринял американский ученый Джон Харви Келлог

(1852–1943 гг.), который приобрел свою известность в основном как автор способа производства кукурузных хлопьев и непримиримый борец с детской, подростковой мастурбацией. Но этот специалист с неоднозначно оцениваемой репутацией являлся и автором множества «странных» с точки зрения современного медика изобретений в области лечения таких заболеваний, как мигрень, ревматизм, подагра, эпилепсия, истерия и другие. В списке его разработок, апробированных в возглавляемом им санатории «Батл-Крик», упоминается применение йогурта, вводимого с помощью клизм в прямую кишку, для лечения заболеваний ЦНС. Мотивацией к этому виду лечения послужило убеждение Д.Х. Келлога в том, что причиной множества патологических процессов в ЦНС являются токсины, вырабатываемые патогенной микрофлорой кишечника, а ряд заболеваний головного мозга это, по существу, нейротоксические процессы. Опыт оказался довольно удачным, и внимание научной, медицинской общественности не заставило себя ждать. При этом эксперименты Д.Х. Келлога послужили в определенной степени триггерным механизмом в развитии нового направления в патофизиологии и терапии нервно-психической патологии. Но, как это часто бывает, вначале появилось множество исследований, направленных на изучение патологических воздействий на ЦНС меняющейся в связи с разного рода патологическими процессами и старением кишечной микробиоты. И уже затем, в том числе в связи с развитием производства продуктов, содержащих пробиотики, внимание уже современных исследователей вновь привлекли терапевтические опыты Д.Х. Келлога.

Приоритетными в отношении использования пробиотиков для лечения и профилактики заболеваний ЦНС являются исследования, направленные на такие патологии, как расстройства настроения, тревога и

депрессия, аутизм, когнитивные нарушения, паркинсонизм и др. Отдельно рассматриваются вопросы созревания и активации тканевых макрофагов ЦНС и микроглии в гомеостатических условиях. В эксперименте на животных наблюдался значительный вклад микробиоты хозяина в гомеостаз микроглии. Но при этом временная эрадикация микробиоты резко изменяла свойства микроглии, а ограниченная сложность микробиоты приводила к её дефектности. И наоборот, реколонизация сложной микробиоты частично восстанавливала особенности микроглии. С другой стороны, имеются данные о том, что ряд нарушений микроглии может быть в некоторой степени устранен как раз сложной микробиотой. Этот вопрос может быть напрямую связан с возможной сравнительной эффективностью при расстройствах ЦНС моно- или же поликомпонентных пробиотиков и требует дальнейшего изучения.

На основании тщательного анализа 350 англоязычных статей были получены неоспоримые свидетельства того, что микробиота кишечника влияет на развитие и функционирование ЦНС и что дисбактериоз кишечника связан со значительными неврологическими и психическими проблемами. Однако наибольшая часть этих данных была собрана на экспериментальных животных и не может быть абсолютно аналогичной для человека. Пока не установлено окончательно, зависят ли неврологические заболевания от общей модификации микробиоты кишечника или же отдельный бактериальный тип или вид играет специфическую роль для какого-либо отдельного патологического состояния.

Показано, что пробиотики ослабляют тревожное и депрессивное поведение, и эти результаты подтверждены клиническими исследованиями. В то же время оказалось, что психологические и физические стрессоры могут влиять

на состав и метаболическую активность микробиоты кишечника, а экспериментальные изменения микробиоты – на эмоциональное поведение и связанные с ним системы мозга. Полученные данные привели к гипотезе о том, что изменения микробиоты могут играть патофизиологическую роль при заболеваниях головного мозга, включая тревогу, депрессию, хроническую боль. Это может в перспективе послужить отправной точкой для изучения возможностей пробиотиков в профилактике и лечении последствий стресса, таких как посттравматическое стрессовое расстройство и иные стресс-индуцированные состояния, сопровождающиеся расстройствами эмоций и поведения. В целом же микробиом-опосредованная терапия может быть безопасным и эффективным методом лечения ряда патологических состояний психоневрологического круга. Сегодня проводятся успешные исследования использования пробиотиков в комплексном лечении болезни Паркинсона и паркинсонизма в целом, обсуждаются возможные молекулярные механизмы данной терапии.

Изучаются возможности терапии когнитивных расстройств с помощью воздействия на микробиоту, меняющую свои свойства в процессе старения и на фоне множества возраст-ассоциированных заболеваний. Когнитивный дефицит определяется очень многими факторами, и даже такой распространенный вариант формирующегося слабоумия, как болезнь Альцгеймера, представляет собой сложный, многофакторный процесс с вовлечением различных систем головного мозга и организма в целом. Это, в свою очередь, подразумевает, что успешная терапия должна быть направлена сразу против нескольких нейропатологических мишеней, в том числе сосудистого происхождения. В 2013 г. Национальный институт психического здоровья США представил

программу исследования механизмов взаимодействия микробиоты и головного мозга с целью создания новых средств лечения психических расстройств. В 2016 г. был опубликован список проектов направленного воздействия на микробиоту человека с целью увеличения продолжительности жизни при сохранении психического и физического здоровья и международных компаний, осуществляющих эти проекты.

Исследования японских авторов определили терапевтический потенциал *Bifidobacterium breve* A1 в предотвращении когнитивных нарушений у пожилых пациентов с легкими когнитивными расстройствами в процессе 12-недельного лечения. Зафиксировано значительное увеличение показателей тестирования при сравнении с группой плацебо при полном отсутствии побочных эффектов используемого лечения. Некоторые клинические исследования показали, что добавление пробиотиков на основе *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* улучшало когнитивные, сенсорные и эмоциональные функции даже у пациентов с болезнью Альцгеймера. Такие растительные продукты, как диетические полифенолы, оказались способными восстанавливать дисбактериоз и быть эффективными в противодействии начальному формированию слабоумия, причем независимо от активности данных полифенолов в отношении свободных радикалов или усиления реакции клеточного стресса.

Вполне оправдано уже сегодня включение пробиотиков в схемы лечения деменции у представителей пожилого и старческого возраста уже на самых ранних этапах. Это может в определенной степени замедлить дальнейшее развитие дегенеративных процессов в ЦНС и продлить период независимости от постоянной посторонней помощи. К большому сожалению, официально назначение плановой и длительной терапии пробиотиками пациентам с

когнитивными нарушениями не регламентировано существующими стандартами лечения. Настало время в наибольшей степени конкретизировать проблему, выделив группы пробиотиков, наиболее эффективных при той или иной патологии ЦНС. Это может касаться когнитивных расстройств, тревоги, депрессии, паркинсонизма и т.д. и позволило бы персонализировать терапию. Конечно же, не следует рассматривать лечение патологических процессов в ЦНС с помощью пробиотиков как альтернативу классическим методам терапии, хорошо зарекомендовавшим себя на протяжении многих лет. Речь идет не о переходе на некий новый способ лечения, а о дополнении широко известных методов с целью получения лучших, чем на сегодняшний день, результатов.

