

























































В настоящее время ЭЗР сосудов часто предлагают использовать в качестве маркера риска сердечно - сосудистых заболеваний. Существует мнение, что повреждение сосудов, опосредованное окислительным стрессом, может служить связующим звеном между АГ и атеросклерозом.

При АГ у человека было доказано наличие эндотелиальной дисфункции в коронарных, почечных и периферических сосудах. Хроническое ингибирование NO - синтазы в эксперименте быстро приводит ко всем органическим последствиям тяжелой и продолжительной АГ, включая атеросклероз и сосудистые органические поражения. Специфическая инактивация гена эндотелиальной NO-синтазы в эксперименте сопровождается увеличением среднего АД примерно на 15–20 мм рт. ст. Эти экспериментальные данные подтверждают роль снижения синтеза NO в регуляции уровня АД.

Исследования эндотелиальной функции у человека при АГ пока не позволили четко выявить механизма ее нарушения. Ряд исследователей считают, что при эссенциальной АГ дисфункция эндотелия вызвана одновременным повреждением в системе L-аргинин–оксид азота и продукцией вазоконстрикторных простагландинов, причем нарушение продукции NO первично, а увеличение уровня вазоконстрикторных агентов связано с возрастом.

По мнению других авторов, главным механизмом, приводящим к эндотелиальной дисфункции при АГ, является продукция циклооксигеназозависимых простагландинов и свободных радикалов кислорода, которые, в свою очередь, вызывают снижение активности оксида азота.

Стимулирующим эффектом на синтез оксида азота обладает увеличение напряжения сдвига на эндотелии. Исследования последних лет показали, что при изменениях скорости кровотока изменяется просвет крупных артерий. Чувствительность артерий к скорости течения крови объясняют способностью эндотелиальных клеток воспринимать

действующее на них со стороны текущей крови напряжение сдвига, которое вызывает «сдвиговую деформацию» эндотелиальных клеток. Эту деформацию воспринимают чувствительные к растяжению ионные каналы эндотелия, что ведет к увеличению содержания кальция в цитоплазме и выделению оксида азота.

Существуют различные точки зрения на вопрос о первичном характере эндотелиальной дисфункции при АГ. По данным некоторых авторов, нарушение эндотелий - зависимой вазодилатации при АГ является первичным феноменом, так как обнаруживается у не страдающих повышением АД потомков пациентов с эссенциальной гипертонией. Кроме того, в исследованиях не получена четкая корреляция между выраженностью дисфункции эндотелия и величиной АД, что свидетельствует в пользу первичности нарушений эндотелиальной функции. Об этом же говорят и другие данные, полученные при изучении динамики показателей эндотелиальной функции: снижение уровня АД не приводило к восстановлению нарушенной функции эндотелия.

Другие исследователи считают, что наблюдаемая при АГ дисфункция эндотелия является скорее следствием заболевания, чем его причиной. Нарушение функции эндотелия расценивается как проявление преждевременного старения кровеносных сосудов из-за хронического воздействия повышенного АД. Вследствие развития дисфункции эндотелия возрастает тонус гладких мышц сосудов, что в дальнейшем может приводить к сосудистому ремоделированию.

За последние десятилетия накопилось множество доказательств того, что эндотелиальная дисфункция является важным звеном прогрессирования сердечно-сосудистой патологии. Нормальная функция эндотелия, включающая синтез и баланс разнообразных биологически активных веществ, является залогом здоровья сосудов. Значимая роль принадлежит системе NO, которая участвует в инициации, прогрессировании и осложнениях атеросклеротической болезни. Не удивительно, что дефицит NO в

коронарных артериях является значимым предиктором неблагоприятных осложнений в сердечно – сосудистой системе.

На сегодняшний день изучены основные механизмы, участвующие в развитии эндотелиальной дисфункции, и возможны многие точки приложения для их коррекции. Ряд исследователей выявили у больных гипертонической болезнью взаимосвязь между нарушением функции эндотелия и факторами риска развития ИБС.

Но, несмотря на все достижения в этой области, остается много вопросов, решение которых, возможно, станет залогом успешного прогнозирования, профилактики и лечения эндотелиальной дисфункции. Таким образом, у лиц пожилого и старческого возраста имеются все предпосылки для развития хронической сердечной недостаточности, осложняющей течение кардиальной патологии.

## **2. Биологические эффекты электромагнитного излучения миллиметрового диапазона**

Высокая биологическая активность электромагнитного излучения миллиметрового диапазона была обнаружена ещё в 60-е годы 20-го века. Многочисленные теоретические разработки и экспериментальные работы подтверждают, что ЭМИ ММД может играть определенную роль в биологических процессах.

Анализ литературных данных показывает, что первичные процессы, приводящие к изменению синтеза и секреции биологически активных веществ при действии ЭМИ ММД, разворачиваются на уровне кожи. Среди клеточных структур, присутствующих в коже и потенциально способных влиять на содержание регуляторных веществ в организме, можно выделить кровеносные капилляры, нервные окончания и секреторные клетки кожи.

При участии нейроиммуноэндокринной системы происходит трансформация первичной информации о воздействии ЭМИ ММД в факторы нейрогуморальной регуляции, которые и вызывают различную реакцию со стороны различных сигнальных молекул.

В восприятии ЭМИ ММД на уровне целого организма задействована сложная нейрогуморальная система реагирования. Сигнал о воздействии, поступающий в ЦНС, через гипоталамо-гипофизарный тракт может вызывать изменение функциональной активности желез внутренней секреции, а также через эфферентные нервные волокна напрямую воздействовать на функциональную активность внутренних органов.

Согласно одной из моделей механизм действия ЭМИ ММД связан с дегрануляцией тучных клеток, что, в свою очередь, приводит к запуску целого каскада реакций. Что касается механизмов, приводящих к дегрануляции тучных клеток кожи при действии ЭМИ ММД, то предполагается, что эффект излучения связан с влиянием на кальцийзависимую внутриклеточную сигнализацию, чувствительную к

изменению кальция и реагирующих на ее увеличение (даже при неспецифической стимуляции) выбросом гистамина.

В качестве механизма действия ЭМИ ММД рассматривается также возможность его влияния на слабые электростатические связи (например, водородные, гидрофобные), которым принадлежит ведущая роль в поддержании пространственной структуры (конформации) биологических молекул и надмолекулярных структур. Через модификацию слабых взаимодействий ЭМИ ММД могут изменять физико-химические свойства белков, липидов, каталитические свойства ферментов, прочность липопротеиновых и других комплексов.

В ответной реакции организма на ЭМИ ММД можно выделить элементы кожно-висцеральных рефлексов и, в большей степени, реакцию со стороны неспецифических адаптационно-приспособительных механизмов. ЭМИ ММД, поглощенное кожными рецепторами, оказывает возбуждающее действие на вегетативную, эндокринную и иммунную системы.

