



ПРОГРАММА

«Профилактика возрастной патологии и ускоренного старения, снижение преждевременной смертности от биологических причин и продление трудоспособного периода жизни населения»

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ



САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ
ИНСТИТУТ
БИОРЕГУЛЯЦИИ
И РЕНТОЛОГИИ



ОБЩЕРОССИЙСКАЯ
ОБЩЕСТВЕННАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

«УТВЕРЖДАЮ»

Председатель Комитета по здравоохранению
Правительства Санкт-Петербурга

«29»

Ю.А. Щербук
2008 г.

«СОГЛАСОВАНО»

Главный специалист по геронтологии и
гериатрии Комитета по здравоохранению
Правительства Санкт-Петербурга
член-корреспондент РАМН

«26»

В.Х.Хавинсон
2008 г.

«СОГЛАСОВАНО»

Директор ГУ НИИ питания РАМН
академик РАМН

«28»

В.А. Тутельян
2008 г.

«УТВЕРЖДАЮ»

Председатель Комитета по труду и
социальной защите населения

«28»

А.Н. Ржаненков
2008 г.

«СОГЛАСОВАНО»

Главный специалист по медицинской
генетике Комитета по здравоохранению
Правительства Санкт-Петербурга
член-корреспондент РАМН

«27»

В.С. Баранов
2008 г.

«СОГЛАСОВАНО»

Вице-президент РАМН, Председатель
Президиума СЗО РАМН академик РАМН

«26»

В.И. Ткаченко
2008 г.

ПРОГРАММА
«Профилактика возрастной патологии
и ускоренного старения, снижение преждевременной
смертности от биологических причин и продление
трудоспособного периода жизни населения»

Методические рекомендации

Санкт-Петербург

2011

Программа «Профилактика возрастной патологии и ускоренного старения, снижение преждевременной смертности от биологических причин и продление трудоспособного периода жизни населения» //

Методические рекомендации разработали:

Президент Геронтологического общества РАН, профессор, д.м.н.	<i>В.Н. Анисимов</i>
Заведующий лабораторией пренатальной диагностики ГУ НИИ акушерства и гинекологии им.Д.О. Отта РАМН чл.-корр. РАМН, профессор, д.м.н.	<i>В.С. Баранов</i>
Директор Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН чл.-корр. РАМН, профессор, д.м.н.	<i>В.Х. Хавинсон</i>
Заместитель директора СПб ИБГ СЗО РАМН, заслуженный врач РФ	<i>Л.В. Козлов</i>
Заместитель директора СПб ИБГ СЗО РАМН, профессор, д.м.н.	<i>К.Л. Козлов</i>
Заместитель директора СПб ИБГ СЗО РАМН, к.б.н.	<i>О.Н. Михайлова</i>
Заместитель директора СПб ИБГ СЗО РАМН, профессор, д.м.н.	<i>Г.А. Рыжак</i>
Заведующий отделом клеточной биологии и патологии СПб ИБГ СЗО РАМН, заведующий лабораторией патоморфологии ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН, профессор, д.м.н.	<i>И.М. Кветной</i>
Заведующая лабораторией биogerонтологии СПб ИБГ СЗО РАМН, д.б.н.	<i>Т.В. Кветная</i>
Заведующий лабораторией СПб ИБГ СЗО РАМН, профессор, д.м.н.	<i>В.В. Малинин</i>

Программа «Профилактика возрастной патологии и ускоренного старения, снижение преждевременной смертности от биологических причин и продление трудоспособного периода жизни населения» поддержана, одобрена и рекомендована для внедрения в России Комиссией по формированию здорового образа жизни Общественной палаты РФ (протокол от 15.12.2007 г.), Президиумом Северо-Западного отделения РАМН (протокол № 3 от 17.04.2008 г.), поддержана координатором ООН по вопросам старения (письмо от 28.01.2008 г.).

Методические рекомендации подготовлены коллективом авторов на основании результатов многолетних (1973–2008 гг.) научных исследований механизмов старения, новых методов диагностики, определения маркеров старения, оценки эффективности пептидных геропротекторов в профилактике возрастной патологии.

Методические рекомендации предназначены для геронтологов и гериатров, врачей, социальных работников, специалистов и научных сотрудников, работающих в направлениях, способствующих повышению качества и увеличению средней продолжительности жизни и снижению преждевременной смертности людей.

Актуальность Программы

Современная медико-демографическая ситуация в России характеризуется резким ростом преждевременной смертности трудоспособного населения, снижением средней продолжительности жизни, что в сочетании с ростом числа лиц пожилого и старческого возраста ведет к депопуляции населения и дефициту трудового потенциала.

Закономерности изменения демографических показателей сформировали специфические особенности постарения российского населения, связанные с увеличением доли пожилых людей и биологическим постарением лиц, формально не относящихся к категории людей пожилого возраста. Указанные негативные демографические тенденции тесно связаны также с ростом заболеваемости работающих во вредных производственных условиях: в угольной, энергетической, нефтяной, газовой, атомной промышленности, машиностроении, металлургии и др.

В 1991 г. численность населения России составляла 148,5 млн человек, а в 2005 г. — 142,7 млн человек. По среднему варианту прогноза Отдела экономики и социальных вопросов секретариата ООН, численность населения России в 2025 г. составит 129,23 млн человек, а в 2050 г. — 111,75 млн человек. Естественная убыль населения России происходит под двойным давлением: с одной стороны, за счет низкой рождаемости, а с другой — высокой смертности, наблюдаемой в России с 1990-х годов. При сохранении подобной тенденции предполагается, что вскоре пожилые люди составят треть всего населения страны.

Статистика свидетельствует, что с 1992 г. в России общая смертность населения впервые в мирное время превысила рождаемость, и этот «русский крест» становится все более тяжелым.

С начала 1990-х годов постоянно уменьшается численность населения Санкт-Петербурга. Причиной снижения численности населения является его естественная убыль (число умерших превышает число родившихся), не компенсируемая миграционным приростом. К числу наиболее острых проблем демографического развития Санкт-Петербурга относится и ситуация в области смертности и продолжительности жизни, особенно мужчин трудоспособного возраста. Ожидаемая продолжительность жизни мужчин в 2005 г. составила 61 год (примерно на 5 лет меньше, чем в 1984–1985 гг.), женщин — 74 года (соответственно на 1 год меньше). В настоящее время ожидаемая продолжительность жизни мужчин в Санкт-Петербурге примерно на 15 лет, а женщин — на 10 лет ниже, чем в наиболее развитых странах мира.

В населении Санкт-Петербурга постоянно увеличивается доля лиц старше трудоспособного возраста. С 1990 г. по 2005 г. она выросла на 14,5%. Средний возраст жителей Санкт-Петербурга выше, чем в целом по Российской Федерации. В связи с этим вопросы старения населения для Санкт-Петербурга имеют особую актуальность.

Исходя из вышеизложенного, актуальным является поиск новых путей, способствующих увеличению периода активной жизни за счет использования новейших достижений науки и внедрения этих технологий в клиническую практику.

Необходимо указать на значительные достижения современной генетики, которая открывает возможности для целенаправленного воздействия на геном человека, в том числе на гены, связанные с регуляцией старения. В связи с этим большое значение приобретает новое направление — предиктивная медицина, цель которой — раннее выявление наследственной предрасположенности человека к различным заболеваниям, что может

позволить своевременно проводить профилактические мероприятия и тем самым отодвинуть болезни старения.

Большое внимание в мировой науке в последнее десятилетие уделяется роли мелатонина в организме, особенно в аспекте старения. Известно, что мелатонин является универсальным регулятором нейроэндокринной системы, регулирует суточные и сезонные ритмы, а это является ключевым фактором жизнедеятельности всех организмов. Установлено, что по мере старения уровень мелатонина у ряда людей значительно снижается. Это дало основание использовать этот показатель в качестве одного из наиболее достоверных маркеров ускоренного старения.

Известно, что заболевания сердечно-сосудистой системы занимают ведущее место в структуре смертности населения. Преждевременное старение связано, прежде всего, с истощением резервов сердечно-сосудистой системы. Поэтому внедрение методов интервенционной кардиологии, а также профилактическое применение средств, восстанавливающих функции сердца и сосудов, являются актуальными для снижения смертности людей и повышения качества жизни во всех возрастных группах.

Чрезвычайно актуальной в мире является проблема остеопороза у лиц пожилого и старческого возраста, так как этому заболеванию принадлежит одно из ведущих мест в структуре заболеваемости и смертности населения. Снижение плотности костной ткани у этой группы населения приводит к значительному увеличению частоты переломов костей, что влечет за собой нетрудоспособность и длительное лечение. Около 30% женщин в климактерическом периоде и более 50% в возрасте 75–80 лет страдают остеопорозом. Социальная значимость остеопороза определяется его последствиями — переломами позвонков и трубчатых костей. Эти данные свидетельствуют о важности проведения своевременной диагностики и профилактики остеопороза с использованием самых современных методик и препаратов для предотвращения возникновения переломов.

Установлено, что возрастное снижение функций иммунной системы является одной из основных причин развития инфекционно-воспалительных осложнений, а также способствует возникновению опухолей в организме. В связи с этим повышение сопротивляемости организма, безусловно, способствует снижению заболеваемости и смертности лиц пожилого и старческого возраста. Следует отметить, что на фоне снижения иммунитета часто развиваются различные заболевания легких и бронхов. Поэтому усиление функций бронхолегочной системы приобретает особенно важное значение для профилактики этой патологии у пожилых.

Одной из ведущих проблем в медицине в последние десятилетия стало значительное увеличение частоты развития диабета и гепатитов. Эти заболевания приводят к развитию серьезных осложнений, что способствует инвалидизации и преждевременному старению. Поэтому поиск методов и препаратов, восстанавливающих функции поджелудочной железы и печени, приобретает важное значение для снижения смертности при указанных заболеваниях во всех возрастных группах.

В последние десятилетия отмечается увеличение частоты развития различных дегенеративных заболеваний мозга, в том числе болезни Альцгеймера. Важным достижением в этой области явилась разработка нового метода диагностики некоторых заболеваний мозга, что позволяет своевременно выявить группу риска. Профилактическое применение нейропротекторных препаратов у людей этой группы является исключительно важным для предотвращения преждевременного старения мозга.

Анализ этих проблем приводит к выводу о необходимости поиска путей в области медицинского обслуживания, социального обеспечения и экономики для повышения уровня здоровья населения как для профилактики преждевременного старения лиц трудоспособного возраста, так и для увеличения продолжительности активного периода жизни людей пожилого и старческого возраста. Большое внимание поиску эффективных решений

в этом направлении уделяет Комиссия Общественной палаты РФ по формированию здорового образа жизни.

Результаты научных и клинических исследований последних десятилетий убедительно показали, что одним из эффективных путей восстановления нарушенных механизмов регуляции основных функций организма является применение комплекса природных пептидных биорегуляторов.

Эти биорегуляторы обладают уникальной способностью частично восстанавливать снижаемый по мере старения синтез белков в организме, что сопровождается повышением адапционного потенциала и восстановлением функциональной активности органов и тканей. Впервые экспериментально установлено, что пептиды регулируют активность генов путем комплементарного связывания с определенным участком ДНК, т. е. обладают геноспецифической тропностью и принимают непосредственное участие в механизмах эпигеномной регуляции.

Применение комплекса пептидных биорегуляторов, обладающих тканеспецифическим действием, является физиологически адекватным и безопасным для организма, так как эти вещества не имеют токсического действия.

Результаты 30-летнего экспериментального и клинического изучения биорегуляторов в ведущих научно-медицинских учреждениях страны и за рубежом показали их высокую эффективность. Установлено, что комплексное применение биорегуляторов у лиц пожилого и старческого возраста приводило к восстановлению основных физиологических функций сердечно-сосудистой, бронхолегочной, иммунной системы, нормализации функций печени и поджелудочной железы, углеводного обмена, повышению умственной, психической и физической работоспособности, а также снижению уровня заболеваемости и смертности примерно в 2 раза. Важно отметить, что 30-летнее применение биорегуляторов этой группы более чем у 15 млн человек показало их полную безопасность и безвредность, так как они являются естественными метаболитами организма.

Основания для разработки Программы

- Мадридский международный план действий по проблемам старения. II Всемирная ассамблея по старению. — Мадрид, Испания, 2002 г.
- Концепция демографической политики Российской Федерации на период до 2025 г.
- Указ Президента Российской Федерации № 1351 от 9 октября 2007 г. об утверждении Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 г.
- Концепция демографического развития Санкт-Петербурга на период до 2015 г.
- Постановление Правительства Санкт-Петербурга № 1539 от 12.12.2006 «О концепции демографического развития Санкт-Петербурга на период до 2015 г.».
- Постановление Правительства Санкт-Петербурга № 794 от 10.07.2007 «О плане мероприятий на 2007–2008 гг. по реализации концепции демографического развития Санкт-Петербурга на период до 2015 г.».

Цель Программы

Улучшение состояния здоровья, повышение качества жизни и увеличение продолжительности активного периода жизни людей пожилого возраста. Повышение экономической эффективности использования имеющихся трудовых ресурсов за счет снижения уровня заболеваемости, инвалидности и преждевременной смертности населения. Для достижения поставленных целей предлагается применение комплекса пептидных биорегуляторов-геропротекторов, влияющих на основные жизненно важные функции организма человека.

Задачи Программы

1. Проведение комплекса необходимых диагностических исследований, в том числе выявляющих предрасположенность к

различным заболеваниям, а также определение маркеров ускоренного старения.