Иммуноподобный фактор роста IGF-1 является гормональным посредником действия на ткани соматотропного гормона, и одним из перспективных средств ослабления нежелательных эффектов является циркулирующий белок Klotho, который связываясь с клеточным рецептором подавляет передачу внутриклеточных сигналов инсулина и IGF-1. Повышение продукции в организме данного белка Klotho или же внутривенное введение его в организм, как показали недавно проведенные исследования, способствует увеличению продолжительности жизни и улучшению когнитивных показателей. Это тоже одно из перспективных направлений в гериатрии, лечении и профилактике расстройств познавательных функций.

Активно ведется разработка лекарственных средств, которые через нормализацию митохондриальной функции способствовали бы геропротекции и эффективному лечению некоторых возраст-ассоциированных заболеваний. В доклинических экспериментах была продемонстрирована эффективность препарата под кодом

J147 (аналог куркумина) при лечении когнитивных нарушений. При этом отмечено замедление старения, ассоциированного с митохондриальной дисфункцией. Показано, что мишенью для воздействия J147 является белковая субъединица АТФ5А, входящая в состав комплекса АТФ-синтазы. Своеобразный «нокаут» данной субъединицы АТФ5А веществом J147 уменьшал митохондриальную дисфункцию, увеличивал синтез АТФ, приостанавливал развитие когнитивных нарушений и замедлял темпы старения животных. В феврале 2019 г. инициирована первая фаза клинического исследования препарата J147 на людях с целью оценки его лечебного действия, возможных побочных эффектов и безопасности.

Методы лечения и профилактики сердечно-сосудистой патологии и повышения реабилитационного потенциала. Если принять за аксиому тот факт, что подавляющее большинство сердечно-сосудистых заболеваний являются возраст-ассоциированными, то покажется вполне естественным единство геропротективных, ангиопротективных воздействий и сохранение и/или восстановление когнитивного потенциала и функциональных возможностей в целом у пациента, перенесшего инсульт или страдающего хронической цереброваскулярной патологией. Подобного рода комплексные методы профилактики и лечения заболеваний ЦНС сейчас как раз разрабатываются и уже внедряются в клиническую практику. Действительно, сколько бы мы не использовали такие, например, противоатеросклеротические средства, как статины, но процесс старения, с которым прямо связано развитие атеросклероза, они не останавливают и не замедляют, и атеросклероз на фоне прогрессирующего старения продолжает развиваться. Для наиболее полного восстановления нарушенных в результате инсульта функций, а тем более для тканевого восстановления, также необходим

определенный реабилитационный потенциал, а он также прямо связан с возрастом пациента, перенесшего инсульт. Но выход из создавшегося «порочного круга» все же намечается, и уже те воздействия, которые были представлены выше в качестве геропротективных, например, ГБО, СУВ, озонотерапия и др., с успехом используются и в процессе лечения и профилактики сердечно-сосудистой, цереброваскулярной патологии и в реабилитационном процессе. Тем не менее, есть принципиально новые разработки, о которых пока малоизвестно широкому кругу медицинских работников. Позволим себе кратко остановиться на некоторых из них.

Одним из важных направлений геропротекторного воздействия на организм, сочетающегося с усилением регенеративных способностей тканей, это повторные, курсовые фильтрации крови пожилых и старых пациентов на основе метода афереза. Предлагаемый способ позволяет снижать уровень циркулирующего в крови белка TGF- β 1, нарушающего способность стволовых клеток восстанавливать ткани. Этот белок является своего рода маркером риска смертности от сердечно-сосудистых и некоторых иных заболеваний. TGF- β 1 – это представитель цитокинов, который контролирует пролиферацию, клеточную дифференцировку и другие функции в большинстве клеток организма, принимает участие в иммунном ответе, формировании онкологических процессов, сердечно-сосудистых заболеваний, болезни Паркинсона, сахарного диабета и других возраст-ассоциированных патологических процессов. Вполне естественно, что снижение уровня TGF- β 1 может способствовать как стимуляции восстановительных процессов в организме, так и замедлению процесса патологического старения.

Изучение некоторых свойств активированной АМПК (активированной протеинкиназы или 5'

аденозинмонофосфат-активированной протеинкиназы) позволило доказать участие этого фермента в восстановлении нарушенного энергетического баланса клеток через воздействия на метаболизм путем активации энергетического и подавлении пластического обмена углеводов, липидов и белков, а также активации биогенеза митохондрий. Активация АМПК, как оказалось, способствует замедлению скорости старения и повышению регенеративных возможностей тканей. Известным лекарственным средством, оказывающим активирующее влияние на АМПК, является антидиабетический препарат метформин. Показана его способность снижать риски онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний, улучшать когнитивные показатели, увеличивать продолжительность жизни.

Перспективным оказывается обнаруженное недавно влияние mTOR-киназы на темп старения. mTOR (mammalian target of rapamycin) – это мишень рапамицина млекопитающих, другими словами протеинкиназа серин-треониновой специфичности, которая в клетке существует как субъединица внутриклеточных мультимолекулярных сигнальных комплексов TORC1 и TORC2. В составе этих комплексов TOR регулирует клеточный рост и выживание. Комплекс TORC1 является мишенью иммунодепрессанта рапамицина, что и объясняет название белка «мишень рапамицина». Открыты названные комплексы в 1991 г. группой ученых под руководством Майкла Холла из Biozentrum University of Basel (Швейцария). Благодаря киназной активности, при избытке питательных веществ (аминокислот) mTOR стимулирует синтез белка, оказывая влияние на рост и жизнеспособность клеток. При активации сигнального пути, включающего mTOR, продолжительность жизни животных уменьшалась, а при ингибировании – наоборот увеличивалась. В 2018 г. при лечении более 900

пациентов пожилого и старческого возрастов с клиническими симптомами инфекции дыхательных путей была показана геропротекторная эффективность препарата, состоящего из комбинации двух аналогов рапамицина, ингибирующих mTORC1 (соединение под кодом RTB101 и противоопухолевый фармпрепарат с иммунодепрессивным действием эверолимус). В середине 2019 г. с согласия FDA (США) была запущена третья фаза крупномасштабных клинических исследований на людях комбинации RTB101 и эверолимуса. Компания «ResTORbio», курирующая эти исследования, лицензировала всемирные права на методику ингибирования mTORC1 с использованием RTB101 отдельно или в сочетании с эверолимусом или другими ингибиторами mTOR от «Novartis International Pharmaceutical Ltd».