В ряде работ показаны специфические ответы биологических объектов (тканей, органов, органных систем) на воздействие электромагнитного излучения крайне высокочастотного диапазона. ЭМИ ММД оказывает противовоспалительное действие, проявляющееся уменьшением экссудации и гиперемии очага воспаления, уменьшается фагоцитарная активность нейтрофилов периферической крови, не влияя на гуморальный ответ на иммунзависимый антиген, локальное действие ЭМИ ММД вызывает дегрануляцию тучных клеток, что является важным механизмом в реализации действия на уровне организма с синхронным участием нервной, эндокринной и иммунной систем.

Работами последних лет показано, что ЭМИ ММД обладает гемостимулирующим, антиоксидантным и адаптирующими эффектами на фоне цитостатического поражения органов; выявлено нормализующее влияние на биоэлектрическую активность мозга (уменьшение признаков

дисфункции на диэнцефальном уровне), оптимизирующее действие на реактивность вегетативной нервной системы при нагрузочных пробах.

Описаны разнообразные клинические эффекты ЭМИ ММД, этот метод находит все более широкое распространение в различных областях медицины, в частности, для лечения болезней органов кровообращения, дыхания, пищеварения, опорно-двигательного аппарата, эндокринной и нервной систем.

В тоже время клеточно-молекулярные аспекты влияния электромагнитного излучения миллиметрового диапазона нуждаются в дальнейшем изучении и уточнении.

Необходимо отметить, что живые организмы реагируют на все виды электромагнитных излучений и характер биологической реакции определяется параметрами излучений. При облучении ЭМИ низкой интенсивности отмечаются преходящие функциональные изменения. При этом в первую очередь реагируют структуры центральной нервной системы и эндокринной системы, как более чувствительные. Менее чувствительные системы отвечают на облучение отсроченными реакциями. Важное значение приобретает индивидуальная чувствительность и исходное состояние организма, во многом определяющие меру ответной реакции, которая может оставаться в границах физиологической нормы или являться патологической.

Направленность воздействия КВЧ-терапии обусловлена методикой применения (местом воздействия), исходным состоянием организма пациента и характеристиками КВЧ-излучения.

Современная аппаратура и методики применения ЭМИ ММД в медицине создаются в соответствии с гигиеническими нормативами и исключают мощное острое облучение кроме тех случаев, когда для этого есть показания, и хроническое воздействие ЭМИ на организм человека. Аппаратура последних поколений для проведения КВЧ-терапии по сравнению с предыдущими поколениями отличается значительным снижением интенсивности ЭМИ и уменьшением времени воздействия.

Выявлены различия в клинических эффектах ЭМИ ММД, в зависимости от используемых терапевтических частот. Наряду с несущей частотой имеет значение и низкочастотная модуляция терапевтического излучения по амплитуде или частоте. Сложномодулированные сигналы воспринимаются биологическими объектами лучше и их гармонизирующие возможности выше по сравнению с моночастотными воздействиями. При использовании амплитудно - и частотномодулированного излучения КВЧ-диапазона биологический эффект по сравнению с немодулированным излучением усиливается, при этом средняя мощность воздействия оказывается значительно меньше. При действии модулированного ЭМИ КВЧ с определенными частотами модуляции не происходит снижения величины эффекта на «эффективных» несущих частотах, и возникает эффект на «неэффективных» несущих частотах.

По данным литературы, оптимальными параметрами ЭМИ ММД при лечении сердечно-сосудистой патологии являются: частота излучения 43 - 40 ГГц, частота модуляции несущей частоты  $10,0 \pm 0,5$  Гц, длина волны – от 6,98 до 7,50 мм.

Первые работы по применению ЭМИ ММД для лечения больных хроническими формами ИБС были опубликованы в 1989 году.

При проведении клинических исследований больных острым инфарктом миокарда, в комплексное лечение которых была включена КВЧ-терапия, получены следующие результаты: выраженный гипокоагуляционный эффект, повышение толерантности к физической нагрузке и снижение госпитальной летальности, то есть КВЧ-терапия усиливает антиангинальный, гемодинамический, гипотензивный, антиаритмический эффекты традиционной терапии.

Показано положительное влияние КВЧ-излучения на течение репаративных процессов у крыс с экспериментальным инфарктом миокарда, обнаружено уменьшение в сыворотке крови содержания холестерина и атерогенных липопротеидов низкой плотности, а также выявлено увеличение



содержания  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$  АТФ-азы, наблюдается повышение активности гормонов щитовидной железы и надпочечников.

Отмечено влияние КВЧ-излучения на биохимические процессы у больных инфарктом миокарда: превалирование аэробного окисления глюкозы над анаэробным, нормализация нуклеотидного пула эритроцитов, повышение транспорта ионов через клеточные мембраны, усиление антиоксидантной защиты мембран от продуктов перекисного окисления липидов, нормализация соотношения фосфолипидных фракций липидного спектра мембран. Воздействие миллиметровыми волнами способно активировать энергетический метаболизм клеток красной крови у больных инфарктом миокарда.

При применении метода КВЧ-терапии для лечения больных инфарктом миокарда отмечается положительное влияние на все проявления заболевания: клинику, биоэлектрическую активность сердца, толерантность к физическим нагрузкам, репаративные процессы в миокарде и некоторые параметры сократительной функции сердца также отмечают благоприятное влияние КВЧ-терапии на электрофизиологические и репаративные процессы в миокарде у больных острым инфарктом миокарда.

Опубликована серия клинических работ, описывающих благоприятный терапевтический эффект КВЧ-терапии при стенокардии: отмечена нормализация в системе микроциркуляции, центральной гемодинамике, свертывающей и противосвертывающей системах крови.

Показана положительная клиническая эффективность КВЧ-терапии, заключающаяся в уменьшении количества и интенсивности приступов стенокардии, снижении суточной потребности в нитроглицерине, сопровождающаяся повышением толерантности к физической нагрузке и благоприятной перестройкой гемодинамических показателей по данным велоэргометрии и тетраполярной реографии. В частности, В.А. Люсовым, Н.А. Воловым, А.Ю. Лебедевой и др. (1995) было отмечено улучшение

микроциркуляции в сердечной мышце у больных нестабильной стенокардией, получавших курс КВЧ-терапии.

Исследованиями установлено, что эффективность применения КВЧ-терапии в качестве компонента комплексного лечения больных нестабильной стенокардией обусловлена, прежде всего, ее нормализующим воздействием на систему гемостаза. Так, обнаружен антиангинальный, гипокоагуляционный - и гипохолестеринемический эффект данного вида воздействия.

В ряде работ показано ограничение внутрисосудистого свертывания крови у больных стенокардией под влиянием ЭМИ ММД. Благоприятный эффект КВЧ-терапии на систему гемостаза выражается в повышении антикоагулянтной (уровня гепарина, активности антитромбина-III) и фибринолитической активности крови, снижение содержания комплексных соединений мономеров фибрина.

По данным О.Д. Локшиной, Н.Д. Грековой, Б.В. Брай и др. (1991) воздействие ЭМИ ММД при стенокардии способствует уменьшению частоты приступов и переходу прогрессирующей стенокардии в стабильную форму, росту резервных возможностей и аэробной мощности миокарда, что коррелирует с показателем физической работоспособности больных.