- 1.1. Выявление генов, указывающих на высокую вероятность возникновения определенных заболеваний, что может быть представлено в виде составления «генетического паспорта» (*Приложение 1*).
 - 1.2. Проведение денситометрии (определение плотности костной ткани) у лиц пожилого и старческого возраста для определения показаний к специфической профилактике переломов (*Приложение 2*).
 - 1.3. Определение уровня мелатонина в организме людей для выявления лиц с ускоренным старением с целью последующей коррекции этого состояния (*Приложение 3*).
 - 1.4. Выявление в лимфоцитах крови специфического белка, являющегося маркером болезни Альцгеймера (*Приложение 4*).
2. Внедрение комплекса пептидных биорегуляторов, нормализующих функции сердечно-сосудистой, бронхолегочной, иммунной системы, костной ткани, мозга, поджелудочной железы и печени, в практику профилактических мероприятий и медико-социальных учреждений для снижения уровня заболеваемости, инвалидности, преждевременной смертности и увеличения продолжительности жизни лиц пожилого и старческого возраста (*Приложение 5*).
 3. Внедрение комплекса указанных пептидных биорегуляторов в систему лечебно-профилактических мероприятий среди работающих во вредных производственных условиях для предупреждения развития возрастной, профессиональной, производственно обусловленной патологии, явлений ускоренного старения и увеличения профессионального долголетия.
 4. Внедрение методов интервенционной кардиологии в диагностику и лечение атеросклероза у лиц пожилого и старческого возраста с целью профилактики преждевременной смерти и повышения качества жизни (*Приложение 6*).

Основанием для разработки Программы явился комплекс научных экспериментальных и клинических исследований, выполненных в период 1985–2007 гг. (Приложение 7).

Ожидаемые результаты реализации Программы

1. Снижение уровня заболеваемости у лиц пожилого и старческого возраста.
2. Снижение частоты заболеваний острыми респираторными вирусными инфекциями у лиц пожилого и старческого возраста.
3. Снижение частоты заболеваний костей (в том числе остеопороза) и суставов (артриты и артрозы) у лиц пожилого и старческого возраста.
4. Предупреждение развития профессиональной и производственно обусловленной патологии у работающих во вредных производственных условиях.
5. Снижение преждевременной смертности от биологических причин.
6. Замедление преждевременного старения населения, улучшение качества и продление трудоспособного периода жизни, уменьшение трудопотерь и увеличение профессионального долголетия.

Реализация данной Программы наряду с другими государственными социально-экономическими проектами будет объективно способствовать поддержанию устойчивой финансово-экономической и ресурсной базы города, дальнейшему экономическому развитию Санкт-Петербурга.

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ
ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ
К НЕКОТОРЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ.
ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПАСПОРТ**

Разработка комплекса мероприятий для профилактики преждевременного старения и развития возрастной патологии у конкретного пациента на основе составления его генетического паспорта является стратегической основой нового, быстро развивающегося направления — предиктивной (предсказательной) медицины. Исследования генома человека сделали реальной раннюю, досимптоматическую диагностику не только генных, но и многих мультифакториальных заболеваний. Гены «предрасположенности» в сочетании с неблагоприятными внешними факторами могут быть причиной различных патологических состояний и заболеваний, в том числе и таких частых, как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, остеопороз, сахарный диабет, бронхиальная астма, болезнь Альцгеймера, наркомания, опухоли различной локализации и др.

Развитие определенных заболеваний прогнозируется на основании выявления сочетания нескольких аллельных вариантов генов (табл.).

Индивидуальный подход к пациенту, основанный на научной интерпретации результатов генетического исследования и их сопоставлении с данными клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования, позволяет осуществлять раннюю диагностику генетически детерминированных заболеваний и предложить максимально эффективную схему профилактических и лечебных мероприятий для предупреждения развития патологического процесса.

**Генетические полиморфизмы,
ассоциированные с некоторыми заболеваниями
внутренних органов и систем**

Гены и полиморфизмы	Заболевания
1	2
<ul style="list-style-type: none"> • аполипопротеина Е (Cys112Arg, Arg158Cys) • параоксоназы (Gln192Arg) • аполипопротеина С III (С/G, позиция 5163) • аполипопротеина (а) (С/Т, позиция +93) • ингибитора активатора плазминогена – 1 (4G/5G промотор, позиция -675) • ангиотензинконвертирующего фермента (I/D, интрон 16) • V фактора системы свертывания крови (Arg506Gln) • VII фактора системы свертывания крови (Arg353Glu) • VII фактора системы свертывания крови (I/D промотор, позиция -323) • метилентетрагидрофолатредуктазы (С/Т, позиция 677) 	Ишемическая болезнь сердца
<ul style="list-style-type: none"> • ангиотензинконвертирующего фермента (I/D, интрон 16) • ангиотензиногена (Met235Thr) 	Гипертоническая болезнь (эссенциальная гипертензия)
<ul style="list-style-type: none"> • аполипопротеина Е (Cys112Arg, Arg158Cys) 	Болезнь Альцгеймера
<ul style="list-style-type: none"> • семейства главного комплекса гистосовместимости HLA DR и DQ (аллели DR3 и DR4) • Mic-A (5 копийный повтор 3 нуклеотидов в экзоне 5) • VDR3 (FokI, ApaI, TaqI полиморфизмы – f, a, t аллели) 	Сахарный диабет I типа
<ul style="list-style-type: none"> • ангиотензинконвертирующего фермента (I/D интрон 16) • эндотелиальной NO-синтазы (4 и 5 копийные повторы 27 нуклеотидов в интроне 4) 	Диабетическая нефропатия при диабете I типа
<ul style="list-style-type: none"> • ангиотензинконвертирующего фермента (I/D, интрон 16) • ингибитора активатора плазминогена – 1 (4G/5G промотор, позиция -675) 	Сахарный диабет II типа

Таблица (продолжение)

1	2
<ul style="list-style-type: none"> • GSTM 1 (0/0) • GSTT1 (0/0) • GSTP1 (аллель В) • L-MYC (L/S, интрон 2) • CYP-17 (Msp A1-/Msp A1+) • CYP-19 (TTTA, интрон 5) • p53-6 (Msp1+ / Msp 1-, интрон 6) • p53-16 (119/135, интрон 3) • p53-72 (Bst U1+ / Bst U1-, экзон 4) 	Рак молочной железы
<ul style="list-style-type: none"> • GSTM 1 (0/0) • GSTT1 (0/0) • NAT-2 (S/S медленная форма) • CYP1A1 (Ile/Val полиморфизм, экзон 7) • p53-6 (Msp1+ / Msp 1-, интрон 6) • p53-16 (119/135, интрон 3) • p53-72 (Bst U1+ / Bst U1-, экзон 4) • L-MYC (L/S, интрон 2) 	Рак легкого
<ul style="list-style-type: none"> • HPV • p53-6 (Msp1+ / Msp 1-, интрон 6) • p53-16 (119/135, интрон 3) • p53-72 (Bst U1+ / Bst U1-, экзон 4) 	Рак шейки матки
<ul style="list-style-type: none"> • GSTM 1 (0/0) • GSTT1 (0/0) • NAT-2 (S/S медленная форма) 	Рак толстой кишки
<ul style="list-style-type: none"> • GSTM 1 (0/0) • GSTT1 (0/0) 	Рак мочевого пузыря
<ul style="list-style-type: none"> • андрогенного рецептора (AR) • p53-6 (Msp1+ / Msp 1-, интрон 6) • p53-16 (119/135, интрон 3) • p53-72 (Bst U1+ / Bst U1-, экзон 4) 	Рак предстательной железы Гиперплазия предстательной железы
<ul style="list-style-type: none"> • L-MYC (L/S, интрон 2) • p53-6 (Msp1+ / Msp 1-, интрон 6) • p53-16 (119/135, интрон 3) p53-72 (Bst U1+ / Bst U1-, экзон 4) 	Неблагоприятный прогноз течения некоторых онкологических заболеваний

Таблица (окончание)

<p>рецептора дофамина</p> <ul style="list-style-type: none"> • DRD-2A (Тақ 1+ / Тақ 1-) • DRD-2B (Тақ 1+ / Тақ 1-) 	<p>Предрасположенность к патологическим пристрастиям: наркомании, табакокурению, алкоголизму</p>
<ul style="list-style-type: none"> • GSTM 1 (0/0) • GSTT1 (0/0) 	<p>Бронхиальная астма</p>
<ul style="list-style-type: none"> • метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR (С/Т, позиция 677) • метионинсинтезредуктазы MTRR (А/С, позиция 66) 	<p>Дефект заращения нервной трубки</p>
<ul style="list-style-type: none"> • фактора V (G/A, позиция 1691) 	<p>Наследственная тромбофилия</p>
<ul style="list-style-type: none"> • mEPHX (Y113H, T/C, экзон 3) 	<p>Хронический обструктивный бронхит, эмфизема легких</p>
<ul style="list-style-type: none"> • VDR3 (T/C, экзон 9, Таq1 сайт) • COL1A1 (G/T, позиция 1377, Sp1 сайт) • CALCR (T/C, позиция 447, Alu I сайт) 	<p>Остеопороз</p>
<ul style="list-style-type: none"> • CCR-5 (del 32) 	<p>Устойчивость к ВИЧ-инфекции</p>
<ul style="list-style-type: none"> • IT-15 	<p>Хорея Гентингтона</p>
<ul style="list-style-type: none"> • GSTM 1 (0/0) • NAT-2 (S/S медленная форма) 	<p>Эндометриоз</p>
<ul style="list-style-type: none"> • GSTM 1 (0/0) • GSTT1 (0/0) • GSTP1 	<p>Привычное невынашивание плода</p>

Генетический паспорт пациента

(образец)

Молекулярно-генетическое исследование

№ 13

ФИО: Иванова Инна Ивановна **Год рождения:** 1960

Идентификационный номер — 4512713193748

(геномная дактилоскопия)

1. Дата исследования — 24.12. 2007 г.

2. Характер исследования

Диагностика аллельных вариантов генов:

• аполипопротеина E — Apo E (Cys112Arg, Arg158Cys)	• L-MYC (L/S, интрон 2)
• аполипопротеина СIII — Apo CIII (C/G, позиция 5163)	• p53-6 (Msp 1+/Msp 1-, интрон 6)
• ингибитора активатора плазминогена 1 — PAI-1 (4G/5G промотор, позиция -675)	• p53-16 (119/135, интрон 3)
• ангиотензинконвертирующего фермента - ACE (I/D, интрон 16)	• p53-72 (Bst U1+/BstU1-, экзон 4)
• V фактора системы свертывания крови-FV (Arg506Gln)	• DRD-2A (Taq 1+/Taq 1-)
• протромбина — Prothrombin (G/A, позиция 20210)	• DRD-2B (Taq 1+/Taq 1-)
• метилентетрагидрофолатредуктазы — MTHFR (C/T, позиция 677)	• андрогенного рецептора (AR)
• параоксоназы — PON (Gln192Arg)	• VDR3 (T/C, экзон 9)
• GSTM 1 (0/0)	• COL1A1(G/T, позиция 1377)
• GSTT1 (0/0)	• CALCR(T/C, позиция 447)
• CYP1A1(Le/Val полиморфизм)	• CCR-5 (del 32)
• GSTP1	• PAH*
• NAT-2 (S/S медленная форма)	• CFTR**
• семейства главного комплекса гистосовместимости HLA DR и DQ (аллели DR3 и DR4)	• IT-15
• Mic-A (5 копийный повтор трех нуклеотидов в экзоне 5)	• SMN1(del) **

* Ген фенилаланингидроксилазы. Мутации этого гена обуславливают развитие моногенного наследственного заболевания — фенилкетонурии.

** См. пояснения к данным генам в разделе генетического паспорта «Информация для врача».

3. Заключение по результатам молекулярно-генетического исследования

3.1. Результаты генетического тестирования

Гены	Apo E	Apo CIII	PAI-1	ACE	FV	Prothrombin
Генотип	E3/E4	S1/S1	4G/4G	D/D	Arg 506	N

Гены	MTHFR	MTRR	PON	CCR-5
Генотип	M/M	G/G	B/B	del 32/del 32

Гены	L-MYC	P53-6	P53-16	P53-72	DRD-2A
Генотип	SS	MspI- / MspI+	119/135 п.о.	BstU1- / BstU1-	Taq+ / Taq+

Гены	DRD-2B	GSTM1	GSTT1	GSTP1	CYP1A1
Генотип	Taq+ / Taq+	Del	Del	B/B	Ile/Ile

Гены	NAT2	DQA	DQB	DR	Mic-A
Генотип	S2/S2	0501/0301	0201/0302	0301/0401	5/4

Гены	VDR3	COL1A1	CALCR	CFTR	PAH	SMN1	IT-15
Генотип	T/T	S/S	T/T	+ / delF508	+/+	+ / del	18 повторов

3.2. Информация для врача по результатам генетического тестирования

При выборе тактики профилактических и лечебных мероприятий необходимо уделить внимание особенностям патогенеза генетически детерминированной патологии.

На основании исследования полиморфных аллелей генов параоксоназы и аполипопротеина E можно сделать вывод о риске развития атеросклероза вследствие увеличения в плазме крови общего холесте-

рина, холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов и аполипопротеина В. У Пациентки выявлена предрасположенность к активации свертывающей системы крови и тромбозам вследствие наличия генетически детерминированного дефекта метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) и торможения процесса фибринолиза в результате повышения активности ингибитора активатора плазминогена. Наследственный дефект MTHFR является причиной повышения уровня гомоцистеина (промежуточный метаболит обмена метионина) в крови, оказывающего деструктивное влияние на стенку сосудов. На основании выявленного генотипа ACE можно сделать вывод о наличии у Пациентки предрасположенности к развитию артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца. Данный генотип ассоциируется с увеличением массы миокарда левого желудочка и его гипертрофией.

Выявленные изменения в генах MTHFR и MTRR свидетельствуют о возрастании риска рождения детей с врожденными дефектами зародка нервной трубки и с нерасхождением хромосом, приводящим к болезни Дауна.

Распределение аллелей генов L-MYC и сниженная активность ферментов Фазы 2 системы детоксикации (GSTM1, GSTP1, GSTT1 и NAT2) свидетельствуют о повышении уровня активных промежуточных метаболитов, что может приводить к перекисному стрессу и увеличению риска ряда онкологических заболеваний. Такие факторы, как курение или регулярный контакт (в большей степени – ингаляционный) с канцерогенными веществами, будут способствовать увеличению степени данного риска. Полиморфизмы гена p53 (6, 16, 72) свидетельствуют о возможном проявлении генетического дефекта его супрессорной функции в случае возникновения пролиферативных процессов в организме.