Заслуживающим пристального внимания новым направлением в профилактике и лечении патологии ЦНС, в том числе цереброваскулярной, является попытка коррекции процессов системного воспаления и нейровоспаления. Вялотекущий провоспалительный фенотип даже получил особое наименование «инфламэйнджинг». Предрасположенность к данному процессу усиливается в организме при старении, а теория этого процесса, объединяющего термины «воспаление» (inflammation) и «старение» (aging), предполагает, что для старения характерно хроническое субклиническое воспаление. Причинами его может быть стимуляция иммунной системы хроническими инфекциями, аутоиммунизация продуктами разрушения собственных клеток, подвергнутых апоптозу при нарушении процесса аутофагии, а также кишечная микрофлора. Воспаление также вовлечено в патогенез атеросклероза, ожирения, сахарного диабета 2-го типа, т.е. возраст-ассоциированных патологий. В связи с этим логично предположить, что коррекция воспаления должна иметь геропротекторный и

регенеративный эффекты. Действительно, отмечаются факты позитивного влияния ибупрофена – нестероидного противовоспалительного лекарственного препарата на выраженность клинических проявлений различных возраст-ассоциированных нарушений. Использование данного препарата увеличивало в эксперименте продолжительность жизни разных видов организмов, а длительное применение ибупрофена снизило риск развития болезней Альцгеймера и Паркинсона более, чем на 30%. Лечение ибупрофеном синаптического и когнитивного дефицита подавляло активацию астроцитов, восстанавливало синаптическую пластичность и функцию памяти. Ибупрофен через активацию экспрессии субъединиц рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA) в эксперименте улучшал когнитивные функции у старых животных. Таким образом, ибупрофен, являющийся одним из самых безопасных препаратов из группы нестероидных противовоспалительных средств, может рассматриваться как потенциальный эффективный и безопасный геропротектор с регенеративными свойствами.

Новые разработки касаются также **клеточной сенесценции**. Этим термином обозначается состояние клетки, вызванное стрессовыми воздействиями, которые как раз и способствуют ускоренному старению, и некоторыми физиологическими процессами, для которых характерны длительная и практически необратимая остановка клеточного цикла. Но ряд механизмов указанной остановки клеточного цикла различны по отношению к возрасту. В процессе старения и накопления необратимых повреждений ДНК, вызывающих генетическую нестабильность, одна часть клеток элиминируется по апоптозному механизму, другая часть, минуя апоптоз, как раз и переходит в состояние, известное как сенесценция. При этом прекращается деление клеток, и в них увеличивается продукция провоспалительных факторов. И

хотя сенесцентные клетки составляют небольшое количество клеток в организме, тем не менее, именно они секретируют провоспалительные цитокины, хемокины, ростовые факторы которые образуют секреторный фенотип ассоциированный со старением (senescence-associated secretory phenotype – SASP). Именно этот секреторный фенотип вносит свой весомый вклад в прогрессирование старения и даже канцерогенеза путем влияния на микроокружение. С увеличением возраста в организме снижается контроль иммунной системы над количеством сенесцентных клеток, что еще более снижает регенераторный потенциал тканей, индуцирует хроническое воспаление, развитие возраст-ассоциированных заболеваний. Как оказалось, некоторые вещества обладают сенолитической активностью, и при введении их в организм целенаправленно уменьшают количество сенесцентных клеток, что позволяет использовать их в качестве геропротекторов и лекарственных препаратов широкого спектра действия. Например, в доклинических исследованиях комбинации препаратов кверцетина и дазатиниба улучшила функции сердечно-сосудистой системы старых животных, увеличила продолжительность их жизни и выживаемость после воздействия ионизирующего облучения. В первой стадии клинических испытаний данная комбинация показала свою эффективность при лечении идиопатического легочного фиброза. Начаты активные испытания ещё одного сенолитика – физетина, являющегося природным флавоноидом, растительным пигментом, содержащимся во фруктах и овощах. В исследованиях на животных была продемонстрирована эффективность физетина в замедлении темпов старения и уменьшении риска развития возраст-ассоциированных заболеваний за счет снижения хронического воспаления при уменьшении провоспалительной секреции сенесцентных клеток. В

настоящее время проводятся клинические испытания препарата при отчетливых доказательствах его эффективности.

В аспекте профилактики и лечения возраст-ассоциированной патологии, в том числе сердечно-сосудистых, цереброваскулярных заболеваний, рассматриваются **вопросы здорового образа жизни**. Здесь, конечно же, есть много нестыковок и противоположных мнений даже самых известных специалистов. Особая роль отводится трем «китам» – диете, физической и интеллектуальной активности.

Вопросы диеты рассматриваются в связи с тем, что ожирение и метаболический синдром увеличивает риск развития не только сердечно-сосудистых заболеваний, но и деменции. Считается даже, что увеличенное количество жиров в рационе через спровоцированный ими дисбактериоз кишечника может быть источником системного воспаления, потенциально способствующего усилению нейровоспаления. Но в весьма масштабном сравнительном исследовании на животных эти факты не подтвердились. В процессе использования обогащенной жирами диеты было показано значительное изменение в микробиоте кишечника, но без последующего воздействия на нейровоспаление, измеряемое с помощью анализа состояния микроглии, образований коры головного мозга, гиппокампа и гипоталамуса. Также не было выявлено негативной динамики когнитивных функций. Тем не менее, некоторые авторы утверждают о необходимости дальнейших исследований в этом направлении при учете таких факторов, как продолжительность диеты, состав рациона, возраст и др.

В последние годы широко обсуждается вопрос о так называемом **когнитивном резерве**, который определяет степень вероятности формирования когнитивных нарушений и степень же их возможной выраженности.

Строго говоря понятие когнитивного резерва обозначает способность головного мозга сохранять свою функциональную активность в любом возрасте и при воздействии многих патологических факторов. Считается, что исчисляемой мерой данного когнитивного резерва является совокупность так называемых количественных параметров головного мозга, к которым относятся общий размер мозга, число нейронов, синапсов, дендритная плотность и т.д. Указывается также, что восприимчивость индивида к развитию патологии головного мозга является результатом взаимодействия разнонаправленных процессов: повреждения ткани мозга и способности мозга сохранять высокую функциональную активность за счет упомянутого когнитивного резерва. В Другими исследователями порог функционального снижения ЦНС определяется не количественными измерениями в структурах мозга, а совокупностью изменений, детерминированных опытом индивида. С этих позиций когнитивный резерв мозга определяется как некий ресурс, который развивается через пожизненную, стимулирующую познавательную деятельность и в той или иной степени защищает индивида от клинических проявлений когнитивного спада.