В ходе экспериментальных исследований установлено, что возможна нормализация нарушенных реологических свойств крови как в условиях *in vitro*, так и *in vivo* при облучении ЭМИ ММД. При этом происходит восстановление таких показателей гемореологии как вязкость крови, показатель гематокрита, деформируемость и агрегационная способность эритроцитов, уровень фибриногена.

Результаты исследования, проведенного в научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. Бакулева, выявили нарушенную эндотелийзависимую вазодилатацию у больных с ХСН, что свидетельствует о снижении вазодилатирующих веществ (синтеза оксида азота) эндотелиальными клетками. Под влиянием низкоинтенсивных

электромагнитных полей у больных с ХСН отмечается повышение показателя микроциркуляции, снижение амплитуды миогенных колебаний, что свидетельствует о вазодилататорном эффекте. Показатель нейрогенного тонуса, отражающий влияние симпатической нервной системы на адренорецепторы, на фоне воздействия ионофореза с ацетилхолином снижается до нормального уровня, что свидетельствует о возможном регулирующем влиянии низкоинтенсивных электромагнитных полей. В результате теста с нитропруссидом резко снижается показатель шунтирования, отражающий состояние артериоловеноулярных шунтов, улучшается капиллярный кровоток.

Полученные результаты позволили исследователям высказать предположение о влиянии низкоинтенсивных электромагнитных полей на функцию эндотелия.

Современные клинические исследования, направленные на оценку механизмов и клинических эффектов КВЧ-терапии у пациентов старших возрастных групп, были проведены специалистами Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии на базе Санкт-Петербургского городского клиничко-гериатрического центра, Ленинградской областной клинической больницы, городской многопрофильной больницы № 2 Санкт-Петербурга в период с 2008 по 2012 годы.

Исследования показали, что применение КВЧ-терапии у пациентов пожилого и старческого возраста при различных заболеваниях патогенетически обоснованно и клинически целесообразно.

Было установлено, что при хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, климактерическом синдроме, а также хронической обструктивной болезни легких, характеризующимися усилением прооксидантных процессов, КВЧ-терапия на фоне медикаментозного лечения стимулирует синтез SH-содержащих соединений, обеспечивающих антиоксидантную защиту и вызывает снижение содержания

малонового диальдегида, что свидетельствует о стабилизации антиоксидантного статуса у пациентов пожилого и старческого возраста.

Анализ данных показал, что изучаемые нозологические формы, при которых КВЧ-терапия влияла на оксидативный статус, можно объединить по принципу заинтересованности в их течении сердечно-сосудистой системы, которая в пожилом и старческом возрасте оказывает немаловажное влияние на оксидативное равновесие в силу локализации в сосудистой стенке патологического очага атеросклеротического процесса. В частности, пациентки с климактерическим синдромом имели изменения сердечно-сосудистой системы, а хроническая обструктивная болезнь легких сопровождалась закономерным в пожилом и старческом возрасте присоединением хронического легочного сердца с системными проявлениями. При этом в развитии возраст-ассоциированной патологии с заинтересованностью сердечно-сосудистой системы большое значение имело состояние системы про- и антиоксидатных ферментов. Полученные данные также позволяют предполагать влияние ЭМИ ММД на функции эндотелий сосудов через регуляцию синтеза оксида азота.

### **3. Молекулярные механизмы влияния электромагнитного излучения миллиметрового диапазона на эндотелий сосудов при старении: результаты клинико-экспериментального исследования**

#### **3.1. Методология исследования**

Целью экспериментального исследования явилось изучение влияния электромагнитного излучения миллиметрового диапазона на экспрессию сигнальных молекул в культуре клеток эндотелия сосудов при ее старении.

Для создания культур клеток материал аорты (диаметр 0,2 см, 8 фрагментов) без патологических изменений был получен от эмбриона человека (21 неделя гестации). Путем ферментативной диссоциации из материала аорты была получена первичная культура ткани эндотелия. Культуры клеток 3 пассажа определяли как «молодые», а 20 пассажа – как «старые» в соответствии с рекомендациями Международной ассоциации исследований клеточных культур. Для исследования культур клеток использовали гистологический и иммуногистохимический методы исследования. В качестве гистологической окраски образцов использовали гематоксилин и эозин. Для изучения культур клеток применяли метод иммуноцитохимии. Все полученные данные подвергали морфометрическому и иммуноцитохимическому анализу.

В качестве молекул – маркеров функциональной активности эндотелия нами были выбраны эндотелиальная NO-синтаза (eNOS), эндотелин-1, вазопрессин, ангиотензин-2, тромбомодулин и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) В сердечно-сосудистой системе eNOS выполняет защитную функцию, поддерживая циркуляцию крови в сосудах. При воспалении и атеросклерозе eNOS снижает концентрацию NO и тем самым защищает эндотелиальные клетки от апоптоза. Повышенная продукция NO связана с развитием гипертензии, гиперхолестеринемии, сахарного диабета и сердечной недостаточности. Эндотелин-1, вазопрессин и ангиотензин-2 принимают участие в регуляции сосудистого тонуса. Эндотелин-1,

связываясь с эндотелин А-рецепторами, снижает синтез NO в эндотелии и вызывает сужение сосудов. Присоединившись к рецепторам В-1, эндотелин-1 вызывает расширение сосудов (тормозится образование цАМФ и усиливается синтез NO). В норме эндотелин-1 синтезируется в небольшом количестве, и, реагируя с В-1-рецепторами, расширяет сосуды. Ангиотензин-2 и вазопрессин являются антагонистами NO, способствуя вазоконстрикции. Тромбомодулин является маркером повреждения сосудистого эндотелия. VEGF обеспечивает васкулогенез. Сосудистые эффекты VEGF включают стимуляцию миграции эндотелиальных клеток, их инвазию в базальную мембрану, пролиферацию, выживание и формирование фенестр, а также индукцию вазодилатации. Длительное снижение концентрации VEGF приводит к снижению выживаемости эндотелиальных клеток и повышению артериального давления.

С целью изучения функциональной активности клеток эндотелия аорты человека для иммуоцитохимического исследования использовали первичные моноклональные антитела к маркерам проводили с применением мышинных моноклональных антител к маркерам ICAM-1 (Abcam, 1:100), VEGF (Dako, 1:100), eNOS (1:50, Novocastra), эндотелину-1 (1:100, Abcam), ангиотензину-2 (1:50, Dako), тромбомодулину (CD141) (1:100, Abcam) и вазопрессину (1:50, Dako), и вторичные антитела – биотинилированные антимышинные иммуноглобулины. Для выявления мышинных иммуноглобулинов использовали универсальный биотин-стрептавидин-пероксидазный набор (MP Biomedicals). Субстратный фермент проявляли диаминобензидином (Liquid DAB+ Substrate Chromogen System, Dako).

