

ISSN 1561-9125

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

№ 2 2017
Том
Vol. 30

Успехи ГЕРОНТОЛОГИИ

Advances in Gerontology

Нормативная база гериатрии
в России

Биология старения

Синдром старческой астении

Патогенез ассоциированных
с возрастом болезней



САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

**УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ
ADVANCES IN GERONTOLOGY**



Russian Academy of Sciences
Division of Physiological Sciences
Scientific Council on Physiological Sciences
Gerontological Society

ADVANCES in GERONTOLOGY

V o l u m e 3 0, N^o 2

Editorial Board:

V. N. Anisimov (St. Petersburg) — Editor-in-Chief
V. Kh. Khavinson (St. Petersburg) — Deputy Editor-in-Chief
G. A. Ryzhak (St. Petersburg) — Executive Secretary
V. S. Baranov (St. Petersburg)
Yu. P. Nikitin (Novosibirsk)
A. D. Nozdrachev (St. Petersburg)
A. M. Olovnikov (Moscow)
I. G. Popovich (St. Petersburg)

Editorial Advisory Board:

A. L. Azin	(Yoshkar-Ola)	I. M. Kvetnoy	(St. Petersburg)
A. V. Arutjunyan	(St. Petersburg)	A. V. Lysenko	(Rostov-on-Don)
A. L. Arieu	(St. Petersburg)	A. I. Martynov	(Moscow)
V. V. Bezrukov	(Kiev, Ukraine)	O. N. Mikhailova	(St. Petersburg)
V. V. Benberin	(Astana, Kazakhstan)	V. S. Myakotnikh	(Ekaterinburg)
M. Davidovich	(Beograd, Serbia)	M. A. Paltsev	(Moscow)
I. I. Eliseeva	(St. Petersburg)	K. I. Prashchayev	(Belgorod)
C. Francheschi	(Bologna, Italy)	S. I. S. Rattan	(Aarhus, Denmark)
E. Yu. Golubeva	(Arkhangelsk)	G. S. Roth	(Baltimore, USA)
N. D. Goncharova	(Sochi—Adler)	A. V. Sidorenko	(Vienna, Austria)
N. K. Gorshunova	(Kursk)	V. P. Skulachev	(Moscow)
A. N. Il'tnitsky	(Polotsk, Blarus)	G. A. Sofronov	(St. Petersburg)
E. N. Imyanitov	(St. Petersburg)	A. G. Soloviev	(Arkhangelsk)
V. T. Ivanov	(Moscow)	O. V. Tatarinova	(Yakutsk)
A. N. Khokhlov	(Moscow)	J. Vijg	(San Antonio, USA)
T. B. L. Kirkwood	(Newcastle, U. K.)	I. A. Vinogradova	(Petrozavodsk)
N. G. Kolosova	(Novosibirsk)	P. A. Vorobiev	(Moscow)
V. K. Koltover	(Chernogolovka)	R. Weindruch	(Madison, USA)
O. V. Korkushko	(Kiev, Ukraine)	T. von Zglinicki	(Newcastle, U. K.)
E. A. Korneva	(St. Petersburg)	E. G. Zotkin	(St. Petersburg)
G. P. Kotelnikov	(Samara)	A. I. Yashin	(Durham, USA)
A. V. Kulikov	(Pushchino)		

Published since 1997

Indexed in Index Medicus/MEDLINE; Index Copernicus; PubMed; Russian Science Citation Index (RSCI) at the Web of Science base; SCOPUS; included in Academic Journal Catalogue (AJC)

St. PETERSBURG • 2017

УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ

Т о м 3 0, № 2

Редакционная коллегия:

В. Н. Анисимов	(Санкт-Петербург)	— главный редактор
В. Х. Хавинсон	(Санкт-Петербург)	— заместитель главного редактора
Г. А. Рыжак	(Санкт-Петербург)	— ответственный секретарь
В. С. Баранов	(Санкт-Петербург)	
Ю. П. Никитин	(Новосибирск)	
А. Д. Ноздрачёв	(Санкт-Петербург)	
А. М. Оловников	(Москва)	
И. Г. Попович	(Санкт-Петербург)	

Редакционный совет:

А. Л. Азин	(Йошкар-Ола)	В. К. Кольтовер	(Черноголовка)
А. В. Арутюнян	(Санкт-Петербург)	О. В. Коркушко	(Киев, Украина)
А. Л. Арьев	(Санкт-Петербург)	Е. А. Корнева	(Санкт-Петербург)
В. В. Безруков	(Киев, Украина)	Г. П. Котельников	(Самара)
В. В. Бенберин	(Астана, Казахстан)	А. В. Куликов	(Пушино)
Р. Вейндрук	(Мэдисон, США)	А. В. Лысенко	(Ростов-на-Дону)
Я. Вийг	(Сан-Антонио, США)	А. И. Мартынов	(Москва)
И. А. Виноградова	(Петрозаводск)	О. Н. Михайлова	(Санкт-Петербург)
П. А. Воробьёв	(Москва)	В. С. Мякотных	(Екатеринбург)
Е. Ю. Голубева	(Архангельск)	М. А. Пальцев	(Москва)
Н. Д. Гончарова	(Сочи—Адлер)	К. И. Прощаев	(Белгород)
Н. К. Горшунова	(Курск)	С. И. С. Раттан	(Орхус, Дания)
М. Давидович	(Белград, Сербия)	Дж. С. Рот	(Балтимор, США)
И. И. Елисеева	(Санкт-Петербург)	А. В. Сидоренко	(Вена, Австрия)
Т. фон Зглиницкий	(Ньюкасл, Великобритания)	В. П. Скулачёв	(Москва)
Е. Г. Зоткин	(Санкт-Петербург)	А. Г. Соловьёв	(Архангельск)
В. Т. Иванов	(Москва)	Г. А. Софронов	(Санкт-Петербург)
А. Н. Ильницкий	(Полоцк, Белоруссия)	О. В. Татарина	(Якутск)
Е. Н. Имянитов	(Санкт-Петербург)	К. Франчески	(Болонья, Италия)
И. М. Кветной	(Санкт-Петербург)	А. Н. Хохлов	(Москва)
Т. Б. Л. Кирквуд	(Ньюкасл, Великобритания)	А. И. Яшин	(Северная Каролина, США)
Н. Г. Колосова	(Новосибирск)		

Выходит с 1997 г.

Индексируется Российским индексом научного цитирования (РИНЦ), Index Medicus/MEDLINE, Index Copernicus, PubMed, Russian Science Citation Index (RSCI) на базе Web of Science, SCOPUS, включён в Academic Journal Catalogue (AJC)

Успехи геронтологии. Санкт-Петербург: Эскулап, 2017. Т. 30. № 2. 162 с., ил.

Издается при поддержке Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии, Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова и Научно-исследовательского института онкологии им. Н. Н. Петрова Минздрава России

С 2011 г. издательство PLEIADES PUBLISHING (МАИК «НАУКА/INTERPERIODICA») публикует журнал «ADVANCES IN GERONTOLOGY» (English Translations of «Uspekhi Gerontologii»), ISSN 2079-0570. Издание распространяет издательство SPRINGER

Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук

Журнал зарегистрирован Министерством Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. ПИ № 77-12995 от 19 июня 2002 г.

Главный редактор В.Н. Анисимов

Редакционная обработка М.В. Миткевич, Н.Ю. Крамер

Адрес редакции: 197758 Санкт-Петербург, Песочный-2, ул. Ленинградская, 68,
НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, чл.-кор. РАН В.Н. Анисимову.
Тел. (812) 439 9534; факс (812) 436 9567
e-mail: aging@mail.ru, anisimov2000@mail.ru

197110 Санкт-Петербург, Левашовский пр., 12, издательство «Эскулап»
Лицензия ИД № 04402 от 29.03.2001 г.

Подписано в печать 22.10.2016 г. Формат бумаги 60×90^{1/8}. Печать офсетная. Печ. л. 20,25.

Отпечатано с готовых диапозитивов в типографии издательства «Левша. Санкт-Петербург».
197376 Санкт-Петербург, Аптекарский пр., 6.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Анисимов В.Н., Серпов В.Ю., Финагентов А.В., Хавинсон В.Х.

Новый этап развития геронтологии и гериатрии в России: проблемы создания системы гериатрической помощи. Часть 1. Актуальность, нормативная база

Викторов А.А., Гладких В.Д., Морозова Е.Е.

Описание старения собак и дрозофил на основе кинетической теории

Берштейн Л.М.

Эндокринология злокачественных новообразований и возраст: ранние и поздние этапы онтогенеза

Земская Н.В., Шапошников М.В., Москалев А.А.

Взаимосвязь продолжительности жизни с характеристиками жизненного цикла и стрессоустойчивостью у 12 видов рода *Drosophila*

Мякотных В.В., Ходасевич Л.С.

Модель онтогенетической изменчивости функционального состояния организма при разных режимах двигательной активности

Мякотных В.С., Боровкова Т.А.

Синдром эмоционального выгорания у женщин-врачей пожилого возраста

Кароль Е.В., Кантемирова Р.К.

Инвалидность в пожилом возрасте вследствие цереброваскулярных болезней: ведущие дезадаптирующие синдромы

Шавловская О.А.

Нарушение согласованности когнитивно-моторной интеграции в пожилом возрасте

Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Остапенко В.С., Шарашкина Н.В.

Семь вопросов для пожилых в практике врача первичного звена

Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Остапенко В.С., Шарашкина Н.В., Мхитарян Э.А., Онучина Ю.С., Лысенков С.Н.

Валидация опросника для скрининга синдрома старческой астении в амбулаторной практике

Григорьева И.А., Келасев В.Н.

Архаические стереотипы и новые сценарии понимания старения

Van Eijk L., Zwijsen S.A., Keeser D., Oosterman J.M., Pogarell O., Engelbregt H.J.

Тренинг нейробиопуравления и качество жизни женщин пожилого и старческого возраста: экспериментальное исследование

Байер У., Глазачев О.С., Ликар Р., Бурчер М., Кофлер В., Демшар С., Стеттнер Х., Труммер Б., Нойверш С., Пинтер Г.

Адаптация к интервальной гипоксии-гипероксии улучшает когнитивные функции и физическую выносливость у пожилых

158 *Anisimov V.N., Serpov V.Yu., Finagentov A.V., Khavinson V.Kh.*

A new stage of development of gerontology and geriatrics in Russia: problems of creation of a geriatric care system. Part 1. Relevance, regulatory infrastructure

169 *Viktorov A.A., Gladkikh V.D., Morozova E.E.*

Description of aging dogs and fruit flies based on the kinetic theory

177 *Berstein L.M.*

Endocrinology of cancer and age: early and late stages of ontogenesis

192 *Zemskaya N.V., Shaposhnikov M.V., Moskaev A.A.*

The relationship of lifespan with characteristics of life cycle and stress resistance in 12 species of *Drosophila*

200 *Myakotnyh V.V., Khodasevich L.S.*

Model ontogenetic variability functional state of the organism in different modes of motor activity

208 *Myakotnykh V.S., Borovkova T.A.*

Syndrome of emotional burnout among women-physicians elderly

215 *Karol E.V., Kantemirova R.K.*

Disability in the elderly owing to cerebrovascular diseases: the leading desadaptive syndromes

223 *Shavlovskaya O.A.*

Disturbance of coherence of cognitive-motor integration in elderly

231 *Tkacheva O.N., Runikhina N.K., Ostapenko V.S., Sharashkina N.V.*

Seven questions for elderly in the practice of primary care physicians

236 *Tkacheva O.N., Runikhina N.K., Ostapenko V.S., Sharashkina N.V., Mkhitaryan E.A., Onuchina U.S., Lysenkov S.N.*

Validation of the questionnaire for screening frailty

243 *Grigoryeva I.A., Kelasev V.N.*

Archaic stereotypes and modern approaches for understanding of aging

248 *Van Eijk L., Zwijsen S.A., Keeser D., Oosterman J.M., Pogarell O., Engelbregt H.J.*

EEG-neurofeedback training and quality of life of institutionalized elderly women: a pilot study

255 *Bayer U., Glazachev O.S., Likar R., Burtscher M., Kofler W., Pinter G., Stettner H., Demschar S., Trummer B., Neuwersch S.*

Adaptation to intermittent hypoxia-hyperoxia improves cognitive performance and exercise tolerance in elderly

<p><i>Пашковский В.Э., Софронов А.Г., Добровольская А.Е., Прокопович Г.А.</i> Психосоциальные характеристики пожилых людей, совершивших суицидальные попытки отравления</p>	262	<p><i>Pashkovskiy V.E., Sofronov A.G., Dobrovolskaya A.E., Prokopovich G.A.</i> Psychosocial characteristics of elderly people who have committed suicide attempts poisoning</p>
<p><i>Внуков В.В., Сидоров Р.В., Милутина Н.П., Ананян А.А., Гвалдин Д.Ю., Сагакянц А.Б., Шлык И.Ф., Талалаев Е.П.</i> Содержание провоспалительных цитокинов, пероксиредоксина-1 и активность глутатионпероксидазы в плазме крови у больных ИБС, перенесших аортокоронарное шунтирование</p>	269	<p><i>Vnukov V.V., Sidorov R.V., Milutina N.P., Ananyan A.A., Gvaldin D.Yu., Sagakyants A.B., Shlyk I.F., Talalaev E.P.</i> Concentration of proinflammatory cytokines, peroxiredoxin-1 and glutathione peroxidase activity in the blood plasma of patients with coronary artery disease undergoing coronary artery bypass grafting</p>
<p><i>Пушкин А.С., Яковлев А.А., Ахмедов Т.А., Рукавишников С.А., Рыжак Г.А.</i> Определение уровня сердечного тропонина I высокочувствительным методом в трех возрастных группах условно здоровой популяции</p>	276	<p><i>Pushkin A.S., Yakovlev A.A., Akhmedov T.A., Rukavishnikova S.A., Ryzhak G.A.</i> Results of troponin I testing by high sensitive method in three age groups of healthy population</p>
<p><i>Антонов И.Б., Козлов К.Л., Линькова Н.С., Пальцева Е.М., Куканова Е.О.</i> Старение миокарда и дилатационная кардиомиопатия: морфологические и молекулярные аспекты</p>	282	<p><i>Antonov I.B., Kozlov K.L., Linkova N.S., Paltseva E.M., Kukanova E.O.</i> Aging of the myocardium and dilated cardiomyopathy: morphological and molecular aspects</p>
<p><i>Полянский М.Б., Назаренко Д.П., Ишунина Т.А.</i> Возрастные особенности течения острого холецистита</p>	291	<p><i>Polyanskiy M.B., Nazarenko D.P., Ishunina T.A.</i> Age-related peculiarities of acute cholecystitis</p>
<p><i>Орлик Т.В., Григорьева Н.В., Поворознюк В.В.</i> Особенности вертебрального болевого синдрома у женщин старших возрастных групп в зависимости от продолжительности периода постменопаузы и показателей минеральной плотности костной ткани</p>	298	<p><i>Orlyk T.V., Grygorieva N.V., Povoroznyuk V.V.</i> Features of vertebral pain syndromes in older women depending on the duration of postmenopausal period and bone mineral density indices</p>
<p><i>Урста А.А., Харьков Е.И., Петрова М.М., Урста О.В., Котиков А.Р., Киселев А.Н.</i> Контраст-индуцированная нефропатия у пациентов старших возрастных групп</p>	306	<p><i>Ursta A.A., Kharkov E.I., Petrova M.M., Ursta O.V., Kotikov A.R., Kiselev A.N.</i> Contrast induced nephropathy in the older age group patients</p>

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

В журнале публикуются обзоры и оригинальные статьи по основным разделам современной геронтологии: биологии старения, клинической геронтологии, социальным и психологическим аспектам, а также истории геронтологии.

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила.

1. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа, одновременно необходимо представлять статью на CD-/CD-RW, набранную в любом текстовом редакторе. В имени файла желательно указывать фамилию автора/первого автора. Статью можно выслать почтовым отправлением либо по электронной почте.
2. Размер статьи не должен превышать 12 стр., включая список литературы и резюме, обзора — 20 стр. Объем обзорных и общетеоретических статей согласовывается с редакцией журнала. Формат текста: шрифт Times New Roman, кегль 12, интервал 1,5, поля обычные (верхнее и нижнее 2 см, правое 3, левое 1,5 см). Список литературы к статье не должен превышать $\frac{1}{8}$ — $\frac{1}{10}$ объема статьи. В передовых статьях и обзорах цитируется не более 70 источников.
3. В статье и списке литературы не должны упоминаться неопубликованные работы, учебники, авторефераты диссертаций и тезисы конференций местного значения. Библиография, как правило, должна содержать литературу преимущественно за последние 5–7 лет.
4. На первой странице должны быть: 1) инициалы и фамилии авторов; 2) название статьи; 3) название учреждения, которое представляет автор(ы); 4) почтовый адрес учреждения. В конце статьи — обязательно собственноручная подпись каждого автора и полностью фамилия, имя, отчество, точный почтовый адрес, телефон, адрес электронной почты.
5. Изложение должно быть ясным, сжатым, без длинных исторических введений и повторений. При представлении в печать научных экспериментальных работ авторы должны, руководствуясь «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», указывать вид, число использованных животных, применявшиеся методы обезболивания и умерщвления. Работы, в которых вышеупомянутые данные не приводятся, а также работы, при выполнении которых болезненные процедуры проводились без анестезии, к публикации не принимаются.
6. Статья должна быть тщательным образом проверена автором: химические формулы, таблицы, дозировки, цитаты. В сноске указывают источник цитаты: наименование публикации, издание, год, том, выпуск, страница. Корректур авторам не высылаются, а вся дальнейшая сверка проводится по авторскому оригиналу.
7. Количество иллюстративного материала (фотографии, рисунки, чертежи, диаграммы) должно быть минимальным. Фотографии должны быть контрастными, рисунки — четкими. Рисунки предоставляются отдельными файлами (**рисунки, диаграммы и схемы не внедряют в файл Word, а сохраняют в формате исходной программы**). В подписях к микрофотографиям указывают увеличение, метод окраски (или импрегнации) препарата. Если рисунок дан в виде монтажа, фрагменты которого обозначены буквами, обязательно должна быть общая подпись к нему и пояснения к отдельным фрагментам.
8. Таблицы должны быть построены наглядно, озаглавлены и пронумерованы. Заголовки таблиц и их номера должны точно соответствовать ссылкам в тексте.
9. Сокращения слов, имен, названий (кроме общепринятых сокращений, мер, физических, химических и математических величин и терминов) не допускаются. Меры даются по системе СИ.
10. Фамилии отечественных авторов в тексте пишут обязательно с инициалами, фамилии иностранных авторов в тексте должны быть написаны только в иностранной транскрипции, в квадратных скобках должны стоять не фамилии цитируемых авторов и год публикации, а соответствующие номера по списку литературы.
11. В соответствии с ГОСТ 7.0.5-2008, список литературы должен быть оформлен следующим образом:
 - а) источники располагают в алфавитном порядке авторов (на первом месте фамилия, затем инициалы); сначала работы отечественных авторов, затем — иностранных; работы отечественных авторов, опубликованные на иностранных языках, помещают среди работ иностранных авторов, а работы иностранных авторов, опубликованные на русском языке, — среди работ отечественных авторов;
 - б) если цитируется несколько работ одного автора, их нужно располагать в хронологическом порядке;
 - в) в статьях, написанных более чем четырьмя авторами, указывают фамилии первых трех из них, а далее ставится «и др.»; при четырех авторах указывают всех;
 - г) для периодических и продолжающихся изданий необходимо указать: автора(-ов), полное название статьи, две косые линии (//), источник в стандартном сокращении, место издания, год, том (при необходимости), номер (выпуск), страницы (обозначаются буквой С.) от и до; все элементы выходных данных отделяют друг от друга точкой;
 - д) при ссылке на монографию или сборники необходимо указать название публикации, номер издания (если он есть), место и год издания;
 - е) в монографиях иностранных авторов, изданных на русском языке, после названия книги через двоеточие указывают, с какого языка сделан перевод;
 - ж) если заглавие источника состоит из нескольких предложений, все они разделяются двоеточием;
 - з) в монографиях и сборниках при наличии двух мест издания приводят оба и отделяют друг от друга точкой с запятой (М.; Л.);
 - и) общее число страниц не указывают;
 - к) если ресурс электронный, необходимо указать его и дату обращения либо индикатор цифрового объекта (*doi*).
12. К статье должно быть приложено краткое резюме, отражающее основное содержание работы, размером не более половины страницы на русском и английском языках. Фамилии авторов, название статьи и учреждений с адресами даются также на двух языках. Резюме статьи на русском языке с выносом ключевых слов должно быть помещено непосредственно перед текстом статьи после указания учреждения, которое представляют авторы; соответствующий текст на английском языке — после списка литературы.
13. Редакция оставляет за собой право сокращения и редактирования присланных статей, а также, с согласия автора, помещения статей в виде рефератов или аннотаций; **для связи с авторами редакция использует электронную почту.**
14. Направление в редакцию работ, которые уже напечатаны или посланы для публикации в других изданиях, не допускается.
15. Рукописи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, не рассматриваются; оттиски высылаются авторам по электронной почте в формате pdf.
16. Примеры оформления статей — на сайте Геронтологического общества при РАН (www.gersociety.ru), где размещены полные электронные версии журнала в свободном доступе.

**Статьи направлять главному редактору по адресу:
197758 Санкт-Петербург, Песочный-2, НИИ онкологии
им. Н. Н. Петрова, проф. В.Н. Анисимову**

Невыполнение этих требований удлинит допечатную подготовку текста и ухудшает качество издания.

СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ ТЕРМИНОВ

АД	—	артериальное давление	ОНМК	—	острое нарушение мозгового кровообращения
АДФ	—	аденозиндифосфорная кислота (аденозиндифосфат)	ОРВИ	—	острая респираторно-вирусная инфекция
АКТГ	—	адренокортикотропный гормон	ПОЛ	—	перекисное окисление липидов
АЛТ	—	аланинаминотрансфераза	ПТГ	—	паратиреоидный гормон (паратгормон)
АМФ	—	аденозинмонофосфорная кислота (аденозинмонофосфат)	ПЦР	—	полимеразная цепная реакция
АПФ	—	ангиотензинпревращающий фермент	РНК	—	рибонуклеиновая кислота
АСТ	—	аспартатаминотрансфераза	САД	—	систолическое артериальное давление
АТФ	—	аденозинтрифосфорная кислота (аденозинтрифосфат)	СОД	—	супероксиддисмутаза
АФК	—	активные формы кислорода	СОЭ	—	скорость оседания эритроцитов
ГАМК	—	гамма-аминомасляная кислота	С-РБ	—	С-реактивный белок
ГТФ	—	гуанозинтрифосфорная кислота	ТТГ	—	тиреотропный гормон
ДАД	—	диастолическое артериальное давление	УЗДГ	—	ультразвуковое доплеро-сонографическое исследование сосудов головного мозга
ДВС	—	диссеминированное внутрисосудистое свертывание	УЗИ	—	ультразвуковое исследование
ДНК	—	дезоксирибонуклеиновая кислота	ФВ	—	фракция выброса
ЕД	—	единица действия антибиотиков, гормонов, ферментов, витаминов	ФК	—	функциональный класс (по классификации <i>NYHA</i>)
ЖЁЛ	—	жизненная ёмкость лёгких	ХОБЛ	—	хроническая обструктивная болезнь лёгких
ЖКТ	—	желудочно-кишечный тракт	ХПН	—	хроническая почечная недостаточность
ИБС	—	ишемическая болезнь сердца	ХСН	—	хроническая сердечная недостаточность
ИВЛ	—	искусственная вентиляция лёгких	ЦИК	—	циркулирующие иммунные комплексы
ИМТ	—	индекс массы тела	ЦНС	—	центральная нервная система
ИФА	—	иммуноферментный анализ	ЧСС	—	частота сердечных сокращений
КТ	—	компьютерная томография	ЭКГ	—	электрокардиограмма
ЛЖ	—	левый желудочек	эхо-КГ	—	эхокардиографическое исследование
ЛДГ	—	лактатдегидрогеназа	ЭЭГ	—	электроэнцефалография
ЛПВП	—	липопротеиды высокой плотности			
ЛПНП	—	липопротеиды низкой плотности			
ЛПОНП	—	липопротеиды очень низкой плотности			
МДА	—	малоновый диальдегид			
МЕ	—	международная единица (вакцины, сыворотки)			
МНО	—	международное нормализованное отношение			
МРТ	—	магнитно-резонансная томография			
			мес	—	месяц
			мин	—	минута
			млн	—	миллион
			млрд	—	миллиард
			мм рт. ст.	—	миллиметр ртутного столба
			нед	—	неделя

СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ ТЕРМИНОВ

с	—	секунда
с.	—	страница
сут	—	сутки
тыс.	—	тысяча
уд/мин	—	ударов в минуту
ч	—	час
<hr/>		
<i>Ig</i>	—	иммуноглобулины [5 классов: <i>IgA, IgD, IgE, IgG, IgM</i>]
<i>IL</i>	—	интерлейкин
<i>M±n</i>	—	доверительный интервал
<i>NYHA</i>	—	Нью-Йоркская ассоциация кардиологов
<i>pH</i>	—	водородный показатель
<i>PCNA</i>	—	ядерный антиген пролиферирующих клеток
<i>TNF-α</i>	—	фактор некроза опухоли α
<i>TNM</i>	—	Международная онкологическая классификация (при обозначении стадий цифры пишутся на уровне строки: <i>T3N1M0</i>)

**Обычные аминокислоты,
входящие в состав белков:**

аланин	—	<i>Ala</i>
аргинин	—	<i>Arg</i>
аспарагин	—	<i>Asn</i>
аспарагиновая кислота	—	<i>Asp</i>
валин	—	<i>Val</i>
гистидин	—	<i>His</i>
глицин	—	<i>Gly</i>
глутамин	—	<i>Gln</i>
глутаминовая кислота	—	<i>Glu</i>
изолейцин	—	<i>Ile</i>
лейцин	—	<i>Leu</i>
лизин	—	<i>Lys</i>
метионин	—	<i>Met</i>
пролин	—	<i>Pro</i>
серин	—	<i>Ser</i>
тирозин	—	<i>Tyr</i>
треонин	—	<i>Thr</i>
триптофан	—	<i>Trp</i>
фенилаланин	—	<i>Phe</i>
цистеин	—	<i>Cys</i>

В. Н. Анисимов¹, В. Ю. Серпов², А. В. Финагентов³, В. Х. Хавинсон⁴

НОВЫЙ ЭТАП РАЗВИТИЯ ГЕРОНТОЛОГИИ И ГЕРИАТРИИ В РОССИИ: ПРОБЛЕМЫ СОЗДАНИЯ СИСТЕМЫ ГЕРИАТРИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ. ЧАСТЬ 1. АКТУАЛЬНОСТЬ, НОРМАТИВНАЯ БАЗА

¹ НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова Минздрава РФ, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68; e-mail: aging@mail.ru; ² Городской гериатрический медико-социальный центр, 190103, Санкт-Петербург, наб. Фонтанки, 148; e-mail: ggc-admin@mail.ru; ³ Северо-Западный институт гериатрии и социально-медицинского проектирования, 190005, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, 118 А, лит. Л; e-mail: szirc@mail.ru; ⁴ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: ibg@gerontology.ru

Публикация является первой частью аналитического научно-методического обзора, посвященного новому этапу развития геронтологии и гериатрии в России. Обоснована актуальность создания системы гериатрической помощи как важной составляющей государственной политики в сфере повышения качества жизни граждан старшего поколения. Представлена общая оценка проблемы совершенствования социальной поддержки нетрудоспособных граждан старших возрастных групп с учетом ограничения бюджетного финансирования и межведомственной разобщенности. Обосновано использование геронтологических технологий в процессе модернизации социальной поддержки граждан старшего поколения, в частности формирования в стране единой системы медико-социальной помощи для указанной категории граждан как механизма, обеспечивающего продление периода их жизненной активности и снижения демографического давления на экономическое положение субъектов Российской Федерации. Рассмотрены вопросы законодательного и нормативного регулирования развития геронтологии и гериатрии, проанализированы принятые с 1977 по 2014 г. законодательные и нормативные акты. Показана необходимость изменения подхода к нормативному регулированию государственной поддержки граждан старшего поколения. Представлен аналитический обзор комплекса государственных документов, выпущенных по результатам проведения в августе 2014 г. заседания Президиума Госсовета России, посвященного совершенствованию системы социальной защиты пожилых граждан. Обосновано применение этих документов в рамках реализации нового этапа развития геронтологии и гериатрии в России.

Ключевые слова: граждане старшего поколения, единая система медико-социальной помощи, геронтология, система гериатрической помощи, демографическое давление на экономику, нормативная база, межведомственное взаимодействие, возраст-ассоциированные хронические заболевания, гериатрическая оценка пациентов

1. Актуальность создания системы гериатрической помощи

*Демографическая ситуация в России
и социальная помощь гражданам старшего поколения*

Современная демографическая ситуация в России характеризуется постепенным увеличением абсолютной и относительной численности граждан старшего поколения (ГСП) при одновременном сокращении доли населения трудоспособного возраста. Так, в 2015 г. численность пожилых граждан увеличилась на 700 тыс. и составила более 33 млн человек (23 % населения) [42, 44]. В Северо-Западном федеральном округе для отдельных субъектов РФ этот показатель колеблется от 20 до 35 %, при этом наблюдается устойчивая тенденция к его увеличению (до 2025 г. — на 5–10 %).

Практически все ГСП нуждаются в поддержке современного общества, и не только материальной, но в психологической, юридической, информационной, а часто — и моральной. Все ГСП — активные члены общества, имеющие конституционные права на получение гарантированного пакета государственных социальных услуг. В благополучии и сохранении здоровья ГСП прямо заинтересованы их близкие родственники. Например, в Северо-Западном федеральном округе численность этой группы населения достигает 5 млн человек. Этот фактор не может не учитываться при выработке государственной политики в социальной сфере.

При оценке влияния изменений демографической ситуации на перспективы социально-экономического развития страны и отдельных регионов следует учитывать фундаментальное положение экономической теории: если численность

трудоспособного населения становится меньше нетрудоспособного, то социально-экономическое развитие общества приостанавливается, при этом к нетрудоспособной части населения также относятся люди моложе трудоспособного возраста.

Наиболее значимые негативные тенденции:

- увеличение численности ГСП, нуждающихся в постоянной государственной поддержке, следствие — необходимость повышения бюджетного финансирования социальной, включая медицинскую составляющую, поддержки ГСП;
- относительное снижение численности трудоспособного населения, формирующего доходную часть бюджета;
- повышение стоимости медико-социальных услуг в расчете на одного получателя из категории ГСП, обусловленное экономическими, а не медицинскими факторами; не всегда обоснованные показаниями внедрение высокотехнологичной медицинской помощи и дорогих медицинских препаратов;
- малая плотность заселения территорий значительной части регионов повышает затраты на оказание медико-социальной помощи ГСП.

Таким образом, существенное нарастание демографического давления на экономику требует изменения структуры социальной помощи ГСП в РФ.

Использование геронтологических технологий для повышения эффективности социальной помощи гражданам старшего поколения

Доля затрат на здравоохранение и социальную защиту населения в отдельных субъектах РФ на территории Северо-Западного федерального округа составляет до 40 % региональных бюджетов. Непропорционально большая часть этих расходов направляется на социальную поддержку ГСП в силу их низкой социальной защищенности, высокого уровня заболеваемости. В здравоохранении необходимость таких расходов обусловлена широким распространением возраст-ассоциированных хронических неинфекционных заболеваний, требующих значительных объемов финансирования. При этом, если число посещений к врачам в поликлиниках сопоставимо с относительной численностью ГСП, то число постоянно занятых ими коек в медицинских стационарах в 3–4 раза превышает ожидаемые показатели [45], причем использование этих коек часто не соответствует профилю медицинских стационаров. Российский и международный опыт показывает, что количе-

ство и длительность экстренной госпитализации ГСП в медицинские стационары могут быть реально снижены за счет использования долгосрочной комплексной медико-социальной поддержки. Сложившаяся к настоящему времени в России система учреждений здравоохранения и социальной защиты населения такой поддержки обеспечить не может, что приводит к неоправданно высоким бюджетным расходам на специализированную высокотехнологичную и амбулаторную медицинскую помощь, услуги учреждений социальной защиты населения.

Увеличение средней продолжительности жизни и относительной численности ГСП в сочетании с повышением их информированности о гарантируемых государством услугах стимулирует рост бюджетного финансирования. К сожалению, административные решения в сфере социальной поддержки ГСП часто принимаются на основе узковедомственных интересов. Отсутствие научного и методического обоснования реализуемых подходов не позволяет достичь значимых практических результатов.

Организация долговременного медико-социального сопровождения ГСП требует широкого внедрения геронтологических технологий в практику работы учреждений здравоохранения и социальной защиты населения в формате создания системы гериатрической помощи (ГП) и должна предусматривать:

- структурное позиционирование геронтологии как науки, направляющей развитие системы медико-социальной помощи ГСП, и Геронтологического общества при РАН как системного интегратора научно-практических исследований в процессе модернизации структуры этой помощи;
- создание в масштабах России единой системы медико-социальной помощи ГСП, базовой составляющей которой является система ГП.

Обоснование нового этапа развития геронтологии и гериатрии в России

Необходимо констатировать, что, несмотря на значительный объем проведенных работ и потраченных средств с середины 90-х гг. XX в., в настоящее время система ГП в России отсутствует. Во всех субъектах РФ гериатрическая помощь как комплексное долговременное медико-социальное сопровождение большинству ГСП недоступна. Качество ГП не отвечает международным стандартам, в первую очередь с точки зрения

комплексности и внедрения современных геронто-технологий.

В качестве индикаторов текущей ситуации в России рассматриваются:

- проработанность и полнота нормативно-правовой базы, регулирующей на государственном уровне предоставление медицинских и социальных услуг ГСП (в нашем случае — это государственная ГП);
- наличие механизмов и структур, обеспечивающих предоставление государством медицинских и социальных услуг ГСП; при этом должны оцениваться доступность и качество услуг, соответствие их перечня международным стандартам, организация финансирования, наличие информационного сопровождения и т. д.