Существующие данные свидетельствуют в пользу того, что когнитивный резерв выступает одновременно как предохранительный механизм нарушений когнитивной сферы и как фактор, увеличивающий потенциал восстановления когнитивных функций при произошедших нарушениях. Наблюдение относительно благоприятного течения патологических процессов, поражающих головной мозг у ряда пациентов пожилого и старческого возраста явилось первоначальной концептуальной моделью изучения мозговых ресурсов. С другой стороны, перспективным направлением оказалось изучение

возможных факторов риска наиболее интенсивного снижения познавательных возможностей человека на фоне старения и возраст-ассоциированных патологических процессов. В последние годы рассматривается целый ряд факторов разнонаправленного действия, и в первую очередь это гендерная принадлежность и уровень образования. Указывается на существование различных когнитивных областей предпочтительной успешности мужчин и женщин: двигательные и пространственные когнитивные задачи эффективнее решаются мужчинами, задачи идентификации эмоций и невербальных рассуждений – женщинами. Выявлено значимое влияние фактора гендерной принадлежности на динамические параметры нейронального взаимодействия. В этом плане для взрослых женщин специфична пониженная динамическая связь и снижение количества операций переключения между состояниями мозга, что способствует пролонгации этих состояний, фиксации на них; при этом образуется так называемый «липкий» функциональный субстрат, связанный с медленным торможением реакции. Способность к высоким темпам межсинаптической переключаемости взрослых мужчин, наоборот, позволяет им чаще менять центры мозговой активности в большем пространственном диапазоне, обеспечивая высокую производительность при переключении активности между задачами. Различия по полу существуют и в устройстве рабочей памяти. В ряде исследований выявлено различие уязвимых к старению участков мозга мужчин и женщин. У мужчин таким локусом оказалась теменная кора, ассоциированная со зрительно-пространственными способностями, у женщин – центры обработки речи, в частности область Брока. Даже при болезни Альцгеймера выявлена корреляция между полом и преимущественно пораженными участками головного мозга: у мужчин чаще и

интенсивнее поражается задняя височно-теменная ассоциация, у женщин – фронтальная и лимбическая. Получены сведениями о том, что предпочтительный риск гиппокампальной дисфункции формируется значительно чаще у женщин, чем у мужчин.

Считается, что образование надежно обеспечивает защиту от возрастной деменции, увеличивая когнитивный резерв мозга. В метаанализе 28 когортных исследований выявлено увеличение риска деменции в 1,72 раза у лиц с низким образованием и снижение риска деменции на 40% при высоком образовательном уровне. Есть сведения о том, что у высоко образованных пожилых людей по сравнению с менее образованными сохранен больший объем серого вещества в таких структурах головного мозга, как передняя часть поясной извилины, правая верхняя височная извилина и левый островок. При этом более активным оказался уровень метаболизма мозга. Полученное высшее образование оказалось прямо связанным с увеличением функциональной активности передней части поясной извилины правого гиппокампа, правой задней поясной извилины, левой нижней лобной доли и левой угловой извилины. С другой стороны, показана определенная сложность связи фактора «образование» и «когнитивного резерва», поскольку образование окончательно не задерживает наступление когнитивного спада; более того, оно связано с ускоренным прогрессированием когнитивных потерь в случаях, когда когнитивный спад феноменологически уже представлен. Приведенные сведения вполне обоснованно привели к необходимости уточнения особенностей образования в каждом конкретном случае и ранжированию иной интеллектуальной деятельности у лиц, участвующих в подобных исследованиях. Развернулась полемика о значении не только и не столько самого образования, но скорее его качества и направленности.

Основная масса людей получает то или иное образование в детском и юношеском возрасте, то есть в период молодости. Вполне закономерно возникает вопрос о достаточности или же, наоборот, недостаточности такого периода получения образования для дальнейшего, последующего поддержания развития интеллекта и создания защитного фактора от возможного формирования деменции. В ряде исследований показано, что детское и/или юношеское образование недостаточно как для последующего развития интеллекта, так и для профилактики формирования и развития дементирующих процессов. Только поддержание интеллектуальной деятельности в течение последующей жизни является важным фактором в формировании когнитивного резерва. Именно участие в когнитивной деятельности в зрелом возрасте несет нейропротекторные и нейропластические преимущества при старении. Доказан прокогнитивный эффект активного отдыха и общественной деятельности. Это могут быть чтение, дискуссии, использование компьютера, участие в играх, решение головоломок, игра на музыкальных инструментах, изучение второго языка, путешествия, посещение театра, концертов и иных художественных мероприятий, участие в социальных группах или пенсионных организациях, общение с семьей, танцы, групповые занятия физкультурой. Таким образом, огромное значение имеет непрерывность получаемых знаний на протяжении жизни. Именно это более, чем уровень полученного в молодые годы образования, связано с механизмами сохранения интеллектуальной активности. Но протекция когнитивных функций в течение всей жизни и, в частности, по достижении пожилого возраста, как оказалось, не ограничивается только интеллектуальной стимуляцией, а осуществляется за счет разнообразия стимулирующих факторов. Ретроспективное исследование вклада умственной и физической активности в когнитивную функцию у

малоподвижной группы женщин в постменопаузе показали, что большая частота и повторяемость различных видов деятельности являлась протективной для когнитивной функции, в том числе для общей когнитивной деятельности, внимания и исполнительской функции. В другом исследовании степень когнитивной активности измеряли по частоте участия в повседневной деятельности, которая считается скорее когнитивным, но не исключительно физическим процессом. Оказалось, что данный вариант деятельности, предполагающий активное вовлечение исполнительских познавательных функций, как совокупности когнитивных способностей, необходимых для контроля и саморегуляции поведения, также существенно повышает уровень когнитивного резерва.

Что касается двигательной активности, занятий физкультурой с целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и их прогрессирования, то здесь существуют самые различные рекомендации по использованию самых разных методик «оздоровления». Но, как показывает многолетняя практика, не может существовать каких-либо стандартов в этом плане. Занятия физкультурой, фитнесом, йогой, лечебной гимнастикой должны быть строжайшим образом индивидуализированы. Поэтому, когда мы видим в каких-либо рекомендациях конкретные советы по длине пробегаемой с определенной скоростью дистанции, по весу гантелей, по количеству повторов тех или иных упражнений, лучше от такого рода рекомендаций отказаться. И наконец, одним из главных условий оздоровительных занятий физкультурой должно быть получение положительных эмоций, удовлетворения, даже удовольствия от таких занятий. Есть удовлетворение – есть эффект и польза, нет удовлетворения – нет необходимого и ожидаемого эффекта.