Среда для культивирования клеток содержала 87,5% M199, 10% FBS, 1,5% HEPES, 1% PES и L-глутамин. Выделение первичной культуры (проводилось на чашках Петри (Sarstedt) обработанных раствором фибриногена (Gibco), последующее культивирование проводили во флаконах с обработанной поверхностью объемом 50 мл (Sarstedt 25 см<sup>2</sup>). Клетки выращивали в 5 мл культуральной среды на флакон и в 3 мл культуральной

среды на чашку Петри диаметром 3,5 см, в 1 мл на одну лунку 24-луночного планшета. Через 5-7 дней первичная культура достигала монослоя и проводилась процедура ее пересевания. Культивирование проводили до 3 пассажа («молодые» культуры клеток) и до 20 пассажа («старые» культуры клеток). На указанных пассажах после облучения клетки были рассеяны на 24 луночный планшет для иммуоцитохимического окрашивания.

Воздействие на клетки проводили на 3 и 20 пассаже с помощью аппарата КВЧ-ИК терапии «Триомед», модификация «Универсал» (ООО «Триомед», г. Санкт-Петербург), который представляет собой источник низкоинтенсивного излучения ( $8-10 \text{ мкВт/см}^2$ ) электромагнитных волн крайне высокочастотного и инфракрасного диапазонов для неинвазивного воздействия на участки кожного покрова человека (Рег.уд. ФСР № 2009/06554 от 17 августа 2012 г.). Для воздействия на культуру клеток излучатель подводили к горлышку культурального флакона и производили облучение в течение 5, 10 или 15 минут. В работе использовали программу модуляции № 1 по единому реестру программ производителя. Частота излучения составила 43 - 40 ГГц, частота модуляции несущей частоты была равна  $10,0 \pm 0,5$  Гц, длина волны – от 6,98 до 7,50 мм, средняя мощность излучения 0,1 мкВт. Все культуры были разделены на 4 группы: 1 – контроль (без воздействия), 2 – с воздействием на культуры в течение 5 минут, 3 - с воздействием на культуры в течение 10 минут, 4 - с воздействием на культуры в течение 15 минут.

Для оценки результатов иммуоцитохимического окрашивания проводили морфометрическое исследование с использованием системы компьютерного анализа микроскопических изображений, состоящей из микроскопа Nikon Eclipse E400, цифровой камеры Nikon DXM1200, персонального компьютера на базе Intel Pentium 4 и программного обеспечения Vidiotest Morphology 5.0». В каждом случае анализировали 5 полей зрения при увеличении 200 и 400. Относительную площадь экспрессии рассчитывали как отношение площади, занимаемой иммуопозитивными

клетками, к общей площади клеток в поле зрения и выражали в процентах. Оптическую плотность экспрессии выявленных продуктов измеряли в условных единицах. Указанные параметры отражают интенсивность синтеза или накопления исследуемых сигнальных молекул.

Статистическая обработка всех экспериментальных данных включала в себя подсчет среднего арифметического, стандартного отклонения и доверительного интервала для каждой выборки и проводилась в Statistica 6.0. Для анализа вида распределения использовали критерий Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk's W-test) Для проверки статистической однородности нескольких выборок были использованы непараметрические процедуры однофакторного дисперсионного анализа (критерий Крускала–Уоллиса).

В случаях, когда дисперсионный анализ выявлял статистически значимую неоднородность нескольких выборок, для последующего выявления неоднородных групп применяли процедуры множественных сравнений с помощью критерия Манна-Уитни. Критический уровень достоверности нулевой гипотезы (об отсутствии различий) принимали равным 0,01.

### 3.2. Результаты исследования

***Влияние электромагнитного излучения миллиметрового диапазона на экспрессию эндотелиальной NO-синтазы в клетках эндотелия сосудов при старении.*** В «молодых» контрольных культурах клеток площадь экспрессии eNOS составила  $1,35 \pm 0,16\%$ . После 5-минутного облучения экспрессия eNOS в «молодых» культурах клеток возрастала на 32% и составила  $1,98 \pm 0,2\%$ . При этом увеличение времени экспозиции до 10 и 15 минут приводило к обратному эффекту – снижению экспрессии eNOS в эндотелии сосудов при его старении соответственно на 28% (до  $0,98 \pm 0,08\%$ ) и 51% (до  $0,67 \pm 0,05\%$ ). В «молодых» культурах эндотелиоцитов наблюдалось увеличение оптической плотности экспрессии после 5-минутного воздействия ЭМИ ММД. Уровень экспрессии увеличился на 24% и составил  $0,25 \pm 0,03\%$  по сравнению с соответствующим показателем в



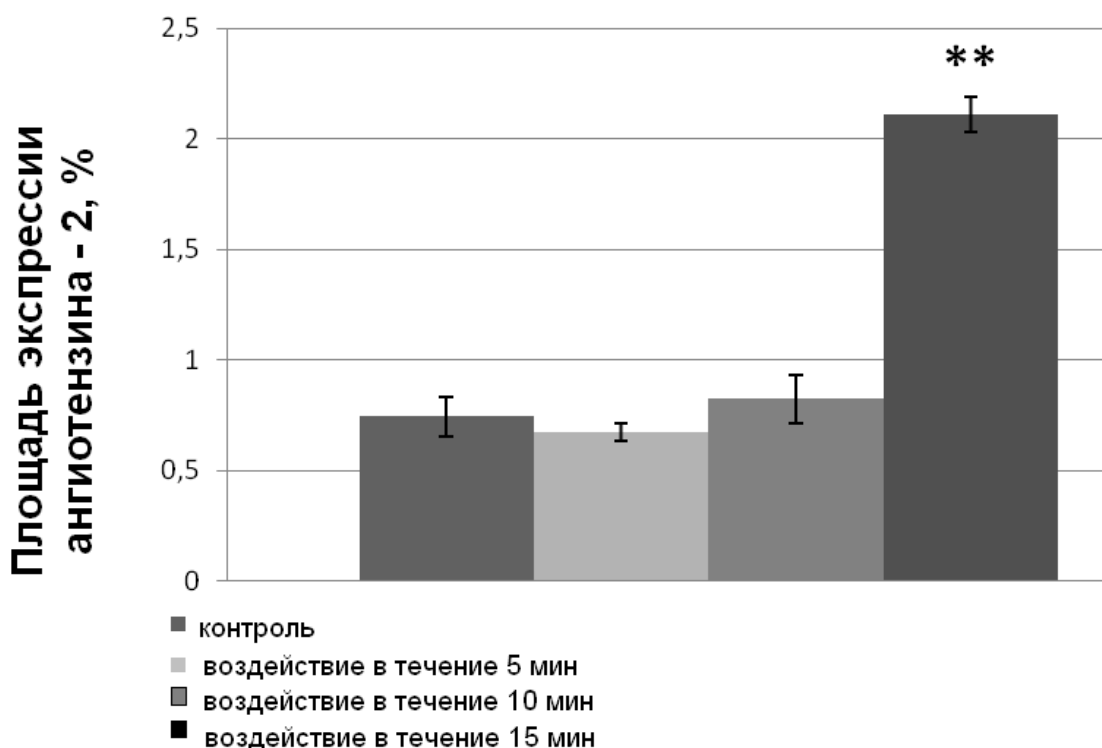
контрольной группе ( $0,23 \pm 0,03\%$ ). В «старых» контрольных культурах клеток площадь экспрессии eNOS составила  $0,64 \pm 0,09\%$ . После 5-минутного облучения экспрессия eNOS в «старых» культурах клеток возрастала на 57% и составила  $1,47 \pm 0,11\%$ . При этом увеличение времени экспозиции до 15 минут приводило к обратному эффекту – снижению экспрессии eNOS в эндотелии сосудов при его старении на 33% (до  $0,43 \pm 0,06\%$ ). Оптическая плотность экспрессии eNOS в «старых» культурах клеток, так же как и в «молодых» культурах достоверно повышалась на 34% под воздействием 5-минутного облучения ЭМИ ММД и составила  $0,29 \pm 0,03\%$ . При этом увеличение длительности экспозиции не оказывало статистически достоверного влияния на уровень экспрессии eNOS в «старых» культурах клеток.