Предпосылками реализации нового этапа развития геронтологии и гериатрии в России, включая создание системы ГП, являются:

- наличие политической воли руководства РФ, обусловленное социально-политическими и экономическими факторами развития ситуации в стране; эта политическая воля наиболее четко выражена в Указах [15, 20] и Поручениях президента РФ В. В. Путина [25], выпущенных по результатам проведения в августе 2014 г. Президиума Госсовета [42], посвященного совершенствованию социальной помощи пожилым гражданам, а также сформулирована в Послании президента РФ 2016 г. Федеральному собранию РФ;
- завершение формирования в 2016 г. целостного пакета нормативных актов федерального уровня, обеспечивающих выполнение Поручений президента РФ, регламентирующих развитие геронтологии и гериатрии в России, включая «Стратегию действий в интересах граждан старшего поколения» на период до 2025 г. (далее — Стратегия) [28], «Порядок медицинской помощи по профилю «Гериатрия» (далее — Порядок) [27], «План мероприятий по реализации первого этапа Стратегии до 2020 г.» [29];
- объективная оценка влияния формирования системы социальной помощи ГСП на социально-экономическое развитие страны с учетом позиционирования России как социально ориентированного государства; понимание невозможности достижения позитивных результатов без изменения сложившейся системы организации медико-социальной помощи ГСП [46];

- обобщение накопленных за последние 20 лет научных и практических наработок федерального и регионального уровней по направлению «геронтология и гериатрия», включая разработку методик и организации системы ГП, создание специализированных учреждений, подразделений и систем на региональном уровне, внедрение новейших информационных и геронто-технологий в практику работы этих структур, апробация использования комплексного подхода к социальному сопровождению ГСП [43, 46, 48, 51–53];
- формирование системы общественной поддержки создания в стране и регионах единой системы медико-социальной помощи, привлечение внимания общества к проблемам ГСП, вовлечение общественных организаций и негосударственных структур в процесс формирования рынка услуг социального профиля для ГСП.

Сочетание перечисленных выше факторов позволяет прийти к выводу об обоснованности и актуальности внедрения нового подхода к предоставлению ГСП долговременной социальной поддержки, включая создание в России полномасштабной системы ГП.

2. Нормативная база создания системы гериатрической помощи

Понятия и структура нормативной базы

Рассмотрение вопросов законодательного и нормативного регулирования ГП как составляющей социальной помощи ГСП требует ее четкого определения и позиционирования [52].

В последние годы в литературе используют различные определения ГП, что свидетельствует о несовпадении подходов к сути проблемы, обусловленных узковедомственными интересами. Авторы настоящей публикации основываются на определении ГП, отвечающем требованиям международных стандартов: «Гериатрическая помощь населению — это система мер по оказанию медико-социально-психологических услуг гражданам старшего поколения с целью сохранения или восстановления их способности к самообслуживанию, частично или полностью утраченной из-за хронических возраст-ассоциированных заболеваний, обеспечение их реинтеграции в общество и независимого существования» [52, 53].

Исходя из представленного определения, создание системы ГП должно рассматриваться как составляющая совершенствования социальной

поддержки ГСП и планироваться в тесной взаимосвязи с модернизацией систем здравоохранения, социальной защиты населения, культурно-просветительской и образовательной деятельности, совершенствования законодательства в сфере поддержки социально-ориентированных некоммерческих организаций.

Основные свойства нормативной базы создания системы ГП:

- смысловое и концептуальное единство всех документов;
- взаимное дополнение отдельных документов в процессе формирования целостного комплекса;
- многоуровневый подход: от идеологических международных манифестов до региональных и местных нормативных актов и распорядительных документов;
- мультидисциплинарный подход.

При определении требований к структуре нормативно-правовой базы, регулирующей деятельность системы ГП, необходимо учитывать совокупность факторов:

- гериатрия объединяет в единый комплекс услуги медицинского и социального профиля с учетом возрастных особенностей пациентов, поэтому формирование нормативно-правовой базы для обеспечения работы системы ГП должно учитывать необходимость межведомственной интеграции и координации, чтобы избежать дублирования функций, структур и, как следствие, неэффективного расходования государственных средств;
- государственное устройство РФ предусматривает разграничение полномочий между федеральным, региональным и муниципальным уровнем; это прямо относится к сфере предоставления ГП населению; например, стандарты предоставления медицинских услуг утверждаются исключительно на федеральном уровне, в то время как значительная часть услуг, отнесенных к социальной сфере, может регламентироваться нормативными актами на уровне отдельных субъектов РФ (региональные стандарты).

Состав нормативно-правовой базы, регламентирующей создание и функционирование системы ГП:

- законодательные акты РФ;
- законодательные акты субъектов РФ;
- нормативные ведомственные акты федерального уровня (Министерство здравоохранения и Министерство труда и социального развития РФ, Министерство образования и науки РФ);

- нормативные ведомственные акты регионального уровня (для Санкт-Петербурга это документы Комитета по здравоохранению и Комитета по социальной политике);
- межведомственные нормативные и регламентирующие документы (в частности целевые программы, соглашения и т. д.);
- внутриведомственные нормативные документы системы ГП (положения, регламенты и т. д.).

Перечисленные выше документы, составляющие единый комплекс, должны регламентировать:

- основные понятия, относящиеся к ГП;
- определение специальности «Геронтология и гериатрия», квалификационные требования к работникам, обеспечивающим предоставление гериатрических услуг;
- перечень медико-социальных услуг ГСП, которые должны быть отнесены к категории гериатрических, в частности к группе гериатрических услуг, гарантированно предоставляемых государством;
- основные задачи, функции и обязанности государства в лице федеральных и региональных профильных органов власти и структур в сфере предоставления медико-социальной помощи пожилым людям (гериатрических услуг);
- позиционирование отдельной группы государственных структур, учреждений и организаций (с четким определением их статуса и функций), которые должны быть отнесены к государственной системе ГП;
- принципы взаимодействия государственных структур, предоставляющих медицинские и социальные услуги ГСП, не входящим в систему ГП, с ее подразделениями: распределение функций и сфер влияния, зон ответственности, координация работы, информационное взаимодействие, организация финансирования.

Формирование нормативной базы предоставления гериатрической помощи до августа 2014 г.

В период 1977–2014 гг. в СССР и далее в РФ было выпущено более двух десятков нормативных актов федерального уровня [1–24], регламентирующих развитие геронтологии и гериатрии в стране: Законы, Постановления Правительства, Приказы Министерств здравоохранения, труда и социального развития. В то же время, с учетом сложившейся системы разграничения полномочий между федеральным центром и регионами, в ряде субъектов РФ в период 1996–2014 гг. выпускались нормативные акты регионального уровня, ре-

гламентирующие деятельность специализированных подразделений учреждений здравоохранения и социальной защиты населения, предоставляющих ГП, число которых зависело от объема проводимых в регионе работ. Например, в Санкт-Петербурге было выпущено более 20 нормативных актов [25, 30–40].

Детальный анализ перечисленных документов выходит за рамки настоящей публикации, поэтому мы бегло рассмотрим наиболее значимые из них с точки зрения формирования единого комплекса нормативных актов и регламентации основных параметров системы ГП.

Приказами Минздрава СССР № 137 от 21.02.1977 г. и № 347 от 19.04.1977 г. [1, 2] предусмотрены подготовка врачей всех специальностей по геронтологии и гериатрии, усиление разработок и более широкое внедрение в практику здравоохранения профилактики, диспансерного наблюдения, диагностики и лечения различных заболеваний у лиц старшего возраста, координации деятельности с органами социального обеспечения.

Приказ Минздрава СССР № 875 от 02.07.1985 г. [3] предписывал:

- обеспечить подготовку врачей клинических специальностей по вопросам гериатрии на местах;
- назначить в каждой республике, крае, области и крупном городе главных внештатных специалистов по геронтологии и гериатрии;
- завершить организацию гериатрических кабинетов в городских поликлиниках консультативно-диагностической помощи;
- организовать в городских поликлиниках гериатрические кабинеты из расчета обслуживания не менее 100 тыс. человек взрослого населения; укомплектовать гериатрические кабинеты врачами-терапевтами и медицинскими сестрами, прошедшими специальную подготовку по гериатрии;
- подготовить учебные пособия по клинической и социальной геронтологии и геронгигиене для студентов медицинских институтов;
- предусмотреть в планах научно-исследовательских работ разработку вопросов возрастных особенностей профилактики, диагностики и лечения заболеваний у лиц старшего возраста;
- подготовить методические рекомендации для врачей по профилактике, особенностям диагностики и лечения заболеваний у лиц пожилого и старческого возраста.

Приказ Минздрава РСФСР от 01.02.1991 г. № 19 [4] в целях улучшения медицинской и соци-

альной помощи больным пожилого и старческого возраста предписывал:

- создать сеть домов сестринского ухода и хосписов, отделений сестринского ухода в многопрофильных и специализированных больницах;
- обеспечить подготовку средних медицинских кадров для работы в больницах сестринского ухода и хосписах по заявкам органов здравоохранения;
- разработать стандарт «медико-социальная койка»;
- активно привлекать к организации и финансированию домов и отделений сестринского ухода, хосписов общественные, религиозные и благотворительные организации, государственные и кооперативные, промышленные и сельскохозяйственные предприятия.

В Федеральном законе РФ от 02.08.1995 г. № 122 ФЗ [5] в числе прав граждан пожилого возраста, проживающих в стационарных учреждениях социального обслуживания, указаны:

- первичная медико-санитарная и стоматологическая помощь;
- социально-медицинская реабилитация и социальная адаптация;
- медико-социальная экспертиза, проводимая по медицинским показаниям.

Базовым нормативным актом для предоставления гериатрической помощи гражданам РФ является Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28 июля 1999 г. № 297 [9–13]. В качестве основных направлений модернизации медицинской помощи людям пожилого возраста определены:

- осуществление целенаправленных мер по созданию системы ГП;
- повышение уровня знаний по гериатрии врачей общей лечебной сети;
- проведение научно-исследовательских работ в области геронтологии и гериатрии, в том числе и по вопросам профилактики преждевременного старения населения;
- организация более тесного взаимодействия органов и учреждений здравоохранения и социальной защиты населения, в ряде случаев совместного решения поставленных задач на основе интеграции финансовых и других ресурсов.

В целях проведения указанной модернизации предусматривались:

- организация гериатрических центров и обеспечение их деятельности; при наличии необходимого материально-технического, финансового и

- кадрового потенциала предлагалось возложить функции гериатрических центров на существующие многопрофильные гериатрические больницы или госпитали ветеранов войн;
- создание сети гериатрических больниц и отделений, учреждений медико-социальной помощи в соответствии с потребностью;
 - утверждение правил направления на консультацию в гериатрические центры и госпитализации в указанные учреждения, гериатрические больницы (отделения), а также больницы (дома) и отделения сестринского ухода;
 - организацию в амбулаторно-поликлинических учреждениях отделений медико-социальной помощи для проведения больным старших возрастных групп и инвалидам лечебно-реабилитационных мер, в том числе на дому;
 - определение, совместно с территориальными органами социальной защиты населения, возможности долевого участия в финансировании гериатрических, медико-социальных больниц (отделений) и медико-социальных отделений поликлиник;
 - подготовка и повышение квалификации врачей и среднего медицинского персонала по гериатрии, а также повышение уровня знаний врачей общей лечебной сети по актуальным вопросам гериатрии;
 - назначение внештатных главных специалистов — гериатров (геронтологов);
 - формирование научно-исследовательских и клинических подразделений по гериатрической кардиологии, гериатрической неврологии, гериатрической ортопедии и проблемам профилактики преждевременного старения;
 - обеспечение научно-методического руководства созданием и функционированием сети гериатрических учреждений (подразделений);
 - координация научных исследований по геронтологии и проблемам преждевременного старения в рамках Межведомственного научного совета по геронтологии и гериатрии Российской академии медицинских наук и Минздрава России;
 - разработка и утверждение дифференцированных расчетных нормативов обеспечения и стоимости стационарной специализированной медицинской и медико-социальной помощи населению трудоспособного и пенсионного возраста;
 - долевого финансирования ГП территориальными органами здравоохранения и социальной защиты;
 - координация деятельности учреждений, предоставляющих гериатрическую помощь, главным геронтологом Минздрава РФ и межведомственным научным Советом по геронтологии и гериатрии РАМН;
 - разработка и принятие федеральных медико-социально-экономических стандартов в области предоставления ГП.
- Приведенный перечень мер, предписанный Приказом № 297 [9–13], настолько сбалансирован, что может рассматриваться в качестве базиса для создания системы ГП. Это снимает необходимость детального рассмотрения здесь других выпущенных нормативных актов.
- Отсутствие значимых практических результатов, соотнесенное с составом комплекса нормативных актов, выпущенных до 2014 г., позволяет оценить их эффективность:
- введение в практику работы государственных учреждений здравоохранения и социальной защиты населения широкого спектра регламентированных нормативными документами требований и рекомендаций создало предпосылки, но не обеспечило формирование целостной системы ГП на уровне страны и отдельных регионов;
 - присутствие в ряде документов дублирующих (повторяющихся) формулировок и положений свидетельствует об отсутствии системного подхода к формированию системы нормативных актов, регламентирующих предоставление специализированной социально-медицинской помощи ГСП, а также косвенно подтверждает факт невыполнения директивных указаний, представленных в выпущенных документах;
 - несоответствие значительного объема декларированных требований реальным наработкам и достижениям на протяжении достаточно длительного периода (более 30 лет) подтверждают, с одной стороны, неполноту и несовершенство сформированной нормативной базы в части распорядительных и контролирующих функций, с другой стороны, показывают «поверхностность» подхода к формированию системы ГП; решение «мелких» организационно-методических и финансовых вопросов было оставлено на усмотрение местных администраций, которые, как правило, не располагали возможностями и кадровым потенциалом, а также желанием менять ранее сложившуюся статичную систему услуг социального профиля; при этом руководители федеральных структур не

считали необходимым контролировать процессы на местах.

Сопоставление содержания и смысловой нагрузки отдельных нормативных документов [1–24, 26, 30–40] с датами их выпуска и ведомственной принадлежностью подводит к выводу о волнообразном характере процессов развития геронтологии и гериатрии в рассматриваемый период. Условно можно выделить три периода «относительной активности»: конец 70-х — начало 80-х гг. прошлого столетия — продвижение идеи внедрения в стране гериатрической помощи по инициативе Министерства здравоохранения СССР; середина 90-х XX столетия — 2001 г. — попытка активного формирования целостного комплекса документов на федеральном уровне, инициированная Минздравсоцразвития; с 2008 г. — достаточно вялая попытка регламентировать социально-медицинскую поддержку ГСП в учреждениях системы социальной защиты населения.

Главным критерием полноты и эффективности сформированного комплекса законодательных и нормативных актов является результат их практической реализации. На начало 2014 г. эти результаты имели выраженный негативный характер:

- большая часть учреждений и подразделений гериатрического профиля в регионах, созданных на рубеже 90-х гг. XX и начала XXI в., была постепенно ликвидирована по решению местных органов государственной власти;
- межведомственная разобщенность после разделения Минздравсоцразвития РФ привела к созданию двух параллельных систем: медико-социальной и социально-медицинской помощи ГСП, работающих независимо, по чисто ведомственным правилам с отдельным финансированием; такой подход, по мнению экономистов, ведет к двойному финансированию услуг;
- «Медицинская геронтология», как наука, оказалась полностью оторванной от практической деятельности учреждений здравоохранения, предоставляющих ГП [43, 46], поскольку таких учреждений в России, за исключением Санкт-Петербурга и еще двух-трех регионов, не осталось; попытка провозгласить создание нового научного течения «социальная геронтология» [47] не состоялась в силу отсутствия практических результатов.

Нормативное регулирование развития геронтологии и гериатрии после проведения Президиума Госсовета России в августе 2014 г.

Задачи государства и общества в рамках решения проблем пожилых людей наиболее четко сформулированы в документе, известном как «Мадридский международный План действий по старению» (далее — Мадридский план) [49, 50], принятом в 2002 г. на II Ассамблее ООН по проблемам старения:

- обеспечение здоровья и благосостояния людей пожилого возраста;
- создание условий, способствующих индивидуальному развитию пожилого человека;
- адаптация и участие пожилых людей в развитии общества.

Проведение 5 августа 2014 г. заседания Президиума Госсовета России [42], посвященного развитию системы социальной защиты граждан пожилого возраста, показало приверженность руководства страны идеям Мадридского плана и Болонской декларации [41]: государство призвано обеспечить каждому человеку безопасную и достойную старость, а также возможность участия в жизни общества как полноправного гражданина. По результатам заседания были выпущены Поручения президента РФ В.В. Путина [25], в которых была поставлена задача совершенствования системы социальной помощи ГСП, включая создание системы ГП. Президент России поручил профильным Министерством и ведомствам:

- разработать и утвердить Стратегию действий в интересах граждан пожилого возраста, направленную на стимулирование активного долголетия, улучшение качества их жизни;
- обеспечить совершенствование системы охраны здоровья граждан пожилого возраста, развитие геронтологической службы;
- развивать систему предоставления гражданам пожилого возраста медицинских и бытовых услуг на дому;
- развивать альтернативные формы ухода за гражданами пожилого возраста;
- обеспечить, с учетом Стратегии, корректировку региональных и муниципальных программ, направленных на улучшение качества жизни пожилых граждан.

Первым значимым результатом выполнения Поручений президента России стала разработка «Порядка оказания медицинской помощи по профилю „Гериатрия“» [27]. Для специалистов, работающих в сфере предоставления услуг ГСП —

медиков, социальных работников, психологов, принятие этого ведомственного нормативного акта стало событием, определившим перспективы развития специализированной медицинской помощи ГСП.

В качестве переломного события, открывшего новый этап развития геронтологии и гериатрии в России, должна рассматриваться разработка «Стратегии действий в интересах граждан старшего поколения в Российской Федерации до 2025 года» [28, 29]. Стратегия, как программный документ для формирования в России нового подхода к социальной поддержке ГСП, включающий создание системы ГП, разрабатывалась более года большим коллективом ученых, специалистов, общественных деятелей. Необходимо отметить комплексный системный подход Стратегии к решению проблемы поддержки государством ГСП, отличающий ее от всех ранее выпущенных нормативных актов.

Одним из приоритетных направлений Стратегии определено «совершенствование системы охраны здоровья граждан старшего поколения, развитие гериатрической службы, включая профессиональную подготовку и дополнительное профессиональное образование специалистов в этой сфере». В рамках этого направления предусматривается:

- создание последовательной и преемственной системы, сочетающей медицинские услуги для людей всех возрастов, от профилактики до паллиативной медицинской помощи — декларируется комплексный подход к медицинскому сопровождению ГСП;
- обеспечение доступности гериатрической помощи для ГСП, что подтверждает значимость гериатрической помощи в системе медицинского сопровождения ГСП;
- организация системы ранней диагностики возраст-ассоциированных хронических неинфекционных заболеваний и факторов риска их развития, что подчеркивает необходимость «профилактики старения»;
- организация гериатрической службы как единой системы долговременной медицинской помощи за счет преемственности ведения пациента различными уровнями системы здравоохранения, а также системы социальной защиты населения — показаны системность, комплексность, долговременность системы гериатрической помощи ГСП, необходимость межведомственной интеграции;

- развитие паллиативной медицинской помощи в интересах ГСП — предлагается решение проблемы «угасания» в рамках гериатрической помощи;
- использование механизмов частно-государственного партнерства в сфере оказания гериатрических услуг гражданам старшего поколения в связи с необходимостью расширения медицинской помощи — декларируется необходимость привлечения социально-ориентированных некоммерческих организаций;
- популяризация потенциала и достижений геронтологии и гериатрии как современных направлений медицины, способствующих продлению периода активного долголетия — указано на необходимость повышения информационной доступности ГП;
- совершенствование системы профессиональной подготовки, проведение научных исследований, повышение информированности медицинских работников по специальности «Геронтология и гериатрия» — обозначена необходимость научно-методической и образовательной поддержки развития гериатрической службы.

Анализ перечисленных позиций показывает интегративный подход Стратегии к решению проблемы совершенствования системы охраны здоровья ГСП, выделение ГП в качестве базового элемента этой системы, который обеспечивает объединение действий и потенциалов государственных учреждений и негосударственных структур в рамках формирования комплексной услуги — гериатрическая медико-социально-психологическое сопровождение ГСП.

Отличительной особенностью Стратегии, как программного документа, является высокая степень детализации. Так, в рамках реализации направления «Совершенствование системы охраны здоровья граждан старшего поколения, развитие гериатрической службы» перечислены меры, которые должны проводиться профильными структурами здравоохранения:

- внедрение системы «гериатрической оценки пациентов»;
- разработка стратегии профилактики хронических заболеваний ГСП;
- создание системы оказания плановой медицинской помощи пациентам со старческой астенией и комплексом возраст-ассоциированным заболеваниями, включающей федеральный центр геронтологии и гериатрии;

- разработка стандартов медицинской помощи по отдельным возраст-ассоциированным заболеваниям;
- совершенствование системы подготовки специалистов по оказанию медицинской, гериатрической и социальной помощи ГСП;
- проведение фундаментальных и прикладных исследований в области геронтологии и гериатрии;
- повышение информированности специалистов и граждан по проблемам гериатрии.

Существенным моментом, с точки зрения перспектив реализации отдельных положений Стратегии, является их привязка к Поручениям президента РФ, которая делает эти пункты из рекомендательных директивными. Так, п. 2в перечня Поручений президента РФ [25] предписывает: «Правительству Российской Федерации обобщать и распространять успешный опыт работы субъектов Российской Федерации в сфере социальной поддержки граждан пожилого возраста». В рамках выполнения этого Поручения, Стратегия предусматривает следующие меры:

- совершенствование существующих механизмов управления и общественного контроля;
- эффективная реализация межведомственного взаимодействия;
- системное изучение и распространение опыта работы по предоставлению услуг ГСП;
- укрепление партнерства органов государственной власти с общественными объединениями, содействие их деятельности.

Ряд значимых рекомендаций, влияющих на совершенствование медико-социального сопровождения пожилых людей, представлен в описании других приоритетных направлений Стратегии: «обеспечение доступа граждан старшего поколения к информационным и образовательным ресурсам», «развитие форм социального обслуживания», «развитие общества с учетом интересов, потребностей и возможностей граждан старшего поколения».

В июне 2016 г. в регионы был направлен проект «Плана мероприятий на 2016–2020 гг. по реализации первого этапа Стратегии» (далее — План) [29], который представил комплекс мер, направленных на совершенствование системы охраны здоровья ГСП, развитие гериатрической службы. Выделим наиболее важные меры Плана, касающиеся настоящей публикации:

- развитие гериатрической помощи в России и регионах;

- разработка нормативных актов, регламентирующих совершенствование медико-социальной помощи ГСП;
- содействие распространению позитивного опыта субъектов РФ по отдельным направлениям медико-социальной помощи ГСП.

Утверждение Плана [29] правительством РФ в ноябре 2016 г. определило сроки перехода администраций субъектов РФ к практической реализации мер по созданию систем ГП в регионах. Перечисленные выше пункты Плана определяют задачи и перспективы работы для конкретных ведомств и структур, что позволяет рассматривать этот документ в качестве нормативного акта федерального уровня, определяющего направления коррекции целевых региональных программ и являющийся основой для выпуска идентичных «Планов мероприятий по реализации первого этапа стратегии» на уровне отдельных субъектов РФ.

Заключение

В 2015–2016 гг. Минздрав РФ начал реализацию комплекса мер, обеспечивших подготовку к созданию системы гериатрической помощи в России: назначен главный внештатный специалист Минздрава по геронтологии и гериатрии, создан профильный Совет экспертов, разработан и утвержден Порядок оказания медицинской помощи по профилю «Гериатрия», приняты решения по Федеральному научному центру по геронтологии и гериатрии [48]. Следующим этапом в создании системы гериатрической помощи должна стать разработка, утверждение и внедрение типизированной модели региональной гериатрической службы. При ее разработке должны быть использованы разработки Санкт-Петербурга, других регионов России, мировой и европейский опыт.

К сожалению, Стратегия юридически не является нормативным актом, регламентирующим предоставление гражданам старшего поколения услуг социального профиля, в частности гериатрической помощи. Для юридически полного обоснования развития в России системы комплексного медико-социального сопровождения граждан старшего поколения, включая гериатрическую помощь, предусмотренного Поручениями президента РФ, Стратегией и Планом мероприятий, необходимо скорейшее принятие поправок в Федеральные законы от 21.11.2011 г. ФЗ № 323 «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» [19] и от 28.12.2013 г. ФЗ № 442 «Об основах со-

циального обслуживания населения» [22], а также разработка и принятие отдельного Федерального закона «О социальной помощи гражданам старшего поколения», определяющего приоритеты государственной политики и регулирующего вопросы межведомственного взаимодействия. С учетом разграничения полномочий между федеральным центром и субъектами РФ, целесообразно скорейшее принятие отдельных нормативных актов на уровне каждого из регионов, при этом следует использовать опыт субъектов РФ, имеющих наработки в этой сфере, в первую очередь Санкт-Петербурга.

Литература

1. Приказ Министерства здравоохранения СССР от 21.02.1977 № 137, утвердивший «Положение о повышении квалификации врачей и провизоров на местных базах».
2. Приказ Министерства здравоохранения СССР от 19.04.1977 № 347 «О мероприятиях медицинского обеспечения лиц старших возрастов».
3. Приказ Министерства здравоохранения СССР от 02.07.1985 № 875 «О дальнейшем совершенствовании медицинской помощи лицам старших возрастов».
4. Приказ Минздрава РСФСР от 01.02.1991 № 19 «Об организации домов сестринского ухода, хосписов и отделений сестринского ухода многопрофильных и специализированных больниц» (вместе с «Положением о доме сестринского ухода, хосписе и отделении сестринского ухода многопрофильных и специализированных больниц»).
5. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 16.02.1995 № 33 «О введении должности врач-гериатр».
6. Федеральный закон от 02.08.1995 № 122-ФЗ «О социальном обслуживании граждан пожилого возраста и инвалидов».
7. Федеральный закон от 10.12.1995 № 195-ФЗ «Об основах социального обслуживания населения Российской Федерации».
8. Постановление Правительства РФ от 28.08.1997 № 1090 «О федеральной целевой программе "Старшее поколение"» (работало до 2001 г.).
9. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28.07.1999 № 297 «О совершенствовании организации медицинской помощи гражданам пожилого и старческого возрастов в Российской Федерации».
10. Приложение 1 к Приказу Минздрава России от 28.07.1999 № 297. Дополнения в номенклатуру учреждений здравоохранения, утвержденную приказом Минздрава России от 09.04.1998 № 110 «Об утверждении номенклатуры учреждений здравоохранения».
11. Приложение 2 к Приказу Минздрава России от 28.07.1999 № 297 «Положение об организации деятельности гериатрического центра».
12. Приложение 3 к Приказу Минздрава России от 28.07.1999 № 297 «Положение об организации деятельности гериатрической больницы (отделения)».
13. Приложение 4 к Приказу Минздрава России от 28.07.1999 № 297 «Положение об организации деятельности отделения медико-социальной помощи».
14. Постановление Правительства РФ от 29.01.2002 № 70 «О федеральной целевой программе "Старшее поколение" на 2002–2004 годы».
15. Указ Президента РФ от 09.10.2007 № 1351 «Об утверждении Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 г.»
16. Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 52880–2007 «Социальное обслуживание населения. Типы учреждений социального обслуживания граждан пожилого возраста и инвалидов» (утв. и введен в действие приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27.12.2007 № 558-ст).
17. Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 52884–2007 «Социальное обслуживание населения. Порядок и условия предоставления социальных услуг гражданам пожилого возраста и инвалидам» (утв. приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27.12.2007 № 562-ст).
18. Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 53349–2009 «Социальное обслуживание населения. Реабилитационные услуги гражданам пожилого возраста. Основные виды» (утв. приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27.05.2009 № 179 ст).
19. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
20. Указ Президента РФ от 07.05.2012 № 606 «О мерах по реализации демографической политики в Российской Федерации».
21. Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 53058–2013 «Социальное обслуживание населения. Социальные услуги гражданам пожилого возраста» (утв. приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 17.10.2013 № 1181-ст).
22. Федеральный закон от 28.12.2013 № 442-ФЗ «Об основах социального обслуживания граждан в Российской Федерации».
23. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 22.01.2014 № 36н «Об утверждении примерных дополнительных профессиональных программ медицинского образования по специальности "Гериатрия"».
24. Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 53347–2014 «Социальное обслуживание населения. Контроль качества социальных услуг гражданам пожилого возраста» (утв. приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 22.08.2014 № 958-ст).
25. Комплекс поручений Президента РФ от 09.09.2014 № Пр-2159, выпущенных по итогам проведения в августе 2014 г. Президиума Госсовета России, посвященного развитию системы социальной защиты граждан пожилого возраста.
26. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 14.04.2015 № 187н «Об утверждении Порядка оказания паллиативной медицинской помощи взрослому населению».
27. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29.01.2016 № 38н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "Гериатрия"».
28. Распоряжение Правительства РФ от 05.02.2016 № 164-р «Об утверждении Стратегии действий в интересах граждан старшего поколения в Российской Федерации до 2025 года».
29. Распоряжение Правительства РФ от 05.11.2016 № 2539-р «О плане мероприятий на 2016–2020 годы по реализации первого этапа Стратегии действий в интересах граждан старшего поколения в Российской Федерации до 2025 г.».
30. Распоряжение Губернатора Санкт-Петербурга от 30.09.1996 № 260-р «О создании государственного учреждения здравоохранения "Городской гериатрический медико-социальный центр со стационаром"».
31. Приказ Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга от 01.07.1997 «О создании Городского организационно-методического отдела по гериатрии на базе ГУЗ «Городской гериатрический медико-социальный центр».
32. Постановление Правительства Санкт-Петербурга № 45 от 29.09.1997 «Об оказании гериатрической помощи пожилым жителям Санкт-Петербурга».
33. Приказ Комитета по труду и социальной защите населения Администрации Санкт-Петербурга № 137 от 18.06.2002

«О реализации плана мероприятий целевой медико-социальной программы „Гериатрическая служба и система хосписов Санкт-Петербурга на 2001–2004 годы” в 2002 году».

34. *Распоряжение* Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга от 15.12.2005 №465-р «Об утверждении структуры сети гериатрической службы Санкт-Петербурга».

35. *Распоряжение* Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга от 15.12.2005 № 468-р «Об утверждении перечня критериев оценки потребности пациентов в услугах гериатрической помощи».

36. *Постановление* Правительства Санкт-Петербурга № 171 от 15.02.2011 «О программе повышения качества жизни граждан пожилого возраста в Санкт-Петербурге на 2011–2013 годы».

37. *Постановление* Правительства Санкт-Петербурга № 1471 от 25.10.2011 «О плане мероприятий по развитию гериатрической службы в Санкт-Петербурге на 2011–2013 годы».

38. *Закон* Санкт-Петербурга от 20.06.2012 № 367–63 «Об основах организации охраны здоровья в Санкт-Петербурге» с изменениями Закона Санкт-Петербурга от 11.12.2013 № 698–123.

39. *Распоряжение* Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга № 126-р от 11.07.2012 «О структуре гериатрической службы Санкт-Петербурга».

40. *Постановление* Законодательного собрания Санкт-Петербурга от 05.03.2014 № 118 «О Законодательной инициативе о принятии Федерального закона «О внесении изменений в Федеральный закон “Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации”».

41. *Болонская декларация* о правах человека в отношении граждан пожилого возраста. Принята VII Европейским конгрессом МАГГ-ЕР 17.04.2011.

42. *Материалы заседания* Президиума Госсовета России 05.08.2014 «О развитии системы социальной защиты граждан пожилого возраста».

43. *Анисимов В.Н., Михайлова О.Н., Сидоренко А.В.* Развитие геронтологии в России: роль международного сотрудничества. СПб.: Фирма КОСТА, 2005.

44. *Пожилое население России: Проблемы и перспективы.* Социальный бюллетень, март 2016 г. <http://ac.gov.ru/files/publication/8485.pdf> 24.12.2016.

45. *Серпов В.Ю.* Развитие гериатрической службы в России: опыт Санкт-Петербурга // *Вестн. Росздравнадзора.* 2016. № 4. С. 36–42.

46. *Серпов В.Ю., Баранюк Т.В.* Опыт организации деятельности гериатрической службы Санкт-Петербурга: состояние, особенности, перспективы развития // В сб.: *Материалы XI Междунар. форума «Старшее поколение».* Междунар. конгресс «Социальная адаптация, поддержка и здоровье людей в современном обществе». СПб., 2016. С. 94–96.

47. *Ускова Н.Е.* Роль государства в повышении качества жизни граждан пожилого возраста: демографические и социальные аспекты: Сб. науч.-практич. работ. М.: Всерос. науч.-методич. геронтол. центр, 2012. С. 9–12.

48. *Ткачёва О.Н.* Современная концепция развития гериатрической помощи в Российской Федерации // *Вестн. Росздравнадзора.* 2016. № 4. С. 31–35.

49. *Andrews G.R., Sidorenko A., Andrianova L.F. et al.* The United Nation research agenda on ageing for the 21st century // *Успехи геронтол.* 2001. Т. 7. С. 7–25.

50. *Andrews G.R., Sidorenko A.V., Gutman G. et al.* Research on ageing: priorities for the European region // *Успехи геронтол.* 2006. Т. 18. С. 7–14.

51. *Anisimov V.N., Khavinson V.Kh., Mikhailova O.N.* Biogerontology in Russia: from past to future // *Biogerontology.* 2011. Vol. 12. № 1. P. 47–60.

52. *Anisimov V.N., Mikhailova O.N.* Gerontology in Russia: Milestones and perspectives of development // *Adv. Geront.* 2015. Vol. 28. № 1 (Suppl.). P. 52–62.

53. *World report on ageing and health.* Geneva: WHO, 2015.