У Пациентки идентифицирован генотип (система HLA и Mic-A ген), при котором существенно увеличен риск развития сахарного диабета I типа.

Гомозиготное носительство делеции в гене CCR5 свидетельствует о повышенной устойчивости к ВИЧ-инфекции. Вместе с тем, наличие этой мутации указывает на риск неблагоприятного течения гепатита С в случае возникновения данной патологии. Последнее делает очевидным необходимость строгой профилактики вирусных гепатитов у Пациентки.

Выявленные изменения генов, вовлеченных в развитие костной ткани, определяют пониженный уровень костной массы и увеличение риска развития остеопороза.

«Умеренное» число повторов в гене IT-15 свидетельствует об отсутствии хорей Гентингтона (нейродегенеративного заболевания с поздней манифестацией). Определено гетерозиготное носительство мутаций в генах CFTR (муковисцидоз) и SMN1 (спинальная амиотрофия Вердника—Гоффмана).

4. Рекомендации

4.1. Диагностические мероприятия:

- исследование в динамике: показателей липидного обмена, глюкозы крови, ионизированного кальция крови, показателей состояния системы свертывания крови и фибринолиза (коагулограмма), уровня гомоцистеина в сыворотке крови и моче, онкомаркеров;
- исследование маркеров гепатита В, С;
- контроль уровня артериального давления, при наличии соответствующих показаний — проведение эхокардиографического исследования не реже 1 раза в 2 года (определение индекса массы миокарда левого желудочка в комплексной оценке параметров, особенно при отсутствии видимой гипертрофии);
- проведение флюорографического исследования легких (не реже 1 раза в год), при наличии соответствующих показаний — углубленное обследование системы органов дыхания;
- рентгенологическое исследование с целью выявления остеопороза.

4.2. Лечебно-профилактические мероприятия:

- диетотерапия с учетом результатов исследования липидного обмена; при отсутствии эффекта и при возрастании степени общего риска сердечно-сосудистых заболеваний (с учетом имеющихся «нелипидных» факторов риска и при превышении пограничных значений концентрации липидов в крови) — разработка схемы применения гиполипидемических препаратов;
 - при наличии показаний рекомендована терапия дезагрегантами, и при выборе тактики лечения следует отдать предпочтение препаратам, которые обладают свойствами ангиопротекторов;
 - употребление продуктов питания с богатым содержанием фолиевой кислоты и витаминов группы В; назначение витаминных препаратов (В₆, В₁₂) — в зависимости от уровня гомоцистеина в сыворотке крови и моче;

- при наличии показаний включить в схему терапии ингибиторы АКФ или ингибиторы рецепторов к ангиотензину II;
- разработка курса терапии антиоксидантами.

5. Информация для пациента

В целях создания условий, препятствующих реализации генетически детерминированной патологии, необходимо:

- придерживаться плана рекомендованного диагностического обследования;
- ограничить употребление в пищу жиров животного происхождения и углеводов;
- при отсутствии противопоказаний могут быть рекомендованы динамические физические нагрузки (физкультура, плавание);
- принять во внимание, что отрицательное воздействие курения (в том числе «пассивного») при данном генотипе существенно увеличивает вероятность развития онкологических заболеваний;
- избегать контакта с канцерогенными веществами, а также чрезмерной инсоляции;
- по возможности обеспечить профилактику заражения вирусными гепатитами;
- рекомендовано обследование супруга на носительство мутаций в генах CFTR и SMN1;
- показаны консультации терапевта, кардиолога, эндокринолога.

Подпись врача-специалиста _____

Администрация и медицинский персонал гарантируют Пациенту конфиденциальность полученных результатов.

Методика забора крови для молекулярно-генетического исследования

I. Подготовить журнал регистрации обследуемых, в котором выделить следующие графы: фамилия, имя, отчество пациента, год рождения, артериальное давление (на момент обследования), биохимические показатели (глюкоза крови, общий холестерин, триглицериды, ЛПВП, ЛПНП, креатинин, АлАТ, АсАТ, ГГТФ), порядковый номер пациента и образца крови.

II. Заполнить все графы журналов регистрации, за исключением графы «биохимические показатели».

III. Подготовить:

- 3 микропробирки ($V = 1,5$ мл) с 50 мкл раствора ЭДТА в каждой;
 - 1 пробирку ($V = 5-10$ мл);
 - необходимые инструменты для забора крови из вены.
1. 3 микропробирки с ЭДТА наполнить кровью до верхнего деления.
 2. Плотнo закрыть микропробирки, перемешать кровь с ЭДТА, переверачивая микропробирки, убедиться в отсутствии механических повреждений и герметичности микропробирок в закрытом состоянии.
 3. 5 мл крови поместить в пробирку ($V = 5-10$ мл).
 4. Наклеить на все пробирки номер, соответствующий порядковому номеру для данной фамилии в журнале регистрации.
 5. Поместить 3 микропробирки с раствором ЭДТА в холодильник при температуре -20°C .
 6. Из пробирки с кровью получить сыворотку (время экспозиции крови от момента забора крови до начала процесса центрифугирования — не более 1 часа), 1,5 мл сыворотки перелить в сухую микропробирку ($V = 1,5$ мл), на микропробирке отметить номер, соответствующий номеру в регистрационном журнале, сыворотку поместить в холодильник при температуре -20°C .
 7. Определить необходимые биохимические показатели на момент обследования пациента, данные занести в журнал регистрации (графа «биохимические показатели»).

При проведении некоторых выборочных тестов в качестве материала для анализа можно использовать пятна крови, нанесенные на фильтровальную бумагу.

Забор крови на фильтровальную бумагу

1. Кровь из пальца пациента наносится на фильтровальную бумагу (ФБ). Предварительно на краю ФБ ручкой пишется Ф.И.О. пациента и дата забора крови.
2. Кровь должна наноситься в центр бумаги и пропитать ее. Диаметр пятна крови около 2–3 см.
3. После нанесения крови фильтр необходимо высушить при комнатной температуре до полного высыхания вдали от химических реактивов.
4. Пятна не трогать руками, образцы от разных пациентов не должны соприкасаться.
5. После высушивания ФБ с нанесенным пятном крови необходимо поместить в отдельный бумажный конверт.

Приготовление раствора ЭДТА

Для приготовления 1000 мл 0,5 М раствора ЭДТА ($\text{Na}_2\text{ЭДТА}\times\text{H}_2\text{O}$), рН 8,0, необходимо в мерную колбу (пластиковую) вместимостью 1000 мл внести:

- навеску 186,1 г соли динатриевой этилендиамина тетрауксусной кислоты ($\text{Na}_2\text{ЭДТА}\times\text{H}_2\text{O}$);
- добавить 800 мл дистиллированной воды и перемешать;
- добавить 15 мл 5 М раствора NaOH;
- тщательно перемешать раствор и нагреть его в термостате до температуры 40–50 °С;
- для полного растворения осадка довести рН раствора до 8,0, используя 5 М раствор NaOH;
- довести объем раствора до 1000 мл дистиллированной водой;
- пропустить раствор через фильтр с диаметром пор 0,2 мкм;
- хранить при температуре +4 °С в емкости с плотно закрытой крышкой.

Транспортировка ОБРАЗЦОВ крови

Образцы крови и сыворотки без предварительного размораживания транспортируются в морозильных камерах или в кон-

тейнере (термос с широким горлом, заполненный сухим или обычным льдом). После доставки образцы помещаются в холодильник при температуре $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Приложение 2

Остеоденситометрия

Основным методом количественной оценки минеральной плотности кости и диагностики остеопороза на ранних стадиях с точностью до 2–5%, а также практически единственным методом неинвазивной оценки риска переломов костей служит костная денситометрия. Наиболее широкое распространение получили денситометрические методы, основанные на принципах количественной компьютерной томографии, рентгеновской/фотонной абсорбциометрии и ультразвуковой диагностики.

Результаты исследования оцениваются по T-критерию в процентах от пиковой костной массы у лиц соответствующего пола и в величинах стандартного отклонения (SD). Одновременно рассчитывается Z-критерий в процентах от полового и возрастного норматива или в величинах SD. В соответствии с рекомендациями экспертов ВОЗ T-критерий является основополагающим для оценки выраженности снижения костной массы: величина SD по T-критерию от -1 до $-2,5$ трактуется как остеопения, при отклонении SD более $-2,5$ диагностируется остеопороз, причем при снижении минеральной плотности кости ниже $-2,5$ SD и наличии хотя бы одного патологического перелома можно говорить о тяжелой форме остеопороза (рис.).

Основными показаниями для проведения денситометрии являются:

- наличие одного или нескольких патологических переломов костей скелета в возрасте старше 45 лет;
- рентгенологические признаки остеопороза;
- выявление нескольких факторов риска остеопороза (в том числе наличие заболеваний, указанных в клинической классификации);

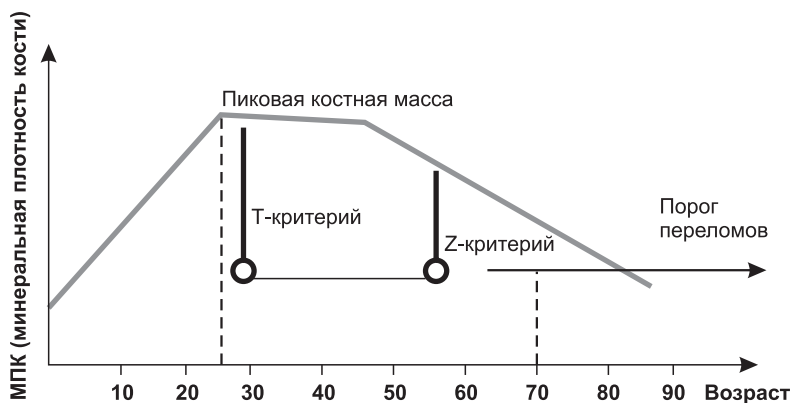


Рис. Оценка результатов денситометрии по T- и Z-критериям

- возраст старше 65 лет;
- длительный прием препаратов глюкокортикостероидных гормонов, иммунодепрессантов, прямых антикоагулянтов и других;
- мониторинг при проведении остеотропной терапии.

Приложение 3

Мелатонин в диагностике и оценке прогноза заболеваний, ассоциированных с возрастом

Введение

Мелатонин (MT) — гормон, играющий важную роль в регуляции гомеостаза организма. Его биологическое значение определяется, прежде всего, тем, что MT является ключевым регулятором всех типов биологических ритмов, лежащих в основе процессов жизнедеятельности, протекающих на любом уровне организации: клеточном, тканевом, органном и системном.

Установлено, что источником MT служит аминокислота L-триптофан, а ключевым предшественником MT является биогенный амин — серотонин. Основным метаболитом MT является

ся 6-сульфатоксимелатонин (6-СОМТ), который экскретируется с мочой. Так как уровень экскреции 6-СОМТ с мочой прямо коррелирует с уровнем секреции МТ клетками эпифиза (пинеалоцитами) в кровь, то по концентрации 6-СОМТ в моче можно судить о продукции МТ эпифизом.

Обнаружено, что МТ играет важную роль в обеспечении многих жизненно важных физиологических процессов: созревании и развитии половых органов, пигментном обмене, метаболизме свободных радикалов, иммунном ответе, регуляции настроения и сна, пролиферации и дифференцировке клеток и многих других.

В настоящее время установлено, что пинеальная железа не является единственным органом, способным синтезировать МТ. Клетки, продуцирующие МТ, обнаружены в сетчатке, мозжечке, желудочно-кишечном тракте, дыхательных путях, поджелудочной железе, надпочечниках, щитовидной железе, тимусе, мозжечке, мочеполовой системе, плаценте и других органах. Более того, выявлен активный синтез МТ в неэндокринных клетках — тучных клетках, естественных киллерах, эозинофильных лейкоцитах, тромбоцитах, эндотелиоцитах, ретикулоэпителиальных клетках тимуса. Экстрапинеальные источники МТ в основном секретируют гормон в межклеточное пространство, где он активно участвует в локальной регуляции биологических процессов.

Исключительно широкое распространение МТ в организме отражает его важную роль как ключевого нейроэндокринного регулятора и координатора многих сложных и взаимосвязанных биологических процессов. Следует подчеркнуть, что достоверных половых отличий в уровнях продукции МТ не установлено.

При старении происходит инволюция пинеальной железы и, как следствие этого, снижается концентрация МТ в крови, что, в свою очередь, приводит к возрастным изменениям ряда метаболических процессов и негативно отражается на функции многих органов и систем. Основными патологическими процессами, ассоциированными со старением, являются злокачественные опухоли и нейродегенеративные заболевания.

Нейродегенеративные заболевания, особенно болезнь Альцгеймера (БА), являются патологическими процессами, ассоциированными с возрастом. Прижизненная диагностика БА чрезвычайно трудна, но крайне необходима для выбора оптимального патогенетически обусловленного варианта лечения. В механизме развития БА важное место занимает нейротоксическое действие свободных радикалов, а МТ, являясь эффективным эндогенным антиоксидантом, играет важную роль в защите нейронов от окислительного стресса. Поэтому определение МТ как биологического маркера БА для диагностики, оценки прогноза и оптимизации лечения является актуальным и необходимым.

Возрастные особенности секреции МТ

Динамика секреции пинеального МТ в процессе старения организма человека достоверно изменяется. После 40 лет жизни человека экскреция 6-СОМТ достоверно снижается, и к 60 годам уровень секреции МТ в 2 раза ниже, чем в период 20–40 лет.

За последующие 20 лет жизни уровень секреции МТ снижается еще в 2 раза, и у лиц старше 80 лет экскреция 6-СОМТ с мочой ниже показателей у молодых людей (20–40 лет) более чем в 5 раз (рис. 1).