***Влияние электромагнитного излучения миллиметрового диапазона на экспрессию эндотелина - 1 в клетках эндотелия сосудов при старении.*** В «молодых» контрольных культурах клеток площадь экспрессии эндотелина - 1 составила  $2,05 \pm 0,19\%$ . После 5-минутного облучения экспрессия эндотелина - 1 в «молодых» культурах клеток возрастала на 51% и составила  $4,17 \pm 0,23\%$ . При этом увеличение времени экспозиции до 10 так же увеличивало уровень экспрессии эндотелина – 1, но в меньшей степени – на 23% и составила  $2,63 \pm 0,1\%$ . На протяжении всего времени экспозиции ЭМИ ММД не оказывало достоверного влияния на оптическую плотность экспрессии. В «старых» культурах клеток ЭМИ ММД оказывало сходное с «молодыми» культурами воздействие на клетки эндотелия. После 5-минутного облучения экспрессия эндотелина - 1 так же, как и в «молодых» культурах клеток, возрастала на 72% и составила  $3,96 \pm 0,09\%$ . При этом увеличение времени экспозиции до 10 так же увеличивало уровень экспрессии эндотелина – 1,– на 48% и составило  $2,12 \pm 0,16\%$ . При этом оптическая плотность экспрессии возрастала под действием 5-минутного облучения на 35% , её значение составило  $0,26 \pm 0,03\%$  по сравнению с контрольным значением -  $0,17 \pm 0,03\%$ . Дальнейшее увеличение длительности

экспозиции не проводило к увеличению оптической плотности экспрессии эндотелина - 1.

***Влияние электромагнитного излучения миллиметрового диапазона на экспрессию ангиотензина - 2 в клетках эндотелия сосудов при старении.***

В «молодых» контрольных культурах клеток площадь экспрессии ангиотензина - 2 составила  $0,83 \pm 0,05\%$ . КВЧ - излучения длительностью 5 и 10 минут не влияло на экспрессию ангиотензина-2 в «молодых» культурах клеток. Однако при повышении экспозиции до 15 минут площадь экспрессии ангиотензина-2 возрастала до 2,46 раза по сравнению с контролем и составила  $2,05 \pm 0,04\%$ . Воздействие ЭМИ ММД в «молодых» культурах клеток не оказывало достоверного влияния на значение оптической плотности экспрессии ангиотензина - 2.



\*\* -  $p < 0,05$  по сравнению с соответствующим показателем в контроле.

**Рис. 1.** Влияние электромагнитного излучения миллиметрового диапазона на площадь экспрессии ангиотензина - 2 в «старых» культурах эндотелиоцитов сосудов.

В «старых» культурах клеток воздействие ЭМИ ММД 15-минутной длительности достоверно вызывало увеличение, как площади экспрессии, так и оптической плотности экспрессии ангиотензина - 2 на 65% и 37% соответственно (рис. 1). При этом экспозиции более короткой длительности - пяти и десяти минут не вызывали существенного увеличения исследуемых показателей.

***Влияние электромагнитного излучения миллиметрового диапазона на экспрессию вазопрессина в клетках эндотелия сосудов при старении.*** В «молодых» контрольных культурах клеток площадь экспрессии вазопрессина составила  $0,53 \pm 0,06\%$ . Воздействие ЭМИ ММД длительностью 5 и 10 минут достоверно не влияло на экспрессию вазопрессина в «молодых» культурах клеток. При экспозиции 15 минут площадь экспрессии вазопрессина достоверно возрастала в 2,2 раза в «молодых» культурах. Эта же экспозиция вызывала увеличение оптической плотности экспрессии на 48%. В «старых» культурах клеток площадь экспрессии и оптическая плотность экспрессии так же, как и в «молодых» культурах клеток достоверно повышались только после 15 - минутного воздействия ЭМИ ММД. При этом значение площади экспрессии возросло на 59% по сравнению с контролем и составило  $0,52 \pm 0,07\%$ , а значение оптической плотности экспрессии увеличилось на 41% по сравнению с контрольным значением и составило  $0,22 \pm 0,03\%$ .

***Влияние электромагнитного излучения миллиметрового диапазона на экспрессию тромбомодулина (CD141) в клетках эндотелия сосудов при старении.*** В «молодых» культурах клеток эндотелиоцитов воздействие ЭМИ ММД с различным временем экспозиции не влияло на уровень экспрессии тромбомодулина. В «старых» контрольных культурах клеток площадь экспрессии CD141 составила  $0,98 \pm 0,05\%$ . После воздействия ЭМИ ММД

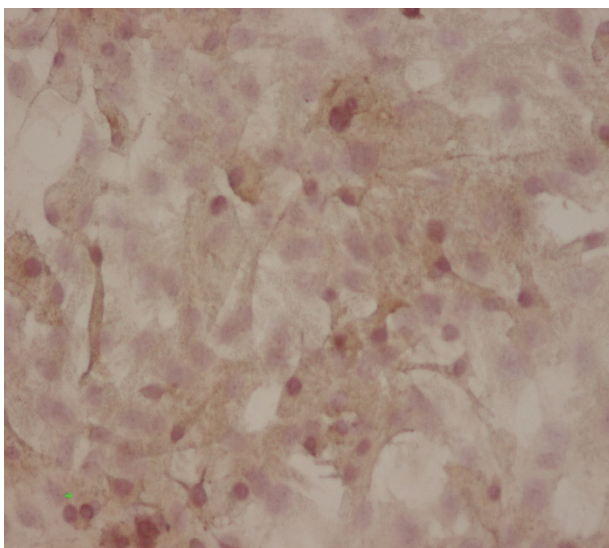
длительностью 5 и 10 минут уровень экспрессии CD141 снижался на 66% и 54% соответственно и составил  $0,34 \pm 0,06\%$  и  $0,46 \pm 0,08\%$ . Наибольшее снижение уровня экспрессии наблюдалось при экспозиции 15 минут – в 4,9 по сравнению с контрольным значением. Под воздействием ЭМИ ММД в «старых» культурах клеток снижалась оптическая плотность экспрессии CD141. В контроле её значение составило  $0,11 \pm 0,02\%$ . После 5 и 10 минутного облучения значение оптической плотности снижалось до  $0,06 \pm 0,01\%$  и  $0,06 \pm 0,02\%$  соответственно, т.е. почти в два раза.