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 2. P. 158–168

V.N. Anisimov¹, V. Yu. Serpov², A. V. Finagentov³, V. Kh. Khavinson⁴

A NEW STAGE OF DEVELOPMENT OF GERONTOLOGY AND GERIATRICS IN RUSSIA: PROBLEMS OF CREATION OF A GERIATRIC CARE SYSTEM. PART 1. RELEVANCE, REGULATORY INFRASTRUCTURE

¹ N. N. Petrov Research Institute of Oncology, 68, ul. Leningradskaya, pos. Pesochny, St. Petersburg, 197758; e-mail: aging@mail.ru; ² Saint-Petersburg Geriatric Medico-social center, 21, Rizhskij pr., St. Petersburg, 190103; e-mail: ggc-admin@mail.ru; ³ North-West Institute of geriatrics and medical social design, L, 118A, nab. Obvodnogo kanala, St. Petersburg, 190005; e-mail: szipc@mail.ru; ⁴ Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3, pr. Dinamo, St. Petersburg, 197110; e-mail: ibg@gerontology.ru

This article is a 1st part of the analytical review, focused on a new step in development of geriatrics in Russia. Creation of state system geriatric care as important part of state politics in the area of enhancement of quality of life was proved. General aspects of improvement of social support of disable elderly persons in condition of restricted budget and interagency separation was presented. Establishment of unified system of medical social support and gerotechnologies for the elderly was substantiated, as a mechanism facilitated life activity and decreasing of demographic loading on economic status of regions of Russian Federation. Legislative and normative regulations of gerontology and geriatric development were observed as well. Accepted legislative and normative acts were analyzed for period since 1977 to 2014. The necessity of approaches to regulation modernization for elderly was demonstrated. Analytical review on number of legislative state documents issued after meeting of Presidium of State Council of the Russian Federation being in August 2014 was also presented. Applicability of these documents for realization new strategy of gerontology and geriatrics development in Russia was proved.

Key words: *elderly persons, unified system of health and social care, gerontology, geriatric care system, demographic loading on the economics, regulatory infrastructure, interagency cooperation, age-associated chronic diseases, geriatric assessment of patients*

А. А. Викторов¹, В. Д. Гладких², Е. Е. Морозова³

ОПИСАНИЕ СТАРЕНИЯ СОБАК И ДРОЗОФИЛ НА ОСНОВЕ КИНЕТИЧЕСКОЙ ТЕОРИИ

¹ Государственный научный центр Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна ФМБА России, 123182, Москва, ул. Живописная, 46; e-mail: a-victorov@mail.ru; ² Научно-производственный центр «Фармзащита» ФМБА России, 142400, Московская обл., Химки, Вашутинское шоссе, 11; Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4; ³ Центральная детская клиническая больница ФМБА России, 115309 Москва, ул. Москворечье, 20

Целью исследования является оценка адекватности модельных представлений, принятых в кинетической теории старения живых систем, при анализе экспериментальных данных, полученных на собаках и дрозофилах. В работе проиллюстрирована применимость математической модели кинетической теории старения для описания плотности вероятности смерти, вероятности смерти, средней продолжительности жизни рассматриваемых биологических систем в естественных условиях существования, а также для собак в условиях ограниченного во времени и хронического радиационного воздействия, а для дрозофил — при повышенной внешней температуре. Определены кинетические уравнения старения и их параметры.

Ключевые слова: старение, собаки, дрозофилы, кинетика, математическая модель, радиация, температура

Изменения факторов среды обитания, в том числе социальных, при преднамеренных и чрезвычайных ситуациях — природных или техногенных катастрофах, террористических актах и других, могут приводить к ускоренному старению населения [2]. При проектировании превентивных и защитных мер для уменьшения ущерба необходимо иметь надежные методы оценки риска здоровью человека от факторов влияния различной природы, интенсивности и длительности. Для этой цели наиболее подходящими могут быть модельные исследования, проведенные на различных видах биологических объектов.

В настоящее время в мире разработано несколько подходов, которые могут быть использованы для оценки риска здоровью человека от различных вредных факторов, таких как ионизирующее излучение, опасные химические вещества, отдельные наноматериалы и т. п. [12–17]. Однако следует отметить, что все методические документы основаны на эмпирических закономерностях, которые в большей части перенесены на человека

из данных по результатам экспериментальных исследований на лабораторных животных и дополнительного обобщения опыта, зачастую носящего фрагментарный характер, отдельных наблюдений за когортами людей, которые попадали под влияние изучаемого фактора вредности. В этом плане наиболее изученными из разных факторов вредности являются эффекты воздействия ионизирующей радиации. Но и здесь имеется весьма ограниченное число исследовательских когорт, на которых возможно изучение закономерностей и оценка дополнительного риска, связанного с радиационным фактором. Так, например, рекомендуемые методики оценки радиационного риска основаны на изучении когорты *LSS (Life Span Study)* жертв атомной бомбардировки японских городов [15, 16]. Что же касается вопросов оценки риска длительного облучения в окололетальных дозах, то такие данные для человека практически отсутствуют, и единственным источником подобной информации остаются данные экспериментов на лабораторных животных с последующей экстраполяцией на человека [8].

Необходимо, однако, отметить, что такую экстраполяцию осуществляют на эмпирическом уровне, и привнесение в подобный процесс элементов непротиворечивой теории может дать дополнительную гарантию качества окончательного результата. Одним из подобных теоретических инструментов может стать кинетическая теория старения живых систем [4–6, 19, 20].

Этапы применения модельного подхода кинетической теории к человеку предполагают оценку пригодности разработанной теоретической модели старения для разных видов биологических объектов, с которыми производились те или иные систематические эксперименты с изучаемыми вредными факторами влияния, выяснение общих закономер-

ностей старения человека и лабораторных животных, установление принципов и критериев приемлемой экстраполяции показателей старения животных на человека.

Проблема установления связи качества окружающей среды или воздействия ее факторов со здоровьем или старением человека является актуальной для разных областей медицины, геронтологии, токсикологии, фармакологии [1–3, 7, 8, 10, 11]. В настоящее время научной общественностью признано, что такая связь носит принципиально вероятностный, а не детерминированный характер. Поэтому возникла и стала развиваться новая парадигма — концепция риска, в том числе экологического, основанная на признании вероятностного характера проявления причинно-следственных связей или результатов воздействия [12].

Целью работы является оценка возможности применения кинетической теории старения живых систем для прогнозирования показателей старения собак и дрозофил в естественных условиях, а также при радиационных и тепловых факторах влияния.

Материалы и методы

Математическая модель кинетической теории старения живых систем [4, 5, 19, 20] описывает весь процесс старения от рождения до смерти с учетом разрушающего влияния негативных факторов окружающей среды [6] и адаптации биологической системы. Базовое кинетическое уравнение старения представляет собой аналитическую функцию скорости отклика биологической системы на воздействие внешней и состояние внутренней среды. Описание скорости старения является особенностью и основным достоинством математической модели, так как это позволяет рассчитывать любые интегральные показатели старения, учитывая, в том числе, возможные изменения факторов влияния во времени.

В безразмерных величинах базовое кинетическое уравнение [4] имеет следующий вид:

$$\frac{\partial D}{\partial \tau} = (1-D)^{m_d} \cdot \exp\left[\frac{\mu(\tau)}{1-\theta D}\right] - \kappa \cdot D^{m_r} \cdot (1-D)^{m_{em}}, \quad (1)$$

где D — вероятность смерти биологической системы, ($0 \leq D \leq 1$); $\tau = \text{const} \cdot t$ — безразмерное, t — календарное время; μ — безразмерный параметр, отражающий внешнее воздействие окружающей среды и внутреннее состояние системы; κ — константа члена восстановления связей, учитывающего адаптацию организма к воздействию окружающей среды; θ — коэффициент, учитывающий наблюда-

емое уменьшение скорости роста смертности с увеличением возраста; $m_{d,r} \geq 0$ — показатели степеней членов уравнений, описывающих разрушение и восстановление структурно-функциональных связей, соответственно; $m_{em} > 0$ — показатель степени члена, учитывающего истощение адаптационных резервов биологической системы с увеличением D .

Кинетическое уравнение (1) позволяет получить принятые в геронтологии [1, 9–11] показатели, характеризующие старение:

$D(\tau) = \int_0^\tau \left(\frac{\partial D}{\partial \tau}\right) d\tau$ — вероятность смерти за время τ (или вероятность смерти); $S(\tau) = (1 - D(\tau))$ — вероятность прожить время τ (или выживаемость); $\partial D / \partial \tau$ — плотность вероятности смерти; $\tau_{mb} = \int_0^1 \partial D / \left[(1-D)^{m_d} \exp(\mu / (1-\theta D)) - \kappa D^{m_r} (1-D)^{m_{em}} \right]$ — продолжительность жизни биологической системы. Для расчёта этих функций необходимы исходные экспериментальные статистические данные для хотя бы одной из них в наибольшем диапазоне времён наблюдения.

Для поиска параметров дифференциальной кинетической модели (1) — μ , κ , θ , m_d , m_r , m_{em} по экспериментальным интегральным характеристикам требуется использовать численные методы решения обратной задачи. Учитывая ограниченность исходных экспериментальных данных, поиск параметров модели неоднозначен. Он состоит из двух стадий. Первая — предварительная оценка параметров модели, исходя из принципа ее математической простоты, биофизического смысла и возможности описания экспериментальных данных с удовлетворительной погрешностью, в том числе с помощью имеющихся номограмм кинетических функций (различных вариантов) при вариации параметров модели в области их наиболее вероятных значений. Второй стадией окончательного выбора параметров является идентификация экспериментальных кинетических кривых методом итерационной конгруэнтности [6], то есть наилучшего совпадения экспериментальных и расчетных зависимостей при их наложении и выбор параметров таких расчетных вариантов в качестве окончательного приближения.

Первым этапом для использования кинетической теории при прогнозе показателей здоровья у населения от негативных факторов влияния является обработка и анализ систематических исходных экспериментальных данных для животных. Принципиальная возможность модели для описания показателей старения для человека и мышей проиллюстрирована в работах [4, 6].

Продолжением этого направления является проведенный в настоящей работе кинетический анализ старения собак и дрозофил.

Результаты и обсуждение

На рис. 1–4 и в табл. 1–3 представлены результаты обработки экспериментальных данных, полученных разными авторами для собак, подвергавшихся хроническому и ограниченному во времени радиационному облучению [7, 18], и дрозофил при нормальной (25 °С) и повышенной (29 °С) температуре [3].

Анализ приведенных результатов показывает, что математическая модель, предложенная в кинетической теории старения живых систем [4, 5, 19, 20], адекватна не только для описания кинетики старения человека и мышей [4, 6], но и для других биологических видов — собак и мушек дрозофил, в том числе при ускоренном старении собак под действием радиации и при тепловом воздействии на дрозофил. Расхождение результатов расчетов с экспериментальными данными для значений $D \geq 0,1$ находится в пределах $\pm 30\%$ и не превышает экспериментальных статистических погрешностей для рассмотренных биологических систем, составляющих для 3σ -зоны (σ — стандартное от-

клонение) для значений $D=0,1$ — 60–75 %, а для $D=0,9$ — 20–23 %, зависящих от объема экспериментальных выборок объектов.

Кинетика старения биологических систем имеет одинаковое математическое выражение для когорт собак и дрозофил. Изменения факторов внешнего воздействия учитываются изменением двух параметров кинетики биологических систем — μ и θ . В пределах соответствия экспериментальным данным, первый из них может изменяться в разы, второй — до 30 %. Скорость процесса разрушения структурно-функциональных связей для собак и дрозофил вначале увеличивается со временем, а затем уменьшается, и в пределе (при $D=1$) стремится к 0. Скорость процесса восстановления связей максимальна в начале процесса, непрерывно уменьшаясь до 0 при $D=1$. Характер экспериментальных зависимостей D от времени для собак при значениях мощностей доз хронического облучения 7,5 и 12,75 сГр/сут существенно отличается от зависимостей для других мощностей доз облучения: уменьшение скорости роста вероятности смерти для этих мощностей доз начинается от значений $D \approx 0,45$, в то время как для остальных — при $D \geq 0,85$. Поэтому для этих двух значений мощностей доз в табл. 1 приведены параметры, соответствующие верхним и нижним граничным ап-

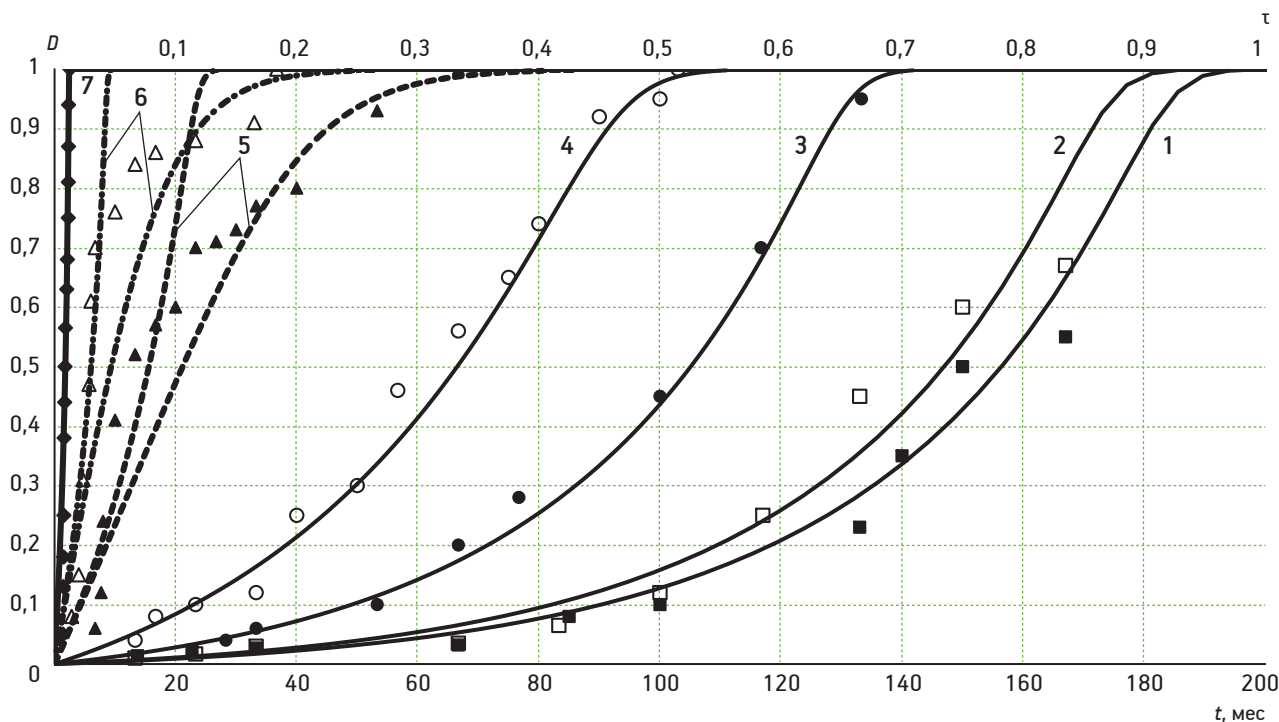


Рис. 1. Зависимость D от времени t и τ при хроническом радиационном гамма-облучении собак разной мощностью P , сГр/сут.

Точками показаны результаты экспериментальных данных, приведенных в работе [18], линиями — результаты расчета по кинетической математической модели настоящей работы; кинетическая модель и ее параметры приведены в табл. 1

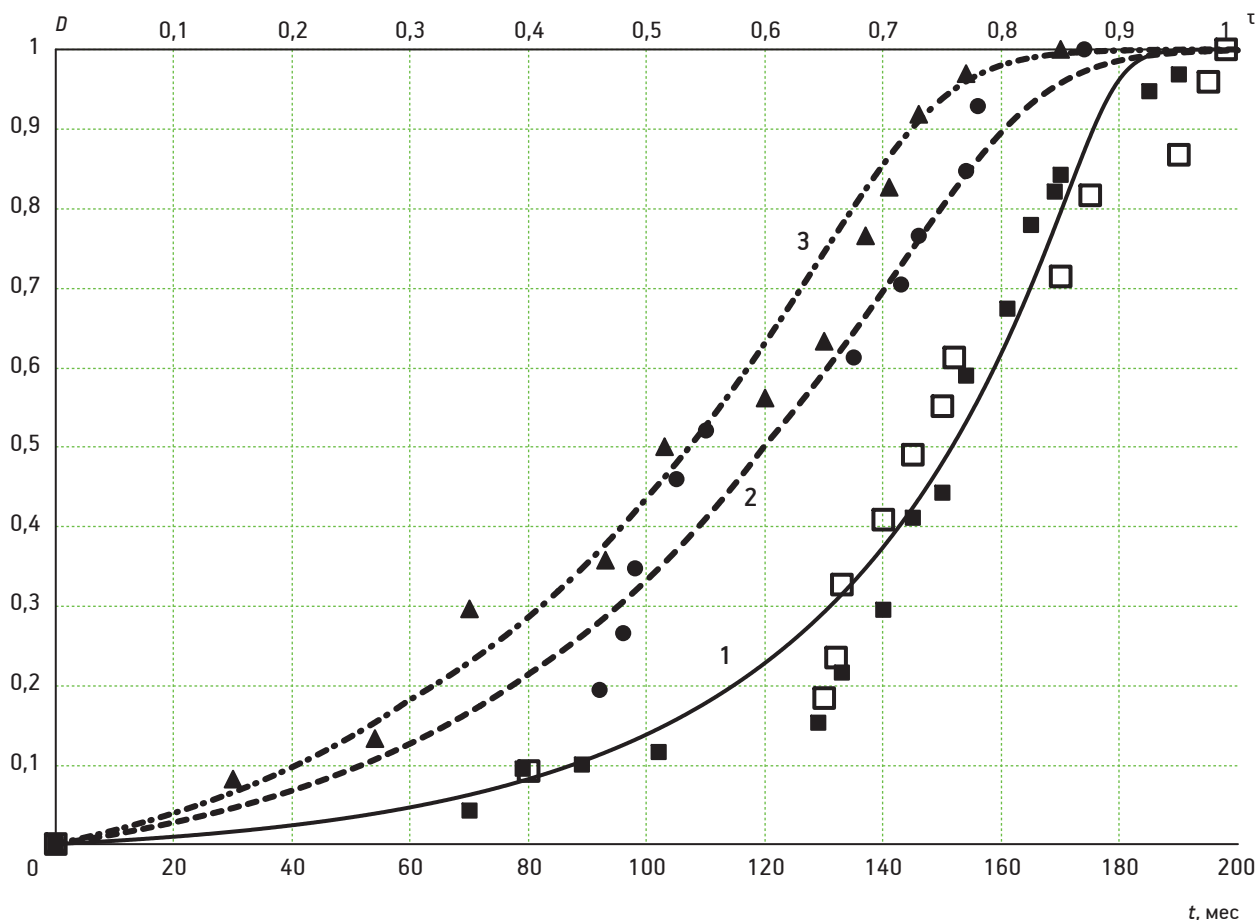


Рис. 2. Сравнение зависимости D от времени жизни собак t и τ , предварительно подвергнутых протяженному радиационному гамма-облучению разными дозами, с результатами смертности контрольной необлучаемой группы.

Точками показаны результаты экспериментов, приведенные в работе [7], линиями — результаты расчетов настоящей работы по кинетическим моделям, представленным в табл. 2; модельная аппроксимация выполнена с использованием кусочно-постоянных функций μ при изменении μ в указанных в табл. 2 пределах

Таблица 1

Параметры кинетической модели при хроническом радиационном гамма-облучении собак

№ кривой	Мощность дозы, сГр/сут	Обозначение на графике	μ	θ	t_{mb} , мес	τ_{mb}
			$\frac{\partial D}{\partial \tau} = (1-D) \cdot \exp\left(\frac{\mu}{1-\theta D}\right) - 4,513 \cdot (1-D)$			
1	Контроль	■ ■ ■	1,523	0,65	192	0,960
2	0,30	□ □ □	1,527	0,65	184	0,920
3	1,88	● ● ●	1,555	0,64	146	0,730
4	3,75	○ ○ ○	1,646	0,58	118	0,590
5	7,50	▲ ▲ ▲	2,200	0,32–0,60	28–90	0,140–0,450
6	12,75	△ △ △	2,800	0,20–0,60	9,4–58	0,047–0,290
7	26,25	◆ ◆ ◆	3,750	0,58	2,4	0,012
–	37,50	–	4,000	0,64	1,6	0,008
–	54,00	–	4,200	0,70	1,0	0,005

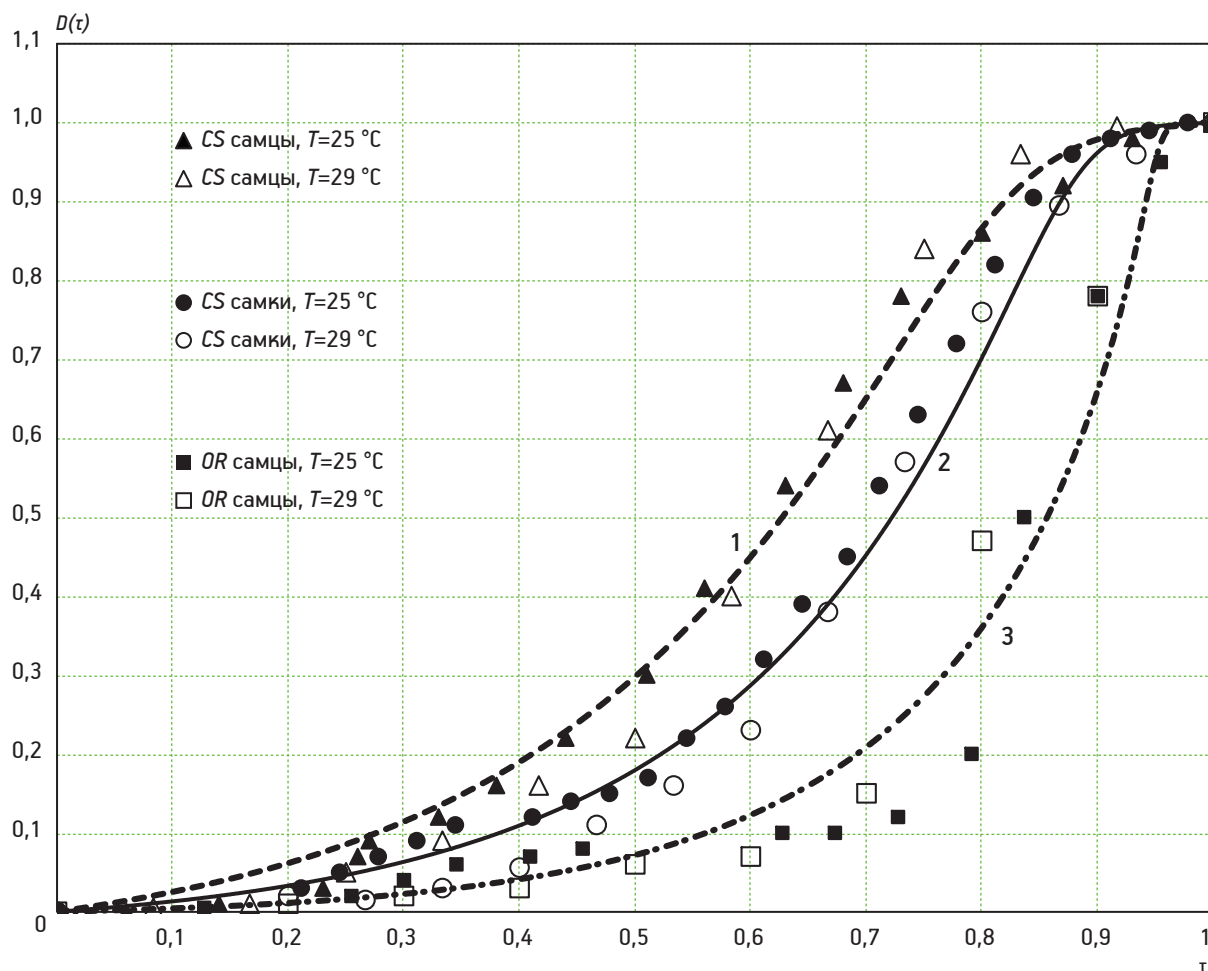


Рис. 3. Зависимость D от времени τ для дрозофил линий CS (кривые 1, 2) и OR (кривая 3) при температуре 25 и 29 °С.

Точками обозначены экспериментальные данные, приведенные в работе [3], сплошными линиями — результаты расчетов по кинетическим уравнениям, приведенным в табл. 3

проксимирующим кинетическим кривым, хорошо описывающим начальные и конечные участки экспериментальных зависимостей, соответственно.

Краткосрочное радиационное воздействие на собак, например острое или протяженное облучение (по длительности во много раз меньшее есте-

ственной продолжительности жизни), со временем жизни после облучения уменьшает свое влияние на биологические системы и при определенной величине дозы облучения не выше некоторого значения практически вообще не сказывается (находится в пределах погрешности измерений) на продол-

Рис. 4. Продолжительность жизни τ_{mb} собак при хроническом радиационном гамма-облучении в зависимости от параметра μ .

Квадраты — экспериментальные данные работы [18], крестики соответствуют расчету продолжительности жизни по соответствующему кинетическому уравнению, сплошная кривая — асимптотическому решению кинетического уравнения, приведенному в работе [5], $\tau_{mb} = [1/(m+1)] \exp(-m)$, при значениях $m \gg 1$, $m >> 1$ в пренебрежении членом восстановления связей уравнения (1) по сравнению с членом разрушения связей

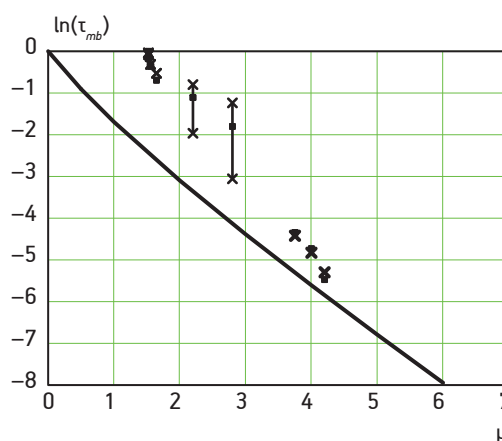


Таблица 2

Параметры кинетической модели при предварительном протяженном радиационном гамма-облучении собак

№ кривой	Доза, сГр	Обозначение на графике	μ	θ	κ	t_{mb} , мес	τ_{mb}
			$\frac{\partial D}{\partial \tau} = (1-D) \cdot \exp\left(\frac{\mu}{1-\theta D}\right) - \kappa \cdot (1-D)$				
1	Контроль 0–186	□ □ □ ■ ■ ■	1,523	0,65	4,513	200	0,98
2	720–750	● ● ●	1,555–1,490	0,56	4,513	198	1
3	1128	▲ ▲ ▲	1,575–1,520	0,56	4,513	198	0,94

Таблица 3

Параметры кинетической модели для дрозофил линий CS и OR при температуре 25 и 29 °С

№ кривой	Линия и пол	μ	θ	κ	T , °С	t_{mb} , сут	τ_{mb}
		$\frac{\partial D}{\partial \tau} = (1-D) \cdot \exp\left(\frac{\mu}{1-\theta D}\right) - \kappa \cdot (1-D)$					
1	Самцы CS	1,545	0,54	4,48	25	88	1,00
					29	45	
2	Самки CS	1,523	0,61	4,48	25	50	0,99
					29	36	
3	Самцы OR	1,507	0,72	4,48	25	55	0,96
					29	30	

жительности жизни, — биологическая система со временем восстанавливается и «забывает» о прошлом негативном воздействии. В этом случае параметр внешнего воздействия μ со временем уменьшается и стремится к значению, соответствующему параметру естественного старения без облучения. Последнее не противоречит наблюдениям в других экспериментах, приведенным в работах [8, 15, 16].

Расхождение результатов расчетов кинетических кривых смертности и экспериментальных данных при «фоновых» условиях жизни для значений $D \geq 0,1$ находится в пределах $\pm 30\%$ для разнополых беспородных собак СССР [7], гончих собак (beagles) Англии [18] и для самок дрозофил линии CS [3]. В этих случаях безразмерные кинетические параметры скорости старения μ , θ , и κ для собак одинаковы — $\mu=1,523$; $\theta=0,65$; $\kappa=4,513$, а для дрозофил — $\mu=1,523$; $\theta=0,61$; $\kappa=4,48$ и отличаются по последним двум параметрам от собак на 6,5 и 0,7 %, соответственно, в то время как продолжительность жизни биологических систем отличается существенно и составляет примерно 200 мес и 50 сут, соответственно, для собак и дрозофил. Для самцов линий CS или OR расхождения значений D с собаками при обеих температурах может достигать трех раз при $\tau=0,2$, уменьшаясь с увеличением τ . Это означает, что при одинаковых или мало

отличающихся кинетических параметрах, в пределах указанных выше, можно прогнозировать с погрешностью не хуже 30 % кинетику смертности $D(t)$ любой из двух биологических систем (собак или самок дрозофил линии CS) по кинетике смертности одной из них, зная продолжительность их жизни, в то время как для других линий дрозофил погрешность прогноза может оказаться неприемлемой. По-видимому, причиной такого результата является сделанный в работе [3] вывод о наличии генетического полиморфизма и полового диморфизма дрозофил различного географического происхождения, заметно проявляющихся в скорости старения и продолжительности жизни. Однако кинетика смертности когорты дрозофил, образованной при усреднении всех групп, отличающихся по половому и географическому признакам, будет соответствовать «фоновой» кинетике для собак в пределах той же 30 % погрешности.

Увеличение мощности дозы хронического облучения собак от фоновых значений до 54 сГр/сут приводит к изменению их продолжительности жизни примерно в 200 раз — от 192 до 1 мес, в то время как определяющий этот факт параметр μ изменяется примерно в 3 раза — от 1,523 до 4,200. Повышение внешней температуры существования дрозофил на 4 °С (с 25 °С) приводит к умень-

шению их продолжительности жизни примерно в 1,5–2 раза, что для собак эквивалентно повышению внешнего хронического радиационного облучения от фонового уровня до воздействия дозой мощностью 3,75–7,5 сГр/сут, приводящему к уменьшению продолжительности жизни примерно в такой же степени — от 192 до 118–90 мес. При этом параметр μ для дрозофил при изменении температуры воздействия на 4 °С не изменяется в пределах принятой точности их оценки, а для собак изменяется с 1,523 до 1,646–2,200.

Продолжительность жизни биологических систем при параметре $\mu > 4$ может быть оценена приближенно с погрешностью не хуже 12% по теоретической асимптотической формуле $\tau_{mb} = [1/(\mu+1)] \exp(-\mu)$ при значениях $m_d = 1$, $\tau_{mb} = \text{const} \cdot t_{mb}$, где t_{mb} — календарная продолжительность жизни. Однако такие значения μ способны возникнуть только при очень интенсивных внешних воздействиях, существенно превышающих фоновые, наблюдаемые, к примеру, в чрезвычайных ситуациях или в специальных экспериментах. При меньшем параметре μ продолжительность жизни начинает существенно определяться скоростью процесса восстановления структурно-функциональных связей, и с уменьшением параметра μ возрастает. Решая уравнение (1), можно рассчитывать численные значения продолжительности жизни, совпадающие с экспериментом в пределах 5% погрешности.

Полученные в работе результаты являются первым этапом изучения возможности применения кинетической теории для прогноза показателей старения человека под влиянием отдельных и совокупно действующих факторов различной природы, интенсивности и длительности на основе систематизации и анализа исходных кинетических данных для животных [7, 8, 18]. Работы в этом направлении продолжаются.

Авторы выражают искреннюю признательность В.Ю.Соловьеву за предоставленные опубликованные зарубежные исследовательские материалы, обсуждение статьи, полезные замечания и предложения, внесенные в эту работу, а также А.В.Анофриеву за участие в оформлении рисунков.

Литература

1. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения (в 2-х т.). Т. 1. СПб.: Наука, 2008.
2. Анисимов В.Н. Синдром ускоренного старения при воздействии канцерогенных факторов окружающей среды // Рос. физиол. журн. 2010. Т. 96. № 8. С. 817–833.
3. Вайсман Н.Я., Голубовский М.Д., Илинский Ю.Ю. Различия в параметрах продолжительности жизни и ее полспецифичности в популяциях человека и их моделирование на дрозофиле // Успехи геронтол. 2013. Т. 26. № 1. С. 66–75.
4. Викторов А.А., Холоднов В.А. Кинетическая теория старения живых систем // Успехи геронтол. 2013. Т. 26. № 1. С. 52–57.
5. Викторов А.А., Холоднов В.А., Гладких В.Д., Алехнович А.В. Математическая модель влияния окружающей среды на старение живых систем // Успехи геронтол. 2013. Т. 26. № 1. С. 52–57.
6. Викторов А.А., Гладких В.Д., Ксенофонов А.И., Морозова Е.Е. Прогнозирование экологических рисков здоровью населения на основе кинетической теории старения живых систем // Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 1. С. 37–43.
7. Григорьев Ю.Г., Попов В.И., Шафиркин А.В., Антипенко Ж.Б. Соматические эффекты хронического гамма-облучения. М.: Энергоатомиздат, 1986.
8. Даренская Н.Г., Ушаков И.Б., Иванов И.В. и др. Экстраполяция экспериментальных данных на человека: принципы, подходы, обоснование методов и их использования в физиологии и радиобиологии. М.–Воронеж: Истоки, 2004.
9. Крутько В.Н., Славин Н.Б., Смирнова Т.М. Математические основания геронтологии. М.: Едиториал УРСС, 2002.
10. Машинцов Е.А., Кузнецов А.А., Лебедев А.М., Новосельцев В.Н. Математические модели и методы оценки экологического состояния территорий. М.: Изд-во физ.-мат. лит., 2010.
11. Новосельцев В.Н., Новосельцева Ж.А. Здоровье, гомеостаз и долголетие // Успехи геронтол. 2012. Т. 2. № 3. С. 187–195.
12. Онищенко Г.Г., Новиков С.М., Рахманин Ю.А. и др. Основы оценки риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. М.: НИИ ЭЧ и ГОС, 2002.
13. Реутов В.П., Шехтер А.Н. Как в XX веке физики, химии и биологи отвечали на вопрос: что есть жизнь? // Успехи физических наук. 2010. Т. 180. № 4. С. 393–414.
14. Римашевская Н.М. Социально-экономические и демографические проблемы современной России // Вести РАН. 2004. Т. 74. № 3. С. 209–218.
15. Соловьев В.Ю. Концепция выделения групп повышенного риска среди персонала производств с опасными условиями труда // Анализ риска здоровью. 2013. № 3. С. 27–33.
16. Соловьев В.Ю., Барабанова А.В., Бушманов А.Ю. и др. Анализ медицинских последствий радиационных инцидентов на территории бывшего СССР (по материалам регистра ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России) // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2013. Т. 58. № 1. С. 36–42.
17. Шафиркин А.В., Штемберг А.С., Есауленко И.Э., Попов В.И. Экология, социальный стресс, здоровье населения и демографические проблемы России. Воронеж: Науч. книга, 2009.
18. David J., MacKay C. Consistency of the mortality of chronically irradiated beagles with the linear no-threshold model. Cambridge: Cavendish Laboratory, 2014.
19. Viktorov A.A., Kholodnov V.A. Kinetic Theory for aging of living systems // Adv. Geront. 2013. Vol. 3. № 4. P. 261–267.
20. Viktorov A.A., Kholodnov V.A., Gladkikh V.D., Alekhovich A.V. Influence of environment on aging of living systems: a mathematical model // Adv. Geront. 2013. Vol. 3. № 4. P. 255–260.