Применение гормональных средств, ЗГТ. Речь идет не об известном и достаточно привычном использовании

гормонов в качестве, например, противоотечных, противовоспалительных средств, а о применении препаратов с эстрогенными, андрогенными, адаптогенными свойствами для профилактики и лечения сердечно-сосудистой, цереброваскулярной патологии. В этом плане существуют весьма отчетливые различия в решении проблемы использования некоторых гормонов или их аналогов в мужской и женской популяции. Если по отношению к мужчинам рассматриваются в основном вопросы применения лекарственных препаратов на основе тестостерона, то для женщин данный круг вопросов гораздо шире – от использования современных средств гормональной контрацепции и ЗГТ до специфических адаптогенов, которые, как показывают результаты исследований, оказываются наиболее эффективными именно для женщин.

Комбинированные оральные контрацептивы достаточно широко применяются женщинами, и хотя распространенность инсульта у женщин репродуктивного возраста достаточно низка, использование комбинированных оральных контрацептивов значительно увеличивает риск инсульта, при этом самый высокий риск связан с высоким содержанием эстрогена в данных средствах контрацепции. Эстрогены, как показано многочисленными исследованиями, обладают многими положительными сердечно-сосудистыми эффектами, но они также усиливают коагуляцию и могут повышать риск усиления процесса свертывания крови, в частности на фоне приема эстроген-содержащих комбинированных оральных контрацептивов. Доказано, что существует риск синергетического инсульта у женщин, принимающих комбинированные оральные контрацептивы, с историей мигрени, особенно у пациенток, которые испытывают мигрени с аурами.

Неоднократно предпринимались попытки **использования ЗГТ в лечении сердечно-сосудистых заболеваний**. Проведено несколько рандомизированных клинических исследований для изучения того, может ли ЗГТ снизить частоту или тяжесть ишемического инсульта у женщин в постменопаузе. К сожалению, два из этих исследований не обнаружили положительного влияния ЗГТ в постменопаузе в плане уменьшения вероятности возникновения ишемического инсульта. В двух дополнительных исследованиях было даже установлено, что у женщин в постменопаузе, получающих ЗГТ, имеет место повышенный риск развития ишемического инсульта и вероятность более тяжелого течения инсульта по сравнению с женщинами в группе плацебо. Одной из возможных причин парадоксального провала этих клинических испытаний ЗГТ было неправильно выбранное время начала использования гормонов. Впоследствии было проведено сравнительное исследование раннего и позднего назначения ЗГТ. Сравнивались результаты наблюдения у женщин, получающих раннюю ЗГТ, т.е. начиная с 6 и менее лет после менопаузы (последней неспровоцированной менструации), с результатами наблюдения женщин, получающих позднюю ЗГТ, т.е. начиная с 10 и более лет после менопаузы. Оказалось, что раннее начало применения ЗГТ значительно снижало вероятность прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний.

В подтверждение этого недавнее экспериментальное исследование показало, что выбор времени ЗГТ на животной модели инсульта значительно влиял на исход инсульта. Так у пожилых самок мышей, получавших раннюю замену 17- β -эстрадиола, значительно улучшились исходы инсульта по сравнению с самками, которые получали отсроченную ЗГТ. Эти результаты показывают, что возраст пациента в менопаузе и сроки заместительной

терапии ЗГТ после менопаузы могут играть решающую роль в риске ишемического инсульта и эффективности применения ЗГТ.

Взаимосвязь эндогенных и экзогенных **мужских гормонов** с сердечно-сосудистым риском является сложной. Обнаружен повышенный риск ишемического инсульта у мужчин, лечившихся с помощью ЗГТ на основе тестостерона. С другой стороны, предполагается, что орхиэктомия может также увеличивать долгосрочный риск ишемического инсульта. Кроме того, различные типы андрогенов имеют разные уровни тестостерона и разные профили побочных эффектов, включая центральное ожирение, изменение липидов и резистентность к инсулину. Такие побочные эффекты могут, в свою очередь, изменить риск инсульта. Наконец, связь между андрогенами и инсультом может быть смещена физиологическими изменениями, например, у пациентов с раком простаты, особенно с риском гиперкоагуляции.

Имеются данные о том, что терапия тестостероном при развитии сердечно-сосудистой патологии у молодых мужчин, моложе 50 лет, с низким уровнем тестостерона улучшает качество жизни и снижает уровень смертности. ЗГТ с применением тестостерона нивелирует симптомы стенокардии у мужчин с ИБС, а именно уменьшается время наступления депрессии сегмента ST на 1 мм. Тестостерон улучшает кровоснабжение миокарда у мужчин с ИБС, в частности увеличивается диаметр коронарных артерий, повышается толерантность к физической нагрузке. Эффективность терапии тестостероном подтверждена также у мужчин с хронической сердечной недостаточностью. Установлен достоверный рост уровня ЛПВП, снижение уровня ОХ и триглицеридов в группе пациентов, получавших ЗГТ. Нормализация содержания тестостерона на фоне андрогенотерапии уже к 30-й неделе

от начала лечения сопровождалась достоверным снижением индекса массы тела. Это согласуется с литературными данными о положительном влиянии тестостерона на регресс висцерального ожирения – основного критерия метаболического синдрома.

На основании полученных нами данных о наиболее тяжелом функциональном дефекте, сформировавшемся в результате инсульта у пожилых мужчин с низкими показателями содержания тестостерона в сыворотке крови, также можно предположить вероятность позитивного эффекта терапии тестостероном в комплексе восстановительного лечения. Здесь требуются дополнительные исследования.

Весьма перспективным видится использования гормона адаптации **мелатонина** или его аналогов у женщин постменопаузального возраста, т.к. именно в женской популяции, в отличие от мужской, выявлено значительное снижение выработки этого гормона по возраст-ассоциированному пути.

Таким образом, проблема широкого использования гормональных средств в профилактике и лечении возраст-ассоциированной сердечно-сосудистой, в том числе цереброваскулярной патологии, еще далека от своего решения. Но перспективы все же видятся уже сейчас.