***Влияние электромагнитного излучения миллиметрового диапазона на экспрессию фактора роста эндотелия сосудов VEGF в клетках эндотелия сосудов при старении.*** В «молодых» контрольных культурах клеток площадь экспрессии VEGF составила  $3,35 \pm 0,17\%$ . После 5-минутного облучения экспрессия VEGF в «молодых» культурах клеток возрастала на 14% и составила  $3,89 \pm 0,07\%$ . При этом увеличение экспозиции до 10 минут повышало уровень экспрессии VEGF на 16% до  $3,95 \pm 0,11\%$ . Оптическая площадь экспрессии VEGF достоверно повышалась под воздействием ЭМИ ММД длительностью 15 минут на 39% по сравнению с соответствующим показателем в контроле и составила  $0,28 \pm 0,03\%$ . В «старых» культурах клеток уровень экспрессии VEGF достоверно повышался на 29% ( $2,04 \pm 0,2\%$ ), на 48% ( $2,78 \pm 0,12\%$ ) и на 54% ( $3,14 \pm 0,09\%$ ) при длительности воздействия ЭМИ ММД 5, 10 и 15 минут соответственно. Оптическая плотность экспрессии VEGF так же как и «молодых» культурах клеток повышалась под воздействием ЭМИ ММД длительностью 15 минут. Величина оптической плотности повышалась на 39% по сравнению с соответствующим показателем в контроле, и составила  $0,26 \pm 0,03\%$ . При этом воздействие ЭМИ ММД меньшей длительности (5 и 10 минут) не оказывало такого эффекта на «старые» культуры клеток эндотелия.

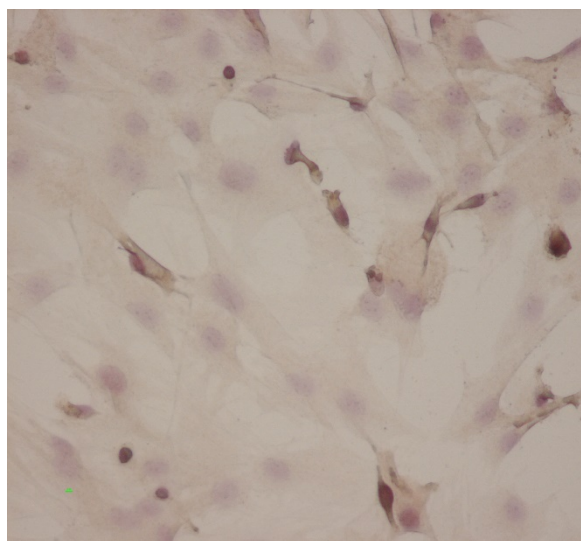
***Влияние электромагнитного излучения миллиметрового диапазона на экспрессию молекулы адгезии ICAM в клетках эндотелия сосудов при старении.*** Под действием ЭМИ ММД площадь экспрессии молекулы

адгезии ICAM-1 снижалась в «молодых» и «старых» культурах клеток. В «молодых» контрольных культурах клеток площадь экспрессии молекулы адгезии ICAM составила  $0,64 \pm 0,09\%$ . После воздействия ЭМИ ММД уровень экспрессии молекулы адгезии ICAM-1 достоверно снижался на 22% ( $0,5 \pm 0,08\%$ ), на 22,5% ( $0,56 \pm 0,13\%$ ) и на 54% ( $0,43 \pm 0,07\%$ ) при длительности экспозиции 5, 10 и 15 минут соответственно. При этом ЭМИ ММД различной длительности не оказывало влияния на оптическую плотность экспрессии ICAM-1 в «молодых» культурах эндотелия сосудов. В «старых» контрольных культурах клеток площадь экспрессии ICAM составила  $2,33 \pm 0,1\%$ . После воздействия ЭМИ ММД уровень экспрессии молекулы адгезии ICAM-1 достоверно снижался на 46% ( $1,28 \pm 0,13\%$ ), на 38% ( $1,45 \pm 0,17\%$ ) и на 59% ( $0,97 \pm 0,07\%$ ) при длительности экспозиции 5, 10 и 15 минут соответственно.

А



Б



**Рис. 2.** Экспрессия ICAM в «старых» культурах эндотелиоцитов сосудов, иммуноцитохимия, x200: А – контроль, Б – воздействие электромагнитного излучения коротковолнового диапазона – 15 мин.

Оптическая плотность экспрессии также достоверно снижалась под воздействием ЭМИ ММД длительностью 5, 10 и 15 минут на 34, 25 и 34% соответственно по сравнению с соответствующим показателем в контроле и составила  $0,08 \pm 0,02\%$ ,  $0,09 \pm 0,02\%$  и  $0,08 \pm 0,02\%$ .

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Электромагнитное излучение миллиметрового диапазона активно используется в комплексной терапии широкого ряда заболеваний, в том числе сердечно-сосудистой патологии. Имеются многочисленные данные о высокой эффективности данного метода при лечении лиц пожилого и старческого возраста, страдающих заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Установлено, что в основе лечебного действия ЭМИ ММД лежит его способность восстанавливать микроциркуляцию, гемостатические и реологические свойства крови. Опыт клинического применения этого метода позволяет говорить об отсутствии отдаленных неблагоприятных последствий.

При проведении клинических исследований с участием пациентов с острым инфарктом миокарда, в комплексное лечение которых была включена КВЧ-терапия, выявлены гипокоагуляционный эффект, повышение толерантности к физической нагрузке, снижение госпитальной летальности, усиление антиангинального, гемодинамического, гипотензивного и антиаритмического эффектов.

Современные клинические работы по изучению механизмов и эффектов КВЧ-терапии у пациентов старших возрастных групп показали, что включение данного метода в комплексное лечение патогенетически оправданно и клинически целесообразно.

При этом молекулярно-клеточные механизмы взаимодействия миллиметровых волн с биологическими объектами практически не исследовались. Таким образом, поиск молекулярных мишеней действия ЭМИ ММД на эндотелий сосудов открывает новые перспективы применения этого вида терапии при лечении сердечно-сосудистых заболеваний у людей разного возраста.

В нашем исследовании было выявлено, что в культурах клеток эндотелия человека при его старении воздействие ЭМИ ММД 5-ти минутной длительности может вызывать вазодилатацию, оказывая стимулирующий

эффект на продукцию эндотелиальной NO-синтазы. На это обстоятельство указывает увеличение экспрессии NO-синтазы на 32 и 57% в «молодых» и «старых» культурах клеток эндотелия соответственно. При этом следует отметить, что при старении культур эндотелия наблюдалось снижение синтеза NO-синтазы, что указывает на возрастные особенности развития эндотелиальной дисфункции.