A. A. Viktorov¹, V. D. Gladkikh², E. E. Morozova³

DESCRIPTION OF AGING DOGS AND FRUIT FLIES BASED ON THE KINETIC THEORY

¹ State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency (SRC-FMBC), 46, Zhivopisnaya ul., Moscow, 123182; e-mail: a-victorov@mail.ru;

² Research and Development Center Pharmprotection, Russian Federal Medical and Biological Agency, 11, Vashutinskoe sh., Khimki, Moscow obl., 141402; I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, 2–4, Bolshaya Pirogovskaya ul., Moscow, 119991; ³ Central Children's Clinical Hospital, Russian Federal Medical and Biological Agency, 20, ul. Moskvorech'e, Moscow, 115309

The aim of the study is to assess the adequacy of model representations, accepted in the kinetic theory of aging of living systems, the analysis of the experimental data obtained on dogs and fruit flies. The work is illustrated by applying the need to develop a mathematical model of the kinetic theory of aging to describe the probability density of death, probability of death, the average duration of life of the considered biological systems in the natural conditions of existence, as well as for dogs with limited time and chronic RA-diciannove impact, and for *Drosophila* — high external temperature. Op-defined kinetic equation of aging and their parameters.

Key words: *aging, dogs, drosophila, kinetics, mathematical model, radiation, temperature*

Л. М. Берштейн

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ И ВОЗРАСТ: РАННИЕ И ПОЗДНИЕ ЭТАПЫ ОНТОГЕНЕЗА

НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова, 197758, Санкт-Петербург, Песочный-2, ул. Ленинградская, 68; e-mail: levmb@endocrin.spb.ru

Значимые для гормон-опосредованного канцерогенеза процессы реализуются на разных (включая самые ранние), а не только на поздних этапах онтогенеза. Ранние сдвиги гормонально-метаболического статуса нередко противоположным образом связаны с риском развития основных неинфекционных заболеваний человека (в частности, новообразований гормонозависимых тканей и сердечно-сосудистой патологии) у лиц пожилого возраста. Диссонансом выглядит и то, что возрастное повышение заболеваемости опухолями репродуктивной системы наблюдается на фоне ослабления продукции ряда гормонов-стимуляторов. Это заставляет обращать внимание на образование стероидов в самих тканях-мишенях, не только на митогенные, но и на прогенотоксические свойства эстрогенов и их дериватов, а также на эндокринно-генотоксические переключения, образующие базовую триаду, которая порождается под влиянием прогрессирующих с возрастом эндогенных нарушений и факторов внешней среды. Помимо стероид-ассоциированной системы повышенного онкологического риска, следует принимать во внимание и нестероидные (в частности, сопряженную с инсулинрезистентностью и воспалительно-цитокинovou), тесно связанные с состоянием иммунитета, легким хроническим воспалением, фенотипом ожирения и соотношением про- и противовоспалительных липидных факторов. В совокупности это подтверждает важность своевременных превентивных воздействий на разнесенных несколькими десятилетиями ранних и поздних (краевых) этапах онтогенеза.

Ключевые слова: возраст, онтогенез, этапы, онкоэндокринология

Общая оценка проблемы

Характеризуя 2–3 года тому назад развитие онкологии, R. Weinberg описал его как движение по кругу: от бесконечной сложности в понимании того, с чем она имеет дело, к простоте и затем опять к «сложной фазе» из-за невозможности реально ассимилировать и интерпретировать большинство из накапливающихся сведений [86]. То же самое, в принципе, можно сказать о старении как о формально физиологическом феномене, обрамленном сочетанием с комплексом далеко не всегда под-

дающихся пониманию и контролю патологических состояний [13, 71]. При этом и возникновению, по крайней мере, части злокачественных новообразований [5, 48], и процессу старения в различных его проявлениях [13] нередко и обоснованно приписывается связь с гормонально-метаболическими факторами. Но только ли старением определяется природа опухолевого роста, когда речь идет об ее эндокринных аспектах?

Действительно, человек начинает стареть с первого дня после рождения. Отсутствие необходимости доказывать это положение, тем не менее, не позволяет считать его банальным, поскольку многие существенные для гормонального канцерогенеза процессы реализуются как на клеточном, так и системном уровне на разных, а не только на поздних (то есть свойственных собственно старению) этапах онтогенеза. Иными словами, роль возрастного фактора в онкоэндокринологии не сводится только лишь к анализу его геронтологического аспекта [4]. Имеющийся фактический материал подсказывает, что разнообразные механизмы возрастных изменений могут реализоваться параллельно друг другу, комбинироваться между собой и, в результате, маскировать истинную природу вещей [1, 11], что касается и проблемы «гормоны и рак». Следуя естественной хронологической последовательности и обозначенной выше логике, рассмотрим, прежде всего, вопросы, связывающие гормональный канцерогенез с ранними этапами жизни.

Пре- и перинатальные события и гормональный канцерогенез

Развивающийся организм по целому ряду признаков характеризуется особой чувствительностью к различным воздействиям. Это проявляется, в частности, наличием так называемых *критических периодов* в эмбриональном и раннем постнатальном развитии, когда воздействие целого ряда химических соединений, в том числе эстрогенов, приводит к очевидным функциональным послед-

ствиям и — со временем — к индукции новообразований.

В опытах на грызунах было установлено, что, подобно неонатальным инъекциям андрогенов, введение эстрогенов на 1–5-й день после рождения приводит — после достижения животными половой зрелости — к синдрому ановуляции и постоянной течки. Позднее у них удается зарегистрировать увеличение общей частоты новообразований, и особенно опухолей репродуктивных органов и молочной железы [4, 85]. При ответе на вопрос, в связи с чем при этом возрастает риск возникновения опухолей в гормонозависимых органах, ныне, как и ранее, придается значение влиянию вводимых неонатально гормонов и ряда гормоноподобных соединений на дифференциацию гипоталамических центров с последующим нарушением гормонального баланса, а также угнетению иммунной реактивности и ряду других системных эффектов. Одним из объяснений механизмов повреждения регуляторных центров в процессе неонатального гормонального воздействия и его отдаленных последствий у особей и женского, и мужского пола стало представление об импринтинге (своеобразном «отпечатке» в ответ на сигнал, приуроченный, как правило, к очень раннему сроку жизни) [41].

Существенно, что у самок лишь незначительное число клеток эндометрия и других отделов репродуктивного тракта содержит стероидные рецепторы на 1–5-й день после рождения, и только гормональной (эстрогенной) активности неонатальных эстрогенов недостаточно, чтобы объяснить их канцерогенность [41]. Если согласиться с тем, что неонатальное введение эстрогенов не сводится (помимо влияния и на регуляторные центры) к избыточной гормональной стимуляции и пролиферации, то очевидно, что эстрогены в этот период или действуют каким-то особым образом, или необходимо дополнительное (возможно, гормональное) воздействие, потенцирующее их эффект.

Особенность неонатальной эстрогенизации состоит, в частности, в том, что если эстрогены вводить не на 1–5-й день после рождения, а начинать это введение несколько позже, то даже при больших дозах гормона индуцировать аденокарциномы эндометрия, в частности у мышей линии *CD-1*, не удается [65]. Будучи введенными неонатально, как стильбеновые, так и природные эстрогены индуцируют в матке и влагалище мышей поэтапную экспрессию целой серии эстрогензависимых генов. Помимо того, что при этом выявляются некоторые тканеспецифические реакции генов «раннего» и

«позднего» ответа, в целом данный феномен существенным образом отличает таких животных от мышей, не получавших эстрогены. Очевидно, именно «перепрограммирование» клеточной дифференровки на фоне индукции эстрогензависимых генов и некоторых эпигенетических [51] и генетических повреждений создает за короткое время, как предполагается, особый «эстрогенизированный фенотип», закрепляющийся и сохраняющийся на протяжении всей последующей жизни и повышающий вероятность развития новообразований в зрелом и, особенно, старческом возрасте [4, 41, 65].

Стойкое нарушение клеточной дифференровки под влиянием перинатальных эстрогенов, как видно, есть отражение аномалий на уровне генома, проявляющихся его перестройками и нестабильностью, анеуплоидией и накоплением мутаций, чем объясняется не только и не столько промоторное, сколько, скорее, иницирующее влияние гормонов в этих условиях [41, 65]. Понимание природы этих изменений существенно, по крайней мере, в двух отношениях. Так, оно, несомненно, важно для анализа сходных повреждений в тканях-мишенях, которые могут происходить непосредственно на завершающих этапах онтогенеза, то есть при старении (о чем будет говориться ниже). Помимо этого, описанные сдвиги представляют интерес и для оценки того, каков может быть механизм канцерогенного эффекта эстрогенов, когда они вводятся не неонатально, а пренатально, в частности в варианте так называемого трансплацентарного воздействия.

Полученные при этом данные свидетельствуют о вовлечении в опухолевый процесс элементов тератогенеза и нарушений эндокринной регуляции [14], указывая, с одной стороны, на важность прямого контакта вводимого пренатально агента с клетками эмбриона или плода и на возможность реализации благодаря этому гипотезы «соматической мутации» [84]. В случае диэтилстильбэстрола подобный эффект достигался на основе окислительного метаболизма эстрогена и его превращения в катехоловые дериваты, что повышало риск генотоксических повреждений [70]. С другой стороны, помимо непосредственного взаимодействия с клетками плода, трансплацентарные канцерогены способны вызывать ранние и отсроченные гормонально-метаболические сдвиги (в чем-то сходные с нарушениями, свойственными старению), потенцирования чего можно добиться, в частности, спаиванием сначала матерям во время беременности, а затем и самому потомству крыс,

подвергшихся трансплацентарному канцерогенному воздействию, 10 % раствора глюкозы [29].

В последнем случае очевидна связь с имеющим существенное фундаментальное и прикладное значение вопросом о роли массы тела новорожденных как маркера и потенциатора повышенного онкологического риска, что обсуждалось нами и ранее [25], и в недавнее время [28]. Принято считать, что гипергликемия у матери во время беременности приводит к гиперинсулинемии у плода. Повышение секреции инсулина является одной из причин повышения массы новорожденного в связи с усилением липосинтеза и жиротложения. Комбинированный эффект гиперинсулинемии и избыточно продуцируемых у крупных плодов инсулиноподобных факторов роста (ИПФР) ведет, с другой стороны, к клеточной пролиферации и гипертрофии в тканях матери и потомства, что может модифицировать их чувствительность к эффекту канцерогенов, в том числе гормональной природы. Превышающая нормальные значения масса эмбриона и плода может сочетаться с усиленным эстрогенообразованием и более высокой эстрогемией во время беременности у матерей. Кроме того, у женщин, родившихся с массой свыше 4 000 г, в возрасте 15–30 лет отмечается тенденция к более высокой инсулинемии в ответ на глюкозную нагрузку, а при наступлении у них же раннего (< 12 лет) первого менструального кровотечения (менархе) имеется склонность к более высокому уровню свободной фракции эстрадиола в крови [17]. Уже эти наблюдения дают основание предположить связь макросомии плода с развитием онкопатологии.

При непосредственном изучении этого вопроса было установлено, что у женщин, страдающих целым рядом онкологических заболеваний, частота в анамнезе родов крупным плодом ($\geq 4\ 000$ г) превосходит таковую у здоровых женщин. Было показано также, что у самих детей, родившихся с массой 4 000 г и более, повышен риск развития онкологических заболеваний до периода полового созревания и, особенно, в раннем детстве [5, 25, 28]. Сведения такого рода находят подтверждение до настоящего времени [35, 66]. Важным дополнением было и предположение о том, что некоторые опухоли, выявляемые не у детей, а у взрослых женщин, родившихся с большой массой, получают стимул к развитию уже *in utero* [67, 80].

При этом, когда речь идет о риске развития рака молочной железы, предполагается, что избыточный уровень эстрогенной стимуляции во время беременности, завершающейся макросомией плода,

может быть «затравкой» для стимуляции эпителия молочных желез. Тем не менее, дело одними эстрогенами (имея в виду, в частности, роль ИПФР-I [53] и других факторов) не ограничивается [25]. Действительно, беременность привлекает к себе внимание многих исследователей в области гормонального канцерогенеза и, соответственно, проблемы «гормоны, старение и рак» с более широких позиций. В частности, сама беременность, рождение ребенка и несколько следующих лет его жизни находятся в центре внимания специалистов разного профиля в связи с представлениями о так называемом фетальном программировании, а также о таких понятиях, как «экономичный фенотип/генотип», «пластичность на раннем этапе развития», «компенсаторный или нагоняющий рост» и ряде других, которые среди разных маркеров опираются, в том числе, на массу тела при рождении. Речь при этом, по сути, идет о рано (в том числе *in utero*) формирующихся причинах развития заболеваний у взрослых людей [20, 21, 46]. Здесь, однако, обращает на себя внимание весьма важная особенность: в то время как риск *сердечно-сосудистых заболеваний* во взрослой жизни выше у женщин, рожавших детей со *сниженной массой тела* [20, 21], риск развития новообразований (прежде всего, гормонозависимых тканей) более высок, напротив, у матерей, склонных к родам с неонатальной макросомией [25, 28]. Причины этого важного для возрастной патологии человека и «замыкающегося на беременность» расхождения до сих пор окончательно не выяснены. Одно из объяснений, которое, как представляется, заслуживает внимания, сводится к признанию своеобразной «конкуренции» между основными неинфекционными заболеваниями в ситуации, когда речь идет о множественных причинах смерти [28], чему уделяется внимание, когда речь идет о коморбидности и *trade-offs* (компромиссах) между патологическими процессами, выявляемыми по мере старения [6, 82].

Второй пока не обсуждавшийся момент в связи «беременность—возраст—злокачественные новообразования» сводится к доказанности значения полноценной (непрерванной) беременности для созревания/дифференцировки эпителия молочной железы, что рассматривается в качестве важной превентивной меры в отношении развития гормонозависимых опухолей этого органа. В то же время, так называемый *неполный репродуктивный цикл*, то есть беременность и роды, после которых не следует лактация, порождает многочисленные гормонально-метаболические расстройства, в том

числе в сфере жи́ро-углеводного обмена и состоянии жировой ткани, которые, напротив, способствуют созданию условий для возникновения опухолей [5]. Между тем, даже во время нормальной беременности сдвиги жи́ро-углеводного обмена характеризуются особенностями, во многих своих чертах близкими таковым, которые свойственны процессу старения и опухолевого роста [2, 13, 25]. Определенные черты сходства можно увидеть и в механизмах гормонального канцерогенеза, присутствующих раннему (включая пре- и неонатальный) и позднему этапам онтогенеза (так называемые «краевые эффекты» [4, 6]). Однако сейчас следует кратко остановиться на том, что именно — с позиций онкоэндокринологии и геронтологии — по некоторым признакам разделяет обсуждаемые процессы.

Механизмы возникновения гормон-ассоциированных опухолей и старения: элементы различия на фоне сходства

Хотя целый ряд особенностей сближает старение и развитие рака, это не значит, что между ними нельзя найти и немалые отличия. Одним из них (не говоря здесь об изменении диаметра клеток [24]) является интенсивность клеточного размножения, которая в тканях репродуктивной системы, как правило, по мере старения снижается. При этом дополнительную особенность представляет тот факт, что возрастное нарастание частоты гормонозависимых опухолей приходится на период, когда продукция ряда «находящихся на подозрении» гормонов (в частности эстрогенов и андрогенов) и у животных, и у человека тоже ослабевает. К этой ситуации, которая может быть обозначена как «правило качелей», очевидно, придется еще возвращаться, а здесь есть смысл представить данные наблюдений, анализирующих в возрастном аспекте заболеваемость так называемыми эстрогензависимыми новообразованиями у человека.

Эпидемиология гормонозависимых опухолей, возраст и эстрогены

При анализе результатов эпидемиологических исследований этого вопроса (см. их обсуждение в работах [4–6]) могут быть отмечены, во-первых, *абсолютный прирост* в частоте обнаружения большинства гормонозависимых злокачественных опухолей в популяции по мере ее старения и, во-вторых, *замедление скорости прироста* заболеваемости раком эндометрия, яичников и молочной железы в возрасте 50 лет и старше. Какое

объяснение может быть дано этому наблюдению? Прежде всего, здесь, как видно, «пересекается», с одной стороны, влияние факторов, явно формирующихся задолго до выявления признаков старения и создающих условия для повозрастного увеличения частоты некоторых новообразований, а с другой — эффект очевидного ослабления, начиная с определенного периода, эстрогенной стимуляции тканей-мишеней, что приводит к уменьшению наклона кривой (скорости) прироста заболеваемости. В то же время, вышеупомянутое «правило качелей» (возрастное повышение заболеваемости на фоне ослабления продукции гормона-стимулятора) хотя и выглядит формально справедливым, но наталкивается на целый ряд дополнительных обстоятельств, помимо уже упомянутых. Укажем лишь на две особенности. Во-первых, снижение продукции гормона-стимулятора может, в соответствии с некоторыми закономерностями эндокринной регуляции, постепенно формировать состояние повышенной чувствительности к гормональному сигналу, или «адаптивной гиперчувствительности», подобно тому, как это имеет место на определенных этапах гормонотерапии онкологических больных или в условиях так называемой экспериментальной эстрогенной депривации [76]. Кроме того, концентрация эстрогенов в крови у женщин, у которых через несколько лет после обследования выявляется рак молочной железы (преимущественно, в период менопаузы), все-таки в целом демонстрирует тенденцию к повышению или достоверно более высока, чем у женщин, у которых в течение того же периода времени опухоль выявлена не была [42], что, кстати, справедливо и в отношении уровня в крови предшественников эстрогенов — андрогенов [50], но ставит вопрос о том, что при этом происходит с тканевым содержанием стероидов.

Внегонадные эстрогены, ароматаза и метаболизм эстрогенов в опухолевой ткани

Эстрогены, обнаруживаемые в циркуляторном русле, попадают в него из разных источников, одним из которых является сама опухолевая ткань. Подобная способность присуща, в частности, ткани рака молочной железы и эндометрия, а по некоторым данным, и рака предстательной железы [69] и связана с присутствием в этих тканях ключевого фермента биосинтеза эстрогенов, — так называемой эстрогенсинтазы, или ароматазы.

Активность ароматазы в опухолевой ткани и содержание в последней эстрогенов, как правило, выше, чем в соответствующей нормальной тка-

ни. Обращающей на себя внимание особенностью нормальной ткани молочной железы в менопаузе является то, что (в отличие от упомянутого выше возрастного снижения уровня эстрогенов в крови) содержание в ней эстрадиола и эстрона практически не уступает или уступает очень незначительно таковому в ткани молочной железы у женщин с сохраненным менструальным циклом. Сходная тенденция имеется в отношении злокачественных опухолей этого органа. В контексте сказанного ранее подобное заключение может дополнительно указывать на большую значимость эстрогенов в генезе именно тех новообразований молочной железы, которые клинически проявляются в периоде постменопаузы и, следовательно, выявляются на фоне старения организма.

Нормальная и опухолевая ткань нередко различаются также интенсивностью преобразования одних эстрогенных фракций в другие. Анализ этих и подобных им процессов — задача интракринологии как дисциплины, имеющей и онтогенетический аспект [55]. Здесь заслуживают внимания, как минимум, два варианта реакций, интенсивность которых может изменяться с возрастом. Один из них способствует запасанию эстрогенов в виде депозитов или высвобождению свободных фракций гормонов из последних, а другой — образованию гидроксипроизводных эстрогенов, прежде всего их 2-, 4- и 16-гидроксидериватов. Наибольшее значение в возникновении гормон-ассоциированных опухолей принадлежит так называемым катехолэстрогенам, то есть метаболитам эстрогенов, образующимся в результате внедрения гидроксильной группы во 2-е и, особенно, в 4-е положение их молекулы. Эти и предшествовавшие им наблюдения привели к формированию обновленных взглядов на сам механизм гормонального канцерогенеза, в том числе и у пожилых людей (см. [4, 5] и ниже).

*Типы гормонального канцерогенеза
и возрастной аспект феномена переключения
эстрогенного эффекта, роль факторов внешней среды*

Считается, что обычно эффект эстрогенов, в том числе в молочной железе и матке, опосредуется их взаимодействием с одноименными рецепторами и не сопровождается повреждением ДНК. Действительно, в условиях, которые принято считать нормальными, или физиологическими, продемонстрировать ДНК-повреждающий эффект так называемых классических эстрогенов удается далеко не всегда. В то же время, в последние два-три десятилетия накапливается все большее число на-

блюдений, подтверждающих представление о том, что вовлечение эстрогенов в процесс гормонального канцерогенеза сводится к исполнению ими роли факторов не только промоции (в первую очередь усиленной пролиферации), но и инициации, способных прямо или опосредованно (в частности, через образование свободнорадикальных продуктов обмена производных классических эстрогенов — вышеупомянутых катехолэстрогенов и их дериватов) повреждать ДНК. Это явилось основанием для выделения двух основных типов гормонального канцерогенеза, которые обозначаются как промоторный и генотоксический [4, 58, 75]. Естественно, возникает вопрос об условиях или воздействиях, способствующих повышению доли генотоксического компонента в общем эффекте эстрогенов, так как факторы такого рода могут оказывать влияние как на выбор типа гормонального канцерогенеза, так и на биологические свойства возникающих гормонозависимых опухолей, которые в случае превалирования индуцированных гормонами генотоксических повреждений, не исключено, способны характеризоваться менее благоприятным клиническим течением [7, 9].

В поисках решения данной проблемы, представляющей несомненную значимость и для различных аспектов онкологии, эндокринологии и геронтологии, была разработана и использована экспериментальная модель, которая дала возможность понять, когда и при каких условиях следует ожидать развития феномена, обозначенного нами как феномен переключения эстрогенного эффекта, ФПЭ [4, 9]. Этот феномен стал основой представления об эндокринно-генотоксических переключениях (к которым, помимо ФПЭ, были отнесены двойственная функция глюкозы и адипогенотоксикоз) как важной составляющей условий, способствующих развитию основных неинфекционных заболеваний и их различных вариантов [6, 9].

Существенно, что одновременное — и иногда кажущееся парадоксальным — нарастание по мере старения частоты заболеваний, связанных как с недостаточностью эстрогенов, так и с проявлениями избыточной эстрогенной стимуляции, может объясняться формированием в определенных условиях ФПЭ. С другой стороны, даже при признаках возрастного эстрогенодефицита относительное превалирование генотоксического компонента в действии эстрогенов может создавать условия для развития тех заболеваний, для которых повреждение ДНК имеет ведущее, ключевое значение, в частности — для возникновения

ряда гормонозависимых опухолей. Заслуживает быть отмеченным тот факт, что среди индукторов ФПЭ выявлены курение и этанол — типичные *внешние факторы*, которые способны модифицировать особенности онтогенетического развития человека, начиная с внутриутробного периода, и далеко не безразличны для различных аспектов онкоэндокринологии, включая ее и стероидную, и нестероидную сферу [3, 5]. Наряду с курением и алкоголем, традиционное и оправданное внимание в группе факторов окружающей среды такого рода уделяется особенностям питания человека, попаданию в организм (в том числе с продуктами питания) так называемых «эндокринных разрушителей» (*endocrine disruptors*) [37], а также длительности светового дня и «световому загрязнению» (в частности, несвоевременному и чрезмерному освещению за счет искусственных источников) [1, 16, 61]. Перечисленные и некоторые другие экзогенные факторы могут оказывать влияние на продукцию гормонов, ритмы их секреции, а также и на чувствительность к ним тканей-мишеней, что может иметь непосредственное отношение к особенностям гормонального канцерогенеза на различных этапах онтогенеза.

*Геномный и негеномный эффекты эстрогенов
и андрогенов, особенности взаимодействия
стероидного и пептидного гормональных сигналов
при старении, менопауза и андропауза*

Вопрос об особенностях передачи в клетку эстрогенного, равно как и андрогенного сигнала постоянно привлекает к себе интерес, в том числе применительно к различным аспектам повседневной практики в онкологической клинике. В течение длительного времени считалось, что, проникая в клетку посредством диффузии, эстрогены связываются с соответствующими рецепторами (ЭР), локализующимися в ядре и цитозоле. Это позволило отнести ЭР к семейству так называемых ядерных рецепторов, обладающих свойствами активаторов транскрипции эстрогензависимых генов. Помимо того, ЭР подобно рецепторам андрогенов (АР) обнаруживаются — пусть и в значительно меньшей концентрации — и в наружной (плазматической) мембране клетки. Хотя считается, что в «нормальных» условиях доля мембранных ЭР не превышает 2–3%, эта величина, не исключено, может меняться в трансформированной ткани, при увеличении или снижении концентрации эстроге-

нов, развитию резистентности к гормонотерапии и в других ситуациях, в частности при старении.

Основная функция мембранных ЭР и АР, как полагают, сводится к восприятию и передаче так называемых быстрых, или негеномных, эффектов соответствующих стероидов, что важно для широкого круга нормальных и трансформированных репродуктивных тканей (эпителия молочной и предстательной железы, эндометрия и т. д.). Подобные эффекты реализуются путем происходящего без задержки взаимодействия с целым рядом других клеточных сигнальных систем. Поскольку эти сигнальные системы являются и медиаторами сигналов, поступающих в клетку от факторов пептидной природы (включая значительное число гормонов, цитокинов и факторов роста), это обеспечивает взаимодействие (*cross-talk*) различных систем клеточной регуляции, способствует развитию коллатеральных путей в передаче информации и, с другой стороны — как общности, так и разнообразию нарушений, которые могут выявляться в трансформированной ткани [22]. Говоря о взаимодействии механизмов стероидного и пептидного сигналинга, следует отметить, что хотя мутации АР выявляются чаще и пока это находит большее практическое применение в онкологии, чем обнаружение мутаций ЭР, исследование и тех, и других сохраняет свое значение для понимания природы некоторых новообразований (в частности, рака предстательной и молочной железы), причем как в репродуктивном, так и пожилом возрасте [69, 81].

Не менее значимо в данном аспекте и наблюдение, в соответствии с которым в клеточных линиях рака молочной железы, длительно культивированных в среде без эстрогенов, развивается гиперчувствительность к эстрадиолу. Анализ механизмов подобной и уже упоминавшейся выше *адапционной (приспособительной) сверхчувствительности* [76] привел к выводу о важной роли активации сигнального каскада, одним из конечных компонентов которого является митоген-активированная протеинкиназа. Существенно, что на фоне нередкого возрастного ослабления или самой рецепции эстрогенов и андрогенов в различных тканях, или индукции под влиянием этих гормонов экспрессии определенных стероидзависимых белков и генов, по некоторым данным, по мере старения также выявляется повышение активности митоген-активированной протеинкиназы. Следовательно, не исключено, что один из механизмов преодоления возникающих при старении

«ножниц» в динамике частоты ряда гормонозависимых опухолей (условно «вверх») и продукции половых стероидов (условно «вниз») может быть связан с особенностями изменений в распределении потоков и в восприятии стероидной и пептидной гормональной сигнализации.

Затрагивая клеточные и тканевые реакции на эстрогены и андрогены, невозможно не сказать дополнительно хотя бы несколько слов о таких важных этапах онтогенеза, как *менопауза* и *андропауза* и их связи с проблемой развития онкопатологии, в частности в тканях репродуктивной системы. Между менопаузой и андропаузой имеются заметные различия как по их клинической и гормональной очерченности, так и по четкости начала и выраженности эндокринных изменений. Проявления возрастного гипогонадизма более размыты и индивидуальны, чем симптомы менопаузы. В то же время, на фоне этих проявлений наблюдается рост заболеваемости гормонозависимыми новообразованиями и у мужчин, и у женщин, и до последнего времени привлекает внимание заметная общность в механизмах развития рака молочной и предстательной желез [73]. При этом существенно подчеркнуть, что один из элементов сходства основывается на вовлечении в процесс в том и другом случае эстрогенов [42, 69, 76], а в отношении рака предстательной железы дополнительным значимым моментом является и тот факт, что в эксперименте только сочетанное воздействие тестостерона и эстрадиола приводит к повреждению ДНК и образованию аддуктов последней в ткани простаты [60].

Для менопаузы легче регистрируемым событием (чем в случае андропаузы) является ее подразделение на раннюю и позднюю. При этом, по нашим данным, у больных раком эндометрия и молочной железы наступление менопаузы в возрасте старше 52 лет позитивно коррелировало с более высокой инсулинемией, чем у больных с менопаузой, наступившей до 45 лет [10], а недавнее сообщение указывает на то, что при менопаузе в возрасте до 46 лет и >55 лет риск развития сахарного диабета 2-го типа повышается больше, чем в группе с менопаузой в 46–55 лет [56]. Эти сведения убедительно подтверждают, что онкологический аспект возрастной динамики продукции и влияния на ткани-мишени эстрогенов и андрогенов следует рассматривать в комплексе с другими изменениями эндокринной системы по мере старения.

Гомеостатическая эндокринная регуляция — изменения с возрастом и возникновение гормонозависимых новообразований, эндокринные ритмы

По представлениям, развитым В.М. Дильманом и сохраняющим свое значение до настоящего времени, могут быть выделены, по крайней мере, три основных эндокринных гомеостата — репродуктивный, адаптационный и энергетический, динамика состояния которых на последовательных этапах онтогенеза создает предрасположенность (по терминологии автора — «канкрофилию») к развитию значительного числа, прежде всего гормонозависимых, злокачественных опухолей [13, 38]. В основе возрастных изменений в этих системах лежит сочетанное нарушение на уровне «центра» и «периферии», а именно снижение чувствительности определенных зон гипоталамуса к ингибирующему влиянию периферических гормональных регуляторов, порождающее избыточную компенсаторную продукцию последних. В итоге, возникают состояния, обозначенные как болезни компенсации [13, 38]. В *репродуктивном гомеостате* это, в конечном итоге, проявляется повышением продукции гонадотропинов [33], которое может комбинироваться со сдвигом в метаболизме классических эстрогенов в сторону генотоксических и проканцерогенных катехолэстрогенов типа 4-гидроксиэстрадиола. При этом повышается вероятность возникновения новообразований репродуктивной системы, в частности рака эндометрия [87], что подтверждает прежние наблюдения (выполненные менее современными методами) о гиперсекреции неклассических фенолстероидов.

Повышение порога чувствительности гипоталамуса расценивается как существенный компонент возрастных изменений и в системе *адаптационного гомеостата*. Это проявляется, прежде всего, снижением тормозящего влияния кортикостероидов на деятельность гипоталамического центра, обеспечивающего тонический уровень секреции глюкокортикоидов, и, как следствие — относительным гиперкортицизмом, что, наряду с ослаблением продукции дегидроэпиандростерона и его сульфата, способствует по мере старения гипоактивности клеточного иммунитета (развитию метаболической иммунодепрессии), в особенности в сочетании с возрастными нарушениями жирового обмена.

Эти нарушения, проявляющиеся снижением толерантности к углеводам, гиперлипидемией, прибавкой массы тела, главным образом за счет

жирового компонента, склонностью к верхнему (висцеральному) типу жиротложения, гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью, являются достаточно легко обнаруживаемым в клинических условиях проявлением свойственных старению нарушений в деятельности *энергетического, или метаболического, гомеостата*. При этом уже в возрасте 30–40 лет выявляются и постепенно прогрессируют признаки снижения чувствительности гипоталамических центров, регулирующих продукцию гормона роста (СТГ), к торможению глюкозой. В условиях недостаточной утилизации глюкозы в периферических тканях основным энергетическим субстратом становятся свободные жирные кислоты. Избыточное использование последних порождает вторичное (и свойственное более пожилому возрасту) угнетение секреции гормона роста, ведущее к дальнейшему накоплению жира в верхней части туловища. Так называемая «соматопауза», или соматотропная недостаточность у взрослых [52], проявляется и снижением продукции ИПФР-1, чему нередко приписывается связь с увеличением продолжительности жизни. Парадоксальность этого с позиций роли ИПФР-1 и его рецепторов в предрасположенности к опухолевому росту пока не нашла окончательного разъяснения [64], хотя и напоминает положение дел в «эстрогенном кластере», что обсуждалось выше.