В заключение данного раздела, да и всего представленного вниманию читателя учебного пособия хочется сказать о некоторых этических моментах, которые могут возникнуть при ознакомлении с настоящим изданием. Действительно, у представителей разного пола в разном их возрасте структурно-функциональные взаимоотношения в ЦНС, эндокринной системе, опорно-двигательном аппарате, психологические компоненты имеют свои особенности. Именно эти особенности в условиях патологии в значительной степени могут определять патогенез и

клинические проявления многих заболеваний. Конечно же, эти возрастные и гендерные особенности сказываются на функционировании сердечно-сосудистой системы, на механизмах изменений в организме мужчин и женщин, связанных с увеличением возраста. Знание основных половых различий в норме и при формировании целого ряда патологических процессов, в том числе возраст-ассоциированных, будет способствовать персонификации диагностики, профилактики и лечения многих заболеваний. Но при этом речь не идет о вопросах психологических, физических, интеллектуальных и иных преимуществ или же, наоборот, недостатков у представителей одного пола по отношению к представителям другого. На самом деле это кажущиеся недостатки или же преимущества, которых в принципе нет, а есть только особенности. Именно эти гендерные особенности функционирования организма мужчин и женщин нередко усиливаются или просто дают о себе знать в процессе увеличения возраста. Но при этом мужские физиологические и психологические особенности частично или полностью отсутствуют у женщин, женские – у мужчин. А в целом оба пола в значительной степени дополняют друг друга и помогают друг другу как можно успешней реализовать себя в жизни, в социуме. Вероятно, так задумано природой, и так есть и будет всегда. Поэтому имеющиеся гендерные различия, иногда даже весьма значительные, играют отнюдь не негативную, а позитивную роль во всех аспектах нашей жизни. Можно перефразировать данную мысль, сказав, например, такие слова: «Мы разные, но мы – единое целое». В целом же обозначенная проблема требует своего дальнейшего изучения и осмысления хотя бы в силу того, что некоторые полученные на сегодняшний день данные являются спорными и даже противоречивыми, как это видится из представленного материала.

9. ТРЕНИРОВОЧНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Тесты

1. Здоровье и качество жизни мужчин зависят от следующих заболеваний:

- a) АГ и ИБС
- b) доброкачественная гиперплазия предстательной железы
- c) эректильная дисфункция
- d) гипогонадизм
- e) ожирение
- f) депрессия

2. Верно ли утверждение о том, что у женщин с СД 2-го типа именно в 3 раза повышен риск фатальных сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с женщинами без СД:

- a) да, верно
- b) нет, не верно

3. При инсулинорезистентности в составе метаболического синдрома инсулин приводит к:

- a) усилению секреции АКТИГ
- b) увеличению содержания пролактина
- c) снижению секреции соматотропного и тиреотропного гормонов
- d) к усилению продукция кортизола надпочечниками
- e) к всем вышеперечисленным моментам

4. Назначение эстрогенов женщинам в состоянии постменопаузы при воздействии на них психологических стресс-факторов приводит:

- a) к менее значительному подъему АД
- b) к более значительному подъему АД
- c) смягчает повышение уровня норадреналина и кортизола в крови

d) усиливает повышение уровня норадреналина и кортизола в крови

5. В развитии атеросклероза и дислипидемий более значимыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний для женщин в постменопаузе, чем для мужчин в возрасте старше 50 лет, являются:

- a) пониженный уровень ЛПВП и гипертриглицеридемия
- b) повышенный уровень ЛПВП и гипертриглицеридемия

6. Гипергомоцистеинемия как важный фактор риска развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний состоит в:

- a) в повреждении клеток эндотелия, приводящему к потере эластичности внутрисосудистой выстилки
- b) в окислении ЛПНП
- c) в уменьшении агрегации тромбоцитов, синтеза интерлейкина-6, снижении синтеза простагландина

7. Ключевыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в постменопаузе являются:

- a) дисбаланс уровня половых гормонов
- b) возраст наступления менопаузы
- c) дислипидемия
- d) повышенная масса тела и ожирение, особенно абдоминальное)
- e) снижение уровня АД

8. У мужчин с высоким сердечно-сосудистым риском и возрастным андрогенным дефицитом, по сравнению с мужчинами без гормональных нарушений, чаще имеется:

- a) избыточная масса тела
- b) инсулинорезистентность
- c) высокий уровень общего холестерина
- d) низкий уровень ЛПВП
- e) АГ

f) всё перечисленное

9. В патогенезе атеросклероза играет роль ряд патогенетических факторов-биомаркеров атеросклероза:

- a) С-реактивный белок
- b) гомоцистеин
- c) интерлейкины 6 и 18
- d) фибриноген
- e) активатор активатора плазминогена

10. Очень значительное снижение концентрации BDNF в сыворотке крови после 60 лет выявляется у:

- a) мужчин
- b) женщин

11. Наибольшие гендерные различия в возрасте старше 60 лет выявлены в отношении суточной экскреции мелатонина сульфата с мочой:

- a) у мужчин
- b) у женщин

12. Половые гормоны являются представителями одного гормонального семейства – стероидных гормонов, которые синтезируются из одного биохимического предшественника:

- a) холестерина
- b) дексаметазона
- c) андрогена

13. Эстрогены, прогестерон, тестостерон влияют на следующие физиологические процессы:

- a) сосудистую реактивность
- b) скорость церебрального кровотока
- c) проницаемость гематоэнцефалического барьера
- d) развитие церебрального атеросклероза

14. Прямые эффекты эстрогенов носят в основном такого рода ангио– и кардиопротективный характер:

a) повышение продукции оксида азота эндотелием и тромбоцитами

- b) стимулирование роста гладкомышечных клеток
- c) замедление процессов ремоделирования миокарда
- d) подавление ангиогенеза
- e) снижение сосудистого сопротивления

15. Опосредованные эффекты эстрогенов выражаются в:

- a) повышении уровня триглицеридов
- b) снижении уровня C-реактивного белка
- c) повышении уровня протромбина

16. Выберите верное утверждение:

- a) эстрадиол чаще вызывает увеличение теплоотдачи, а прогестерон – сохранение тепла и повышение температуры тела
- b) эстрадиол чаще вызывает уменьшение теплоотдачи, а прогестерон – снижение температуры тела

17. Выберите из представленных три механизма защитного действия эстрогенов на сердце и сосуды:

- a) снижают уровень атерогенных фракций ЛПНП и ЛПОНП и, наоборот, повышают содержание ЛПВП
- b) сосудорасширяющее действие
- c) сосудосуживающее действие
- d) активация кальциевого антагонизма и ингибция активности АПФ
- e) повышают уровень атерогенных фракций ЛПНП и ЛПОНП и, наоборот, снижают содержание ЛПВП.