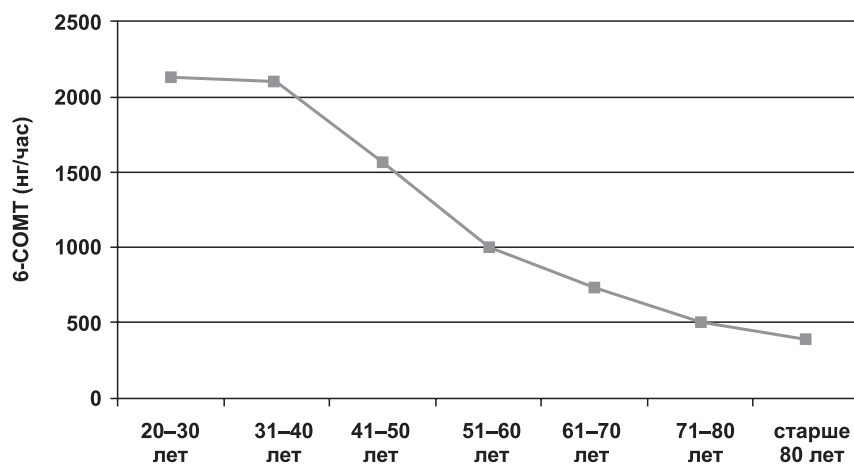


Рис. 1. Возрастная динамика секреции МТ у человека

Особенности секреции МТ при болезни Альцгеймера

У пациентов с болезнью Альцгеймера обнаружено достоверное снижение экскреции 6-СОМТ, пропорциональное степени клинической выраженности деменции (КВД).

При КВД 1-й степени экскреция 6-СОМТ составляла 93 ± 12 нг/час, при КВД 2-й степени — 69 ± 9 нг/час, при КВД 3-й степени — 52 ± 9 нг/час. Более того, между КВД и показателями экскреции 6-СОМТ существует строгая отрицательная корреляция — чем сильнее выражена КВД, тем ниже экскреция 6-СОМТ. Экскреция 6-СОМТ у пациентов с болезнью Альцгеймера при КВД 3-й степени снижается в 2,5 раза по сравнению с контролем (рис. 2).

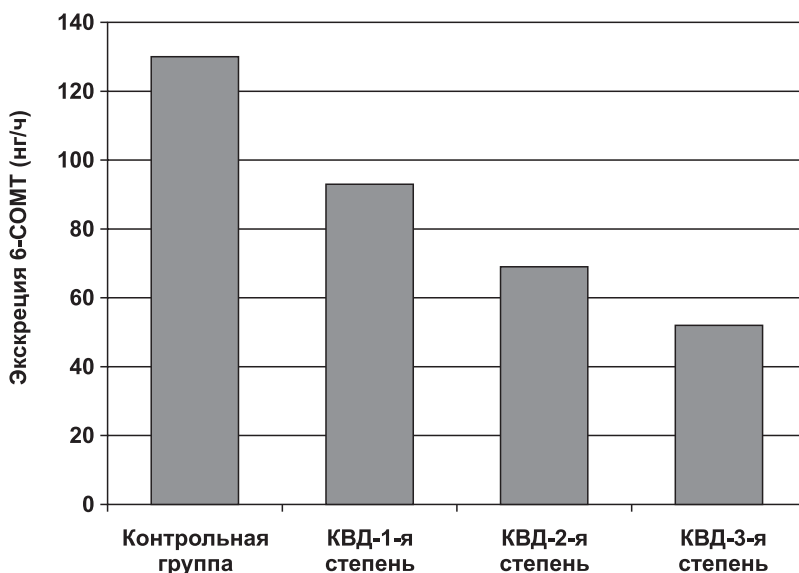


Рис. 2. Секреция МТ у пациентов с болезнью Альцгеймера

Методика определения экскреции 6-СОМТ

Метод иммуноферментного анализа (ИФА) является одним из наиболее активно развивающихся направлений лабораторной диагностики. Иммуноферментный анализ — лабораторное исследование, основанное на высокой избирательности и специфичности иммунологических реакций «антиген–антитело». Различают несколько десятков модификаций ИФА. Наибольшее распространение получил твердофазный (гетерогенный) иммунный анализ — ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) — метод определения с помощью иммуносорбентов, связанных с ферментами. Высокая специфичность и чувствительность, информативность и доступность, возможность использования в качестве экспресс-анализа, невысокая стоимость и экологическая безопасность сделали ИФА одним из важнейших методов обследования при фактически любых заболеваниях. В настоящее время ИФА перешел в разряд стандартных анализов. Методом ИФА определяется содержание в организме различных белков, ферментов, гормонов, в том числе и МТ.

При исследовании МТ необходимо учитывать следующие обстоятельства. Синтез МТ имеет четко выраженный циркадианный ритм и реагирует не только на световые импульсы, но и на воздействие определенных химических препаратов. Поэтому при изучении МТ и его метаболитов в качестве потенциально возможных биологических маркеров патологических процессов у человека следует строго унифицировать временные интервалы и протокол сбора образцов биологических жидкостей (кровь, моча, спинномозговая жидкость, слюна) для последующего анализа.

Выбор 6-СОМТ в качестве маркера базируется на том, что при определении МТ в сыворотке крови забор проб необходимо проводить в 2 часа ночи (пик секреции МТ), а это предопределяет нахождение пациента в стационаре и связано с неудобствами и беспокойством для больных. Поэтому гораздо более широкое распространение получил метод фиксированного наблюдения, связанный с определением ночной экскреции основного

метаболита МТ — 6-СОМТ. Пробы мочи для анализа 6-СОМТ забираются у пациентов в 8 часов утра. Это позволяет не тревожить больных в течение ночи и представляет собой простой неинвазивный метод, удобный как для скрининговых, так и для мониторинговых исследований.

Установлено, что экскреция 6-СОМТ с мочой, измеренная в 8 часов утра, отражает ночное содержание МТ в крови, измеренное в 2 часа ночи. Таким образом, определение 6-СОМТ в утренних образцах мочи адекватно отражает ночной синтез МТ и представляет собой простой и достоверный метод для определения уровней секреции МТ у здоровых и больных людей. При этом следует подчеркнуть, что этот метод не нарушает сон, так как установлено, что нарушения сна могут изменить физиологическую секрецию МТ и, тем самым, отразиться на показателях его определения.

Поскольку синтез МТ зависит от освещенности, при назначении анализа на определение 6-СОМТ пациенты должны быть предупреждены о недопустимости включения источников света в течение ночи, предшествующей утреннему забору проб.

Запрещение использования определенных лекарственных препаратов в предшествующие 5–7 дней и в день забора образцов мочи для исследования имеет важное значение для достоверного определения МТ и его метаболитов. В первую очередь, это касается α - или β -блокаторов, так как секреция МТ пинеальной железой контролируется симпатической нервной системой через ряд внутриклеточных процессов, вовлекающих аденилатциклазу, цАМФ, протеинкиназы в активацию ключевого фермента синтеза МТ — N-ацетилтрансферазы. Применение успокоительных средств, так же как и инсулина, угнетает секрецию МТ. Повышение уровней МТ происходит под действием многих лекарственных препаратов, действующих на центральную нервную систему. Список лекарств, воздействующих на синтез МТ, постоянно расширяется, свидетельствуя о том, что секреция МТ может изменяться в связи с применением многих фармакологических препаратов. Это требует серьезного подхода к назначению

и ограничению лекарственной терапии в период изучения у больного динамики синтеза и секреции МТ.

Существенным моментом при клиническом определении экскреции 6-СОМТ является адекватное заполнение протокола. В протоколе учитывается, что не только секреция МТ изменяется под воздействием экзогенных факторов, таких как свет и лекарства, но и тот факт, что пинеальная железа, как интегральная часть нейроиммуноэндокринной системы, также находится под влиянием гормональных и иммунных эндогенных факторов. Поэтому в протокол включены вопросы о наличии эндокринных и иммунных заболеваний у обследуемого пациента.

При строгом унифицировании и соблюдении протокола определение экскреции 6-СОМТ дает четкую оценку изменений синтеза и секреции МТ у пациентов с различными заболеваниями. Это вносит весомый вклад в улучшение диагностики и лечения многих патологических состояний.

ПРОТОКОЛ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЭКСКРЕЦИИ 6-СУЛЬФАТОКСИМЕЛАТОНИНА (6-СОМТ) В МОЧЕ

Ф.И.О _____

Пол _____

Дата и время взятия проб _____

Нарушения сна (да/нет) _____

Дата рождения _____

Вес _____ Рост _____

Количество беременностей _____

Менструации, их описание _____

Менопауза (да/нет); продолжительность менопаузы _____

Клинический диагноз _____

Патогистологический диагноз и описание _____

Наличие сопутствующих заболеваний

- Эндокринная патология _____
- Заболевания почек _____
- Заболевания печени _____
- Церебральный склероз _____
- Психиатрические болезни _____

- Инфекции _____
- Другие заболевания _____

Лечение в течение сбора проб

- Операции _____
- Радиотерапия _____
- Химиотерапия _____
- Гормонотерапия _____
- Седативные препараты _____
- Гипотензивные средства _____
- Другие препараты _____

Описание проб мочи

Период, за который собрана моча: 23.00–08.00 Объем (мл) _____

ИНСТРУКЦИЯ

по сбору проб мочи для иммуноферментного определения мелатонина

Мелатонин — гормон, являющийся ключевым регулятором биологических ритмов в организме человека.

Мелатонин — гормон, координирующий основные физиологические процессы в организме человека, а именно: репродуктивную функцию, психофизиологические процессы, иммунологическую реактивность, рост и деление клеток, метаболизм свободных радикалов и др.

Концентрация мелатонина в организме человека снижается в процессе старения, что может приводить к развитию различных заболеваний, ассоциированных с возрастом. Возрастное снижение концентрации мелатонина вызывает нарушение сна, возрастные иммунодефициты, нейродегенеративные процессы, увеличение частоты злокачественных опухолей и др.

Поддержание баланса мелатонина в стареющем организме позволяет снизить риск развития возрастной патологии путем восстановления здорового сна, нормализации деятельности сердечно-сосудистой и пищеварительной систем, стимуляции иммунитета, стабилизации биоритмов, снижения повреждающего действия свободных радикалов.

Определение мелатонина иммуноферментным методом (6-сульфат-оксимелатонин Elisa) дает четкую оценку изменений синтеза и секреции данного гормона в организме человека.

Подготовка: собрать выделенную за ночь мочу (после отхода ко сну и до пробуждения, с 23-00 до 08-00 ч.) в отдельную емкость. Замерить общий объем мочи. Заполнить при помощи пипетки 3 пробирки Эппендорфа (строго по 1 мл в каждую) собранной за ночь мочой. Доставить пробы в лабораторию, поместив пробирки в темный пакет.

Метод: Иммуноферментный анализ (ИФА) — лабораторное исследование, основанное на высокой избирательности и специфичности иммунологических реакций «антиген–антитело».

Материал: моча.

Прибор: «BioTek Instruments, Inc.» (Модель: ELx808).

Показания к назначению: ускоренное старение; нарушение сна; депрессивное состояние; сезонное аффективное расстройство; рассеянный склероз; нарушение менструального цикла; ишемическая болезнь; опухолевый рост; нейродегенеративные заболевания.

Время проведения анализа: 5 дней.

Методика сбора проб для иммуноферментного определения 6-СОМТ в моче

Пробы мочи для определения уровня секреции МТ по экскреции его основного метаболита 6-СОМТ собираются в отдельную емкость в период с 23.00 часов вечера до 08.00 часов утра.

Пациенты должны быть проинформированы о недопустимости включения источников света в течение времени сбора проб.

Необходимо обратить внимание пациента на то, что, независимо от частоты ночных пробуждений, моча собирается в одну емкость на протяжении всего временного интервала, а именно: с момента отхода ко сну и до момента утреннего пробуждения.

Замеряется общий объем мочи, собранный за период с 23.00 часов вечера до 08.00 часов утра.

Моча взбалтывается и из середины емкости отбирается строго по 1 мл в 3 пробирки Эппендорфа, тщательно закрывается.

Пробы мочи замораживаются и хранятся при температуре -20°C до момента проведения анализа или до процесса лиофилизации, позволяющего хранить пробы неограниченное время.

При проведении определения уровня секреции МТ по экскреции его основного метаболита 6-СОМТ в моче необходимо учитывать, что каждая проба используется в рабочем процессе только один раз и повторному замораживанию не подлежит.

Данные о пациентах заносятся в протокол определения экскреции 6-СОМТ в моче, строгое соблюдение которого дает четкую оценку изменений синтеза и секреции МТ.

ПРИЖИЗНЕННАЯ ДИАГНОСТИКА БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Введение

Болезнь Альцгеймера (БА) является одним из наиболее тяжелых нейродегенеративных расстройств. Она характеризуется прогрессирующей потерей памяти, выраженной деменцией и может явиться одной из наиболее вероятных причин смерти в наступившем столетии. В настоящее время БА наблюдается более чем у 20 миллионов людей во всем мире, и их количество, как ожидается, удвоится за последующий 30-летний период.

Прижизненная диагностика БА достаточно сложна, так как различные формы деменции часто встречаются и при других нейродегенеративных заболеваниях, что затрудняет своевременное применение оптимального целенаправленного лечения. Диагностика определенной формы деменции как проявления БА окончательно подтверждается патологом только во время вскрытия, при использовании определенных гистохимических и иммуногистохимических методов. Эти обстоятельства диктуют необходимость разработки надежных маркеров для прижизненной дифференциальной диагностики БА и других нейродегенеративных заболеваний.

Изучение внетканевых тканей и клеток, которые являются доступными для биопсии, может явиться перспективным для решения этой задачи. Имеются сообщения об идентификации клеточных и молекулярных нейропатологических проявлений, характерных для БА, обнаруживаемых при аутопсии в печени, поджелудочной железе, яичниках, яичках, щитовидной железе, а также в различных клетках (фибробласты кожи, лимфоциты крови и тромбоциты). Изучение периферических клеток основано на гипотезе о том, что БА не является изолированным заболеванием головного мозга, а может рассматриваться как системная патология белкового метаболизма, охватывающая раз-

личные ткани организма. В ряде наблюдений основной продукт нарушенного метаболизма, характерный для БА, — белок β -APP (β -amyloid precursor protein) был обнаружен во многих внутренних органах и в фибробластах кожи, тромбоцитах и лимфоцитах, что еще более подтверждает правомочность гипотезы о БА как системном заболевании.