Публикации последних лет все больше подтверждают значимость не только периферических, но и центральных/гипоталамических компонентов эндокринной регуляции в формировании возрастной патологии человека [12, 15, 16], сохраняя при этом интерес к роли давно обращавших на себя внимание [13] нарушений *эндокринных ритмов*. Существенную важность при этом демонстрирует тот факт, что некоторые гены, вовлеченные в регуляцию циркадности ряда гормональных и метаболических факторов, способны выполнять и функцию онкосупрессоров [72]. Расстройству ритмической деятельности регуляторных центров по мере старения может способствовать усиление нейротоксичности некоторых периферических гормонов (кортикостероидов, а в определенных ситуациях даже эстрогенов) благодаря вовлечению в процесс свободнорадикальных реакций [12, 18]. Это может быть обозначено как *«самоудушение по мере старения»*, поскольку расстройство регуляции достигается без дополнительных воздействий, кроме собственного эффекта гормональных факторов, но в существенной степени отражается, среди прочего, на соотношении процессов бодр-

ствования и сна. Длительность сна как определяет состояние эндокринной системы, так и влияет на структуру заболеваемости и смертности, в том числе (правда, не всегда однозначно) онкологического профиля [49]. Многие нарушения сна присущи процессу старения [45], в силу чего их характер и связанные с ним эндокринные нарушения принадлежат к числу факторов риска возрастзависимого увеличения частоты некоторых новообразований и других распространенных в пожилом возрасте недугов. Развитие таких патологических процессов, причисляемых к группе основных неинфекционных заболеваний [6, 13], в значительной степени зависит от состояния ряда отделов эндокринной системы, причем далеко не только тех, которые сопряжены с продукцией гормонов стероидного ряда.

Роль нестероидного гормон-ассоциированного компонента в формировании условий для развития злокачественных новообразований и другой возрастной патологии, связь с легким хроническим воспалением, про- и противовоспалительными факторами, состоянием жировой ткани

Хотя принято считать, что чем старше человек (после определенного возраста), тем его «дела хуже», это не всегда справедливо. В качестве примера следует указать на отдельные исследования когорт людей 90–100 лет, для которых, как оказалось, инсулинорезистентность является необязательным феноменом [19]. Причины этого могут определяться, в частности, генетическими факторами, наследственностью и уровнем физической активности, *fitness* [54, 82]. Тем не менее, говоря о «стандартном, или традиционном», отношении к проблеме, следует согласиться с тем, что изменения в нестероидной сфере, сводящиеся к набору массы тела (жира в теле), гиперлипидемии, снижению толерантности к глюкозе (вплоть до явного сахарного диабета 2-го типа), гиперинсулинемии (то есть того, что принято называть проявлениями метаболического синдрома как одного из факторов повышенного онкологического риска [6, 13, 39]), в сочетании с некоторыми особенностями тиреоидной функции [32] являются типичной основой, на фоне которой происходит формирование «болезней пожилого возраста». Этот вывод (особенно в комбинации со ссылками на метаболическую иммунодепрессию [13, 38], несомненно, справедлив, но нуждается в дополнении ряда существенных моментов.

Так, становится все более понятным, что, наряду с «гормонально-метаболической канвой» и

сопряженным с ней угнетением клеточного иммунитета, есть все основания обращать серьезное внимание на феномен, обозначаемый как *легкое хроническое воспаление*. По современным представлениям, легкое хроническое воспаление — это распространенное и неблагоприятное по своим последствиям проявление ситуации, сопряженной с развитием сахарного диабета 2-го типа, ожирения, метаболического синдрома, ряда сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, хотя такие характеристики, как причинность и степень вклада в эти состояния, остаются понятными не до конца [68, 78]. При том, что некоторая неопределенность в данном случае может, как полагают, быть связана с продолжающимся поиском наиболее оптимальных маркеров легкого хронического воспаления (к которым обычно относят С-РБ, некоторые провоспалительные цитокины и ряд других показателей), не исключено, что дело и в существовании *эндогенной контрвоспалительной системы* [79] и особенностях ее функционирования. Под последней следует понимать те механизмы и факторы, с помощью которых организм способен самостоятельно ограничивать легкое хроническое воспаление, что иллюстрируется, например, преобладанием у долгожителей *IL-10* с присущими ему противовоспалительными свойствами [7, 43]. Более значимым является тот факт, что прекращение воспаления может реализоваться на основе специальных липидных медиаторов, возникновение которых есть результат метаболических превращений в ходе серии ферментативных реакций омега-3 жирных кислот — эйкозопентаеновой и докозагексаноеновой (порождающих так называемые резольвины), той же докозагексаноеновой, дающей начало протектинам и марезинам, а также омега-6 жирной кислоты — арахидоноеновой, одними из метаболитов которой являются липоксины [7, 79]. Эти соединения с противовоспалительными характеристиками, равно как и возможности стимулирования их образования в организме, недостаточно привлекают к себе внимание и при так называемом *inflammaging* [43, 74], и в области онкологии, хотя их потенциал того заслуживает.

Не следует проходить мимо и того обстоятельства, что, говоря об избыточной массе тела как факторе онкологического риска, необходимо принимать во внимание, что ИМТ далеко не всегда эквивалентен понятию «ожирение», что *ожирение гетерогенно* и что при его оценке следует не ограничиваться лишь состоянием *белой жировой ткани*, но уделять внимание и *бурому жиру* [8, 27, 44].

Все это как указывает на необходимость индивидуализированного подхода к параметрам и факторам, ассоциированным с формирующимися по мере старения гормонально-метаболическими условиями развития характерных для него патологических процессов, так и заставляет задумываться над тем, сходным ли образом такие процессы связаны с этими условиями.

*Общность и различие особенностей развития
гормонально-зависимых опухолей и других хронических
неинфекционных заболеваний по мере старения:
эндокринологический аспект*

В целом возрастные изменения в основных системах эндокринной регуляции вне зависимости от того, выполняется при этом какая-то программа или они являются побочным продуктом последней [12], способны создавать среду, преимущественно благоприятствующую опухолевому росту [13]. Тот смысл, который вкладывается в эти слова, и сопряженные механизмы (в частности локальное усиление пролиферации и угнетение клеточного иммунитета под влиянием формирующегося в позднем онтогенезе типичного спектра гормонально-метаболических сдвигов) характеризуются тем, что при этом речь идет, казалось бы, о едином наборе факторов риска для развития основных неинфекционных заболеваний человека, причем применительно не только к канцерологии, но и к таким состояниям, как атеросклероз, стенокардия, гипертоническая болезнь и т. д. [13, 38]. Исходя из результатов ряда наблюдений и «здравого смысла», около 10 лет тому назад в «Едином плане мероприятий», подготовленным совместно Американским противораковым обществом, Американской диабетической ассоциацией и Американской кардиологической ассоциацией, отмечалось, что смерть двух из каждых трех американцев в начале XXI в. напрямую связана с сердечно-сосудистой и церебральной патологией, раком и диабетом. Там же говорилось, что всплеска этих заболеваний можно было бы в немалой степени избежать, если бы использовалось то, что уже достаточно давно рекомендуется для их предотвращения или ограничения. При этом делался акцент на *общности* факторов риска рака, сердечно-сосудистой заболеваемости и диабета, на значимости их раннего выявления и на использовании *унифицированных подходов* к профилактике, включая отказ от курения, борьбу с избыточной массой тела и избыточным потреблением калорий, насыщенных жиров и углеводов, стремление к разумному уровню физической активности [40].

При всей оправданности делаемых заключений, следует отметить, что когда обсуждается вопрос об общности гормонально-метаболических механизмов развития перечисленных основных неинфекционных заболеваний человека, накапливающиеся данные нередко заставляют ставить вопрос о том, не могут ли одни и те же изменения эндокринной природы вести к разным фенотипическим и нозологическим результатам? В частности, как следует относиться к тому, что частота в популяции остеопороза в постменопаузе, несмотря на дефицит эстрогенов, прямо пропорционально коррелирует с частотой заболеваемости ИБС и обратно пропорционально — с частотой рака молочной железы и тела матки, что не всегда удается установить четкую прямую связь между заболеваемостью атеросклерозом и гормональнозависимыми опухолями, да и частота всех этих заболеваний с возрастом нарастает далеко не всегда параллельно.

Пока можно представить два соображения, в которых делается попытка как-то объяснить сомнения такого рода. Одно из них основывается на представлениях о возникающей с возрастом коморбидности и выявляемых при этом «компромиссах» (*trade-offs*) или конкуренции между отдельными патологиями, что более подробно обсуждается в работах [6, 82]. Другой из ответов на этот вопрос может исходить из уже упоминавшейся точки зрения о бифункциональности свойств эстрогенов, «феномене переключения эстрогенного эффекта» (как компонента эндокринно-генотоксических переключений) и из предположения о том, что одновременное нарастание по мере старения частоты заболеваний, связанных как с недостаточностью эстрогенов (остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания), так и с проявлениями избыточной эстрогенной стимуляции (новообразования молочной железы и эндометрия), есть результат сочетания частично ослабленных гормональных свойств эстрогенов с усилением их генотоксического эффекта [4, 9]. Хотя «далеко не все связано с эстрогенами», представляется, что здесь возможны два основных варианта развития событий: когда с проявлениями метаболического синдрома (инсулинрезистентности) сочетаются признаки эстрогенодефицита, это, главным образом, способно вести к развитию с возрастом патологии сердечно-сосудистой системы, ЦНС и костной ткани, а когда тот же синдром комбинируется с избыточной эстрогенной стимуляцией и сдвигами в метаболизме эстрогенов в сторону прогенотоксических дериватов — преимущественно формируются условия

для развития гормонозависимых опухолей. Важно при этом [6], чтобы универсальное не интерферировало со своеобразным, поскольку рак гормонозависимых тканей может и комбинироваться с другими хроническими заболеваниями, и «вытесняться» ими в рамках общей структуры заболеваемости, что (в приложении к сдвигам в состоянии эндокринной системы по мере старения) может призывать к определенной селективности подхода при выборе мер профилактики.

*Гормон-ассоциированные генетические
и генотоксические факторы повышенного
онкологического риска: роль возраста*

Имеется немало исследований, в которых геронтологические проблемы (в частности ожидаемая продолжительность жизни и долгожительство) исследовались с генетических позиций с одновременным учетом гормонально-метаболического компонента. Так, людям, достигшим 90–95-летнего возраста, свойственно более частое носительство определенных генотипов, связанных с экспрессией белков, вовлеченных в липидный обмен, уровнем адипонектина, рецепторов ТТГ и ИПФР-1 [23]. Много внимания уделяется аллельным полиморфизмам генов, кодирующих образование белков-компонентов сигнальных путей, а также аполипопротеинов [34] и ферментов стероидогенеза, что, в частности, по нашим данным, коррелировало с гиперинсулинемией у больных раком тела матки в постменопаузе [31]. Однако носительство полиморфных вариантов — маркеров долгожительства не всегда указывает на их способность «защищать» от развития возрастной патологии из-за противодействия эндогенной «гормональной ситуации», включая уровень эстрогенов в крови и тканях [83].

Заслуживает внимания, что зародышевые мутации гена *BRCA1*, носительство которых predisполагает к развитию рака молочной железы и яичников, сопряжены с ускорением «геронтогенеза» в маммарном и овариальном эпителии [62], а с другой стороны, блокада (утрата) дикого варианта этого гена сочетается с усилением ДНК-повреждающего эффекта эстрогенных метаболитов, в частности 4-гидроксиэстрадиола [77]. В то же время, позднее выключение репродуктивного цикла/наступление менопаузы, ассоциированное с риском развития рака молочной железы, реализуется на фоне как гипоталамических регуляторных сдвигов, так и нарушений ответа на повреждение ДНК, вовлекающих в процесс ряд полиморфных

вариантов гена *BRCA1* [36]. В сочетании с данными, указывающими на наклонность носительниц мутаций *BRCA1* к гиперэстрогенизации, это свидетельствует о роли этого белка-онкосупрессора как фактора в создании — после утраты его функции или мутации — не только онкологических, но и геронтологических, и онкоэндокринологических проблем [26, 30, 77].

Напомним, что в представлениях о синдроме канкрофилии имелся аспект, в котором затрагивался вопрос о возможных причинах снижения эффективности процесса репарации ДНК по мере старения. Хотя отстаивалась та точка зрения, что «гормоны не изменяют первичной структуры ДНК и вследствие этого непосредственно не могут быть инициаторами канцерогенеза», предполагалось, что дефект репарации повреждений ДНК, не исключено, является следствием тех же гормонально-метаболических возрастных нарушений, которые составляют основу синдрома канкрофилии [13, 38]. Накопленных в этом отношении данных пока недостаточно, поскольку чаще всего они носят непрямой характер [63]. С другой стороны, помимо тех доводов, которые уже приводились в отношении собственного ДНК-повреждающего эффекта некоторых гормонов или их метаболитов, применительно к этому можно выявить и определенные черты сходства между особенностями старения репродуктивной системы и механизмами гормонального канцерогенеза [5, 6], что обсуждалось на примере свободнорадикальных механизмов возрастзависимого «самоудушающего» нейротоксического эффекта эстрадиола и глюкокортикоидов [12]. В отношении эстрогенов следует, правда, подчеркнуть, что их особенностью является двойственность в направленности воздействия на про- и антиоксидантные процессы. Так, применительно к влиянию эстрогенов на гипоталамические ядра, обнаруживается как их нейротрофическое действие, объясняющее, например, защитный эффект эстрогензаместительной терапии при болезни Альцгеймера, так и нейротоксичность, способствующая процессу старения репродуктивной системы, напоминая сходство между нейротрофическим эффектом эстрогенов и их промоторным действием на канцерогенез, с одной стороны, и между нейротоксическим их эффектом и генотоксическим механизмом гормонального канцерогенеза, с другой, что основано на объединяющем влиянии возрастного фактора.

Возвращаясь к упомянутым выше «краевым эффектам» гормонов (прежде всего эстроге-

нов), можно еще раз задать вопрос, какова роль этого объединяющего влияния возраста в разные периоды жизни применительно к онкоэндокринологическому аспекту проблемы? Один из возможных ответов состоит в том, что в процессе старения система поддержания равновесия в состоянии ДНК постепенно деградирует [57], что проявляется, в частности, нестабильностью генома и нарастанием числа эндогенных ДНК-аддуктов, которые могут обнаруживаться и на перинатальном этапе [84]. Не исключено, что особенностью действия классических эстрогенов и порождаемых ими катехол-дериватов на канцерогенез на самых ранних стадиях онтогенеза и при старении в условиях относительного ослабления специфического гормонального влияния является перевес в пользу ДНК-повреждающего механизма, что выражено меньше в интервале между этими двумя «краевыми» жизненными вехами. Немаловажное значение имеет и сходство (при всех кажущихся различиях), которое может быть обнаружено в эти временные периоды в состоянии энергетических ресурсов, провоспалительной системы и центральной эндокринной регуляции [6, 7, 13, 15, 38].

Заключение

В течение ряда последних лет появилось несколько заметных публикаций, посвященных описанию *отличительных признаков (hallmarks)* как рака, так и старения (например [47, 59]). В первом случае упоминаются такие характерные черты, как поддержка усиленной пролиферации и репликативного бессмертия, ослабление апоптоза и влияния онкосупрессоров, активация ангиогенеза, клеточной инвазии и метастазирования, избегание противоопухолевого иммунного надзора, эскалация опухоль-ассоциированного воспаления, нестабильность генома и мутации, а также нарушения клеточной энергетики [47]. Во втором случае говорится о таких признаках, как геномная нестабильность, эпигенетические нарушения, «истощение» теломер и стволовых клеток, клеточное старение, дефекты межклеточной коммуникации, митохондриальная дисфункция, нарушение регуляции чувствительности к нутриентам и процессов биогенеза, транспорта и разрушения белков [59]. За исключением упоминания ряда метаболических «поломок», в этих публикациях трудно найти ссылки на связь онкогенеза и возрастзависимой патологии с гормонально-метаболическими/эндокринными факторами. Понятно, что отчасти такой

факт может быть объяснен тем, какого профиля специалистами эти работы [47, 59] написаны. С другой стороны, очевидно, что такие признаки, как усиленная пролиферация, клеточная энергетика, иммунный статус, легкое хроническое воспаление, реакция на нутриенты и ряд других (включая состояние генома и роль внегеномных/эпигенетических процессов), с большим трудом могут «избегать» взаимодействия с гормональной регуляцией и не изменяться при ее нарушениях.

В данной статье, говоря о возрастном аспекте связи гормонально-метаболических факторов с опухолевым ростом, может быть выделено несколько *ключевых моментов*, которые, при желании, позволяют прийти к определенным *практическим рекомендациям*. Среди этих моментов можно отметить, как минимум, следующие:

- многие значимые для гормонального канцерогенеза процессы реализуются на разных (включая самые ранние), а не только на поздних, то есть свойственных собственно старению, этапах онтогенеза;

- рано выявляемые особенности, характеризующие гормонально-метаболический статус (пример — неонатальная макросомия), разнонаправлено связаны с риском дальнейшего развития основных неинфекционных заболеваний (в частности новообразований гормонозависимых тканей и кардиоваскулярной патологии) у лиц пожилого возраста;

- в качестве определенного «несоответствия» может рассматриваться и тот факт («правило качелей»), что повышение заболеваемости новообразованиями репродуктивной системы с возрастом наблюдается на фоне ослабления продукции ряда гормонов-стимуляторов;

- среди прочего, это заставляет обращать внимание на интракринологию (образование стероидных гормонов непосредственно в тканях-мишенях), как на митогенные, так и на прогенотоксические свойства дериватов эстрогенов, а также на эндокринно-генотоксические переключения/базовую триаду (феномены переключения эффекта эстрогенов, двойственной функции глюкозы и адипогенотоксикоза [6, 9]);

- возникновению эндокринно-генотоксических переключений (дополняемых «самоудушением» в результате сопряженных с метаболизмом стероидов свободнорадикальных реакций на уровне центральных регуляторных механизмов) способствуют факторы внешней среды, включая курение, некоторые особенности питания, «эндокринные раз-

рушители» (endocrine disruptors), несвоевременное и чрезмерное освещение и ряд других, которые, наряду с нарушениями эндогенной природы, приводят с возрастом ко все большему расстройству регуляции эндокринных ритмов;

- упоминание среди эндокринно-генотоксических переключений двойственной функции глюкозы и адипогенотоксикоза дает основания сослаться на то обстоятельство, что, помимо стероид-ассоциированной системы повышенного онкологического риска, следует (далеко не только в пожилом возрасте) принимать во внимание и нестероидные, в частности сопряженную с гормонально-метаболическими нарушениями по типу инсулинрезистентности и воспалительно-цитокинную (прогенотоксическую);

- среди особенностей названных нестероидных систем следует отметить тесную связь с состоянием иммунитета, легким хроническим воспалением, фенотипом ожирения, статусом белой и бурой жировой ткани, а также значимость соотношения про- и противовоспалительных липидных медиаторов — производных некоторых жирных кислот. В совокупности с теми последствиями, которые порождаются стероидами (включая интенсивность конверсии классических эстрогенов в катехолэстрогены и их проканцерогенные дериваты), этим дополнительно подтверждается важность своевременных превентивных воздействий на разнесенных несколькими десятилетиями ранних и поздних (краевых) этапах онтогенеза. Некоторым из этих воздействий, которые способны ослаблять упомянутые гормонально-метаболические нарушения, противодействовать повреждению ДНК, ограничивать избыточную пролиферацию и хроническое воспаление, приписывается способность и замедлять старение, и предупреждать/ограничивать опухолевый рост; другие обладают более селективным эффектом, но даже в тех случаях, когда эти средства доходят до стадии рандомизированных клинических испытаний (пример — антидиабетический бигуанид метформин), потребуется немалое время до получения итоговых результатов.

В совокупности анализ возрастного аспекта обсуждаемой проблемы в существенной степени подтверждает тезис о сложных и многокомпонентных путях воздействия гормонов на канцерогенез, включающих как участие в формировании предрасположенности к развитию злокачественных новообразований на уровне регуляторных систем, так и прямое влияние на уровне тканей-мишеней. Несмотря на то, что изложение сознательно скон-

центрировано в большей степени на вопросах общего характера и в меньшей — на так называемой частной онкоэндокринологии, несомненно, при этом могут выявляться (и выявляются) дополнительные и важные особенности, что должно рассматриваться специально в каждом конкретном случае.

Литература

1. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения (в 2-х т.). СПб.: Наука, 2008.
2. Берштейн Л.М. Ретроспективные данные о весе новорожденных у онкологических больных // *Вопр. онкол.* 1973. Т. 19. № 3. С. 48–54.
3. Берштейн Л.М. Онкоэндокринология курения. СПб.: Наука, 1995.
4. Берштейн Л.М. Гормональный канцерогенез. СПб.: Наука, 2000.
5. Берштейн Л.М. Онкоэндокринология. СПб.: Наука, 2004.
6. Берштейн Л.М. Рак гормонозависимых тканей в системе основных неинфекционных заболеваний человека. СПб.: Эскулап, 2009.
7. Берштейн Л.М. Роль воспалительных и контрвоспалительных факторов при раке эндометрия и его типах: опухоль и жировая ткань // *Вопр. онкол.* 2016. Т. 62. № 6. С. 732–740.
8. Берштейн Л.М., Иевлева А.Г., Мухина М.С. и др. Связь гормон-ассоциированных свойств и пластичности оментального жира с клинико-морфологическими особенностями рака эндометрия у больных с различным фенотипом ожирения // *Вопр. онкол.* 2016. Т. 62. № 1 С. 79–84.
9. Берштейн Л.М., Цырлина Е.В., Ковалевский А.Ю. и др. Эндокринно-генотоксические переключения как промотор основных неинфекционных заболеваний // *Вестн. РАМН.* 2008. № 1. С. 12–18.
10. Берштейн Л.М., Чернобровкина А.Е., Гамаюнова В.Б. и др. Гормонально-метаболический статус онкологических больных при поздно наступившей менопаузе // *Вопр. онкол.* 2003. Т. 49. № 2. С. 152–155.
11. Гаврилова Н.С., Гаврилов Л.А., Северин Ф.Ф., Скулачев В.П. Старение — запрограммированный или стохастический процесс: сравнение изменчивости возраста смерти, менопаузы и полового созревания // *Биохимия.* 2012. Т. 77. С. 907–914.
12. Голубев А.Г. Биология продолжительности жизни и старения. СПб.: Изд-во Н-Л, 2009.
13. Дильман В.М. Четыре модели медицины. Л.: Медицина, 1987.
14. Напалков Н.П., Бохман Я.В., Анисимов В.Н. Канцерогенный риск применения эстрогенов во время беременности // В кн.: Злокачественные опухоли и беременность. Л., 1981. С. 28–35.
15. Шпаков А.О., Деркач К.В. Гормональные системы мозга и сахарный диабет 2 типа. СПб.: Изд-во Политехнического ун-та, 2015.
16. Anisimov V.N., Vinogradova I.A., Panchenko A.V. et al. Light-at-night-induced circadian disruption, cancer and aging // *Curr Aging Sci.* 2012. Vol. 5. P. 170–177.
17. Apter D., Reinilä M., Vihko R. Some endocrine characteristics of early menarche, a risk factor for breast cancer, are preserved into adulthood // *Int. J. Cancer.* 1989. Vol. 44. P. 783–787.
18. Azcoitia I., Arevalo M.A., De Nicola A.F., Garcia-Segura L.M. Neuroprotective actions of estradiol revisited // *Trends Endocr. Metab.* 2011. Vol. 22. P. 467–473.
19. Barbieri M., Boccardi V., Papa M., Paolisso G. Metabolic journey to healthy longevity // *Horm. Res.* 2009. Vol. 71. (Suppl. 1). P. 24–27.
20. Barker D.J. Sir Richard Doll Lecture. Developmental origins of chronic disease // *Publ. Hlth.* 2012. Vol. 126. P. 185–189.
21. Barker D.J., Osmond C., Golding J. et al. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease // *Brit. med. J.* 1989. Vol. 298. P. 564–567.
22. Bartella V., De Marco P., Malaguarnera R. et al. New advances on the functional cross-talk between insulin-like growth factor-I and estrogen signaling in cancer // *Cell Signal.* 2012. Vol. 24. P. 1515–1521.
23. Barzilay N., Gabriely I., Atzmon G. et al. Genetic studies reveal the role of the endocrine and metabolic systems in aging // *J. clin. Endocr. Metab.* 2010. Vol. 95. P. 4493–4500.
24. Berstein L.M. Hypothesis: is cellular hypertrophy important for carcinogenesis? (the concept of different types of macrosomy) // *Cancer J.* 1995. Vol. 8. № 2. P. 80–81.
25. Berstein L.M. Macrosomy, obesity and cancer. New York: Nova Sci. Publ., 1997.
26. Berstein L.M. Endocrinology of the wild and mutant BRCA1 gene and types of hormonal carcinogenesis // *Future Oncol.* 2008. Vol. 4. P. 23–39.
27. Berstein L.M. Cancer and heterogeneity of obesity: a potential contribution of brown fat // *Future Oncol.* 2012. Vol. 8. P. 1537–1548.
28. Berstein L.M. High baby birth weight and risk of hormone-associated cancer in mothers: the cancer-cardiovascular disease dichotomy and its possible causes // *Women's Hlth (Lond).* 2013. Vol. 9. P. 361–371.
29. Berstein L.M., Alexandrov V.A. Fetal macrosomia and sex differences in the influence of modifying factors on transplacental carcinogenesis // In: N. Napalkov et al. (Eds.). Perinatal and multigeneration carcinogenesis. Lyon, 1989. P. 57–62.
30. Berstein L.M., Boyarkina M.P., Vasilyev D.A. et al. Endocrine metabolic disorders in patients with breast cancer, carriers of BRCA1 gene mutations // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2012. Vol. 152. P. 610–612.
31. Berstein L.M., Imyanitov E.N., Gamajunova V.B. et al. CYP17 genetic polymorphism in endometrial cancer: are only steroids involved? // *Cancer Lett.* 2002. Vol. 180. P. 47–53.
32. Bremner A.P., Feddema P., Leedman P.J. et al. Age-related changes in thyroid function: a longitudinal study of a community-based cohort // *J. clin. Endocr. Metab.* 2012. Vol. 97. P. 1554–1562.
33. Broekmans F.J., Soules M.R., Fauser B.C. Ovarian Aging: Mechanisms and Clinical Consequences // *Endocr. Rev.* 2009. Vol. 30. P. 465–493.
34. Brooks-Wilson A.R. Genetics of healthy aging and longevity // *Hum. Genet.* 2013. Vol. 132. P. 1323–1338.
35. Bukowski R., Chlebowski R.T., Thune I. et al. Birth weight, breast cancer and the potential mediating hormonal environment // *PLoS One.* 2012. Vol. 7. P. e40199.
36. Day F.R., Ruth K.S., Thompson D.J. et al. Large-scale genomic analyses link reproductive aging to hypothalamic signaling, breast cancer susceptibility and BRCA1-mediated DNA repair // *Nat. Genet.* 2015. Vol. 47. P. 1294–1303.
37. Del Pup L., Mantovani A., Cavaliere C. et al. Carcinogenic mechanisms of endocrine disruptors in female cancers // *Oncol. Rep.* 2016. Vol. 36. P. 603–612.
38. Dilman V.M. Development, aging and disease: a new rationale for an intervention strategy. Chur (Switzerland): Harwood Academic Publishers, 1994.
39. Esposito K., Chiodini P., Colao A. et al. Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis // *Diabetes Care.* 2012. Vol. 35. P. 2402–2011.
40. Eyre H., Kahn R., Robertson R.M. et al. A common agenda for the American Cancer Society, the American Diabetes Association, and the American Heart Association // *Circulation.* 2004. Vol. 109. P. 3244–3255.

41. Fenton S.E., Reed C., Newbold R.R. Perinatal environmental exposures affect mammary development, function, and cancer risk in adulthood // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2012. Vol. 52. P. 455–479.
42. Folkard E., Dowsett M. Sex hormones and breast cancer risk and prognosis // *Breast.* 2013. Vol. 22. (Suppl. 2). P. S38–S43.
43. Franceschi C., Capri M., Monti D. Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans // *Mech. Ageing Dev.* 2007. Vol. 128. P. 92–105.
44. Giral M., Villarroya F. White, brown, beige/brite: different adipose cells for different functions? // *Endocrinology.* 2013. Vol. 154. P. 2992–3000.
45. Guidozi F. Gender differences in sleep in older men and women // *Climacteric.* 2015. Vol. 18. P. 715–721.
46. Hales C.N., Desai M., Ozanne S.E. The Thrifty Phenotype hypothesis: how does it look after 5 years? // *Diabetic Med.* 1997. Vol. 14. P. 189–195.
47. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation // *Cell.* 2011. Vol. 144. P. 646–674.
48. Holly J.M., Perks C.M. Cancer as an endocrine problem // *Best Pract. Res. Clin. Endocr. Metab.* 2008. Vol. 22. P. 539–550.
49. Hurley S., Goldberg D., Bernstein L., Reynolds P. Sleep duration and cancer risk in women // *Cancer Causes Control.* 2015. Vol. 26. P. 1037–1045.
50. James R.E., Lukanova A., Dossus L. et al. Postmenopausal serum sex steroids and risk of hormone receptor-positive and -negative breast cancer: a nested case-control study // *Cancer Prev. Res. (Phila).* 2011. Vol. 4. № 10. P. 1626–1635.
51. Jefferson W.N., Chevalier D.M., Phelps J.Y. Persistently altered epigenetic marks in the mouse uterus after neonatal estrogen exposure // *Molec. Endocr.* 2013. Vol. 27. P. 1666–1677.
52. Junnila R.K., List E.O., Berryman D.E. et al. The GH/IGF-1 axis in ageing and longevity // *Nat. Rev. Endocr.* 2013. Vol. 9. P. 366–376.
53. Kaaks R., Johnson T., Tikk K. et al. Insulin-like growth factor I and risk of breast cancer by age and hormone receptor status — A prospective study within the EPIC cohort // *Int. J. Cancer.* 2014. Vol. 134. P. 2683–2690.
54. Kulminski A.M., Arbeeve K.G., Culminskaya I. et al. Trade-offs in the effects of the apolipoprotein E polymorphism on risks of diseases of the heart, cancer, and neurodegenerative disorders: insights on mechanisms from the Long Life Family Study // *Rejuvenation Res.* 2015. Vol. 18. P. 128–135.
55. Labrie F. Intracrinology in action: importance of extragonadal sex steroid biosynthesis and inactivation in peripheral tissues in both women and men // *J. Steroid. Biochem. Molec. Biol.* 2015. Vol. 145. P. 131–132.
56. Le Blanc E.S., Kappahn K., Hedlin H. et al. Reproductive history and risk of type 2 diabetes mellitus in postmenopausal women: findings from the Women's Health Initiative // *Menopause* July 25, 2016 [Epub ahead of print].
57. Lenart P., Krejci L. DNA, the central molecule of aging // *Mutat. Res.* 2016. Vol. 786. P. 1–7.
58. Liehr J.G. Is estradiol a genotoxic mutagenic carcinogen? // *Endocr. Rev.* 2000. Vol. 21. P. 40–54.
59. López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L. et al. The hallmarks of aging // *Cell.* 2013. Vol. 153. P. 1194–1217.
60. Martin F.L., Patel I.I., Sozeri O. et al. Constitutive expression of bioactivating enzymes in normal human prostate suggests a capability to activate pro-carcinogens to DNA-damaging metabolites // *Prostate.* 2010. Vol. 70. P. 1586–1599.
61. Megdal S.P., Kroenke C.H., Laden F. et al. Night work and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis // *Europ. J. Cancer.* 2005. Vol. 41. P. 2023–2032.
62. Menendez J.A., Folguera-Blasco N., Cuyàs E. et al. Accelerated geronogenesis in hereditary breast-ovarian cancer syndrome // *Oncotarget.* 2016. Vol. 7. P. 11959–11971.
63. Mercer J.R., Cheng K.K., Figg N. et al. DNA damage links mitochondrial dysfunction to atherosclerosis and the metabolic syndrome // *Circ. Res.* 2010. Vol. 107. P. 1021–1031.
64. Milman S., Huffman D.M., Barzilai N. The Somatotrophic Axis in Human Aging: Framework for the Current State of Knowledge and Future Research // *Cell Metab.* 2016. Vol. 23. P. 980–989.
65. Newbold R.R., Jefferson W.N., Padilla-Banks E., Haseman J. Developmental exposure to diethylstilbestrol (DES) alters uterine response to estrogens in prepubescent mice: low versus high dose effects // *Reprod. Toxicol.* 2004. Vol. 18. P. 399–406.
66. O'Neill K.A., Murphy M.F., Bunch K.J. et al. Infant birth-weight and risk of childhood cancer: international population-based case control studies of 40 000 cases // *Int. J. Epidemiol.* 2015. Vol. 44. P. 153–168.
67. Park S.K., Kang D., McGlynn K.A. et al. Intrauterine environments and breast cancer risk: meta-analysis and systematic review // *Breast Cancer Res.* 2008. Vol. 10. P. R8.
68. Pietrzyk L., Torres A., Maciejewski R., Torres K. Obesity and obese-related chronic low-grade inflammation in promotion of colorectal cancer development // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2015. Vol. 16. P. 4161–4141.
69. Rahman H.P., Hofland J., Foster P.A. et al. In touch with your feminine side: how oestrogen metabolism impacts prostate cancer // *Endocr. Relat. Cancer.* 2016. Vol. 23. P. R249–R266.
70. Randerath K., Li D., Moorthy B., Randerath E. I-compounds — endogenous DNA markers of mutational status, ageing, tumor promotion and carcinogenesis // *IARC Sci. Publ.* 1993. № 124. P. 157–165.
71. Rattan S.I. Aging is not a disease: implications for intervention // *Aging Dis.* 2014. Vol. 5. P. 196–202.
72. Reddy A.B., O'Neill J.S. Healthy clocks, healthy body, healthy mind // *Trends Cell Biol.* 2010. Vol. 20. P. 36–44.
73. Risbridger G.P., Davis I.D., Birrell S.N., Tilley W.D. Breast and prostate cancer: more similar than different // *Nat. Rev. Cancer.* 2010. Vol. 10. № 3. P. 205–212.
74. Sansoni P., Vescovini R., Fagnoni F. et al. The immune system in extreme longevity // *Exp. Gerontol.* 2008. Vol. 43. P. 61–65.
75. Santen R., Cavalieri E., Rogan E. et al. Estrogen mediation of breast tumor formation involves estrogen receptor-dependent, as well as independent, genotoxic effects // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2009. Vol. 1155. P. 132–140.
76. Santen R.J., Song R.X., Masamura S. et al. Adaptation to estradiol deprivation causes up-regulation of growth factor pathways and hypersensitivity to estradiol in breast cancer cells // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2008. Vol. 630. P. 19–34.
77. Savage K.I., Matchett K.B., Barros E.M. et al. BRCA1 deficiency exacerbates estrogen-induced DNA damage and genomic instability // *Cancer Res.* 2014. Vol. 74. P. 2773–2784.
78. Scrivo R., Vasile M., Bartosiewicz I., Valesini G. Inflammation as «common soil» of the multifactorial diseases // *Autoimmun. Rev.* 2011. Vol. 10. P. 369–374.
79. Serhan C.N., Chiang N., Van Dyke T.E. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators // *Nat. Rev. Immunol.* 2008. Vol. 8. P. 349–361.
80. Spracklen C.N., Wallace R.B., Sealy-Jefferson S. et al. Birth weight and subsequent risk of cancer // *Cancer Epidemiol.* 2014. Vol. 38. P. 538–543.
81. Thomas C., Gustafsson J. Å. Estrogen receptor mutations and functional consequences for breast cancer // *Trends Endocr. Metab.* 2015. Vol. 26. P. 467–476.
82. Ukraintseva S.V., Arbeeve K.G., Akushevich I. et al. Trade-offs between cancer and other diseases: do they exist and influence longevity? // *Rejuvenation Res.* 2010. Vol. 13. № 4. P. 387–396.
83. Ukraintseva S., Yashin A., Arbeeve K. et al. Puzzling role of genetic risk factors in human longevity: «risk alleles» as pro-longevity variants // *Biogerontology.* 2016. Vol. 17. P. 109–127.