18. Прогестерон в женском и мужском организме отвечает за:

- a) когнитивные функции
- b) нейропротекцию,
- c) осуществляет своеобразную «балансирующую» роль в регуляции действия андрогенов и эстрогенов
- d) определяет психологическое состояние индивида
- e) всё перечисленное

19. При катамениальных эпилептических припадках добавление в схемы лечения какого гормона

во второй половине ановуляторного цикла может помочь в снижении частоты припадков:

- a) прогестерона
- b) эстрогена
- c) андрогена

20. Тестостерон влияет на такие важные факторы риска цереброваскулярной патологии, как инсулинорезистентность, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия в виде их:

- a) подавления
- b) стимуляции

21. Для мужчин среднего возраста определите верное утверждение:

a) низкий уровень тестостерона является независимым предиктором инсульта и транзиторных ишемических атак, а низкий уровень эстрадиола – независимым предиктором прогрессирования утолщения комплекса интима-медиа сонных артерий

b) высокий уровень тестостерона является независимым предиктором инсульта и транзиторных ишемических атак, а высокий уровень эстрадиола – независимым предиктором прогрессирования утолщения комплекса интима-медиа сонных артерий

22. Ацетилхолин, повышая активность тубероинфундибулярной допаминергической системы в ЦНС, приводит к:

- a) снижению секреции пролактина
- b) повышению секреции пролактина

23. Серотонин и норадреналин способны вызвать:

- a) увеличение уровня циркулирующего пролактина
- b) уменьшение уровня циркулирующего пролактина

24. Постменопауза характеризуется:

- a) низким уровнем эстрадиола (менее 80 пмоль/л),
- b) высоким уровнем ФСГ,

- c) низким уровнем ФСГ,
- d) индексом – соотношением ЛГ/ФСГ менее 1,0,
- e) индексом – соотношением ЛГ/ФСГ менее 2,0,
- f) относительной гиперандрогенией,

25. К ранним симптомам патологического климакса относятся:

- a) вазомоторные
- b) эмоционально-вегетативные
- c) урогенитальные нарушения
- d) изменение функции кожи и ее придатков

26. Для прогноза степени выраженности функционального дефекта, в том числе когнитивного, сформировавшегося в результате инсульта, имеет динамика таких показателей, как общий холестерин, триглицериды и даже ЛПНП в виде:

- a) повышения
- b) снижения

27. Альдостерон принимает участие в водно-электролитном обмене, помогая организму:

- a) удерживать натрий и воду
- b) выделять калий
- c) выделять натрий и воду
- d) удерживать калий

28. Для мужчин факторами риска смерти при сахарном диабете являются:

- a) возраст 63 года и более
- b) микроальбуминурия выше 30 мг в сутки
- c) повышение уровня триглицеридов
- d) снижение уровня триглицеридов

29. Факторы риска развития остеопороза у пожилых

- a) малоподвижный образ жизни
- b) избыточная физическая нагрузка
- c) непереносимость молочных продуктов

d) избыточное употребление мяса

e) всё перечисленное

30. Какое нестероидное противовоспалительно средство показало свою эффективность для улучшения когнитивных показателей:

a) ибупрофен

b) аэртал

c) напроксен

d) индометацин

31. Для наиболее точной дифференциальной диагностики ишемического и геморрагического инсульта необходимы:

a) анамнез, клинические данные

b) результаты общего анализа крови

c) результаты исследования липопротеидов

d) результаты МРТ и люмбальной пункции

32. Параметры старческого возраста по классификации ВОЗ:

a) 60-75 лет

b) 80 лет и старше

c) 75 лет и старше

Ситуационные задачи

1. Женщина 52 лет с жалобами на приливы жара, повышенную потливость, раздражительность, невнимательность. Отсутствие менструаций в течение 2 месяцев. Эстроген – 75 пмоль/л, ФСГ – 30 мМЕд/мл, ЛГ – 27 мМЕд/мл, индекс-соотношение ЛГ/ФСГ – 0,9.

Какая предположительно фаза климактерического периода? К каким по времени их появления, манифестации относятся климактерические расстройства? Показана ли заместительная гормональная терапия?

2. Мужчина 52 лет в остром периоде инсульта имеет уровень триглицеридов 1,53 ммоль/л, ЛПВП 0,7 ммоль/л, общий холестерин 4 ммоль/л.

Какой выраженности функциональный дефект по окончании острого периода инсульта возможно предположить у данного пациента?

3. Пациент после инсульта 64 лет; инсульт протекал не тяжело, но функциональное восстановление затруднено. Триглицеридов 1,5 ммоль/л, ЛПВП 0,7 ммоль/л, общий холестерин 4,1 ммоль/л., тестостерон – 6,1 нмоль/л, свободный тестостерон 100 пг/мл.

Что предполагается предпринять для усиления восстановительных функций?

4. Женщина 77 лет в остром периоде инсульта имеет уровень триглицеридов 2,83 ммоль/л, ЛПВП – 1,1 ммоль/л, общий холестерин – 5,4 ммоль/л, альдостерон – 60 Пг/мл, ЛГ – 27 мМЕ/мл, пролактин 323 мМЕ/л

Какой выраженности функциональный дефект по окончании острого периода инсульта возможно предположить у данной пациентки?

5. Пациент 69 лет. Общий белок – 60 г/л, пероксидаза – 12 мкКат/г/Нв, светосумма хемилюминесценции – 10 009 отн. Ед.

Определите тип старения данного пациента и что можно рекомендовать для неспецифической геропротекции

Правильные ответы на тесты

Тест	Ответ	Тест	Ответ	Тест	Ответ	Тест	Ответ
1	a,b,c,d	2	a	3	e	4	a, c
5	a	6	a,b	7	a,b,c,d	8	f
9	a,b,c,d	10	a	11	b	12	a
13	a,b,c	14	a,c,e	15	a,c	16	a
17	a,b,d	18	e	19	a	20	a
21	a	22	a	23	a	24	a,b,d,f
25	a,b	26	b	27	a,b	28	a,b,c
29	e	30	a	31	d	32	c

Правильные решения ситуационных задач:

1. Пока трудно сказать, последняя ли в жизни была данная менструация, хотя симптоматика патологического климакса заставляет думать о наступлении постменопаузы. Но, тем не менее, год с момента последней самостоятельно наступившей менструации еще не прошел. Имеют место ранние климактерические нарушения. Показана ЗГТ при отсутствии прямых противопоказаний.

2. Предполагается наиболее выраженный функциональный дефект, в том числе связанный с расстройствами когнитивных функций.