Большинство работ по использованию периферических клеток для диагностики БА посвящено изучению фибробластов кожи. Однако мы полагаем, что лимфоциты периферической крови (ЛПК) могут рассматриваться как наиболее подходящие объекты для разработки методов прижизненной диагностики БА по следующим причинам: доступность выделения различных фракций лимфоцитов из человеческой крови; известно, что лимфоциты продуцируют большое количество биологически активных веществ, включая цитокины, β -APP, биогенные амины и регуляторные пептиды, которые включены в патогенез БА и других нейродегенеративных заболеваний; иммуноцитохимические методы для идентификации этих веществ в лимфоцитах доступны и унифицированы.

В настоящее время две молекулы рассматриваются как ключевые в механизме БА: β -амилоид и тау-протеин. В настоящее время нет достоверных данных об идентификации β -амилоида в лимфоцитах пациентов БА и об отличии его содержания у больных и здоровых людей. Поэтому представляется актуальным изучить возможность обнаружения тау-протеина в лимфоцитах крови человека при БА.

Тау-протеин представляет собой стабилизированный фосфопротеин, функционально связанный с микротрубочками и обеспечивающий структурно-функциональную организацию цитоскелета. У пациентов с БА тау-протеин, в отличие от здоровых людей, фосфорилируется, теряет свою пространственную структуру, агрегируясь в спиральные филаменты, и не может поддерживать формирование цитоплазматических микроканальцев.

Наличие тау-протеина в культивируемых фибробластах кожи пациентов с БА было недавно показано в отдельных работах.

Кроме того, международный консорциум для изучения БА, созданный на базе Национального института старения и института Рейгана (США), в своих рекомендациях указывает, что патология тау-протеина является одним из основных компонентов патогенеза БА.

Методика определения тау-протеина в цитоплазме лимфоцитов крови у пациентов с болезнью Альцгеймера

Выделение ЛПК. Дефибринированная кровь (каждый образец) разбавляется сбалансированным солевым раствором Хенкса (1:1), а затем наслаивается на поверхность смеси Ficoll-Paque («Amersham»). Лимфоциты выделяются путем центрифугирования в градиенте Ficoll-Paque при комнатной температуре (81,077, 500 g, 40 мин). Фагоциты удаляются путем связывания карбонильным железом («Fluka») после градиентного центрифугирования. Осадок мононуклеарных клеток трижды промывается при комнатной температуре фосфатным буфером (ФБ, рН 7,2). При микроскопическом анализе мазков, приготовленных из осадка и окрашенных по Май-Грюнвальду, изучаемая фракция содержит приблизительно 97% лимфоцитов, 2% моноцитов и 1% базофилов.

Фиксация и пермеабиллизация ЛПК. Для фиксации ЛПК дважды ресуспензируются в 10 мл фиксирующего раствора (4% раствор формальдегида и 0,1% раствор глутаральдегида) в течение 10 мин. После фиксации клеточная суспензия немедленно разводится ФБ, центрифугируется, промывается дважды ФБ и в целях пермеабиллизации обрабатывается 0,03% раствором Тритона X-100 («Sigma») в течение 20 мин при 40°C с последующей двойной промывкой суспензированных клеток в ФБ. После этого на предметных стеклах, предварительно смазанных полилизин L («Sigma»), готовятся мазки из суспензии ЛПК для проведения иммуноцитохимической реакции.

Иммуноцитохимическое окрашивание. Мазки ЛПК инкубируются с моноклональными антителами к тау-протеину (клон TAU-2, разведение 1 : 500, «ICN») при комнатной температуре в течение 2 часов с последующим трехкратным отмыванием ФБ. Эти антитела реагируют в основном (87%) с фосфорилированным тау-протеином. Таблетки диаминобензида с никелевым ускорителем (DAB with Metal Enhancer Tablets, «Sigma») используются для приготовления раствора субстрата хромогена. Все последующие этапы проводятся с использованием универсального иммуноокрашивающего набора IMMU-MARK Universal Kit (ICN), согласно приложенному коммерческому протоколу. Согласно общепринятым правилам, срезы аутопсийного материала (кора мозга пациентов с БА с подтвержденным гистологическим диагнозом) используются как положительный контроль, а мазки клеток от обеих исследуемых групп (контроль и БА) без обработки первичными антителами к тау-протеину используются как отрицательный контроль.

Экспрессии тау-протеина в лимфоцитах крови пациентов с болезнью Альцгеймера

Применение иммуноцитохимического метода позволило впервые обнаружить тау-протеин в цитоплазме лимфоцитов крови у пациентов с болезнью Альцгеймера.

У абсолютного большинства пациентов с болезнью Альцгеймера в лимфоцитах крови содержится тау-протеин (выраженная положительная реакция с антителами к тау-протеину) (рис. 1).

В контроле у большинства добровольцев в лимфоцитах крови не обнаруживается иммунореактивности к тау-протеину (рис. 2).

Только в ряде случаев у здоровых людей единичные лимфоциты демонстрируют слабую положительную реакцию с антителами к тау-протеину (рис. 3).

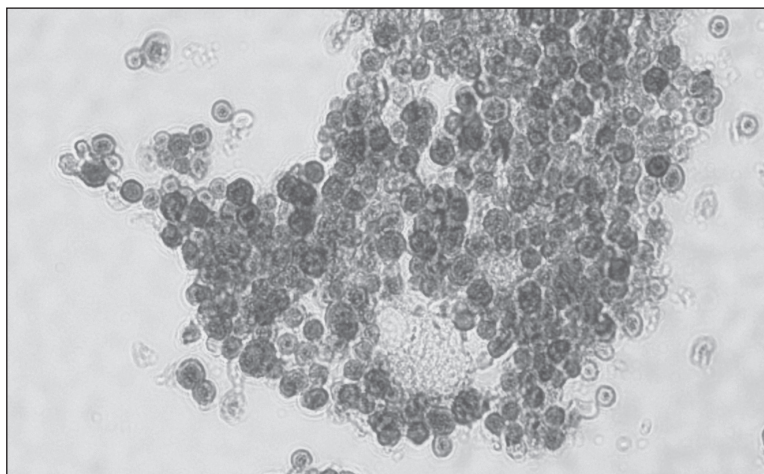


Рис. 1. Выраженная экспрессия тау-протеина в лимфоцитах крови при болезни Альцгеймера (*пациент М., 77 лет*). $\times 600$.

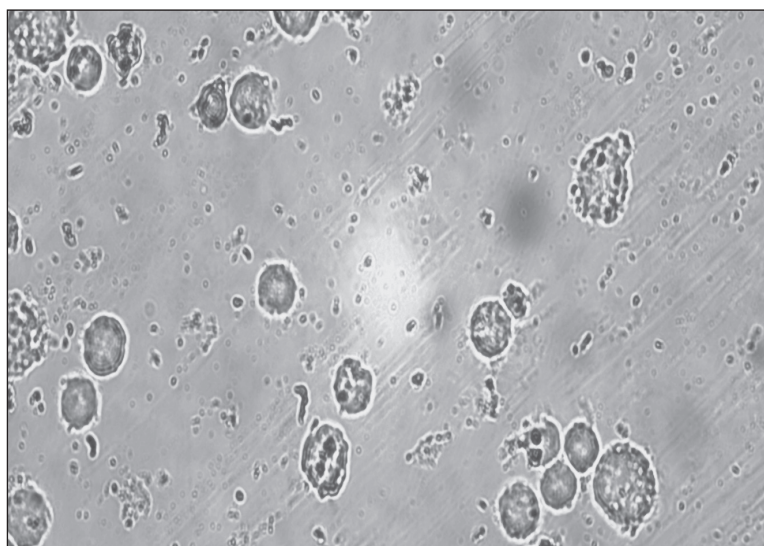


Рис. 2. Отсутствие экспрессии тау-протеина в лимфоцитах крови пациентов без психоневрологической симптоматики (*пациент П., 72 г.*). $\times 1000$.

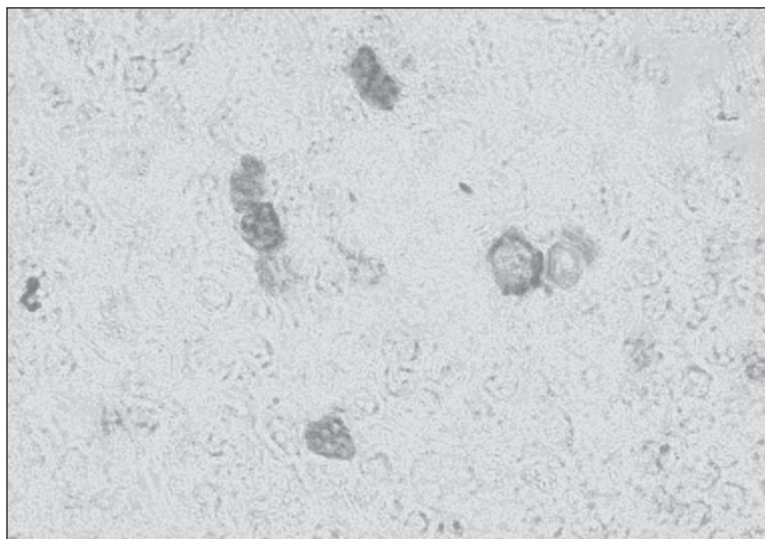


Рис. 3. Слабая положительная реакция с антителами к тау-протеину в лимфоцитах крови пациентов без психоневрологической симптоматики (пациент В., 71 г.). $\times 600$.

Обнаружение тау-протеина для прижизненной диагностики БА может оказаться гораздо более эффективным, чем выявляемость β -APP, так как β -APP был обнаружен в лимфоцитах в таких микроколичествах, которые не дают возможности идентифицировать его рутинными процедурами в повседневной диагностической практике. Кроме того, отсутствуют данные о существовании достоверного различия в содержании β -APP у здоровых и больных людей, что также не позволяет использовать этот маркер для прижизненной диагностики БА.

Необходимо рассматривать БА не только как проявление аномального синтеза и метаболизма β -амилоида, но и как патологическую дестабилизацию цитоскелета, в которой фосфорилированный тау-протеин играет ключевую роль. Обнаруженная цитоплазматическая локализация тау-протеина поддерживает эту точку зрения и позволяет предположить, что такая локали-

зация тау-протеина в ЛПК отражает его прямую связь с микротрубочками.

Таким образом, применение иммуноцитохимического метода позволило впервые обнаружить тау-протеин в цитоплазме лимфоцитов крови у пациентов с болезнью Альцгеймера. Явное различие в иммуноцитохимической локализации тау-протеина между здоровыми и больными людьми свидетельствует о том, что этот белок может рассматриваться в качестве перспективного маркера для прижизненной диагностики болезни Альцгеймера, а лимфоциты крови — как удобный объект для прижизненной диагностики этого заболевания.

Приложение 5

ПРОФИЛАКТИКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ

Пептидные биорегуляторы для профилактики преждевременного старения

№ пп	Наименование пептидного биорегулятора	Назначение пептидного биорегулятора	Свидетельство о государственной регистрации
1	Везуген®	Нормализация функций сосудов	№ RU.77.99.11.003.E.012701.05.11 от 04.05.2011 г.
2	Карталакс®	Нормализация функций суставов и позвоночника	№ RU.77.99.11.003.E.012695.05.11 от 04.05.2011 г.
3	Кристаген®	Нормализация функций иммунной системы	№ RU.77.99.11.003.E.012697.05.11 от 04.05.2011 г.
4	Оваген®	Нормализация функций печени и желудочно-кишечного тракта	№ RU.77.99.11.003.E.012694.05.11 от 04.05.2011 г.
5	Пинеалон®	Нормализация функций головного мозга	№ RU.77.99.11.003.E.012696.05.11 от 04.05.2011 г.

6	Хонлутен®	Нормализация функций дыхательной системы	№ RU.77.99.11.003.E.012698.05.11 от 04.05.2011 г.
7	Вентфорг®	Регуляция функций сосудистой системы	№ RU.77.99.11.003.E.012702.05.11 от 04.05.2011 г.
8	Сигумир®	Регуляция функций опорно-двигательного аппарата	№ RU.77.99.11.003.E.012703.05.11 от 04.05.2011 г.
9	Владоникс®	Регуляция функций иммунной системы	№ RU.77.99.11.003.E.012705.05.11 от 04.05.2011 г.
10	Церлутен®	Регуляция функций центральной нервной системы	№ RU.77.99.11.003.E.012704.05.11 от 04.05.2011 г.
11	Светинорм®	Регуляция функций пищеварительной системы	№ RU.77.99.11.003.E.012706.05.11 от 04.05.2011 г.
12	Супрефорг®	Регуляция углеводного обмена и функций поджелудочной железы	№ RU.77.99.11.003.E.012699.05.11 от 04.05.2011 г.
13	Тиреоген®	Регуляция функций щитовидной железы	№ RU.77.99.11.003.E.012700.05.11 от 04.05.2011 г.

Аннотации пептидных биорегуляторов

1. ВЕЗУГЕН®

(Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.11.003.E.012701.05.11 от 04.05.2011 г.)

Везуген® — пептидный комплекс, содержащий аминокислоты, способствующие нормализации функционального состояния сосудов.

При клиническом изучении установлена эффективность Везугена® в комплексном лечении пациентов, страдающих атеросклерозом сосудов сердца, головного мозга и нижних конечностей, нарушением микроциркуляции в различных органах и тканях, при психоэмоциональном стрессе, а также для профилактики заболеваний сосудов у людей пожилого и старческого возраста.

Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов.

Побочного действия при применении Везугена® не выявлено.