84. Walker B.E. Animal models of prenatal exposure to diethylstilboestrol. In: N.Napalkov et al (Eds.). Perinatal and multigeneration carcinogenesis. Lyon, 1989. P. 349–364.

85. Wall E.H., Hewitt S.C., Case L.K. et al. The role of genetics in estrogen responses: a critical piece of an intricate puzzle // FASEB J. 2014. Vol. 28. P. 5042–5054.

86. Weinberg R.A. Coming full circle-from endless complexity to simplicity and back again // Cell. 2014. Vol. 157. № 1. P. 267–271.

87. Zhao H., Jiang Y., Liu Y. et al. Endogenous estrogen metabolites as biomarkers for endometrial cancer via a novel method of liquid chromatography-mass spectrometry with hollow fiber liquid-phase microextraction // Horm. Metab. Res. 2015. Vol. 47. P. 158–164.

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 2. P. 177–191

L.M. Berstein

ENDOCRINOLOGY OF CANCER AND AGE: EARLY AND LATE STAGES OF ONTOGENESIS

N.N. Petrov Research Institute of Oncology, 68, ul. Leningradskaya, Pesochny-2, St. Petersburg, 197758;
e-mail: levmb@endocrin.spb.ru

Processes important for hormone-mediated carcinogenesis are present on different, even very early, ontogenesis stages. Early shifts in hormone-metabolic status often display opposite correlations with the risk of most common age-associated non-communicable pathologies (namely, hormone-dependent cancers and cardiovascular diseases). Additional known contradiction is the raise of reproductive system tumors incidence in the age associated with lower production of mitogenic hormones. Consequently, one should take into account production of steroids in target tissues themselves, recognize the importance of progonotoxic effect, which, apart from mitogenic function, is characteristic for estrogens and their derivatives, as well as the role of endocrine-genotoxic switchings forming so called basic triad, which is born under the influence of age-associated endocrine shifts and environmental factors. Aside from steroids-related system of increased cancer risk, attention should be paid to non-steroid ones (in particular insulin resistance- and inflammatory cytokines-associated), with their close connection to immune system functional state, low-grade chronic inflammation, obesity phenotype, and pro-/anti-inflammatory lipid factors ratio. In total, it confirms and importance of timely preventive interventions on both ontogenesis stages, early and late ones, which are often separated by several decades.

Key words: *age, ontogenesis, stages, cancer endocrinology*

Н. В. Земская^{1, 2}, М. В. Шапошников^{1, 2}, А. А. Москалев^{1, 2, 3, 4}**ВЗАИМОСВЯЗЬ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ
С ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ЖИЗНЕННОГО ЦИКЛА
И СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТЬЮ У 12 ВИДОВ РОДА *DROSOPHILA****

¹ Институт биологии Коми научного центра УрО РАН, 167982, Сыктывкар, ул. Коммунистическая, 28, e-mail: amoskalev@ib.komisc.ru; ² Сыктывкарский государственный университет им. Питирима Сорокина, 167001, Сыктывкар, Октябрьский пр., 55; ³ Московский физико-технический институт (государственный университет), 141701, Московская обл., пос. Долгопрудный, Институтский пер., 9; ⁴ Институт общей генетики им. Н. И. Вавилова РАН, 119991, ГСП-1, Москва, ул. Губкина, 3

В работе изучена взаимосвязь продолжительности жизни с разными характеристиками жизненного цикла (длительность предимагинального развития, масса тела имаго, фекундность) и стрессоустойчивостью (реакция на окислительный стресс, гипертермию, голод, ионизирующее излучение) у особей 12 видов рода *Drosophila*. Показано, что наибольшей максимальной продолжительностью жизни характеризуются особи вида *D. virilis*, а наименьшей — особи *D. kikkawai*. Исследуемые показатели имеют положительную (длительность развития, масса тела, стрессоустойчивость) или отрицательную (фекундность) корреляцию с видовой продолжительностью жизни. По-видимому, наблюдаемые отличия обусловлены адаптациями к разным условиям существования вида, сформировавшимися в естественной среде их обитания, а продолжительность жизни является ключевым интегративным показателем приспособленности, отражающим особенности жизнеспособности, разных характеристик жизненного цикла и стрессоустойчивости.

Ключевые слова: продолжительность жизни, фекундность, стрессоустойчивость, *Drosophila*

Род *Drosophila* содержит около 1 500 описанных видов плодовых мушек, которые занимают разнообразные экологические ниши, включая леса, пустыни и антропогенные территории [28]. С 1-й половины XX в. такие виды мушек, как *D. melanogaster*, *D. pseudoobscura* и *D. virilis*, используют в качестве модельных объектов генетики, физиологии, экологии и эволюции [19]. На сегодняшний день ни одна другая группа организмов не имеет такой четко определенной филогении и такого большого числа публикаций в разных обла-

стях биологии. После недавнего завершения полногеномного секвенирования 12 видов дрозофил (*D. melanogaster*, *D. pseudoobscura*, *D. ananassae*, *D. erecta*, *D. grimshawi*, *D. mojavensis*, *D. persimilis*, *D. sechellia*, *D. simulans*, *D. virilis*, *D. willistoni* и *D. yakuba*) появились возможности сопоставлять различные аспекты экологии и эволюционной биологии видов одного рода с особенностями их генома [4].

Учитывая относительно короткий жизненный цикл, плодовые мушки рода *Drosophila* могут быть использованы как уникальные модельные системы для сравнительных исследований механизмов контроля продолжительности жизни (ПЖ) на разных уровнях биологической организации. ПЖ дрозофилы может быть увеличена с помощью генетических манипуляций [26, 29, 30] и фармакологических вмешательств [5, 10, 22]. При этом наблюдают взаимосвязь ПЖ с такими показателями жизнеспособности, как плодовитость и стрессоустойчивость [6, 21, 29].

Цель настоящего исследования состояла в выявлении взаимосвязей ПЖ с разными характеристиками жизненного цикла (длительность предимагинального развития, масса тела имаго, фекундность) и стрессоустойчивостью (ответ на окислительный стресс, гипертермию, голод, ионизирующее излучение) у 12 разных видов рода *Drosophila*.

* Исследование выполнено в рамках государственного задания по теме «Молекулярно-генетические механизмы взаимосвязи стрессоустойчивости и продолжительности жизни на модели *Drosophila melanogaster*» гос. регистрации № 115012130067 при частичной финансовой поддержке Комплексной программы УрО РАН по теме «Экологическая генетика, транскриптомика и метабомика продолжительности жизни и стрессоустойчивости 13 видов рода *Drosophila*» N15-4-4-23, № гос. регистрации 115082010010 и темы НИР «Сохранение коллекций экспериментальных животных для фундаментальных исследований».

Материалы и методы

В экспериментах использовали особей 12 видов рода *Drosophila*: *D. ananassae*, *D. austrosaltans*, *D. biarmipes*, *D. erecta*, *D. kikkawai*, *D. melanogaster*, *D. pseudoobscura*, *D. saltans*, *D. simulans*, *D. virilis*, *D. willistoni* и *D. yakuba*. Рассмотренные в настоящем исследовании виды относятся к двум под родам — *Drosophila* и *Sophophora*, которые разделились около 40 млн лет назад [27]. Подрод *Drosophila* представлен видом *D. virilis* из группы *virilis*, а подрод *Sophophora* — девятью близкими видами (*D. ananassae*, *D. austrosaltans*, *D. biarmipes*, *D. erecta*, *D. kikkawai*, *D. melanogaster*, *D. pseudoobscura*, *D. simulans* и *D. yakuba*), принадлежащими к группе *melanogaster*. Две другие группы — *saltans* и *willistoni* — представлены видами *D. saltans* и *D. willistoni*, соответственно [4, 19]. Линии были предоставлены В. Гладышевым из Гарвардской медицинской школы (Бостон, США). Мух содержали при постоянных условиях в климатической камере «Binder», KBF720-ICH («Binder», Германия) с температурой 25 °С, с 12-часовым циклом освещения и 60 % влажностью.

Однодневных имаго собирали с помощью CO₂ анестезии, отсортировывали по полу и по 30 особей рассаживали в пробирки «*Drosophila vial*» («Genesee Scientific», США). В одном из вариантов эксперимента мух содержали на стандартной питательной среде (агар — 7 г/л, сахар — 30 г/л, манка — 30 г/л, дрожжи — 8 г/л), в другом — на питательной среде с удвоенной концентрацией дрожжей (16 г/л). Ежедневно проводили подсчет числа умерших мух. 2 раза в нед оставшихся живых мух переносили на свежую среду без использования анестезии. По полученным данным о смертности рассчитывали медианную и максимальную (как возраст смертности 90 % выборки) ПЖ. Эксперименты проводили в трех независимых повторностях с использованием 150–180 особей на повторность.

Для оценки длительности предимагинального развития предварительно получали кладку яиц от 10 пар особей в течение 24 ч при 25 °С. Далее отмечали время развития потомства от стадии эмбриона до имаго. Массу тела имаго оценивали в возрасте 7 сут. Отбирали по 30–50 особей каждого пола, которых взвешивали группами по 10 мух. Далее рассчитывали среднюю массу тела одной особи. Для взвешивания имаго использовали аналитиче-

ские лабораторные весы «Mettler Toledo ХР-А» («Mettler Toledo», Швейцария).

Анализ фертильности проводили каждые 7 сут на протяжении всей жизни мух. Для этого группы одновозрастных особей (по 5 самцов и 5 самок) рассаживали в пробирки со свежей средой. Через сутки подсчитывали число отложенных яиц. Среднюю фертильность самок вычисляли как отношение числа яиц к числу проанализированных самок. Для каждого варианта эксперимента отбирали выборку по 50–60 особей. Анализ фертильности проводили в двух независимых повторностях.

Для оценки стрессоустойчивости особей разных видов дрозофил к действию неблагоприятных факторов (голодание, гипертермия, прооксидант параокват, гамма-излучение) отбирали пятидневных мух по 120–150 особей на каждый вариант эксперимента. Самок и самцов анализировали отдельно. Подсчет числа умерших мух проводили 1 (после действия гамма-излучения) или 2 (после других воздействий) раза в сут. Эксперименты проводили в трех-пяти независимых повторностях.

Для определения устойчивости к голоданию дрозофил рассаживали в пробирки с 2 % агаровой средой. Для оценки устойчивости к гипертермии мух содержали на стандартной питательной среде в термостате при 35 °С. Для оценки устойчивости к действию прооксиданта параоквата дрозофил рассаживали в пробирки с фильтровальной бумагой, пропитанной раствором 20 мМ параоквата («Methyl Viologen», Sigma, США) в 5 % сахарозе. При оценке радиорезистентности опытных мух подвергали острому воздействию гамма-излучения в дозе 864 Гр. Для облучения использовали установку «Исследователь» с источником ¹³⁷Cs. Мощность дозы составила 0,72 Гр/мин, длительность экспозиции — 20 ч. Особей контрольной группы содержали в таких же условиях, как и опытных, но не подвергали облучению. После окончания воздействия гамма-излучения мух помещали в стандартные условия.

Для оценки статистической значимости различий по ПЖ и стрессоустойчивости применяли непараметрические методы. При сравнении функций дожития использовали модифицированный критерий Колмогорова—Смирнова [9]. Для оценки различий по медианной ПЖ применяли критерии Мантеля—Кокса [18] и Гехана—Бреслоу—Вилкоксона [3]. Для оценки статистической значимости различий по максимальной ПЖ (возрасту гибели 90 % особей) использовали тест Ванг—Аллисона [32]. Корреляционные взаи-

мосвязи рассчитывали с помощью коэффициента r линейной корреляции Пирсона (r -Пирсона). Статистический анализ и графическое представление данных выполняли с помощью программ Statistica, версия 6.1 (StatSoft, USA), Microsoft Excel («Microsoft», США) и статистической среды R, версия 2.15.1.

Результаты и обсуждение

После дивергенции от общего предка происходила адаптация видов *Drosophila* к разным условиям существования. При этом ПЖ одних видов увеличилась, других — снизилась [28]. Высокая вариабельность ПЖ разных видов подтверждается и нашими результатами (таблица, рис. 1). При содержании на стандартной питательной среде наибольшей максимальной ПЖ характеризуются самцы и самки *D. virilis* (137 сут), а наименьшей — самцы и самки *D. kikkawai* (39 и 56 сут, соответственно) и самки *D. ananassae* (54 сут). При содержании на среде с удвоенным содержанием дрожжей наибольшая максимальная ПЖ также отмечена у самцов и самок *D. virilis* (130 и 131 сут, соответственно), а наименьшая максимальная

ПЖ — у самцов и самок *D. kikkawai* (36 и 55 сут, соответственно), см. таблицу, рис. 1.

У самцов большинства изученных нами видов (8 из 12) среда с увеличенным содержанием дрожжей вызвала статистически значимое ($p < 0,05$) снижение медианной (на 1,5–30 %) и максимальной ПЖ (на 4,5–18,6 %). Полученные на самцах результаты согласуются с опубликованными ранее данными. В настоящее время имеются убедительные данные о том, что сокращение пищевого рациона приводит к увеличению ПЖ таких лабораторных животных, как нематоды, дрозофилы, грызуны [7]. При этом главной детерминантой ПЖ является состав диеты [25]. Например, снижение содержания одной только аминокислоты метионина увеличивает ПЖ мышей и крыс [20, 31]. Мухи, питающиеся средой с одинаковой энергетической ценностью, но разным компонентным составом, заметно различаются по ПЖ. К долгожительству у них приводит снижение в диете доли дрожжей или сахара [11]. К молекулярным механизмам влияния ограничительной диеты на скорость старения следует отнести подавление инсулиновой/*IGF-1* (снижение поступления углеводов) и *TOR*-сигнализации (аминокислотное голодание),

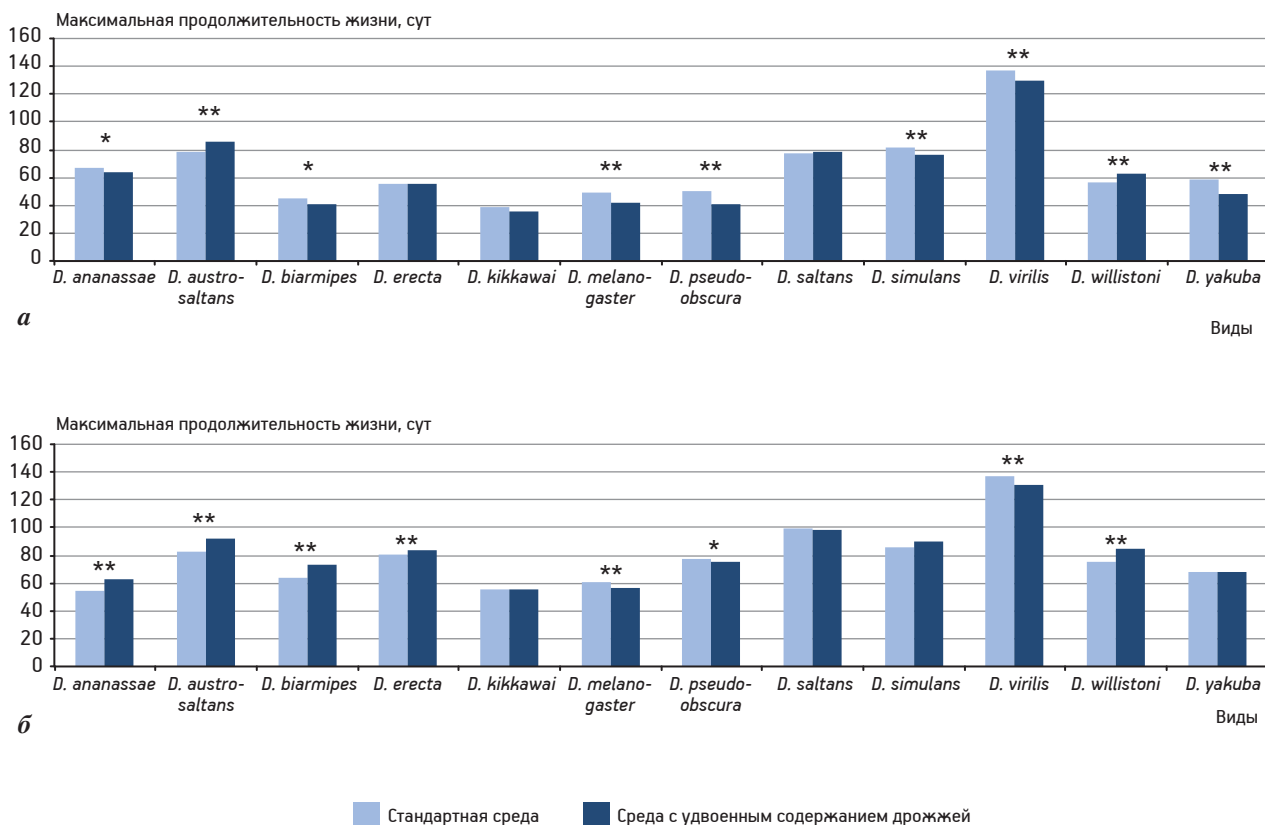


Рис. 1. Влияние состава диеты на максимальную продолжительность жизни самцов (а) и самок (б) разных видов рода *Drosophila*.

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, тест Ванг–Алисона

Влияние состава питательной среды на продолжительность жизни особей разных видов *Drosophila*

Вид	Состав среды, D	Пол	Медианная продолжительность жизни, сут	90%	Число повторностей эксперимента, N	Число мух в выборке, n	Пол	Медианная продолжительность жизни, сут	90%	Число повторностей эксперимента, N	Число мух в выборке, n
<i>D. ananassae</i>	x1	♂	54	67	4	355	♀	40	54	4	630
	x2	♂	50*	64*	3	227	♀	48**	64**	3	317
<i>D. austrosaltans</i>	x1	♂	36	78	4	709	♀	48	83	4	491
	x2	♂	56**	86*	3	249	♀	71**	92**	2	159
<i>D. biarmipes</i>	x1	♂	28	45	4	351	♀	45	64	4	329
	x2	♂	28**	41*	3	290	♀	46*	73**	3	340
<i>D. erecta</i>	x1	♂	36	56	5	440	♀	69	81	5	547
	x2	♂	29**	55	3	270	♀	69.5	84**	3	272
<i>D. kikkawai</i>	x1	♂	27	39	4	403	♀	45	56	4	412
	x2	♂	25*	36	3	237	♀	45	55	3	277
<i>D. melanogaster</i>	x1	♂	40	50	5	570	♀	44	61	5	540
	x2	♂	28**	42**	3	215	♀	45*	57*	3	219
<i>D. pseudoobscura</i>	x1	♂	34	51	4	271	♀	62	77	3	215
	x2	♂	27**	41**	3	262	♀	57**	75	2	131
<i>D. saltans</i>	x1	♂	65	77	4	568	♀	83	99	4	366
	x2	♂	64**	78	3	162	♀	81**	98	3	159
<i>D. simulans</i>	x1	♂	55	82	5	552	♀	60	86	5	822
	x2	♂	57*	76*	3	152	♀	69**	90	3	223
<i>D. virilis</i>	x1	♂	112	137	5	545	♀	119	137	5	633
	x2	♂	106**	130**	3	230	♀	114**	131**	3	315
<i>D. willistoni</i>	x1	♂	39	57	5	716	♀	49	75	5	716
	x2	♂	46**	63**	3	160	♀	68**	85**	3	310
<i>D. yakuba</i>	x1	♂	36	59	5	954	♀	46	68	5	797
	x2	♂	33**	48**	3	226	♀	58**	68	3	221

Примечание. x1 — стандартный состав среды; x2 — состав среды с удвоенным содержанием дрожжей; ♂ — самцы; ♀ — самки; 90% — максимальная ПЖ (возраст смертности 90% выборки, сут); * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$, критерий Гехана–Бесплу–Вилкоксона для медианной ПЖ, метод Ванг–Аллисона для максимальной ПЖ.

активацию сиртуинов и *FOXO*, уменьшение интенсивности метаболизма (продукции свободных радикалов) [1, 14].

У самок из половины изученных видов среда с повышенным содержанием дрожжей привела к статистически значимому ($\rho < 0,05$) увеличению медианной (на 15–47,9%) или максимальной (на 10,8–16,7%) ПЖ. Возможно, что увеличение ПЖ самок в ответ на увеличение содержания дрожжей обусловлено видо- и полоспецифическими потребностями к составу питательной среды.

Как предсказывает теория антагонистической плейотропии, замедленное старение должно быть связано с медленным индивидуальным развитием [33]. Действительно, длительность предимагинальных стадий развития самок имела положительную корреляцию с максимальной ПЖ (r -Пирсона = 0,69, $\rho < 0,05$), рис. 2, б. Однако у самцов не выявлено статистически значимой связи между длительностью развития и максимальной ПЖ имаго (r -Пирсона = 0,45, $\rho > 0,05$), см. рис. 2, а.

Согласно недавним исследованиям, проведенным на нематоде *Caenorhabditis elegans*, длительность развития, ПЖ и стрессоустойчивость контролируются общими генетическими механизмами и проявляются как тесно взаимосвязанные показатели [8, 16]. Например, мутация в гене *age-1* нематоды, кодирующей каталитическую субъединицу фосфатидилинозитол 3-киназы, ведет к продлению времени развития, снижению плодовитости, повышению устойчивости к некоторым неблагоприятным факторам и увеличению ПЖ [2].

Как было показано на дрозофиле, длительность личиночной стадии развития, в течение которой происходит рост организма, определяет конечные размеры тела имаго [24]. У исследованных нами видов плодовых мушек наблюдали (см. рис. 2, в, г) высокую положительную корреляцию максимальной ПЖ со средней массой тела как самцов (r -Пирсона = 0,85, $\rho < 0,05$), так и самок (r -Пирсона = 0,77, $\rho < 0,05$), что подтверждает данные литературы [15]. Также наблюдали (см. рис. 2, д) отрицательную корреляцию медианной

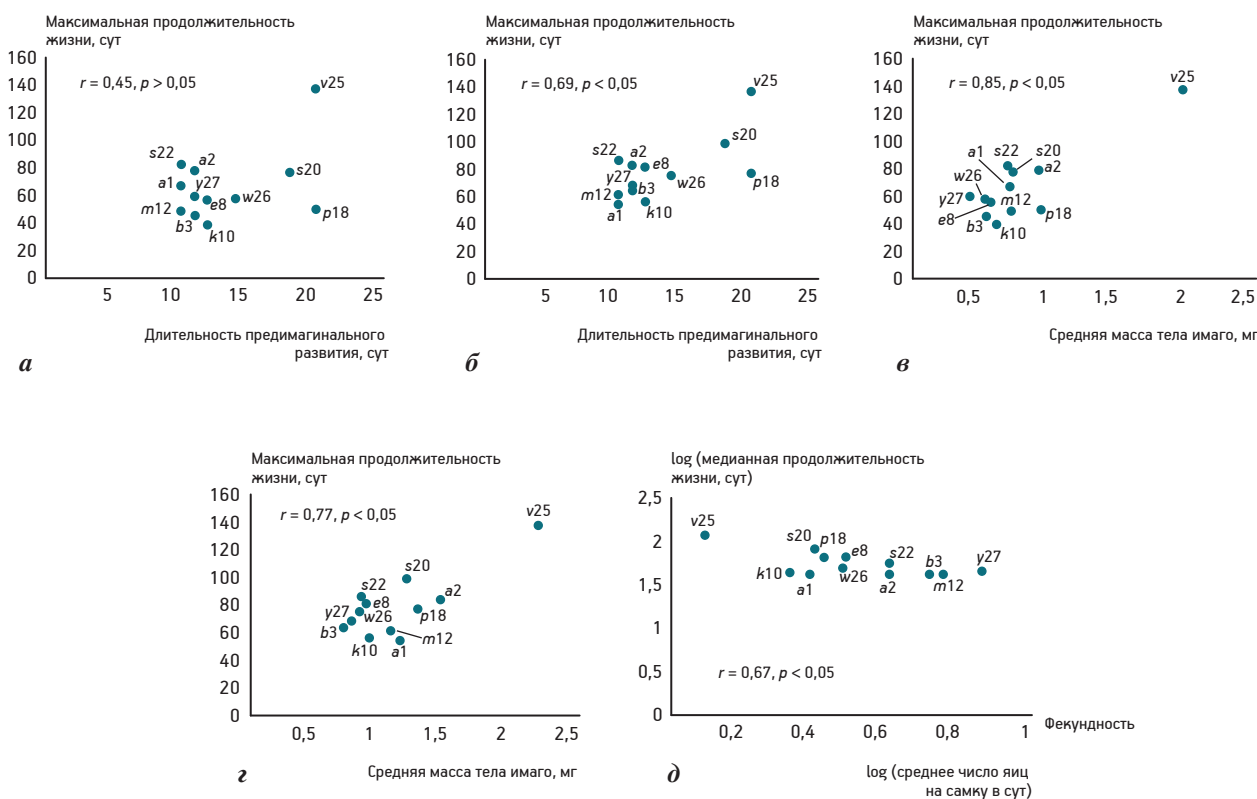


Рис. 2. Взаимосвязь продолжительности жизни с показателями жизнеспособности и характеристиками жизненного цикла.

а, в — самцы; б, г, д — самки. Здесь и на рис. 3: a1 — *D. ananassae*, a2 — *D. austrosaltans*, b3 — *D. biarmipes*, e8 — *D. erecta*, k10 — *D. kikkawai*, m12 — *D. melanogaster*, p18 — *D. pseudoobscura*, s20 — *D. saltans*, s22 — *D. simulans*, v25 — *D. virilis*, w26 — *D. willistoni*, y27 — *D. yakuba*

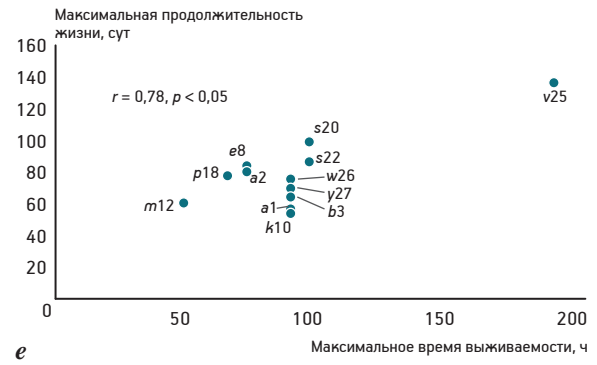
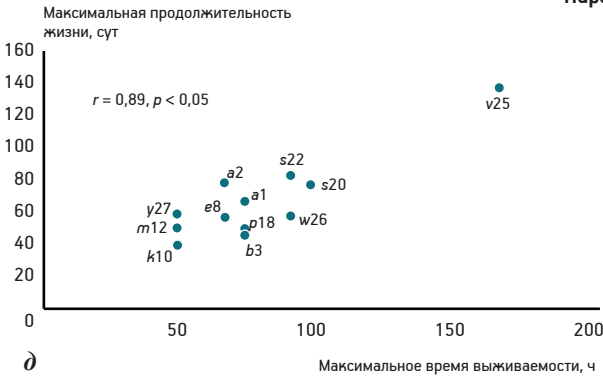
Голодание



Гипертермия



Паракват



Ионизирующее излучение

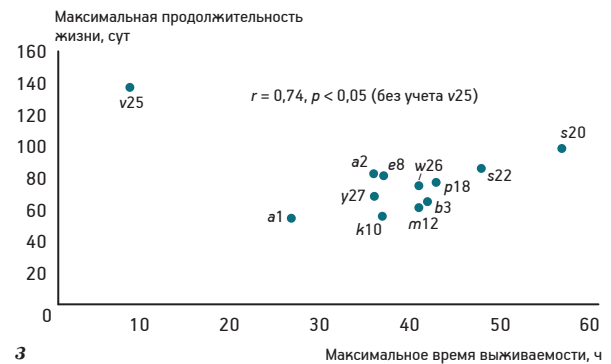
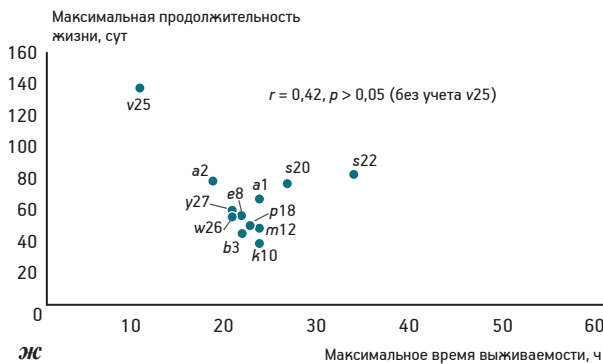


Рис. 3. Взаимосвязь продолжительности жизни с показателями устойчивости к различным неблагоприятным воздействиям.

а, в, д, ж — самцы; б, г, е, з — самки

ПЖ и средней яйцепродукции (r -Пирсона = 0,67, $\rho < 0,05$).

Увеличение ПЖ у долгоживущих видов, таких как голый землекоп (*Heterocephalus glaber*), ночница Брандта (*Myotis brandtii*) и гренландский кит (*Balaena mysticetus*), может происходить за счет повышения активности механизмов стрессоустойчивости клетки (например, процессов репарации ДНК) [17]. В связи с этим, мы провели анализ устойчивости дрозофил к разным типам неблагоприятных воздействий.

Наибольшая устойчивость к голоданию нами отмечена у особей видов *D. virilis* и *D. saltans*, наименьшая — у *D. erecta*, *D. biarmipes* и *D. kikkawai* (рис. 3, а, б). Наибольшую устойчивость к гипертермии имели особи *D. virilis* и *D. melanogaster*, а наименьшую — *D. kikkawai*, *D. pseudoobscura* и *D. erecta* (см. рис. 3, в, г). Наибольшей устойчивостью к окислительному стрессу обладали особи *D. virilis* и *D. saltans*, а наименьшей — *D. melanogaster*, *D. kikkawai*, *D. yakuba* (см. рис. 3, д, е). Наиболее устойчивые ко всем видам стрессов — долгоживущие особи *D. virilis* и *D. saltans*, а наименее устойчивы — *D. kikkawai*, характеризующиеся низкой ПЖ. При этом наблюдали статистически значимую ($\rho < 0,05$) высокую положительную корреляцию (r -Пирсона 0,70–0,89) между максимальной ПЖ и устойчивостью к неблагоприятным воздействиям как у самцов, так и у самок (см. рис. 3).

В то же время, долгоживущие особи *D. virilis* оказались наиболее чувствительными к воздействию острого ионизирующего излучения в дозе 864 Гр, а самыми устойчивыми к данному виду воздействия были особи *D. saltans* и *D. simulans* (см. рис. 3, ж, з). На сегодняшний день сложно объяснить высокую радиочувствительность *D. virilis*. Возможно, потребуется проведение дополнительных исследований. Без учета *D. virilis* у самок наблюдалась высокая положительная корреляция между максимальной ПЖ и устойчивостью к ионизирующему излучению (r -Пирсона = 0,74, $\rho < 0,05$).

Ранее было показано, что различия в стрессоустойчивости между видами дрозофил могут быть связаны с климатическими условиями, в которых происходило формирование каждого из видов [13, 23]. Виды умеренных широт, наряду с лучшей устойчивостью к неблагоприятным воздействиям, характеризуются большей длительностью предимагинального развития, увеличенной массой тела с большим количеством липидных резервов и

сниженной плодовитостью по сравнению с видами тропических широт [12]. Как нами показано, эти характеристики имеют положительную (длительность развития, масса тела, стрессоустойчивость) или отрицательную (фекундность) корреляцию с ПЖ.

Заключение

Таким образом, после дивергенции от общего предка и адаптации видов к разным условиям существования, продолжительность жизни у одних видов рода *Drosophila* увеличилась, у других снизилась, что может быть результатом формирования сбалансированного набора характеристик с оптимальным соотношением, жизнеспособности, различных характеристик жизненного цикла и стрессоустойчивости.

Авторы выражают благодарность Вадиму Гладышеву из Гарвардской медицинской школы (Бостон, США) за предоставленные линии мух рода *Drosophila*.