Поскольку нарушение синтеза NO в сосудистой системе является патогенетическим фактором таких ассоциированных с возрастом заболеваний, как атеросклероз и диабетическая ангиопатия, острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, полученные результаты позволяют обосновать применение ЭМИ ММД в комплексной терапии сосудистой патологии у лиц старшего возраста. В то же время с осторожностью следует применять ЭМИ ММД для лечения выраженного атеросклеротического поражения сосудов, так как 5-минутное воздействие вызывает повышение экспрессии эндотелина-1, синтезируемого при повреждении сосудистой стенки атеросклеротическими бляшками.

При этом было установлено, что ЭМИ ММД способствует снижению экспрессии молекулы сосудистой адгезии ICAM-1, гиперэкспрессия которой наблюдается на начальных этапах развития атеросклероза (до образования бляшек). Следует отметить, что наибольшее снижение экспрессии ICAM-1, на 54%, наблюдалось при экспозиции 15 мин в «старых» культурах клеток. При этом в «молодых» культурах эндотелиоцитов этот эффект был менее выражен, синтез ICAM-1 под действием ЭМИ ММД снижался только на 39%.

Исследование влияния ЭМИ ММД на экспрессию сигнальных молекул ангиотензина-2 и вазопрессина на старение клеток эндотелия сосудов *in vitro* позволило установить, что воздействие в течение 15 мин приводит к повышению синтеза этих белков в 2-2,5 раза в «молодых» культурах клеток и на 60-70% в «старых» культурах. Поскольку повышение синтеза ангиотензина-2 и вазопрессина способствует сужению сосудов и повышению

тонуса мышечного слоя сосудистой стенки, ЭМИ ММД может быть рекомендовано к применению у пациентов с гипотонией, в особенности у лиц молодого возраста.

Важным является антиагрегантное действие ЭМИ ММД. Установлено, что в «молодых» и «старых» культурах эндотелиоцитов экспрессия тромбомодулина (маркер CD141) снижалась при экспозиции 15 мин соответственно на 66% и в 4,9 раза. Таким образом, ЭМИ ММД может применяться для снижения риска тромбообразования, причем наибольший эффект будет проявляться у лиц старших возрастных групп.

Известно, что с возрастом пролиферативная способность клеток снижается, в отношении сосудистой ткани этот эффект в первую очередь проявляется уменьшением экспрессии фактора ангиогенеза VEGF. Установлено, что ЭМИ ММД при длительности воздействия 15 мин в «молодых» и «старых» культурах клеток индуцирует экспрессию VEGF соответственно на 39 и 54%. Таким образом, ЭМИ ММД может применяться для профилактики нарушения целостности эндотелия у лиц старшего возраста.

Установлено, что ЭМИ ММД по-разному влияет на экспрессию сигнальных молекул при старении эндотелия сосудов в культуре. 5 минутное воздействие оказывает наибольший эффект на синтез NO-синтазы и эндотелина-1, тогда как 15-минутное излучение регулирует экспрессию других молекул – VEGF, CD141, ICAM-1, ангиотензина-2, вазопрессина.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что эффективность терапии сердечно-сосудистой патологии у лиц старшего возраста с помощью ЭМИ ММД обусловлена его способностью регулировать экспрессию ряда молекул – маркеров функциональной активности эндотелия, синтез которых изменяется при клеточном старении.

В заключение для врачей можно дать следующие практические рекомендации по использованию ЭМИ ММД в терапии сердечно-сосудистой патологии:



1. Воздействие электромагнитного излучения миллиметрового диапазона (частота излучения 3 - 40 ГГц, частота модуляции несущей частоты  $10,0 \pm 0,5$  Гц, длина волны – от 6,98 до 7,50 мм, средняя мощность излучения 0,1 мкВт) экспозицией 5 минут может быть рекомендовано для изучения на животных разного возраста в моделях ангиопатии, острого инфаркта миокарда и нестабильной стенокардия.

2. Воздействие электромагнитного излучения миллиметрового диапазона (частота излучения 3 - 40 ГГц, частота модуляции несущей частоты  $10,0 \pm 0,5$  Гц, длина волны – от 6,98 до 7,50 мм, средняя мощность излучения 0,1 мкВт) экспозицией 15 минут может быть рекомендовано для изучения на животных с индуцированными начальными проявлениями атеросклероза.

## КОНТРОЛЬНЫЙ ТЕСТ

1. Что является причиной повышения артериального давления при старении сердечно-сосудистой системы?

- А) уменьшение эластичности сосудистой стенки, атрофия мышечного слоя сосудистой стенки, кальцификация сосудистой стенки
- Б) увеличение эластичности сосудистой стенки, разрастание мышечного слоя сосудистой стенки, кальцификация сосудистой стенки
- В) преобладание эластиновых волокон над коллагеновыми в стенке сосуда
- Г) атрофия всех слоев стенки сосуда

2. КВЧ-терапия представляет собой метод воздействия со следующими характеристиками:

- А) частота 30-300 ГГц, интенсивность менее 10 мкВт/см<sup>2</sup>
- Б) частота 1-30 ГГц, интенсивность более 10 мкВт/см<sup>2</sup>
- В) частота 10 ГГц, интенсивность менее 300 мкВт/см<sup>2</sup>
- Г) частота 300 ГГц, интенсивность более 10 мкВт/см<sup>2</sup>

3. В основе инициации процесса атеросклероза лежит:

- А) повышение артериального давления
- Б) повреждение целостности эндотелия сосудов
- В) увеличение количества липопротеинов очень низкой плотности
- Г) увеличение количества холестерина

4. Какие молекулы адгезии участвуют в инициации атеросклероза?

- А) eNOS, iNOS, CD141
- Б) ICAM, CD141, CD4
- В) ICAM, селектины, CD141
- Г) CD4, CD8, VEGF

5. В экспериментальных исследованиях по влиянию ЭМИ ММД целесообразно выбирать следующее время облучения культур эндотелиоцитов:

- А) 5-15 минут
- Б) 0,5- 1 минута
- В) 30-60 минут
- Г) 90 минут и более

6. Аппарат КВЧ-терапии «Триомед» служит для:

- А) внутривенного облучения крови
- Б) неинвазивного воздействия на участки кожного покрова человека
- В) облучения плазмы крови при процедуре плазмофереза
- Г) только в экспериментальных моделях *in vivo* и *in vitro*

7. Основная функция эндотелина-1 – это...

- А) связывается с А-рецептором эндотелия, снижает синтез NO и вызывает сужение сосудов
- Б) связывается с А-рецептором эндотелия, снижает синтез NO и вызывает расширение сосудов
- В) связывается с В-рецептором эндотелия, снижает синтез NO и вызывает сужение сосудов
- Г) связывается с В-рецептором эндотелия, снижает синтез NO и вызывает расширение сосудов

8. Применение КВЧ-излучения для лечения больных инфарктом миокарда способствует:

- А) репарации миокарда
- Б) увеличению толерантности к физической нагрузке
- В) улучшению клинического состояния пациента

Г) все перечисленные пункты вместе – А, Б, В.