2. КАРТАЛАКС®

(Свидетельство о государственной регистрации №.RU.77.99.11.003.E.012695.05.11 от 04.05.2011 г.)

Карталакс® — пептидный комплекс, содержащий аминокислоты, способствующие нормализации функции хрящевой ткани и опорно-двигательного аппарата.

При клиническом изучении установлена эффективность Карталакса® в комплексном лечении пациентов, страдающих остеохондрозом позвоночника, остеоартрозом, остеопорозом, после травм и переломов, а также в профилактике склеротических и дегенеративных процессов в позвоночнике и суставах у людей пожилого и старческого возраста.

Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов.

Побочного действия при применении Карталакса® не выявлено.

3. КРИСТАГЕН®

(Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.11.003.E.012697.05.11 от 04.05.2011 г.)

Кристаген® — пептидный комплекс, содержащий аминокислоты, способствующие нормализации функции иммунной системы.

При клиническом изучении установлена эффективность Кристагена® в комплексном лечении пациентов с нарушением функции иммунной системы после перенесенных инфекционных заболеваний, лучевой и химиотерапии, психоэмоционального стресса и воздействия на организм различных неблагоприятных факторов (в том числе экологических, климатических, геопатогенных факторов и ионизирующего излучения), а также для поддержания функции иммунной системы у людей пожилого и старческого возраста.

Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов.

Побочного действия при применении Кристагена® не выявлено.

4. ОВАГЕН®

(Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.11.003.E.012694.05.11 от 04.05.2011 г.)

Оваген® — пептидный комплекс, содержащий аминокислоты, способствующие нормализации функции печени и желудочно-кишечного тракта.

При клиническом изучении Овагена® установлена его эффективность в комплексном лечении пациентов, страдающих гепатитом различной этиологии, в профилактике осложнений лучевой или химиотерапии и побочного действия при применении антибиотиков и других лекарственных препаратов, а также последствий воздействия на организм различных неблагоприятных факторов (в том числе экологических, токсических), при неполноценном питании, а также для поддержания функции

печени у людей пожилого и старческого возраста.

Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов.

Побочного действия при применении Овагена® не выявлено.

5. ПИНЕАЛОН®

(Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.11.003.E.012696.05.11 от 04.05.2011 г.)

Пинеалон® — пептидный комплекс, содержащий аминокислоты, способствующие нормализации функциональной активности клеток головного мозга.

При клиническом изучении установлена эффективность Пинеалона® в комплексном лечении пациентов с нарушением функции головного мозга, в том числе после черепно-мозговой травмы, инсульта, оперативных вмешательств на головном мозге, воздействия на организм экстремальных психоэмоциональных факторов, а также для поддержания умственной работоспособности лиц пожилого и старческого возраста. Пинеалон способствует улучшению интеллектуальных функций головного мозга (памяти, внимания и т.д.) у лиц, чья профессиональная деятельность требует повышенной концентрации внимания.

Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов.

Побочного действия при применении Пинеалона® не выявлено.

6. ХОНЛУТЕН®

(Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.11.003.E.012698.05.11 от 04.05.2011 г.)

Хонлутен® — пептидный комплекс, содержащий аминокислоты, способствующие нормализации функции дыхательной системы.

При клиническом изучении установлена эффективность Хонлутена® в комплексном лечении пациентов с нарушением функций легких и бронхов при острых и хронических

заболеваниях органов дыхания инфекционного и неинфекционного происхождения, а также для поддержания функции органов дыхания у лиц пожилого и старческого возраста.

Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов.

Побочного действия при применении Хонлутена® не выявлено.

7. ВЕНТФОРТ®

(Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.11.003.E.012702.05.11 от 04.05.2011 г.)

Вентфорт® представляет собой комплекс пептидов, полученных из сосудов молодых животных. Выделенные пептиды обладают избирательным действием на различные клетки сосудистой стенки, нормализуют метаболизм в клетках и регулируют функции сосудистой системы.

При клиническом изучении установлена эффективность Вентфорта® для комплексного восстановления функций сосудистой системы после перенесенных заболеваний различного генеза, при патологических состояниях, приводящих к нарушению функций сосудов, воздействию экстремальных факторов внешней среды, неполноценном питании, нарушении липидного обмена, а также при старении.

Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов.

Побочного действия при применении Вентфорта® не выявлено.

8. СИГУМИР®

(Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.11.003.E.012703.05.11 от 04.05.2011 г.)

Сигумир® представляет собой комплекс пептидов, полученных из хрящевой и костной тканей молодых животных. Выделенные пептиды обладают избирательным действием на различные клетки хрящевой и костной тканей, нормализуют метаболизм в клетках и регулируют функции суставов и позвоночника.

При клиническом изучении установлена эффективность Сигумира® для комплексного восстановления функций опорно-двигательного аппарата после перенесенных заболеваний различного генеза, при патологических состояниях, приводящих к нарушению функций хрящевой и костной тканей, воздействию экстремальных факторов внешней среды, неполноценном питании, а также при старении.

Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов.

Побочного действия при применении Сигумира® не выявлено.

9. ВЛАДОНИКС®

(Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.11.003.E.012705.05.11 от 04.05.2011 г.)

Владоникс® представляет собой комплекс пептидов, полученных из тимуса молодых животных. Выделенные пептиды обладают избирательным действием на различные клетки иммунной системы, нормализуют метаболизм в клетках и регулируют функции иммунной системы.

При клиническом изучении установлена эффективность Владоникса® для комплексного восстановления иммунитета после перенесенных заболеваний различного генеза, при патологических состояниях, приводящих к нарушению функций иммунной системы, воздействию экстремальных факторов внешней среды, неполноценном питании, а также при старении.

Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов.

Побочного действия при применении Владоникса® не выявлено.

10. ЦЕРЛУТЕН®

(Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.11.003.E.012704.05.11 от 04.05.2011 г.)

Церлутен® представляет собой комплекс пептидов, полученных

из головного мозга молодых животных. Выделенные пептиды обладают избирательным действием на различные клетки нервной ткани и головного мозга, нормализуют метаболизм в клетках и регулируют их функции.

При клиническом изучении установлена эффективность Церлутена® для комплексного восстановления функций центральной нервной системы после перенесенных заболеваний различного генеза, при патологических состояниях, приводящих к нарушению функций головного мозга, воздействию экстремальных факторов внешней среды, неполноценном питании, а также при старении.

Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов.

Побочного действия при применении Церлутена® не выявлено.

11. СВЕТИНОРМ®

(Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.11.003.E.012706.05.11 от 04.05.2011 г.)

Светинорм® представляет собой комплекс пептидов, полученных из печени молодых животных. Выделенные пептиды обладают избирательным действием на различные клетки печени, нормализуют метаболизм в клетках и регулируют функции печени.

При клиническом изучении установлена эффективность Светинорма® для комплексного восстановления функций пищеварительной системы после перенесенных заболеваний различного генеза, при патологических состояниях, приводящих к нарушению функции желудочно-кишечного тракта, воздействию экстремальных факторов внешней среды, неполноценном питании, нарушении липидного обмена, а также при старении.

Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов.

Побочного действия при применении Светинорма® не выявлено.

12. СУПРЕФОРТ®

(Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.11.003.E.012699.05.11 от 04.05.2011 г.)

Супрефорт® представляет собой комплекс пептидов, выделенных из поджелудочной железы молодых животных. Выделенные пептиды обладают избирательным действием на различные клетки поджелудочной железы, нормализуют метаболизм в клетках и регулируют функции поджелудочной железы.

При клиническом изучении установлена эффективность Супрефорта® для комплексного восстановления функций поджелудочной железы после перенесенных заболеваний поджелудочной железы различного генеза, при патологических состояниях, приводящих к нарушению функции поджелудочной железы, воздействию экстремальных факторов внешней среды, нарушении углеводного обмена, неполноценном питании, а также при старении.

Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов.

Побочного действия при применении Супрефорта® не выявлено.

13. ТИРЕОГЕН®

(Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.11.003.E.012700.05.11 от 04.05.2011 г.)

Тиреоген® представляет собой комплекс пептидов, полученных из щитовидной железы молодых животных. Выделенные пептиды обладают избирательным действием на различные клетки щитовидной железы, нормализуют метаболизм в клетках и регулируют функции щитовидной железы.

При клиническом изучении установлена эффективность Тиреогена® для комплексного восстановления функций щитовидной железы после перенесенных заболеваний различного генеза, при патологических состояниях, приводящих к нарушению функции щитовидной железы, воздействию экстремальных факторов внешней среды, неполноценном питании, при проживании на территории, эндемичной по заболеваниям щитовидной железы, а также при старении.

Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов.

Побочного действия при применении Тиреогена® не выявлено.

Метод профилактики преждевременного старения

Профилактика преждевременного старения состоит из приема 2 курсов пептидных биорегуляторов в год с интервалом 4–6 месяцев, предусматривающих поддержание функций основных систем организма (иммунной, дыхательной, эндокринной, пищеварительной, нервной, сердечно-сосудистой, костно-суставной).

Пептидные биорегуляторы рекомендуется принимать по 1 капсуле 2 раза в день во время еды в течение 10 дней каждый. Препараты следует принимать последовательно один за другим в указанной последовательности — таким образом, каждый курс рассчитан на 70 дней.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Ангиография и стентирование коронарных артерий (КА)

Целью коронарографии является точное определение анатомии артерий сердца, выявление морфологических особенностей и патологических изменений. Информация, получаемая в ходе таких исследований, включает определение анатомического типа кровоснабжения, протяженность и диаметр коронарных сосудов, оценку степени сужения КА, позволяет выявить рентгеноморфологические особенности их сужения (тип атеросклеротической бляшки, наличие пристеночного тромбоза или разрыва бляшки, отложений кальция, спазма артерии в пораженных сегментах), оценить коронарный кровоток, что особенно важно при обследовании пациентов пожилого и старческого возраста.

Стеноз, уменьшающий диаметр просвета КА на 50% и площадь сечения на 75%, является «гемодинамически значимым». Это значит, что стеноз снижает коронарный кровоток в 3–4 раза. После анализа результатов коронарографии принимается заключение о дальнейшей тактике лечения пациента и решение о возможности и объеме хирургической или эндоваскулярной реваскуляризации миокарда.

Симптоматическая группа пациентов

- Пациенты с острой коронарной недостаточностью, нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда.
- Пациенты со стенокардией напряжения различных функциональных классов.
- Пациенты с болями в грудной клетке неясной этиологии.

Бессимптомная группа пациентов

- Пациенты с положительным результатом стресс-теста с дозированной физической нагрузкой (на велоэргометре или тредмиле) или стресс-ЭХО.

- Пациенты, которым показана ангиография коронарных артерий перед проведением кардиохирургических операций на клапанах сердца.
- Пациенты в послеоперационном периоде для оценки результатов хирургической реваскуляризации миокарда.
- Пациенты для подтверждения диагноза кардиомиопатии.
- Пациенты с желудочковыми нарушениями ритма для исключения ишемической болезни сердца.

Другие показания к проведению ангиографии коронарных артерий:

- Определение сосудистых аномалий (фистулы, аневризмы, травматические повреждения).
- Перед имплантацией кардиостимулятора и абляцией проводящих путей сердца.
- Перед длительными плановыми хирургическими вмешательствами.

Пациенты с симптоматическими формами ишемической болезни сердца, у которых диагноз атеросклероза коронарных артерий установлен клинически, нуждаются в дальнейшем обследовании перед проведением хирургической или рентгенэндоваскулярной реваскуляризации миокарда. Своевременно выполненное стентирование коронарных артерий или операция аортокоронарного шунтирования способны не только защитить гериатрических пациентов от возможного острого инфаркта миокарда (ОИМ), внезапной и преждевременной смерти, но и существенно повысить качество жизни. Пациенты, страдающие стенокардией напряжения, пациенты с нестабильной стенокардией и те, кто перенес инфаркт миокарда, в первую очередь нуждаются в скорейшем проведении ангиографии коронарных артерий.

К нестабильной стенокардии относятся: впервые возникшая стенокардия, прогрессирующая стенокардия, стенокардия покоя, ранняя постинфарктная стенокардия и вариантная стенокардия

Принцметала. Последняя форма стенокардии характеризуется отсутствием обструктивного атеросклеротического поражения венечных артерий сердца. Клиническая симптоматика вызывается спазмом коронарных артерий, который может привести даже к развитию острого инфаркта миокарда. На ЭКГ, зарегистрированной во время такого эпизода спонтанных болей, как правило, отмечается элевация сегмента ST. При этом в период между приступами больные могут выполнять обычную физическую нагрузку. Коронарная ангиография показана таким пациентам для подтверждения атеросклеротического поражения. Пациентам с острым инфарктом миокарда показано выполнение экстренной диагностической ангиографии коронарных артерий уже в первые часы инфаркта, что дает возможность проведения коронарной ангиопластики в острейшем периоде ОИМ, то есть в первые 6 часов от момента возникновения болевого синдрома. Данное оперативное вмешательство предотвращает целый ряд серьезных осложнений. Это прежде всего снижение смертности от ОИМ, борьба с развитием кардиогенного шока. Благодаря своевременному восстановлению кровотока по инфаркт-зависимой артерии не происходит формирование аневризмы сердца и прогрессирование сердечной недостаточности. Выполнить коронарную ангиографию также можно и в более позднем периоде, так как на любых сроках инфаркта крайне важно знать состояние коронарных артерий пациента и, следовательно, прогноз для больного и тактику дальнейшего лечения.

Проведение ангиографии коронарных артерий для дифференциальной диагностики ишемической болезни сердца показано пациентам с болями в грудной клетке неясной этиологии. Существует большая группа пациентов с нетипичной клинической картиной проявления стенокардии. С учетом высокой безопасности проведения процедуры, коронарография показана пациентам с атипичным болевым синдромом в грудной клетке.