Литература

1. Antosh M., Whitaker R., Kroll A. et al. Comparative transcriptional pathway bioinformatic analysis of dietary restriction, Sir2, p53 and resveratrol life span extension in *Drosophila* // Cell Cycle. 2011. Vol. 10. № 6. P. 904–911.
2. Ayyadevara S., Alla R., Thaden J.J. et al. Remarkable longevity and stress resistance of nematode PI3K-null mutants // Aging Cell. 2008. Vol. 7. № 1. P. 13–22.
3. Breslow N., Zandstra R. A note on the relationship between bone marrow lymphocytosis and remission duration in acute leukemia // Blood. 1970. Vol. 36. № 2. P. 246–249.
4. Clark A.G., Eisen M.B., Smith D.R. et al. Evolution of genes and genomes on the *Drosophila* phylogeny // Nature. 2007. Vol. 450. № 7167. P. 203–218.
5. Danilov A., Shaposhnikov M., Plyusnina E. et al. Selective anticancer agents suppress aging in *Drosophila* // Oncotarget. 2013. Vol. 4. № 9. P. 1507–1526.
6. Danilov A., Shaposhnikov M., Shevchenko O. et al. Influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on *Drosophila melanogaster* longevity // Oncotarget. 2015. Vol. 6. № 23. P. 19428–19444.
7. Everitt A.V., Rattan S.I.S., le Couteur D.G. et al. Calorie restriction, aging and longevity, 1st ed. Springer: New York, 2010.
8. Fisher A.L., Lithgow G.J. The nuclear hormone receptor DAF-12 has opposing effects on *Caenorhabditis elegans* lifespan and regulates genes repressed in multiple long-lived worms // Aging Cell. 2006. Vol. 5. № 2. P. 127–138.
9. Fleming T.R., O'Fallon J.R., O'Brien P.C. et al. Modified Kolmogorov-Smirnov test procedures with application to arbitrarily right-censored data // Biometrics. 1980. Vol. 36. № 4. P. 607–625.
10. He C., Tsuchiyama S.K., Nguyen Q.T. et al. Enhanced longevity by ibuprofen, conserved in multiple species, occurs in yeast through inhibition of tryptophan import // PLoS genetics. 2014. Vol. 10. № 12. P. e1004860.
11. Helfand S.L., Rogina B. Molecular genetics of aging in the fly: is this the end of the beginning? // Bioessays. 2003. Vol. 25. № 2. P. 134–141.

12. Herrewege J.v., David J.R. Starvation and desiccation tolerances in *Drosophila*: Comparison of species from different climatic origins // *Ecoscience*. 1997. Vol. 4. № 2. P. 151–157.
13. Hoffmann A.A., Harshman L.G. Desiccation and starvation resistance in *Drosophila*: patterns of variation at the species, population and intrapopulation levels // *Heredity*. 1999. Vol. 83. P. 637–643.
14. Honjoh S., Yamamoto T., Uno M. et al. Signalling through RHEB-1 mediates intermittent fasting-induced longevity in *C. elegans* // *Nature*. 2009. Vol. 457. № 7230. P. 726–730.
15. Khazaali A.A., Van Voorhies W., Curtsinger J.W. The relationship between life span and adult body size is highly strain-specific in *Drosophila melanogaster* // *Exp. Geront.* 2005. Vol. 40. № 5. P. 377–385.
16. Larsen P.L., Albert P.S., Riddle D.L. Genes that regulate both development and longevity in *Caenorhabditis elegans* // *Genetics*. 1995. Vol. 139. № 4. P. 1567–1583.
17. MacRae S.L., Zhang Q., Lemetre C. et al. Comparative analysis of genome maintenance genes in naked mole rat, mouse, and human // *Aging Cell*. 2015. Vol. 14. № 2. P. 288–291.
18. Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration // *Cancer Chemother. Rep.* 1966. Vol. 50. № 3. P. 163–170.
19. Markow T.A., O'Grady P.M. *Drosophila* biology in the genomic age // *Genetics*. 2007. Vol. 177. № 3. P. 1269–1276.
20. Miller R.A., Buehner G., Chang Y. et al. Methionine-deficient diet extends mouse lifespan, slows immune and lens aging, alters glucose, T4, IGF-I and insulin levels, and increases hepatocyte MIF levels and stress resistance // *Aging Cell*. 2005. Vol. 4. № 3. P. 119–125.
21. Moskalev A., Plyusnina E., Shaposhnikov M. et al. The role of *D-GADD45* in oxidative, thermal and genotoxic stress resistance // *Cell Cycle*. 2012. Vol. 11. № 22. P. 4222–4241.
22. Moskalev A., Shaposhnikov M. Pharmacological inhibition of NF- κ B prolongs lifespan of *Drosophila melanogaster* // *Aging (Albany NY)*. 2011. Vol. 3. № 4. P. 391–394.
23. Paaby A.B., Schmidt P.S. Dissecting the genetics of longevity in *Drosophila melanogaster* // *Fly (Austin)*. 2009. Vol. 3. № 1. P. 29–38.
24. Partridge L., Langelan R., Fowler K. et al. Correlated responses to selection on body size in *Drosophila melanogaster* // *Genet. Res.* 1999. Vol. 74. № 1. P. 43–54.
25. Piper Matthew D.W., Partridge L., Raubenheimer D. et al. Dietary restriction and aging: a unifying perspective // *Cell Metab.* 2011. Vol. 14. № 2. P. 154–160.
26. Plyusnina E.N., Shaposhnikov M.V., Moskalev A.A. Increase of *Drosophila melanogaster* lifespan due to *D-GADD45* overexpression in the nervous system // *Biogerontology*. 2011. Vol. 12. № 3. P. 211–226.
27. Russo C.A., Takezaki N., Nei M. Molecular phylogeny and divergence times of drosophilid species // *Molec. Biol. Evol.* 1995. Vol. 12. № 3. P. 391–404.
28. Schnebel E.M., Grossfield J. A comparison of life span characteristics in *Drosophila* // *Exp. Geront.* 1983. Vol. 18. № 5. P. 325–337.
29. Shaposhnikov M., Proshkina E., Shilova L. et al. Lifespan and stress resistance in *Drosophila* with overexpressed DNA repair genes // *Sci. reports*. 2015. Vol. 5. P. 15299.
30. Shaposhnikov M.V., Moskalev A.A., Plyusnina E.N. Effect of *PARP-1* overexpression and pharmacological inhibition of NF- κ B on the lifespan of *Drosophila melanogaster* // *Adv. Geront.* 2011. Vol. 24. № 3. P. 405–419.
31. Sun L., Sadighi Akha A.A., Miller R.A. et al. Life-span extension in mice by preweaning food restriction and by methionine restriction in middle age // *J. Geront. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2009. Vol. 64. № 7. P. 711–722.
32. Wang C., Li Q., Redden D. T. et al. Statistical methods for testing effects on «maximum lifespan» // *Mech. Ageing Dev.* 2004. Vol. 125. № 9. P. 629–632.
33. Williams G.C. Pleiotropy, natural selection and the evolution of senescence // *Evolution*. 1957. Vol. 11. № 4. P. 398–411.

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 2. P. 192–199

N.V.Zemskaya^{1,2}, M.V.Shaposhnikov^{1,2}, A.A.Moskalev^{1,2,3,4}

THE RELATIONSHIP OF LIFESPAN WITH CHARACTERISTICS OF LIFE CYCLE AND STRESS RESISTANCE IN 12 SPECIES OF *DROSOPHILA*

¹ Institute of Biology of Komi Scientific Centre of the Ural Branch of the RAS, 28 Kommunisticheskaya ul., Syktyvkar, Komi Republic, 167982; e-mail: amoskalev@ib.komisc.ru;

² Pitirim Sorokin Syktyvkar State University, 55, Oktyabrskij pr., Syktyvkar, 167001; ³ Moscow Institute of Physics and Technology (state university), 9, Institutskiy per., Dolgoprudny, Moscow Region, 141701;

⁴ Vavilov Institute of General Genetics RAS, 3, Gubkina ul., Moscow, 119333

In the present study, we investigated the relationship of lifespan with different characteristics of the life history (length of the developmental period, imago body weight, fecundity) and stress resistance (response to oxidative stress, hyperthermia, starvation, and ionizing radiation) in flies of 12 species of the *Drosophila* genus. It was shown, that *D. virilis* has the highest maximum lifespan, but the lifespan of *D. kikkawai* was lowest. The investigated features have a positive (length of the developmental period, imago body weight, stress resistance) or negative (fecundity) correlation with species lifespan. Apparently, the observed differences are caused by adaptations of the species to different environmental conditions of their natural habitat, and lifespan is a key indicator of integrative fitness, reflecting the viability and various characteristics of life history and stress resistance.

Key words: lifespan, fecundity, stress resistance, *Drosophila*

В. В. Мякотных¹, Л. С. Ходасевич^{1, 2}

МОДЕЛЬ ОНТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ИЗМЕНЧИВОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ОРГАНИЗМА ПРИ РАЗНЫХ РЕЖИМАХ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ

¹ Сочинский государственный университет, 354000, Сочи, ул. Советская, 26-а; e-mail: myakotnyh.v@yandex.ru;² Научно-исследовательский центр курортологии и реабилитации — филиал Северо-Кавказского федерального научно-клинического центра Федерального медико-биологического агентства, 354000, Сочи, ул. Несебская, 22

Проанализированы результаты изучения отдаленного эффекта занятий физкультурой и спортом в возрастном диапазоне, включающем поздние периоды онтогенеза человека, с позиций теории оксидативного стресса. Для исследования особенностей онтогенетической изменчивости функционального состояния организма было проведено сравнительное изучение показателей функционального состояния организма при различных режимах двигательной активности на разных возрастных этапах развития: у ветеранов спорта, продолжающих активную двигательную деятельность после прекращения спортивной карьеры; у бывших спортсменов, ведущих малоподвижный образ жизни; у лиц, занимающихся оздоровительными формами физических упражнений; а также у лиц, никогда регулярно не занимавшихся физкультурой. В контингент испытуемых мужчин разного возраста также входили бывшие спортсмены и тренеры сборных команд по циклическим и игровым видам спорта, требующим преимущественного проявления выносливости. В результате исследования разработана модель, отражающая особенности и механизмы онтогенетической изменчивости функционального состояния организма под влиянием разных режимов двигательной активности.

Ключевые слова: онтогенетическая изменчивость, режимы двигательной активности, функциональное состояние организма, оксидативный стресс, типы старения

Одним из наиболее эффективных способов решения проблемы активного профессионального долголетия всегда считали широкое использование средств физической культуры и спорта. В соответствии с концепцией физического здоровья, чем значительнее тренировочная нагрузка повышает функциональные резервы организма, тем эффективнее считается оздоровительное воздействие упражнения [1, 5, 15]. Рациональное использование физических упражнений приводит не только к существенному улучшению физического и психического состояния человека, росту его умственной и физической работоспособности, но и замедляет

процессы старения. Установлено, что продолжительные циклические упражнения на уровне анаэробного порога сопровождаются снижением жировой массы, содержания холестерина и триглицеридов в плазме крови, уменьшением содержания ЛПНП, снижением АД, повышением эффективности антиоксидантной системы защиты (АОСЗ) и т. п. [5, 7, 13, 15]. Рядом авторов выявлено следовое позитивное влияние на регресс физиологических функций у лиц, занимавшихся спортом в юном возрасте [3, 6, 17].

Несмотря на снижение темпов возрастных инволюционных изменений в основных физиологических системах организма, достоверного увеличения продолжительности жизни у лиц с активным двигательным режимом не наблюдают [7, 10, 13]. До последнего времени было трудно объяснить и такой известный факт, что биологический возраст у занимающихся спортом больше, чем у незанимающихся, хотя паспортный возраст у них один и тот же, как и продолжительность жизни [2, 3, 6]. В последнее время появились данные о том, что средняя продолжительность жизни бывших спортсменов высокого класса значительно уступает этому показателю в целом по России [2, 14].

Объяснение обнаруженных противоречий становится возможным с позиций теории оксидативного стресса (ОС), в основе которого лежит повышение интенсивности процессов свободнорадикального окисления в результате активной физической деятельности. В этом случае несомненный текущий положительный эффект от физических тренировок уравнивается ускорением фундаментальных механизмов старения, связанных с необратимыми повреждениями клеточных структур [14, 20, 27]. Установлено, что решение текущих оздоровительных задач имеет свою «цену», выражаемую снижением общего биоресурса организ-

ма, а ожидаемого увеличения продолжительности жизни не происходит. При этом обнаруживается парадокс: обладающие наибольшей оздоровительной эффективностью в обеспечении «безопасного уровня здоровья» достаточно продолжительные циклические упражнения, выполняемые в аэробном режиме энергообеспечения, вызывают и наиболее интенсивные свободнорадикальные процессы, последствия которых не в состоянии устранить даже экономизация основного обмена и повышение производительности АОСЗ в период относительного покоя [11, 29].

Это дало основание ряду авторов выдвинуть концепцию, что активная двигательная деятельность, улучшая текущее состояние организма, является лимитирующим фактором, ограничивающим продолжительность жизни индивида [7, 14, 27]. Высокая работоспособность спортсмена в молодом возрасте рассматривается как предпосылка для развития низкой работоспособности в старости [7]. Возникает скептическое отношение ряда специалистов к возможности увеличения продолжительности жизни за счет регламентированных физических нагрузок.

В связи с этим, представляется актуальным изучение отдаленного эффекта занятий физкультурой и спортом в возрастном диапазоне, включающем поздние периоды онтогенеза человека. Это позволяет выявить качественные и количественные закономерности долговременного влияния разных режимов двигательной активности на организм человека, вплоть до начала фазы истощения в ведущих физиологических системах, обосновать «цену адаптации» при достижении текущего оздоровительного эффекта и внести вклад в понимание возрастной физиологической нормы как оптимума жизнедеятельности в конкретных условиях.

Для изучения особенностей онтогенетической изменчивости функционального состояния организма в Сочинском ГУ и НИЦ курортологии и реабилитации (филиале Северо-Кавказского федерального научно-клинического центра ФМБА) было проведено сравнительное исследование показателей функционального состояния организма при различных режимах двигательной активности на разных возрастных этапах развития. В зависимости от режимов двигательной активности обследуемые были разделены на четыре группы: 1-я ($n = 21$, средний возраст $63,7 \pm 2,3$ года) — ветераны спорта, продолжающие активную двигательную деятельность после прекращения спортивной карьеры; 2-я ($n = 23$, средний возраст $62,4 \pm 2,1$ года) —

бывшие спортсмены, ведущие малоподвижный образ жизни; 3-я ($n = 21$, средний возраст $63,9 \pm 1,9$ года) — лица, занимающиеся оздоровительными формами физических упражнений; 4-я ($n = 25$, средний возраст $62,8 \pm 1,9$ года) — лица, никогда регулярно не занимавшиеся физкультурой. В контингент испытуемых мужчин разного возраста также входили бывшие спортсмены и тренеры сборных команд по циклическим (беговые виды легкой атлетики, плавание, велоспорт) и игровым (баскетбол, гандбол, теннис) видам спорта, требующим преимущественного проявления выносливости. На разных этапах наших предыдущих скрининговых исследований (2009–2014 гг.) был обследован 1 921 мужчина 30–79 лет (с различными режимами двигательной активности), из которых 798 являлись мастерами спорта, 109 — мастерами спорта международного класса. Для комплексной сравнительной оценки динамики функционального состояния и адаптационных резервов организма были проведены медико-биологические исследования по следующим основным направлениям [4, 11–13]:

- оценка уровня энергообеспечения по показателям аэробной мощности максимального потребления кислорода, потребления кислорода в состоянии относительного покоя и основного обмена;
- исследование параметров гемодинамики сердечно-сосудистой системы;
- определение психофизиологического состояния личности (личностная и ситуативная тревожность, умственная работоспособность);
- оценка активности АОСЗ и ПОЛ;
- анализ структуры заболеваемости;
- массовые скрининговые неинвазивные доплерографические исследования функционального состояния основных систем организма методом электропунктурной диагностики.

В процессе комплексных исследований и сравнительного анализа возрастной динамики функционального состояния организма мужчин с разными режимами двигательной активности нами были выявлены следующие особенности [10, 11]:

- возможность поддержания высоких возрастных значений максимального потребления кислорода и адаптационно-мобилизующих возможностей сердечно-сосудистой системы у мужчин 40–69 лет, выполняющих регулярные физические нагрузки аэробного характера на уровне анаэробного порога (табл. 1);
- наличие компенсаторно-приспособительных механизмов, обеспечивающих повышенный уровень максимального потребления кислорода на

**Возрастная динамика максимального потребления кислорода
у лиц с разными режимами двигательной активности, мл/кг в мин**

Возраст, лет	1-я группа, n = 21	2-я группа, n = 23	3-я группа, n = 21	4-я группа, n = 25	p
40–49	48,7±3,8	45,3±3,9	44,1±2,8	38,9±3,4	$p_{1-2}, p_{1-3}, p_{2-4}, p_{3-4} < 0,05;$
50–59	46,3±2,8	41,9±3,2	42,3±1,9	36,1±2,8	$p_{1-4} < 0,01;$
60–69	44,1±3,9	38,3±4,1	40,4±3,1	33,3±3,4	$p_{2-3} > 0,05$

Примечание. p — значимость различий между соответствующими группами, обозначенными индексами.

фоне выраженных донозологических отклонений у бывших спортсменов пожилого возраста с низкой двигательной активностью;

- снижение инотропных резервов кровообращения, регуляторно-адаптивных возможностей сердечно-сосудистой, дыхательной и пищеварительной систем, суставно-связочного аппарата у бывших спортсменов пожилого возраста (60–69 лет) с высокой двигательной активностью по сравнению с постоянно занимающимися оздоровительными формами физических упражнений;

- повышение к старческому возрасту напряженности механизмов регуляции суставно-связочного аппарата и сердечно-сосудистой системы у мужчин с активной двигательной деятельностью по сравнению с ведущими малоподвижный образ жизни;

- сближение напряженности механизмов соматовегетативной регуляции физиологических систем у мужчин с низкой двигательной активностью с показателями у лиц 70–79 лет, занимающихся оздоровительными формами физических упражнений;

- ведущая роль энергетического дисбаланса в формировании дисфункциональных процессов, развитии дезадаптации и преждевременного старения;

- кумулятивное воздействие занятий спортом, выраженное в сочетании повышенного уровня умственной работоспособности и нервно-эмоционального напряжения в зрелом возрасте;

- решающая роль двигательной активности в обеспечении высокой умственной работоспособности и психического здоровья в пожилом и старческом возрасте;

- повышенный уровень антиоксидантной активности на фоне снижения стресс-лимитирующих возможностей АОСЗ и возникновения хронического ОС у мужчин пожилого возраста с высокой двигательной активностью;

- способность поддерживать функциональную активность сердечно-сосудистой системы в пределах физиологической нормы при наличии деструктивных тканевых процессов.

Результаты наших исследований согласуются с данными ряда ученых, свидетельствующими о повышении антиоксидантной активности как у молодых, так и у пожилых спортсменов, применяющих напряженные физические тренировки [20, 25, 29]. Повышение антиоксидантной активности в ответ на спортивную или оздоровительную тренировку аэробного характера интерпретируется некоторыми специалистами как проявление высокого уровня адаптации на физическую нагрузку [8, 21, 22]. Однако, по мнению Т. Peternelj и J. Coombes, это должно быть истолковано как индукция ферментов АОСЗ в ответ на расширенное производство свободных радикалов, связанное с ОС [29]. В ряде публикаций [28, 31, 33] показано, что интенсивная физическая тренировка может приводить к ОС, связанному со снижением неферментативных антиоксидантов (α -токоферола и мочевой кислоты). При этом, если тренировка не сопровождается увеличением приема антиоксидантных препаратов, наблюдается резкое падение неферментативного антиоксидантного статуса плазмы крови [29].

Наличие хронического ОС у пожилых мужчин с высоким уровнем двигательной активности подтверждает и выявленная в ходе нашего исследования более высокая, по отношению к группам ведущих малоподвижный образ жизни, способность плазмы крови к ПОЛ, оценка которого осуществлялась методом индуцированной биолюминесценции с использованием наиболее значимых параметров: I_{max} (мВ) — максимальная интенсивность свечения, отражающая потенциальную способность биологического объекта к ПОЛ; S (мВ·с) — площадь под кривой интенсивности, или полная светосумма (за 30 с) в плазме, отражающая содержание АФК соответственно обрыву цепи свободнорадикального окисления и обратно пропорциональная активности АОСЗ; отношение I_{max}/S (у.е.), характеризующее общую антиоксидантную активность плазмы крови (табл. 2). Последний показатель косвенно характеризует повышенное содержание ЛПНП в плазме крови, а также высокий уровень ПОЛ [10, 11]. Можно

Показатели антиоксидантной активности и ПОЛ у мужчин пожилого возраста с разными режимами двигательной активности, $M \pm \sigma$

Группа	Средний возраст, лет	S, мВс	I max, мВ	I max/S, у.е.
1-я, n = 21	63,7±2,3	20,10±2,36	1,98±0,254*	0,099±0,012*
2-я, n = 23	62,4±2,1	20,23±2,92	1,79±0,321	0,088±0,034
3-я, n = 21	63,9±1,9	20,19±3,97	1,89±0,198*	0,094±0,011*
4-я, n = 25	62,8±1,9	19,97±3,94	1,62±0,173	0,081±0,014

* $p < 0,05$ по сравнению с 4-й группой.

полагать, что расширенный антиоксидантный статус у лиц пожилого возраста с высоким уровнем двигательной активности ведет к ускоренному расходованию потенциала АОЗС, что недостаточно для сохранения безопасного уровня ПОЛ [13].

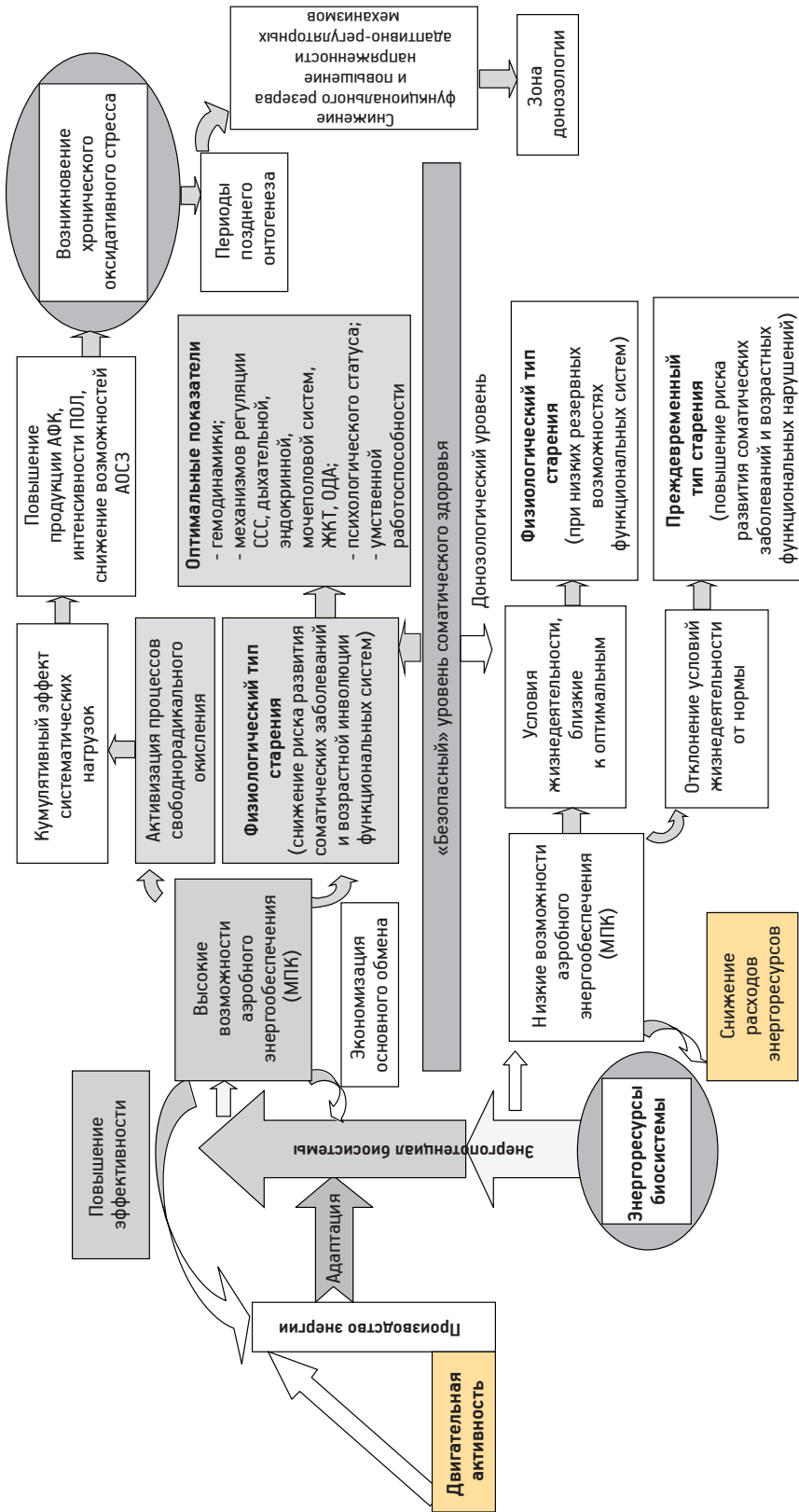
Ведущая роль избытка продукции кислородных радикалов в повреждении сосудов и нарушении их функций подтверждена во многих исследованиях [9, 19, 26]. АФК повреждают клеточный цитоскелет, вызывая выраженные структурные и морфологические изменения артериальной стенки [9]. Состояние хронического ОС, сопровождающееся избытком кислородных радикалов, приводит к увеличению проницаемости эндотелия с экстравазацией белков плазмы и других макромолекул с одновременным привлечением провоспалительных белков и клеток, что повреждает сосуды и способствует развитию воспалительных процессов [16, 25]. В свою очередь, показано снижение эндотелийзависимой вазодилатации у людей после напряженной физической тренировки, выполняемой в аэробном режиме энергообеспечения [24]. Полученные данные дают объяснение наличия тяжелейшего атеросклеротического поражения коронарных артерий, обнаруженного при вскрытии марафонцев, умерших в пожилом возрасте [17], а также эндодифиброза наружной подвздошной артерии у высококвалифицированных велосипедистов [18].

Выявленное нами нарушение баланса между производительностью АОЗС и повышением продукции АФК у мужчин пожилого возраста с высокой двигательной активностью согласуется с данными M. Wilson и G. Whyte [32], согласно которым практически у всех спортсменов, тренирующихся на выносливость в течение 20–36 лет, выявлены склеротические изменения миокарда, в то время как у участников исследования, стаж которых не превышал 14 лет, они отсутствовали. Авторы делают вывод, что развитие сердечно-сосудистых проблем в спорте напрямую связано со

стажем занятий и объемом тренировочных нагрузок. Установленные нами особенности свободнорадикального окисления у мужчин пожилого возраста с разными режимами двигательной активности подтверждают предположение о том, что многолетние интенсивные занятия по развитию выносливости могут приводить к патологическим изменениям сердечно-сосудистой системы, что можно объяснить развитием хронического ОС [11].

Результаты проведенных исследований позволили разработать концептуальную модель онтогенетической изменчивости функционального состояния организма мужчин с различными режимами двигательной активности, раскрывающую взаимосвязь механизмов развития возрастных изменений при старении с механизмами адаптации систем организма к физической нагрузке (*рисунков*). Применение достаточно больших по объему и интенсивности аэробных упражнений циклического характера, обеспечивающих достижение и поддержание оптимального физического состояния, сопровождается повышением энергопродукции, вызывает развитие адаптационных процессов и повышение энергетического потенциала биосистемы до значений максимального потребления кислорода, гарантирующих «безопасный» уровень соматического здоровья индивида. При этом достигаются оптимальные показатели гемодинамики, механизмов регуляции сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной и пищеварительной систем, мочеполового и опорно-двигательного аппаратов, а также психологического статуса и умственной работоспособности.

При регулярном применении аэробных упражнений циклического характера повышается эффективность производства энергии и экономичность основного обмена в периоды относительного покоя. На нисходящих стадиях онтогенеза это гарантирует индивиду переход на физиологический тип старения, снижение риска развития соматических заболеваний и ускоренной возрастной инволюции



Модель онтогенетической изменчивости функционального состояния организма у лиц с различными режимами двигательной активности

функциональных систем. Однако такой вариант развития событий имеет свою «цену», выраженную в повышении процессов свободнорадикального окисления в рабочую фазу. К периоду пожилого возраста это может приводить к повышению продукции АФК, активизации процессов ПОЛ, истощению возможностей АОСЗ и, в конечном счете, возникновению хронического ОС, переходу функционального состояния основных физиологических систем организма в периоды позднего онтогенеза в «зону донозологии».

Снижение уровня двигательной активности характеризуется низкими значениями энергопотенциала биосистемы, показателей максимального потребления кислорода, соответствующих донозологическому состоянию индивида. Как правило, низкие возможности аэробного энергообеспечения характерны для преждевременного типа старения. Снижение адапционных и резервных возможностей основных функциональных систем организма в нисходящие фазы онтогенеза повышает риск развития соматических заболеваний, возрастных функциональных нарушений, преждевременного старения и смерти. В то же время, при соблюдении усло-

вий жизнедеятельности, близких к оптимальным (соблюдение режима экологически безопасного, сбалансированного питания, отказ от вредных привычек, комфортная психологическая и экологическая обстановка среды обитания, использование достижений профилактической и восстановительной медицины), возможен физиологический тип старения, характеризующийся постепенным развитием старческих изменений, поздним началом сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. При этом функциональное состояние индивида может соответствовать «зоне донозологии», характеризующейся пониженными резервными возможностями физиологических систем и снижением расходов биоресурсов (см. рисунок).

При исследовании особенностей онтогенетической изменчивости бывших спортсменов высокого класса выявлено, что отставленный эффект занятий спортом высших достижений в молодости можно разделить, как минимум, на две фазы. Первую фазу можно условно назвать «ближней отставленной». Она характеризуется повышенными возможностями аэробного энергообеспечения в сочетании с пониженным уровнем потребления кислорода в состоянии покоя, а также высокими показателями умственной и физической работоспособности. Такая закономерность, вплоть до 60 лет, характерна не только для бывших спортсменов, продолжающих активную двигательную деятельность, но и для спортсменов с низким уровнем двигательной активности после завершения спортивной карьеры. Вторая фаза, которую условно можно назвать «дальней отставленной», проявляется в пожилом и старшем возрасте и характеризуется:

- для бывших спортсменов с низким уровнем двигательной активности — пониженными возможностями аэробного энергообеспечения физической и умственной работоспособности, повышенным уровнем потребления кислорода в состоянии покоя, высокими значениями ситуативной и личностной тревожности в сочетании с нарастающими нарушениями соматовегетативной регуляции основных органов и систем;

- для бывших спортсменов с высоким уровнем двигательной активности — нарастающими нарушениями соматовегетативной регуляции наиболее «нагруженных» в процессе занятий органов и систем в сочетании с повышенными функциональными возможностями основных систем организма.

Многолетние, массированные физические нагрузки на грани биологических возможностей человека приводят к значительным адаптационным

перестройкам организма, росту его функциональных возможностей. Высшей степени совершенства достигают регуляторные и биохимические механизмы, обеспечивающие слаженную работу всех органов и систем, ускоренный ресинтез АТФ, повышение активности ферментов и запасов энергии [17]. Увеличение потребления кислорода (достигающее 30-кратного по сравнению с состоянием покоя) сопровождается прогрессирующим ростом продукции АФК [10]. В то же время, потребляемого кислорода часто оказывается недостаточно для полного окисления энергетических веществ, используемых для обеспечения физической деятельности большой мощности. Это приводит к накоплению в тканях промежуточных продуктов обмена. В обремененной метаболитами ткани резко снижается активность ферментов, обезвреживающих пероксид водорода — промежуточный продукт, образовавшийся при нейтрализации супероксидного анион-радикала СОД. Изобилие H_2O_2 вызывает образование множества гидроксильных радикалов, обладающих исключительной реактивностью. Их накопление вызывает деградацию коллагеновой ткани, ПОЛ и нарушение гигроскопичности клеточных мембран и структурных элементов, повреждение клеточных структур, разрушение молекулы ДНК. В результате окисления нарушается целостность мышечных белков, — образуются внутримолекулярные и межмолекулярные связи, изменяющие структуру и функции белков [9, 23].

Ускоренные окислительные процессы в организме спортсмена активизируют АОСЗ. Её возможности в молодом возрасте достаточно высоки, чтобы предохранить от повреждений жизненно важные внутренние органы и головной мозг, но в определенный момент оказываются недостаточными для защиты наиболее «нагруженных» систем. Обследование спортсменов показывает, что значительная продукция свободных радикалов в тканях может приводить к повреждению SH-групп белков мышц, способствующему образованию межмолекулярных и внутримолекулярных связей, изменяющих структуру и функцию белков [16]. При этом накопление ПОЛ вызывает деградацию гиалуроновой кислоты и коллагена, повреждение клеток через пероксидацию полиненасыщенных масляных кислот и нарушение гигроскопичности клеточных мембран и структурных элементов [30]. Как правило, микротравматизм мышц, сухожилий, связок и суставных капсул сопровождает спортсмена высокого класса к концу его спортивной карьеры [16].

Свободные радикалы кислорода вызывают резкое повышение частоты возникновения спонтанных повреждений ДНК и клеточных структур. Во время интенсивных тренировочных нагрузок может развиваться состояние ОС, характеризующегося нарушением баланса анти- и прооксидантной систем в сторону повышения последней. Изменения биосинтеза белка в поврежденных нейронах, клетках эндокринных желез способствуют нарушениям регуляции внутренней среды организма в состоянии относительного покоя. Ослабляется соматовегетативная регуляция сердца, сосудов, желез внутренней секреции, скелетных мышц, печени, ЖКТ. В результате нарастания оксидативных повреждений на молекулярном и клеточном уровне организм спортсмена способен нормально функционировать только в привычном, достаточно высоком режиме жизнедеятельности. Повышенный режим двигательной активности становится необходимым условием жизнедеятельности для бывших спортсменов высокого класса после окончания спортивной карьеры [4, 10].