3. Целесообразно назначение церебролизина, адаптогенов (мелаксена, адаптола), усиление ЛФК. Рассмотреть возможность назначения ЗГТ, ГБО, СУВ, озонотерапии.

4. Предполагается наиболее выраженный функциональный дефект. Необходимы дополнительные, усиленные занятия с психологом, при необходимости с логопедом-афазиологом, специалистами по ЛФК, кинезиотерапии.

5. Скорее всего, имеет место ускоренный, преждевременный тип старения, Показаны ГБО, СУВ, гипокситерапия, озонотерапия, назначение определенных БАДов геропротективной направленности (пинеалон, везуген).

ЛИТЕРАТУРА

Боголепова И.Н., Малофеева Л.И. Мозг мужчины, мозг женщины. М.: ФГБНУ «НЦН» РАМН, 2014.

Бубнова М.Г., Кухарчук В.В. Рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза по диагностике и лечению дислипидемий (2016г.): основные положения. Кардиология. 2017; 57 (3): 85-89.

Герасименко Е.Н., Мещанинов В.Н., Звездина Е.М. и др. Сравнительный анализ геропротекторной эффективности и мембранотропного действия разных видов газовой терапии. Успехи геронтологии. 2014; 27 (3): 477-484.

Дубоссарская Ю.А., Дубоссарская З.М. Гендерные различия факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2017; 1: 15–23.

Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020; 1 (38): 7-42. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002

Мещанинов В.Н., Сандлер Е.А., Гаврилов И.В. и др. Механизмы геропротекторной терапии газовыми смесями у пациентов разного возраста : Учебное пособие для врачей, интернов, клинических ординаторов и студентов 2–6 курсов медицинских ВУЗов. Екатеринбург. Изд. УГМА. 2000.

Мещанинов В.Н., Ткаченко Е.Л., Жарков С.В. и др. Влияние синтетических пептидов на темпы старения пациентов с хроническими полиморбидными и психоорганическими нарушениями центральной нервной системы в стадии ремиссии. Успехи геронтологии. 2015; 28 (1): 62-67.

Мякотных В.С., Березина Д.А., Боровкова Т.А., Гаврилов И.В. Сравнительная биохимия процесса старения мужчин и женщин. Успехи геронтологии. 2014; 27 (4): 612-620.

Мякотных В.С., Березина Д.А., Сиденкова А.П. и др. Некоторые медико-психологические особенности процесса старения женщин. Вестн. уральской мед. академич. науки. 2014; 1 (47): 75-78.

Мякотных В.С., Емельянов В.В., Гаврилов И.В. и др. Возрастные и половые аспекты состояния липидного спектра и стресс-реализующих систем человеческого организма в процессе старения. Успехи геронтологии. 2015; 28 (4): 718-724.

Мякотных В.С., Кравцова Е.Ю., Мартынова Г.А. и др. Клинико-патогенетические особенности ишемического инсульта у представителей разного пола и возраста. Успехи геронтологии. 2015; 28 (3): 484-492.

Мякотных В.С., Остапчук Е.С., Боровкова Т.А. Сравнительные аспекты клинической симптоматики острых нарушений мозгового кровообращения у представителей разного пола и возраста. Вестн. уральской мед. академич. науки. 2018; 15 (3): 372-383.

Мякотных В.С., Остапчук Е.С., Мещанинов В.Н., Боровкова Т.А. Показатели гормонального спектра в остром периоде инсульта у представителей различного пола и возраста при разной степени выраженности функциональных нарушений. Успехи геронтологии. 2020; 33 (3): 488-495.

Мякотных В.С., Остапчук Е.С., Сиденкова А.П. Возрастные и гендерные аспекты цереброваскулярной патологии и когнитивных расстройств. М.: ООО «Триумф», 2020.

Мякотных В.С., Торгашов М.Н., Боровкова Т.А. Стресс и возраст. Екатеринбург : Изд-во УГМУ, 2016.

Мякотных В.С., Торгашов М.Н., Егорин К.В. и др. Сравнительный анализ разных методов геропротекции. Успехи геронтологии. 2016; 29 (4): 594-601.

Остапчук Е.С. Клинические и патофизиологические особенности сердечно-сосудистой патологии у представителей разного пола и возраста: Учебное пособие. Сургут : Изд. центр СурГУ, 2020.

Скворцова В.И., Платонова И.А., Островцев И.В. и др. Влияние гормонов стрессреализующей системы на течение острого периода ишемического инсульта. Ж. неврол. психиатр. 2000; 4: 22-27.

Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Тишова Ю.А. Витамин D, мужское здоровье и предстательная железа (обзор литературы). Андрология и генитальная хирургия. 2014; 3: 26-32.

Charkoudian N., Hart E.C.J., Barnes J.N. Autonomic control of body temperature and blood pressure: influences of female sex hormones. Clin. Auton. Res. 2017; 27 (3): 149-155.

Clapp C., Thebault S., Macotella Y. et al. Regulation of blood vessels by prolactin and vasoinhibins. Advances in experimental medicine and biology. 2015; 846: 83-95.

Herrada A.A., Contreras F.J., Marini N.P. et al. Aldosterone Promotes Autoimmune Damage by Enhancing Th17-Mediated Immunity. J. Immunol. 2010; 184: 191-202.

Iso H., Sato S., Kitamura A. et al. The risk of ischemic heart disease and stroke among Japanese men and women. Stroke. 2007; 38: 1744-1751.

Kreisberg R.A., Kasim S. Cholesterol metabolism and aging. Am. J. Med. 1987; 82: 54-60.

Учебное пособие

Виктор Степанович Мякотных
Екатерина Сергеевна Остапчук
Виктор Николаевич Мещанинов
Алёна Петровна Сиденкова
Татьяна Анатольевна Боровкова
Михаил Николаевич Торгашов
Денис Леонидович Щербаков

**ПАТОЛОГИЧЕСКОЕ СТАРЕНИЕ:
ОСНОВНЫЕ «МИШЕНИ»,
ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ,
ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ,
ГЕРОПРОФИЛАКТИКА**

ISBN 978-5-91556-922-4

Редактор Т.А. Боровкова
Корректор О.В. Минязева

Верстка – О.А. Корвякова

Подписано в печать 21.04.2021 г.
Объем 8 уч.-изд. л. Формат 60х84/16. Бумага офсетная.
Тираж 200 экз. Заказ №6077.
Отпечатано «Новый формат».
656049, г. Барнаул, пр-т Социалистический, 85,
тел.: (3852) 36-82-51, 8-800-700-1583,
nf-kniga@yandex.ru,
сайт: типография-новый-формат.рф