К другой группе показаний для проведения ангиографии коронарных артерий относятся пациенты с ишемической бо-

лезню сердца без клинической симптоматики. В эту группу входят пожилые больные, которым предстоит хирургическая коррекция клапанного аппарата сердца. Гериатрические пациенты с клапанной патологией часто страдают ИБС без клинической симптоматики. Для достижения наилучших результатов таким пациентам показана комбинированная операция по протезированию клапанов сердца одновременно с аортокоронарным шунтированием. Пожилым пациентам с положительным результатом теста с дозированной физической нагрузкой показано проведение коронарографии для подтверждения диагноза ИБС, так как данное исследование может давать ложноположительные результаты. Помимо стресс-теста на велоэргометре или тредмиле, выполняют стресс-ЭХО, а в некоторых медицинских учреждениях возможно выполнение радиоизотопных исследований миокардиального кровотока. Стресс-ЭХО и радиоизотопные методы исследования позволяют достаточно четко определять зоны ишемизированного и гибернированного миокарда, что невозможно при оценке ЭКГ с дозированной физической нагрузкой.

Пациентам с кардиомиопатией или желудочковыми нарушениями ритма неясной этиологии также показано проведение ангиографии коронарных артерий для исключения ишемической природы указанных нарушений. Диффузный атеросклероз коронарных артерий при многососудистом поражении способен вызывать ишемическую кардиомиопатию, которая сопровождается дилатацией камер сердца, снижением фракции выброса, нарушениями ритма и проводимости и образованием тромбов в полостях сердца.

Выполнение ангиографии коронарных артерий возможно у гериатрических пациентов после коронарной ангиопластики или аортокоронарного шунтирования для выявления раннего рестеноза внутри стентов, контроля состоятельности аутовенозных и аутоартериальных шунтов и оценки коронарного русла после реваскуляризации. Контрольная ангиография коронарных артерий, проведенная через шесть месяцев после реваскуляризации,

способна выявить и, при помощи повторной коронарной ангиопластики или аортокоронарного шунтирования, предотвратить возникновение острых ишемических осложнений при неоптимальном результате проведенной операции.

Абсолютных противопоказаний для выполнения диагностического исследования — ангиографии коронарных артерий — не существует. Однако существует ряд состояний больного, требующих специальной подготовки или изменения сроков выполнения запланированной процедуры.

К ним относятся следующие особые состояния пациентов:

- Аллергия на контрастное вещество.
- Нарушения ритма сердца (тахисистолическая форма мерцательной аритмии, гемодинамически значимая синусовая тахикардия неясного генеза, гемодинамически значимая желудочковая тахикардия, синусовая брадикардия, AV-блокада высокой степени без кардиостимулятора).
- Декомпенсация хронической обструктивной болезни легких.
- Декомпенсация сахарного диабета.
- Прогрессирующая почечная недостаточность.
- Острый гепатит, острое желудочно-кишечное кровотечение.
- Тромбоцитопения, лейкоцитоз неясного генеза, гемоглобин < 100 г/л, протромбиновый индекс < 70%.
- Острое нарушение мозгового кровообращения, церебральное кровотечение в последние два месяца.
- Острая бактериальная инфекция, лихорадка неясного генеза.

Таким образом, гериатрические пациенты с атеросклерозом венечных артерий сердца нуждаются в своевременном проведении важнейшей диагностической процедуры — ангиографии коронарных артерий, которая является «золотым стандартом» диагностики и лечения различных форм ИБС.

Коронарная ангиопластика (КАП) показана пациентам:

- При значительном поражении одной или нескольких эпикардиальных артерий, кровоснабжающих жизнеспособную зону миокарда.

- При рецидиве стенокардии после ОИМ.
- С признаками ишемии миокарда при медикаментозной терапии во время нагрузочных тестов (включая мониторинг ЭКГ в покое в случае нестабильной стенокардии).
- Со стенокардией, которая адекватно не купируется с помощью медикаментозной терапии.
- После остановки сердца или желудочковой тахикардии и при отсутствии данных об ОИМ.
- При плановой внесердечной операции, при наличии у пациента стенокардии либо объективных данных, свидетельствующих об ишемии миокарда.

Коронарная ангиопластика является инвазивной процедурой, так как при ее выполнении возможно развитие ряда осложнений, таких как острая окклюзия, тромбоз коронарной артерии и ОИМ, диссекция или перфорация сосуда с развитием гемоперикарда и тампонады сердца, фибрилляция желудочков и другие нарушения ритма, тромбоэмболия сосудов головного мозга. Поэтому риск процедуры должен быть соотнесен с ожидаемым клиническим результатом.

К *относительным противопоказаниям* для выполнения КАП относятся:

- Гемодинамически значимое (>50%) поражение главного ствола левой коронарной артерии и механические осложнения ОИМ.
- Трехсосудистый характер поражения и его морфологические варианты, затрудняющие полную реваскуляризацию. В таких случаях тактика лечения больного должна быть избрана индивидуально.
- Эквивалент стеноза главного ствола левой коронарной артерии (стеноз передней нисходящей артерии проксимально к первому септальному перфоратору и проксимальный стеноз огибающей артерии).
- Стенозы двух и более главных артерий сердца, когда один из стенозов имеет изъязвления, тромбоз, большое протяжение

или диффузный характер, кальциноз, изгиб артерии в месте стеноза и/или сочетание этих морфологических признаков.

- Стеноз сосуда, снабжающего весь оставшийся жизнеспособный миокард.
- Трехсосудистое поражение при фракции выброса левого желудочка <30%.

При наличии противопоказаний для выполнения КАП у пациентов пожилого и старческого возраста с ИБС рассматривается вопрос о выполнении им реваскуляризации миокарда методом аортокоронарного шунтирования. Существует также дополнительный ряд состояний больного, требующих отсрочить выполнение плановой коронарной ангиопластики. Эти состояния не являются противопоказаниями к выполнению КАП, однако требуют особого подхода к пациенту.

Таким образом, необходима комплексная оценка состояния пациента с учетом показаний, противопоказаний, клинической картины, лабораторных данных, данных нагрузочных тестов и результатов ангиографии венечных артерий сердца для решения вопроса о выборе метода реваскуляризации миокарда.

В последнее время наряду с традиционной консервативной терапией и аортокоронарным шунтированием все чаще стали применять интервенционные технологии, к которым относится коронарная ангиопластика (КА) со стентированием. Эти современные технологии являются менее травматичными для пациента и не требуют применения искусственного кровообращения, что значительно сокращает пребывание пациентов в отделении кардиореанимации и в стационаре в целом.

В случае наличия многососудистого поражения пациентам, как правило, рекомендуют проведение аортокоронарного шунтирования. Однако у лиц пожилого и старческого возраста выполнение аортокоронарного шунтирования связано с большим риском для жизни из-за наличия у них сопутствующей тяжелой патологии. В связи с этим операцией выбора для пациентов данной группы является частичная реваскуляризация миокарда.

Проведение коронарной ангиопластики имеет минимальный оперативный риск у этой категории пациентов, а также снижает риск развития острого инфаркта миокарда в отдаленном послеоперационном периоде.

Под понятием «реваскуляризация миокарда методом частичной коронарной ангиопластики» понимают реваскуляризацию «симптом-зависимой» артерии при многососудистом поражении коронарного русла с использованием коронарной баллонной ангиопластики и коронарного стентирования при высокой степени выраженности коллатерального кровообращения.

Коронарная ангиопластика только «симптом-зависимой» артерии позволяет значительно увеличить резервы коронарного кровотока, что при высокой степени выраженности коллатерального кровообращения приводит к уменьшению или полному исчезновению клинических симптомов ишемической болезни сердца, стабилизации состояния пациента, уменьшению проявлений сердечной недостаточности и повышению уровня качества жизни. При этом в значительной мере снижается продолжительность и риск проведения оперативного вмешательства, уменьшается операционная травма, объем медикаментозной терапии и общая стоимость хирургического лечения, что особенно важно для пациентов пожилого и старческого возраста. Частичная реваскуляризация миокарда с помощью коронарной ангиопластики является методом выбора в лечении различных форм ишемической болезни сердца и коррекции сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста при отказе пациента от аортокоронарного шунтирования или при наличии противопоказаний для его выполнения (анатомические особенности, тяжелая сопутствующая патология).

Стентирование сонных артерий

В настоящее время проблема нарушений мозгового кровообращения становится все более актуальной. Это обусловлено тем, что во всем мире цереброваскулярные заболевания являются второй по частоте причиной смертности и самой частой причи-

ной инвалидности населения. В зависимости от возраста частота инсультов в Европе колеблется от 100 до 136 случаев на 100 000 жителей. В нашей стране этот показатель в два раза выше — 300 случаев на 100 000 человек. В России ежегодно регистрируется не менее 450 000 мозговых инсультов, из которых 35–38% заканчивается летальным исходом.

Инсульт занимает ведущее место как причина инвалидизации и проведения длительных реабилитационных мероприятий. Так, после ишемического инсульта 40–60% пациентов становятся инвалидами, при этом стойкие резидуальные изменения наблюдаются у 30% пациентов, а трудоспособность восстанавливается только у 10%.

В 1953 году De Bakey провел первую каротидную эндартерэктомию (КЭ) с целью предотвращения инсульта. Позднее этот хирургический метод был проанализирован в больших многоцентровых контролируемых исследованиях и оказался самым эффективным для снижения частоты инсультов как у «симптомных», так и у «асимптомных» пациентов со стенозами более 80%. На сегодняшний день КЭ признана «золотым стандартом» для лечения стенотического поражения сонных артерий.

С развитием эндоваскулярных методов лечения появилась возможность коррекции стенотических поражений экстракраниального сегмента сонных артерий методом ангиопластики и стентирования. В настоящее время эндоваскулярные методы лечения стенотических поражений сонных артерий заслужили популярность как альтернатива хирургическому лечению. В отличие от хирургических методов, эндоваскулярное лечение сонных артерий менее травматично, не требует наркоза, занимает меньшее количество времени как самого вмешательства, так и времени нахождения в стационаре, психологически более комфортно — «операция без разреза» — и экономически менее затратно. У гериатрических пациентов, как правило, имеются сопутствующие сердечно-сосудистые и легочные заболевания, которые ухудшают течение послеоперационного периода. С учетом этих преимуществ эндоваскулярное лечение стенозов

сонных артерий в настоящее время начинает завоевывать лидирующую позицию во всем мире, особенно у пациентов старших возрастных групп.

При определении показаний к реваскуляризации сонных артерий важно определить наличие симптомов, связанных со степенью стеноза у данного пациента. Под «симптомностью» стеноза понимают наличие у пациента инсульта, транзиторной ишемической атаки или преходящих нарушений зрения на стороне поражения в течение 6 месяцев, предшествующих эндоваскулярному лечению.

Следующим этапом является диагностика поражений брахиоцефальных артерий. Самыми доступными методами являются ультразвуковое дуплексное сканирование сонных артерий и доплерография, с помощью которых можно определить степень стеноза и оценить морфологию атеросклеротической бляшки. Такие современные методы диагностики, как компьютерная томография и магнитно-резонансная томография, позволяют диагностировать ишемические изменения ткани головного мозга различной давности. Выявление очагов микроэмболии головного мозга по данным компьютерной или магнитно-резонансной томографии должно служить дополнительным фактором в пользу проведения реваскуляризации каротидного бассейна.

В настоящее время стандартная рентгеноконтрастная ангиография остается эталонным методом визуализации сонных артерий, ветвей дуги аорты и интракраниального русла и обладает наибольшей точностью в установлении степени стенозов, что дает возможность выбрать оптимальную тактику в лечении больших гериатрической группы.

Показанием для стентирования сонных артерий в первую очередь является высокий риск каротидной эндартерэктомии у пациентов. Это пациенты: с рестенозом после каротидной эндартерэктомии; окклюзией контралатеральной сонной артерии; парезом контралатерального n. Laryngeus; перенесшие облучение или хирургическое вмешательство на шейной области; с тяжелыми тандемными стенозами; высоко расположенными поражениями внутренней сонной артерии; поражениями подключичного

сегмента ОСА; сердечной недостаточностью III/IV функционального класса; со сниженной сократительной функцией левого желудочка (фракция выброса — <30 %); с потребностью в открытой операции на сердце в течение 6 недель; перенесенным ОИМ (>24 часов, <4 недель); стабильной стенокардией напряжения III/IV функционального класса; нестабильной стенокардией; тяжелыми заболеваниями легких.

Таким образом, в настоящее время стентирование сонных артерий рекомендуется пациентам, имеющим высокий риск КЭ, а это в первую очередь пациенты пожилого и старческого возраста.

Относительными противопоказаниями к стентированию сонных артерий являются: тяжелая почечная недостаточность, анатомические трудности доступа (выраженная извитость сосудов), аллергические реакции на рентгеноконтрастные йодсодержащие препараты.

Следует указать на возможные осложнения эндоваскулярного лечения стенотического поражения сонных артерий:

- Осложнения, связанные с местом пункции: незначительная гематома, встречающаяся в 10–15% случаев, и более редкие осложнения (менее 1%) — ложная аневризма, артериовенозная фистула, тромбоз бедренной артерии.
- Аллергия на контрастное вещество.
- Нефротоксичность, индуцированная рентгеноконтрастными средствами, — повышение креатинина сыворотки крови более чем на 25%, или более 44 ммоль/л на третий день после вмешательства. Применение неионных изоосмолярных рентгеноконтрастных препаратов (Визипак) и достаточная гидратация у пациентов гериатрической группы позволяют практически исключить возможность нефротоксического действия.
- Неврологические осложнения, связанные с возможной эмболией частями атеросклеротической бляшки интрацеребральных артерий. Чаще неврологический дефицит проявляется временно, в виде транзиторной ишемической атаки, реже сохраняется на протяжении до 30 дней (малый инсульт) или же стойко дольше 30 дней (большой инсульт).