**9.** ЭМИ ММД способствует нормализации реологических свойств крови за счет:

- А) нормализации вязкости и гематокрита крови
- Б) нормализации вязкости крови
- В) нормализации гематокрита крови
- Г) понижению уровня фибронектина

**10.** VEGF является молекулой ...

- А) активации апоптоза
- Б) активации синтеза NO
- В) замедления васкулогенеза
- Г) активации васкулогенеза

**11.** У крыс с экспериментальным инфарктом миокарда КВЧ-излучение способствует:

- А) Увеличению содержания холестерина в сыворотке крови, увеличению активности гормонов щитовидной железы
- Б) Увеличению содержания холестерина в сыворотке крови, снижению активности гормонов щитовидной железы
- В) Уменьшению содержания холестерина в сыворотке крови, уменьшению активности гормонов щитовидной железы
- Г) Уменьшению содержания холестерина в сыворотке крови, увеличению активности гормонов щитовидной железы

**12.** Аппаратура для проведения КВЧ-терапии последнего поколения по сравнению с ранее разработанной характеризуется:

- А) уменьшением интенсивности ЭМИ и уменьшением времени воздействия
- Б) уменьшением интенсивности ЭМИ и увеличением времени воздействия
- В) увеличением интенсивности ЭМИ и уменьшением времени воздействия

Г) увеличением интенсивности ЭМИ и увеличением времени воздействия

13. На уровне молекул ЭМИ ММД может оказывать влияние на следующие внутримолекулярные и межмолекулярные связи:

- А) водородные, вандерваальсовы
- Б) водородные, гидрофобные
- В) гидрофобные, пептидные
- Г) гидрофобные, вандерваальсовы

14. Когда была открыта биологическая активность ЭМИ ММД?

- А) 60-ые годы XX в.
- Б) 70-ые годы XX в.
- В) 80-ые годы XX в.
- Г) 90-ые годы XX в.

15. Может ли ЭМИ ММД оказывать влияние на иммунные клетки?

- А) Нет
- Б) Да
- В) на натуральные киллеры
- Г) на тучные мклетки

#### ОТВЕТЫ

1 А	6 Б	11 Г
2 А	7 А	12 А
3 Б	8 Г	13 Б
4 В	9 А	14 А
5 А	10 Г	15 Г

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Беловол А.Н. Князькова И.И. Функция эндотелия: фокус на оксид азота // Кардиология. Наука и практика - 2011. - № 5. - С. 50-51; Гаврилова Н.Е. и др. Взаимосвязь между выраженностью коронарного атеросклероза, факторами риска и маркерами атеросклеротического поражения каротидных и периферических артерий // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2013. - Т. 12, № 1. - С. 40-45.
2. Белоусов С.С., Новиков И.И. Роль молекулярно-иммунологических нарушений в патогенезе инфаркта миокарда и их модуляции в клинической практике // Медицинский альманах. - 2010. - Т. 11, № 2. - С. 66-69.
3. Бецкий О.В. Лебедева Н.Н. Низкоинтенсивные миллиметровые волны в биологии и медицине: основные достижения // Миллиметровые волны в биологии и медицине. - 2011. - № 4 (64). - С. 40-74.
4. Медведев Д.С. Оксидативный статус у больных с артериальной гипертензией в гериатрической практике и миллиметровая терапия // Фундаментальные исследования. – 2011а. – № 5. - С.118-121;
5. Медведев Д.С. Синдромальные эффекты физиотерапии и их роль в преодолении негативных последствий соматической патологии у пожилых людей // Геронтологический журнал им. В.Ф. Купревича. – 2010. - № 2. - С. 74-75;
6. Медведев Д.С., Бенберин В.В., Лапотников А.В., Бадыров Т.О., Янова О.А., Молодцова И.Д. Применение КВЧ-терапии в клинической геронтологии. Учебное пособие. Из-во СПб МСИ. - СПб. - 2014. - 64 с.
7. Медведев Д.С., Лапотников А.В., Бадыров Т.О., Янова О.А., Молодцова И.Д. Методические рекомендации по лечебно-профилактическому применению аппарата КВЧ-ИК терапии «ТРИОМЕД». Из-во СПб МСИ. - СПб. - 2013. – 36 с.
8. Медведев Д.С., Молодцова И.Д., Янова О.А. Нейроиммуноэндокринные аспекты влияния низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона на организм человека при различной возраст-

ассоциированной патологии // Фундаментальные исследования. Медицинские науки.- 2013. - №9. – С. 866-870.

9. Медведев Д.С., Молодцова И.Д., Янова О.А. Качество жизни пациентов пожилого возраста и миллиметровая терапия // Международный научно-исследовательский журнал. - 2014. - № 2-3 (21). - С. 75-76.

10. Медведев Д.С., Янова О.А., Молодцова И.Д. Оксидантный статус при возрастной патологии и динамика его показателей под влиянием электромагнитного излучения миллиметрового диапазона // Фундаментальные исследования. Медицинские науки.- 2013. - №9. – С. 861-865.

11. Молодцова И.Д., Медведев Д.С., Линькова Н.С. Влияние электромагнитного излучения миллиметрового диапазона на экспрессию сигнальных молекул в культуре клеток сосудистого эндотелия при старении // Клиническая геронтология. - 2015. - № 1-2. – С. 33-37.

12. Молодцова И.Д., Медведев Д.С., Полякова В.О., Линькова Н.С., Гурко Г.И. Влияние электромагнитного излучения миллиметрового диапазона на синтез оксида азота при старении эндотелия сосудов *in vitro* // Успехи геронтологии. - 2015.- Т.28, №1. – С. 68-71.

13. Титов В.Н. Атеросклероз — проблема общей биологии: нарушение биологических функций питания и экологии // Успехи современной биологии. - 2009. - Т. 129, № 2. - С. 124–143.

## Сведения об авторах:

Медведев Дмитрий Станиславович – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой гериатрии и геронтологии ЧОУ ВПО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», заведующий лабораторией восстановительного лечения и реабилитации Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии.

Молодцова Ирина Дмитриевна – ассистент кафедры гериатрии и геронтологии ЧОУ ВПО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения и реабилитации Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии.

Мурсалов Самир Усманович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гериатрии и геронтологии ЧОУ ВПО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт».

Линькова Наталья Сергеевна – доктор медицинских наук, доцент кафедры «Медицинская физика» Санкт-Петербургского государственного политехнического университета.

Мальцев Дмитрий Сергеевич – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры гериатрии и геронтологии ЧОУ ВПО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт».

Лапотников Александр Викторович – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры медико-социальной реабилитации и эрготерапии ЧОУ ВПО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт».

Формат 60x90 1/16. Печ. листов 11.

Печать офсетная. Бумага офсетная.

Гарнитура Times.

Подписано в печать #&0+.2015 г.

Тираж ' 00 экз. Заказ № %\* (

Отпечатано в ООО «Невская Книжная Типография»  
195197, Санкт-Петербург, ул. Крупской, д. 33, литер А, пом. 10-Н  
тел. +7(812) 643-03-19  
тел./факс: +7(812) 380-79-50