**СПИСОК
ОСНОВНЫХ НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ И ДОКУМЕНТОВ,
НА ОСНОВЕ КОТОРЫХ РАЗРАБОТАНА ПРОГРАММА**

Монографии:

1. *Акулин И.М.* Демографическое чудо // В кн.: Медицина Санкт-Петербурга. — 1996.
2. *Анисимов В.Н.* Молекулярные и физиологические механизмы старения. — СПб.: Наука, 2003. — 468 с.
3. *Башкирева А.С., Коновалов С.С.* Профилактика ускоренного старения работающих во вредных производственных условиях. — СПб.: Изд-во «Прайм-ЕВРОЗНАК», 2004. — 224 с.
4. *Венедиктов Д.Д.* Очерки системной теории и стратегии здравоохранения. — М., 2007. — 309 с.
5. *Карпов Р.С., Слепушкин В.Д., Мордовин В.Ф. и др.* Использование препаратов эпифиза в клинической практике. — Томск: Изд-во Том. ун-та. — 1985. — 152 с.
6. *Кветная Т.В., Князькин И.В.* Мелатонин: роль и значение в возрастной патологии. — Изд. 2-е. СПб.: ВМедА, 2004. — 111 с.
7. *Кветная Т.В., Князькин И.В., Кветной И.М.* Мелатонин — нейроиммуноэндокринный маркер возрастной патологии. — СПб.: Изд-во ДЕАН, 2005. — 144 с.
8. Клинические рекомендации. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение/Под ред. Л.И. Беневоленской, О.М. Лесняк. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 176 с.
9. *Козлов К.Л.* Ангиография и интервенционная пластика венечных артерий у больных пожилого и старческого возраста. — СПб.: ИКФ «Фолиант», 2000. — 40 с.
10. *Козлов К.Л., Хубулава Г.Г., Белевитин А.Б., Лукьянов Н.Г.* Хирургическое лечение ишемической болезни сердца

- у пациентов пожилого и старческого возраста. — М.: Изд-во РАМН, 2007. — 354 с.
11. *Коркушко О.В., Хавинсон В.Х., Бутенко Г.М., Шатило В.Б.* Пептидные препараты тимуса и эпифиза в профилактике ускоренного старения. — СПб.: Наука, 2002. — 202 с.
 12. *Коркушко О.В., Хавинсон В.Х., Шатило В.Б.* Пинеальная железа: пути коррекции при старении. — СПб.: Наука, 2006. — 204 с.
 13. *Кузник Б.И., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х.* Цитомедины: 25-летний опыт экспериментальных и клинических исследований. — СПб.: Наука, 1998. — 310 с.
 14. *Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Морозов В.Г и др.* Пептидные биорегуляторы: Применение в травматологии, хирургии, стоматологии и онкологии // М.: Вузовская книга, 2004. — 400 с.
 15. Мелатонин в норме и патологии (под ред. Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта, Н.К. Малиновской, В.Н. Анисимова). — М.: ИД Медпрактика-М, 2004. — 308 с.
 16. *Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И. и др.* Эпидемиология остеопороза и переломов// Руководство по остеопорозу (под ред. проф. Беневоленской Л.И.). — М.: БИНОМ, 2003. — С. 10–53.
 17. *Михайлова О.Н., Анисимов В.Н., Сидоренко А.В.* Развитие геронтологии в России: роль международного сотрудничества. — СПб.: ООО «Фирма КОСТА», 2005. — 240 с.
 18. *Рыжак Г.А., Коновалов С.С.* Геропротекторы в профилактике возрастной патологии. — СПб.: Изд-во «Прайм-ЕВРОЗНАК», 2004. — 160 с.
 19. *Хавинсон В.Х.* Пептидные биорегуляторы: профилактика возрастной патологии и преждевременного старения // В кн.: Руководство по геронтологии и гериатрии / Под ред. акад. РАМН В.Н. Ярыгина, проф. А.С. Мелентьева. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — Т. III. — С. 171–185.
 20. *Хавинсон В.Х., Анисимов В.Н.* Пептидные биорегуляторы и старение. — СПб.: Наука, 2003. — 223 с.

21. *Хавинсон В.Х., Анисимов С.В., Малинин В.В., Анисимов В.Н.* Пептидная регуляция генома и старение. — М.: Изд-во РАМН, 2005. — 208 с.
22. *Хавинсон В.Х., Баринов В.А., Арутюнян А.В., Малинин В.В.* Свободнорадикальное окисление и старение. — СПб.: Наука, 2003. — 327 с.
23. *Хавинсон В.Х., Морозов В.Г.* Пептиды эпифиза и тимуса в регуляции старения. — СПб.: Фолиант, 2001. — 159 с.
24. *Яковлев Г.М., Новиков В.С., Хавинсон В.Х.* Резистентность, стресс, регуляция. — Л.: Наука, 1990. — 238 с.
25. *Khavinson V.Kh., Malinin V.V.* Gerontological aspects of genome peptide regulation // Basel (Switzerland): Karger AG, 2005. — 104 p.
26. *Khavinson V.Kh., Mikhailova O.N.* Health and aging in Russia // Global health and global aging / (ed. by Mary Robinson et al.); foreword by Robert Butler. — 2007. — P. 226–237.

Публикации в научных изданиях:

27. *Анисимов С.В., Бохелер К.Р., Хавинсон В.Х., Анисимов В.Н.* Изучение действия пептидов вилона и эпیتالона на экспрессию генов в сердце мышцы с помощью технологии на основе микрочипов// Бюл. эксперим. биол. и медицины. — 2002. — Т. 133, № 3. — С. 340–347.
28. *Анисимов В.Н., Хавинсон В.Х., Алимова И.Н. и др.* Эпиталон угнетает развитие опухолей и экспрессию онкогена HER-2/неу в опухолях молочной железы у трансгенных мышей с ускоренным старением// Бюл. эксперим. биол. и медицины. — 2002. — Т. 133, № 2. — С. 199–203.
29. *Баранов В.С., Баранова Е.В.* Генетические аспекты старения // Успехи геронтологии. — 2007. — Вып. 20. — № 2. — С. 26–34.
30. *Бокерия Л.А.* Краткий отчет расширенного заседания Комиссии Общественной Палаты РФ по формированию здорового образа жизни с участием членов экспертного совета 7 июля 2006 г. Второй Всероссийский Форум

- «Здоровье нации — основа процветания России». Москва, [www/znopr.ru](http://www.znopr.ru) — 22 с.
31. *Готов О.С., Баранов В.С.* Генетический полиморфизм и старение // Успехи геронтологии. — 2007. — Вып. 20. — № 2. — С. 35–55.
 32. *Горбачев А.Л., Луговая Е.А., Рыжак Г.А., Хавинсон В.Х.* Эффективность пептидного биорегулятора при коррекции пониженной функции щитовидной железы у жителей Магаданского региона // Успехи геронтологии. — 2005. — Вып. 16. — С. 80–87.
 33. *Давыдов М.И., Заридзе Д.Г., Лазарев А.Ф. и др.* Анализ причин смертности населения России // Вестник РАМН. — 2007, № 7. — С. 17–27.
 34. *Козлов Л.В.* Вопросы финансирования целевой геронтологической программы // Материалы Международного симпозиума «Геронтологические аспекты пептидной регуляции функций организма». — СПб. — 1996. — С. 47.
 35. *Коркушко О.В., Хавинсон В.Х., Шатило В.Б., Антонюк-Щеглова И.А.* Геропротекторный эффект пептидного препарата эпифиза эпителиамина у пожилых людей с ускоренным старением // Бюл. эксперим. биол. и медицины. — 2006. — Т. 142, № 9. — С. 328–332.
 36. *Косткина Л.А.* Демографическая ситуация в Санкт-Петербурге как крупном мегаполисе // В кн.: Демографическая политика Российской Федерации. Содействие занятости женщин в Санкт-Петербурге. Анализ проблемы / Под ред. Панкратова П.Б. — СПб. — 2007.
 37. *Максимов И.Б., Мошетьева Л.К., Нероев В.В. и др.* Биорегулирующая терапия — новое направление в современной клинической офтальмологии // Российские медицинские вестн. — 2003. — № 2. — С. 17–21.
 38. Определение генетической предрасположенности к некоторым мультифакториальным заболеваниям. Генетический паспорт: Методические рекомендации под ред. В.Х. Хавинсона и В.С. Баранова. — СПб.: ИКФ «Фолиант», 2001. — 48 с.

39. *Пирожков С.И., Сафарова Г.Л., Щербов С.Я.* Старение населения России и Украины: взгляд в будущее // Успехи геронтологии. — 2007. — Вып. 20. — № 2. — С. 14–22.
40. *Поворознюк В.В., Хавинсон В.Х., Макогончук и др.* Изучение влияния пептидных регуляторов на структурно-функциональное состояние костной ткани крыс при старении // Успехи геронтологии. — 2007. — Вып. 20. — № 2. — С. 134–137.
41. Постановление Правительства Санкт-Петербурга №1539 от 12.12.2006 «О концепции демографического развития Санкт-Петербурга на период до 2015 г.».
42. Постановление Правительства Санкт-Петербурга № 794 от 10.07.2007 «О плане мероприятий на 2007–2008 гг. по реализации концепции демографического развития Санкт-Петербурга на период до 2015 г.».
43. *Пушкова Э.С., Ленская Л.В.* Долгожительство в Санкт-Петербурге: основные медицинские проблемы и потребность в медицинской помощи // Успехи геронтологии. — 2003. — Вып.12. — С. 82–90.
44. *Ржаненков А.Н., Лемке Н.П.* Система социального обслуживания граждан пожилого возраста в Санкт-Петербурге: перспективы развития // В сборнике статей: «Пожилой человек в современном мире» / Под ред. Л.П. Симбирцевой, О.Н. Михайловой. — СПб.: ООО «ИПК «КОСТА», 2008. — 256 с. — С. 22.
45. *Рыжак Г.А., Хавинсон В.Х., Козлов Л.В.* Пептидные геропротекторы в профилактике преждевременного старения // В сборнике статей: «Пожилой человек в современном мире» / Под ред. Л.П. Симбирцевой, О.Н. Михайловой. — СПб.: ООО «ИПК «КОСТА», 2008. — 256 с. — С. 82.
46. *Самарина О.В.* Демографическая политика Российской Федерации // В кн.: Демографическая политика Российской Федерации. Содействие занятости женщин в Санкт-Петербурге. Анализ проблемы / Под ред. Панкратова П.Б. — СПб. — 2007.

47. Сафарова Г.Л., Пирожков С.И. Тенденции старения населения в России и Украине в рамках Европейского контекста// Клинич. геронтология. — 2002. — Т. 8, № 5. — С. 147–148.
48. Симбирцева Л.П., Баркова Т.Н. Гендерное равенство и медико-социальные проблемы людей старшего поколения// В сб. статей: «Пожилой человек в современном мире» / Под ред. Л.П. Симбирцевой, О.Н. Михайловой. — СПб.: ООО «ИПК «КОСТА», 2008. — 256 с. — С. 38.
49. Тутельян В.А., Хавинсон В.Х., Малинин В.В. Физиологическая роль коротких пептидов в питании // Бюл. эксперим. биол. и медицины. — 2003. — Т. 135, № 1. — С. 4–10.
50. Указ Президента Российской Федерации № 1351 от 9 октября 2007 г. об утверждении Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 г.
51. Хавинсон В.Х., Анисимов В.Н., Козлов К.Л., Козлов Л.В., Малинин В.В., Михайлова О.Н., Рыжак Г.А. Концепция профилактики возрастной патологии и ускоренного старения, снижения преждевременной смертности от биологических причин и продления трудоспособного периода жизни населения России// В сб. статей: «Пожилой человек в современном мире» / Под ред. Л.П. Симбирцевой, О.Н. Михайловой. — СПб.: ООО «ИПК «КОСТА», 2008. — 256 с. — С. 70.
52. Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. Геропротекторная эффективность тималина и эпиталамина // Успехи геронтологии. — 2002. — Вып. 10. — С. 74–84.
53. Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. Результаты и перспективы применения пептидных биорегуляторов в геронтологии // Клинич. геронтология. — 2000. — № 8. — С. 81–84.
54. Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. Пептидная регуляция гомеостаза при старении // Успехи геронтологии. — 2000. — Вып. 4. — С. 75–79.
55. Яськевич Л.С., Крутилина Н.И., Костецкая Т.В. и др. Применение пептидного биорегулятора в комплексном лечении

онкологических больных пожилого возраста // Успехи геронтологии. — 2005. — Вып. 16. — С. 97–100.

56. *Khavinson V., Morozov V.* Peptides of pineal gland and thymus prolong human life // *Neuroendocrinology Lett.* — 2003. — V. 24. N. 3/4. — P. 233–240.
57. *Khavinson V.Kh., Korkushko O.V., Lapin B.A., Anisimov V.N., Morozov V.G., Kozlov L.V., Malinin V.V., Ryzhak G.A., Kozlov K.L., Shatilo V.B., Goncharova N.D.* The programme for premature ageing and age-related pathology // VI European Congress of international association of gerontology and geriatrics, 5–8 July 2007, Saint Petersburg, Russia: Abstr. book. — *Advances in gerontology.* — 2007. — V. 20, N 3. — P. 129.

СОДЕРЖАНИЕ

Актуальность Программы.....	5
Основания для разработки Программы.....	10
Цель Программы.....	10
Задачи Программы.....	10
Ожидаемые результаты реализации Программы.....	12
<i>Приложение 1.</i>	
Определение генетической предрасположенности к некоторым заболеваниям. Генетический паспорт.....	13
<i>Приложение 2.</i>	
Остеоденситометрия.....	24
<i>Приложение 3.</i>	
Мелатонин в диагностике и оценке прогноза заболеваний, ассоциированных с возрастом.....	25
<i>Приложение 4.</i>	
Прижизненная диагностика болезни Альцгеймера.....	34
<i>Приложение 5.</i>	
Профилактика преждевременного старения.....	40
<i>Приложение 6.</i>	
Диагностика и лечение ишемической болезни у лиц пожилого и старческого возраста.....	53
<i>Приложение 7.</i>	
Список основных научных публикаций и документов, на основании которых разработана Программа.....	64

ПРОГРАММА

**«Профилактика возрастной патологии
и ускоренного старения, снижение преждевременной
смертности от биологических причин и продление
трудоспособного периода жизни населения»**

Методические рекомендации