Наиболее оптимальная динамика функционального состояния организма наблюдается у лиц, занимающихся чисто оздоровительными формами физических упражнений, однако и у них к 80–85-летнему возрасту происходит достоверное возрастание нарушений соматовегетативной регуляции исследуемых систем организма по сравнению с лицами с низким уровнем двигательной активности. При этом в возрасте старше 85 лет практически не встречается бывших спортсменов высокого класса и лиц, придерживавшихся на протяжении жизни режима двигательной активности, обеспечивающего функциональное состояние, гарантирующее «безопасный уровень здоровья» [12]. Выясняется, что физические нагрузки долгожителей гораздо ниже по интенсивности принятых в практике оздоровительной тренировки, хотя положение о том, что активная двигательная деятельность является важнейшим условием долголетия, не подлежит сомнению.

Таким образом, концептуальная модель онтогенетической изменчивости функционального состояния организма мужчин с различными режимами двигательной активности, раскрывающая взаимосвязь механизмов развития возрастных функциональных изменений при старении с механизмами адаптации систем организма к физической нагрузке, выявила, что высокие аэробные возможности мужчин с активным двигательным режимом обеспечивают физиологический тип старения, который характеризуется оптимальными возрастными по-

казателями нейрогуморальной регуляции ведущих систем, гемодинамики, повышенным уровнем психофизиологического состояния и умственной работоспособности. Кумулятивный эффект систематических нагрузок вызывает активизацию процессов свободнорадикального окисления, что приводит в поздние периоды онтогенеза к возникновению хронического ОС, снижению функциональных резервов, повышению напряженности адаптивно-регуляторных механизмов сердечно-сосудистой системы и суставно-связочного аппарата. У мужчин с низкой двигательной активностью, при отклонении условий жизнедеятельности от нормы и энергетическом дисбалансе, развивается преждевременный тип старения, приводящий к повышению риска развития соматических заболеваний и возрастных функциональных нарушений.

В условиях жизнедеятельности, близких к оптимальным, при низких адаптационных и резервных возможностях ведущих функциональных систем, возможен физиологический тип старения с возрастными значениями напряженности адаптивно-регуляторных механизмов в пределах физиологической нормы. Разрешение обнаруженных в результате анализа онтогенетической изменчивости противоречий между необходимостью обеспечения высоких текущих адаптационно-мобилизующих возможностей организма и долговременной «ценой» адаптации, возможно при смещении акцентов воздействия физических упражнений не столько на механизмы увеличения производительности кислородтранспортной системы, сколько по направлению роста возможностей тканевой утилизации кислорода.

Литература

1. Апанасенко Г.Л., Иващенко Л.Я. Регламентация оздоровительной тренировки, или в чем неправ Паффенбергер? // В сб.: Тезисы докл. междунар. конф. «Человек в мире спорта: новые идеи, технологии, перспективы». М., 1998. Т. 2. С. 539.
2. Бабаев М.А., Лысенко А.В., Петрова О.А. Особенности профессиональной спортивной деятельности и риск развития ускоренного старения // Успехи геронтол. 2010. Т. 23. № 4. С. 652–657.
3. Белозерова Л.М. Методы определения биологического возраста по умственной и физической работоспособности. Пермь: Перм. ГМА, 2000.
4. Быков А.Т., Мякотных В.В., Ходасевич Л.С. и др. Влияние различных режимов двигательной активности на возрастную динамику основных функциональных систем организма // Вопр. курортол., физиотер. и лечеб. физ. культуры. 2010. № 4. С. 12–18.
5. Голубева Е.Ю., Данилова Р.И. Роль физической активности в профилактике ограничения функций в пожилом возрасте // Клин. геронтол. 2010. Т. 15. № 11. С. 46–52.
6. Гравская Н.Д. Спорт и здоровье // Теор. и практика физ. культуры. 1996. № 4. С. 49–54.

7. Дудина Е.А. Аэробные возможности и состояние здоровья: клинко-морфофункциональные параллели // Теор. и практика физ. культуры. 2006. № 1. С. 8–16.
8. Игнатъев А.В. Особенности процессов свободнорадикального окисления крови при адаптации человека к различным видам физической деятельности: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2002.
9. Манухина Е.Б., Лямина Н.П., Долотовская П.В. и др. Роль оксида азота и кислородных свободных радикалов в патогенезе артериальной гипертензии // Кардиология. 2002. № 11. С. 73–84.
10. Мякотных В.В. Двигательная активность и возрастная инволюция функциональных возможностей человека. Сочи: СГУ, 2013.
11. Мякотных В.В., Ходасевич Л.С., Мельцер В.Л. Влияние двигательной активности на возрастную инволюцию функциональных возможностей человека // Успехи геронтол. 2012. Т. 25. № 4. С. 648–653.
12. Мякотных В.В., Ходасевич Л.С., Коновалова М.П. Влияние физической деятельности на иммунологическую резистентность и темпы старения организма // Вопр. курортол., физиотер. и лечеб. физ. культуры. 2009. № 2. С. 49–52.
13. Мякотных В.В. О противоречиях в современной концепции оздоровительной тренировки // Теор. и практика физ. культуры. 2011. № 11. С. 23.
14. Новосельцев В.Н., Михальский А.И. Математическое моделирование и старение: программа научных исследований // Успехи геронтол. 2009. Т. 22. № 1. С. 117–128.
15. Полозов А.А. Слагаемые максимальной продолжительности жизни: что нового? М.: Сов. спорт, 2011.
16. Толузов И.А. Роль оксидативных процессов в образовании спортивного целлюлита и микротравматизма у спортсменов // Теор. и практика физ. культуры. 2001. № 6. С. 18–20.
17. Фомин Н.А. Адаптация: общебиологические и психофизиологические основы. М.: ТипФК, 2003.
18. Abraham P., Saumet J.L., Chevalier J.M. External iliac artery endofibrosis in athletes // Sport Med. 1997. Vol. 24. P. 221–226.
19. Bergholm R., Makimattila S., Valkonen M. Intense physical training decreases circulating antioxidants and endothelium-dependent vasodilation in vivo // Atherosclerosis. 1999. Vol. 145. P. 341–349.
20. Cardoso A.M., Martins C.C., Silva Fiorin F. Physical training prevents oxidative stress in L-NAME-induced hypertension rats // Cell Biochem. Function. 2013. Vol. 31. № 2. P. 136–151.
21. Franzoni F., Plantinga Y., Femia F.R. Plasma antioxidant activity and cutaneous microvascular endothelial function in athletes and sedentary controls // Biomed. Pharmacother. 2004. Vol. 58. № 8. P. 432–436.
22. Friedenreich C.M., Woolcott C.G., McTiernan A. Alberta physical activity and breast cancer prevention trial: sex hormone changes in a year-long exercise intervention among postmenopausal women // J. clin. Oncol. 2010. Vol. 28. № 9. P. 1458–1466.
23. Grander D.N. Microvascular response to ischemia/reperfusion in normotensive and hypertensive rats // Hypertens. 1999. Vol. 34. P. 212–216.
24. Higashi Y., Sasaki S., Kurisu S. Regular aerobic exercise augments endothelium-dependent vascular relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects: role of endothelium-derived nitric oxide // Circulation. 1999. Vol. 100. P. 1194–1202.
25. Hugo V.C. Oxidative stress, muscle damage and inflammation in kayakers and canoeists: effects of acute and chronic exercise and antioxidants supplementation. Porto: Faculty of Nutrition and Food Sciences of the University of Oporto, 2008.
26. Koller A., Kaley G. Shear stress dependent regulation of vascular resistance in health and disease: role of endothelium // Endothelium. 1996. Vol. 4. P. 247–272.
27. Masoro E.J. Metabolism. Handbook of the biology of aging (2nd ed.) / C. E. Finch and E. L. Schneider, eds. N.Y.: Van Nostrand, 1985. P. 540–557.
28. Radovanovic D., Braticl M., Nurkic M. et al. Oxidative stress biomarker response to concurrent strength and endurance training // Gen. Physiol. Biophys. 2009. № 28. P. 205–211.
29. Peternelj T., Coombes J. Antioxidant supplementation during exercise training: beneficial or detrimental? // Sports Med. 2011. Vol. 41. № 12. P. 1043–1069.
30. Rajagopalan S., Kurz S., Munzel T. Angiotensin 11-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation: contribution to alterations of vasomotor tone // J. clin. Invest. 1996. Vol. 97. P. 1916–1923.
31. Stankovic M., Radovanovic D. Oxidative stress and physical activity // Sport Logia. 2012. Vol. 8. № 1. P. 1–11.
32. Wilson M., Whyte G. Is life-long exercise damaging to the heart? // Brit. J. Sports Med. 2012. Vol. 46. № 9. P. 623–624.
33. Zembron-Lacny A., Ostapiuk J., Slowinska-Lisowska M. Pro-antioxidant ratio in healthy men exposed to muscle-damaging resistance exercise Estado oxidativo en varones sanos sometidos a ejercicio contra Resistencia // J. Physiol. Biochem. 2008. Vol. 64. № 1. P. 27–35.

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 2. P. 200–207

V.V. Myakotnyh¹, L.S. Khodasevich^{1,2}

MODEL ONTOGENETIC VARIABILITY FUNCTIONAL STATE OF THE ORGANISM IN DIFFERENT MODES OF MOTOR ACTIVITY

¹ Sochi State University, Soviet 26-a, Sochi, 354000, e-mail: myakotnyh.v@yandex.ru; ² Research center of balneology and rehabilitation, North Caucasian Federal scientific clinical center of Federal medical biological Agency, 22, ul. Nesebrskaya, Sochi, 354000

The analysis of the study results of remote training effect of physical training and sports in the age range including the later periods of human ontogenesis, from the point of oxidative stress theory. To study the characteristics of developmental variability of the functional state of the organism, a comparative study of the functional state of the body at different modes of physical activity in different age stages of development was carried out: from sports veterans, remain actively locomotor activity after the termination of sports career; former athletes, leading a sedentary lifestyle; persons engaged in improving the forms of physical exercise; as well as persons who had not engaged in regular physical activity. Subjects contingent was formed of men of various ages, as well as former athletes and coaches teams in cycling and team sports that require endurance predominant manifestation. The results of the research allowed to develop a model that reflects the characteristics and mechanisms of developmental variability of the functional state of the organism under the influence of different modes of physical activity.

Key words: ontogenetic variability, physical activity modes, functional state of the body, oxidative stress, aging types

В. С. Мякотных, Т. А. Боровкова

СИНДРОМ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО ВЫГОРАНИЯ У ЖЕНЩИН-ВРАЧЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Уральский государственный медицинский университет, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3, e-mail: vmaykotnykh@yandex.ru

В статье представлены результаты сравнительного исследования клинических проявлений синдрома эмоционального выгорания у 84 работающих по специальности врачей-терапевтов женщин пожилого возраста и 48 официально прекративших работу по данной специальности. Полученные данные указывают на то, что синдром эмоционального выгорания может иметь место у лиц пожилого возраста, и он более всего связан с продолжающейся профессиональной деятельностью. Прекращение данной трудовой деятельности приводит к стрессу, нередко с последующим развитием посттравматического стрессового расстройства и стресс-индуцированных заболеваний. При этом клинические проявления самого синдрома эмоционального выгорания не исчезают, а лишь трансформируются с присоединением различных психосоматических нарушений. Таким образом, пожилые, страдающие синдромом эмоционального выгорания, являются группой риска в отношении формирования и развития заболеваний, связанных со стрессом, и нуждаются в пристальном наблюдении в рамках обязательной программы диспансеризации.

Ключевые слова: женщина-терапевт, работа, стресс, эмоциональное выгорание, клиническая трансформация

Клинические проявления так называемого синдрома эмоционального выгорания, или синдрома хронической усталости, по данным литературы, наблюдают, как правило, у лиц молодого и среднего возраста как следствие разного рода эмоциональной неудовлетворенности, повседневной рутинности выполняемой работы [4, 5, 10, 13]. Именно поэтому ведущее место в списке способов преодоления данного патологического расстройства занимают советы по смене профессиональной деятельности, преодолению надоевшего стереотипа выполнения тех или иных обязанностей, в особенности не требующих сколько-нибудь творческого подхода, а представляющих собой, скорее, некий автоматизм действий. Психологи советуют также сделать разной продолжительности перерыв в работе, если отсутствует возможность радикальных изменений содержания своей деятельности.

Нередки рекомендации «отвлечься» от рутины, повседневности, «серости» своего существования с помощью спортивных занятий, разного рода хобби, внесения разнообразия в свою личную, в том числе интимную, жизнь и т. д. [3, 4, 10]. Но крайне редко исследователи обращаются к возрастному аспекту синдрома эмоционального выгорания, ограничиваясь, в основном, ссылкой на длительное, многолетнее выполнение одних и тех же профессиональных или бытовых обязанностей вне зависимости от возраста пациентов.

Вместе с тем, в последние годы появилась достаточно многочисленная когорта лиц пенсионного, пожилого и даже старческого возраста, которые предъявляют жалобы, соответствующие типичным клиническим проявлениям синдрома эмоционального выгорания. Эти лица, как правило, не обращаются за помощью к психологу, но часто оказываются пациентами терапевтов, неврологов, эндокринологов, гинекологов и врачей других специальностей. Учитывая возраст пациентов и ряд имеющихся у них хронических заболеваний, им ставят самые разнообразные диагнозы, от патологического климакса до артериальной гипертензии, депрессии и тиреотоксикоза, и назначают столь же разнообразное лечение, нередко носящее характер полипрагмазии. Но какой-либо существенный результат такого лечения часто отсутствует, и пациенты вынуждены вновь и вновь обращаться за медицинской помощью, причем с уже формирующейся или сформированной у них фобией в отношении многих диагностированных и прогрессирующих заболеваний, не поддающихся лечению.

Описанная ситуация заставила обратиться к проблеме, касающейся возможности развития синдрома эмоционального выгорания у представителей пожилого и старческого возраста. Это представляется актуальным и для работников сферы здравоохранения в связи с тем, что среди наиболее подверженных синдрому эмоционального выгорания лиц часто называют представителей врачебных

профессий [1, 2, 4, 10, 11, 14]. А именно врачи нередко продолжают свою профессиональную деятельность в течение многих лет после достижения пенсионного возраста.

Цель исследования — определение сравнительных особенностей клинических проявлений синдрома эмоционального выгорания у пожилых женщин — представителей врачебной профессии двух категорий (работающих и неработающих).

Материалы и методы

Наблюдали две группы женщин 60–74 лет, имевших специальность врача-терапевта и страдавших диагностированным синдромом эмоционального выгорания: 1-я ($n = 84$) — продолжавшие свою профессиональную деятельность, несмотря на достижение пенсионного возраста; 2-я группа ($n = 48$) — официально прекратившие работать и не работавшие как минимум в течение одного года. Выбор именно женщин для исследования объяснялся двумя факторами: во-первых, среди врачей-терапевтов в целом присутствует мало мужчин, во-вторых, синдрому эмоционального выгорания в большей степени подвержены женщины [4, 10]. Включение мужчин в исследование потребовало бы дополнительного определения гендерных различий, которые при очень незначительном присутствии представителей мужского пола вряд ли бы достигли степени статистической достоверности.

Выбор именно врачей-терапевтов объяснялся тем, что еще в процессе планирования исследования мы стремились к максимальной однородности представителей сравниваемых групп по профессиональному принципу. Это было связано с тем, что в каждой профессии, в том числе врачебной, присутствуют свои особенности, которыми нередко и определяется формирование и развитие синдрома эмоционального выгорания [4, 5, 10, 11, 14]. Поэтому к исследованию были привлечены только представители терапевтической специальности, которая является наиболее распространенной среди врачей в целом. Кроме того, как уже указывалось, именно врачи в течение очень продолжительного времени после достижения пенсионного возраста, иногда до 80–90 лет и более, продолжают работать по специальности. Последнее создавало определенные трудности как раз в привлечении группы лиц пенсионного возраста, которые полностью прекратили врачебную деятельность.

Из исследования были исключены лица, страдавшие в период клинической манифестации син-

дрома эмоционального выгорания хронически, возрастзависимыми заболеваниями средней и тяжелой степеней выраженности, в том числе сердечно-сосудистыми, бронхолегочными, онкологическими, нейродегенеративными, опорно-двигательного аппарата, патологическим климаксом. Это давало возможность уже на начальном этапе исследования исключить вероятное влияние целого ряда патологических процессов на формирование и развитие изучаемого синдрома эмоционального выгорания.

Определенной проблемой, возникшей в связи с планируемым исследованием, была его анонимность. Но указанная анонимность была связана не с привычным для большинства исследователей анонимным анкетированием, а с использованием «слепого» метода исследования, при котором исследуемый даже не подозревал о том, что он является объектом изучения в плане наличия или отсутствия у него синдрома эмоционального выгорания. Это обеспечивало значительные преимущества для получения наиболее объективных результатов, совершенно не связанных с возможными персонифицированными искажениями, которые практически всегда присутствуют при оповещении исследуемых о направлении и цели исследования, эксперимента.

В процессе исследования использовали основные стандартные методики для диагностики синдрома эмоционального выгорания: опросник С. Maslach, S. E. Jackson [15, 16] и шкалу организационного стресса по Маклин для измерения восприимчивости человека к организационному стрессу, в русскоязычной версии [4]; методику исследования эмоционального выгорания В. В. Бойко [3] для измерения уровня проявления эмоционального выгорания; широко известный цветовой тест Люшера для определения диссоциации истинного и желаемого в отношении собственной личности; классическую методику Е. П. Ильина и П. А. Ковалева [4] для выявления склонности субъекта к конфликтности и агрессивности как личностным характеристикам и др. Наличие и выраженность профессионального стресса работающих врачей определяли с помощью опросника балльной шкалы профессионального стресса [12], состоящего из 22 вопросов. Сумма баллов от 0 до 15 свидетельствовала об отсутствии профессионального стресса, эмоционального напряжения; профессиональная деятельность при этом не вызывала затруднений. При 16–30 баллах констатировали умеренный уровень стресса, наличие психического напряжения при отсутствии

признаков истощения адаптационных механизмов. Сумма баллов 31–45 предполагала наличие профессионального стресса, трудностей на работе, невротические и психосоматические расстройства. При достижении 46–60 баллов можно было утверждать о наличии разной степени истощения адаптационных возможностей, которое сопровождается нарушением профессиональной деятельности с риском развития психических и психосоматических нарушений.

Тем не менее, при сравнительном анализе нас более интересовали не результаты количественной, балльной оценки выраженности синдрома эмоционального выгорания, а качественные составляющие, то есть присутствие отдельных симптомов, клинических проявлений указанного синдрома у представителей двух групп. Поэтому для сравнительного изучения были выбраны чаще всего встречающиеся в рамках синдрома эмоционального выгорания клинические симптомы, а именно: а) физические (повышенная усталость до степени истощения, головокружения, изменение массы тела, головные боли, боли в спине, в груди и мышцах, общее плохое самочувствие, потливость, дрожь, колебания АД, учащение простудных заболеваний); б) эмоциональные (неуверенность в себе, безразличие, изнеможение, потеря мотивации, профессиональных и жизненных перспектив, чувство беспомощности и безнадежности, эмоциональное истощение, потеря идеалов и надежд, истерики, цинизм и дегуманизация, чувство одиночества и вины, депрессивный пессимизм); в) поведенческие (уход от ответственности, импульсивное эмоциональное поведение, использование пищи, наркотиков или алкоголя для «подавления» проблем, социальная самоизоляция, обвинение окружающих в своих неудачах, увеличение времени выполнения привычной работы, недостаточная физическая нагрузка при отрицании необходимости таковой).

В представленный список мы намеренно не внесли нередко отдельно выделяемые симптомы интеллектуального снижения и социальной ограниченности. Это связано с тем, что они, во-первых, часто возникают достаточно поздно, вторично по отношению к первым трём выделенным вариантам симптомов, во-вторых, по существу повторяют те клинические расстройства, которые описываются в рамках эмоциональных, поведенческих и, частично, физических симптомов синдрома эмоционального выгорания.

Результаты и обсуждение

Обозначенные выше физические симптомы эмоционального выгорания, присутствовавшие в количестве не менее трех у одной пациентки, отчетливо преобладали у лиц, оставивших работу (рис. 1), $p < 0,05$. При этом именно присутствие указанных симптомов явилось основным побудительным моментом у 42 (91,3%) из 46 женщин не только для обращения к врачу ради диагностики и лечения какого-либо соматического заболевания, но и для прекращения профессиональной деятельности «в связи с тяжелым заболеванием», которое «мешало работать в полную силу».

Среди указанных физических симптомов эмоционального выгорания у представителей обеих сравниваемых групп ($n = 103$; 78%) ведущими были болевые ощущения в разных точках тела ($n = 103$; 100%), эпизоды резко повышенной усталости ($n = 87$; 84,5%), колебания АД ($n = 79$; 76,7%), в основном в сторону его повышения. При этом у 22 (45,8%) представителей 2-й группы, оставивших профессиональную деятельность свыше одного года тому назад, боли, независимо от их локализации, в течение этого года приняли хронический характер. Это на основании ранее полученных нами данных [7–9] может свидетельствовать о том, что страдавшие хроническими болевыми синдромами женщины перенесли достаточно тяжелое стрессорное воздействие или же ряд воздействий, оставивших свой след в виде посттравматического стрессового расстройства. Скорее всего, стресс-факторов было, как минимум, два: 1) возникшие клинические проявления синдрома эмоционального выгорания; 2) прекращение многолетней трудовой деятельности. У представителей 1-й группы, продолжавших профессиональную деятельность, хронические болевые синдромы диагностированы всего в 6 (7,1%) случаях. Но при этом у всех этих лиц сумма баллов, определяемая по шкале профессионального стресса [12], составила 46–60 баллов, и это свидетельствовало о разной степени истощения адаптационных возможностей при нарушении профессиональной деятельности. Полученные результаты подтверждают нашу гипотезу о преобладающем сочетанном стрессорном воздействии в случаях полного прекращения профессиональной трудовой деятельности. Частота присутствия иных физических симптомов у представителей двух сравниваемых групп была полностью сопоставимой ($p > 0,05$).

Эмоциональные симптомы, относящиеся к общему синдрому эмоционального выгорания, имели место у всех наблюдаемых женщин, и именно они явились отправным пунктом для постановки диагноза. Но частота присутствия отдельных вариантов симптомов данного круга существенно различалась по выделенным группам.

При сравнительном анализе мы подразделили наблюдавшиеся эмоциональные симптомы на четыре категории: 1-я — неуверенность в себе, безразличие, потеря мотивации, профессиональных и жизненных перспектив; 2-я — изнеможение, чувство беспомощности и безнадежности, эмоциональное истощение; 3-я — потеря идеалов и надежд, цинизм, дегуманизация; 4-я — истерики, чувство одиночества и вины, депрессивный пессимизм. Результаты сравнительного анализа представлены на рис. 2.

Из данных рис. 2 очевидно, что та или иная частота присутствия отдельных выделенных категорий эмоциональных симптомов находится в отчетливо противоположной зависимости от фактора сохранения или же, наоборот, не сохранения женщины-врача в своей профессии. У всех ($n = 84$) работающих присутствовала неуверенность в себе и в своих силах, которая, в свою очередь, вызывала безразличие, потерю мотивации к выполняемым профессиональным обязанностям и профессиональному росту, снижение или же полное исчезновение профессиональных и жизненных перспектив. Из 48 неработающих таковых оказалось всего 16 (33,3%), и основой эмоциональных симптомов данной 1-й категории было снижение жизненных, а не профессиональных, перспектив.

Интересен тот факт, что именно из этих 16 женщин у 15 (93,7%) срок прекращения работы составил 1—2 года, и они не успели за это вре-

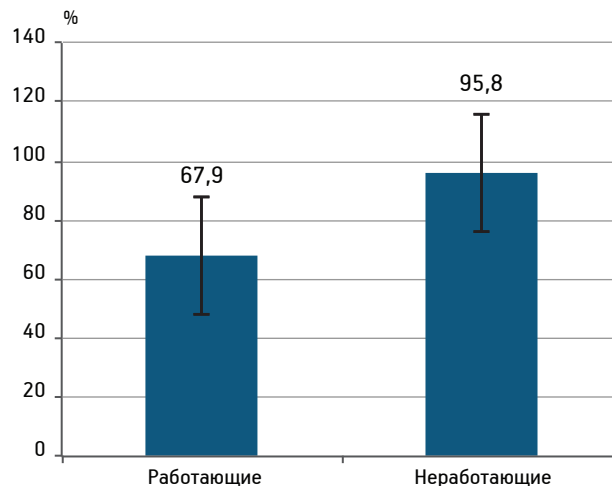


Рис. 1. Физические симптомы синдрома эмоционального выгорания

мя адаптироваться к новому для них стереотипу жизни, а также не смогли найти адекватную замену бывшей профессиональной деятельности. Из остальных 32 неработающих женщин только у 7 (21,9%) сроки ухода из профессии также составляли 1—2 года, но, тем не менее, они оказались частично адаптированными к новым условиям своей жизни и нашли для себя новые увлечения, новые сферы деятельности. Зато эпизоды депрессивного пессимизма, сопровождавшиеся ощущениями вины, одиночества, истерическими пароксизмами (4-я категория эмоциональных симптомов), наблюдали у подавляющего большинства неработающих женщин ($n = 44$; 91,7%) в отличие от работающих ($n = 6$; 7,1%); $p < 0,001$. Но это были в основе своей ($n = 40$; 90,9%) всего лишь эпизоды, повторявшиеся с разной частотой, но не постоянные ощущения.

Различия в частоте присутствия эмоциональных симптомов 2-й и 3-й выделенных нами катего-

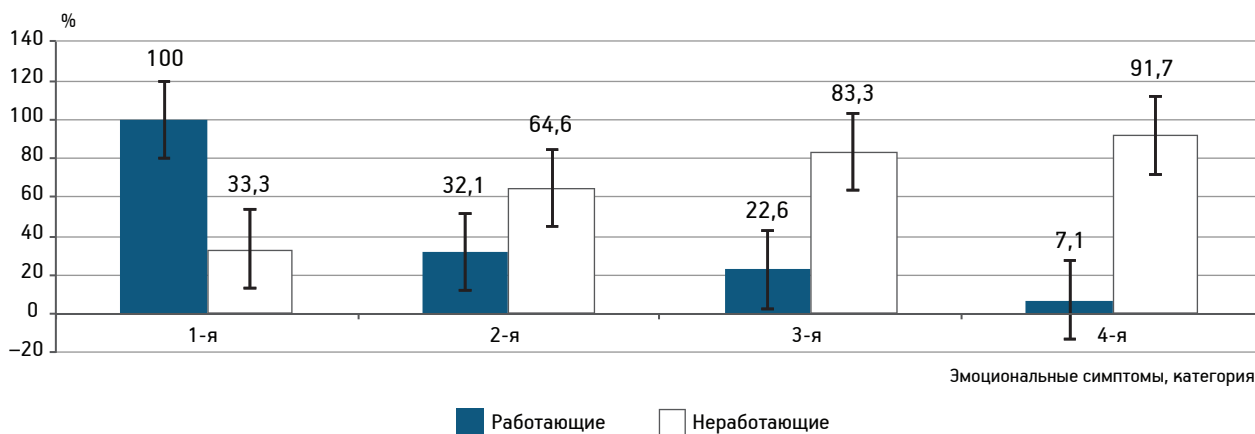


Рис. 2. Эмоциональные симптомы синдрома эмоционального выгорания

рий были не столь значительными, но, тем не менее, статистически достоверными ($p < 0,05$) в сторону их преобладания у неработающих. С другой стороны, наиболее психологически тяжелые ощущения типа изнеможения, безнадежности, полной потери идеалов, дегуманизации испытывали лица ($n = 8$; 16,7%), относительно недавно, 1–2 года тому назад, оставившие работу и, как они сами выражались, «не нашедшие для себя места в новой жизни». У женщин, продолжавших работать, наоборот, преобладали симптомы не столь тяжело переживаемые, такие как беспомощность, эмоциональное истощение, частичная потеря надежд на будущее. Таким образом, результаты сравнительного анализа эмоциональных симптомов свидетельствуют, что как частота их присутствия, так и степень выраженности зависят от трех составляющих: а) сохранности или несохранности в профессии; б) сроков, прошедших с момента прекращения профессиональной деятельности; в) наличия или же отсутствия достаточно адекватной замены бывшей профессиональной деятельности.

Встречавшиеся в наших наблюдениях поведенческие симптомы синдрома эмоционального выгорания были подразделены на три категории: 1-я — импульсивное эмоциональное поведение, обвинение окружающих в своих неудачах, стремление уйти от ответственности; 2-я — увеличение времени выполнения привычной работы, заметная недостаточность физической нагрузки; 3-я — социальная самоизоляция, переизбыток, использование алкоголя для «подавления» возникших проблем. Наркотические вещества ни одна из наблюдавшихся женщин не использовала. Результаты сравнительного анализа представлены на рис. 3.

Первые две категории поведенческих симптомов несколько чаще ($p > 0,05$) встречали у предста-

вителей 1-й группы (работающих по специальности женщин), чем у неработающих. Но содержание указанных симптомов было различным. У работающих 1-ю категорию симптомов чаще всего ($n = 64$; 76,2%) представляли импульсивное эмоциональное поведение и стремление уйти от ответственности, у неработающих — обвинение окружающих в своих неудачах ($n = 23$; 47,9%), связанных, в первую очередь, с фактом увольнения с работы. Из представленных симптомов 2-й категории у представителей 1-й группы было отмечено исключительно стремление к самоизоляции, что, по словам самих испытуемых, «очень мешало работе». И только после увольнения у 26 (54,2%) представительниц 2-й группы постепенно, в течение ряда лет появилось пристрастие к излишествам в еде и/или алкоголю, что еще более усиливало стремление обвинить окружающих, часто членов своей семьи, в собственных неудачах, в ухудшении состояния здоровья, крушении идеалов, отсутствии стремлений и мотиваций.

В процессе исследования мы стремились объяснить развитие синдрома эмоционального выгорания и его отдельных клинических проявлений не только сугубо профессиональными аспектами, которые описаны в целом ряде публикаций [4, 5, 10, 11, 13, 14], но и иными возможными причинными факторами. Рассматривали браки и разводы, вдовство, уход детей из семьи, одиночество, вероятные бывшие стрессы, степень возможной конфликтности испытуемых, черты их характера, в том числе перфекционизм, и др. Тем не менее, при тщательном исследовании, в том числе с помощью указанных выше тестовых методик, шкал и опросников, не выявлено статистически достоверного количественного преобладания каких-либо факторов в одной из двух сравниваемых групп. Исключение

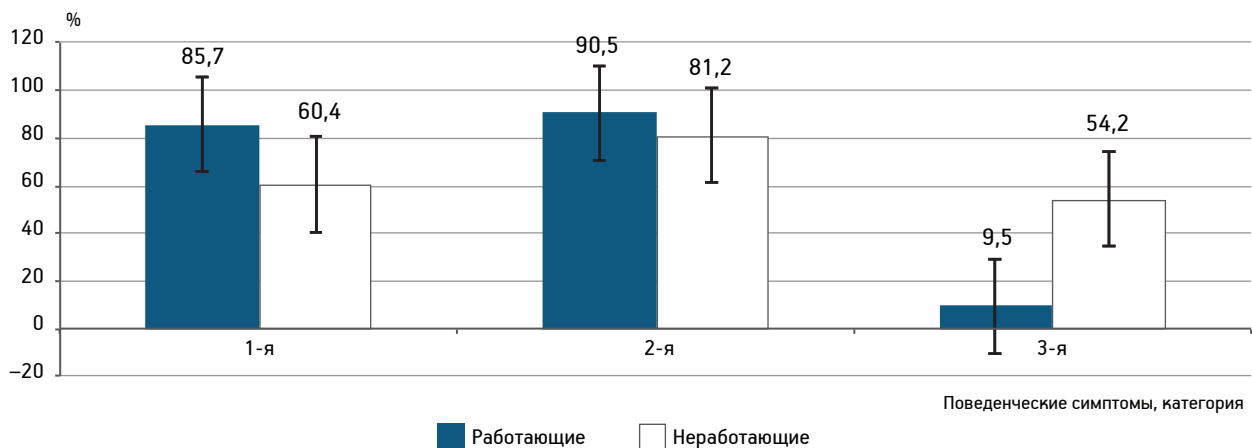


Рис. 3. Поведенческие симптомы синдрома эмоционального выгорания

составил только названный ранее высокий уровень профессионального стресса у 6 представителей 1-й группы, продолжавших работать по специальности и страдавших хроническими болевыми синдромами. Но все они в течение одного года после проведения нашего исследования оставили работу, что было вполне ожидаемым вследствие происшедшего снижения уровня их адаптационных возможностей.

Таким образом, создается впечатление, что первостепенное значение в развитии синдрома эмоционального выгорания у женщин, врачей-терапевтов пожилого возраста играет все же профессиональный фактор. Но при этом возникает еще один вопрос, касающийся средних сроков манифестации синдрома эмоционального выгорания у представителей двух сравниваемых групп. Для получения ответа на данный вопрос мы просто предлагали испытуемым вспомнить, сколько же примерно лет или месяцев тому назад появился хотя бы один из известных симптомов синдрома эмоционального выгорания. У представителей 1-й группы указанные ими сроки колебались от 8 мес до 16 лет ($m = 10,1 \pm 1,3$), во 2-й группе — от 3 до 28 лет ($m = 21,4 \pm 3,1$), $p < 0,05$. При этом все представители 2-й группы отмечали появление первых симптомов синдрома эмоционального выгорания еще в период их профессиональной деятельности.

Таким образом, можно утверждать, что манифестация синдрома эмоционального выгорания у женщин, работающих или работавших ранее врачами-терапевтами, во всех случаях тесней всего связана именно с профессиональной деятельностью. Это подтверждается еще и тем, что все без исключения испытуемые, представители обеих сравниваемых групп, указывали на монотонный, однообразный характер «надоевшей» им работы, преимущественно в условиях поликлиники. Никто из наблюдавшихся врачей не пытался разнообразить свою профессиональную деятельность, не стремился получить дополнительную врачебную специальность, не принимал участия в научных исследованиях, не стремился к высокому карьерному росту, даже несмотря на наличие у некоторых обследуемых черты перфекционизма. Имевшая место конфликтность была связана, преимущественно, с «несправедливостью» в отношении профессиональной нагрузки и уровня заработной платы.

Именно наличие синдрома эмоционального выгорания послужило основной причиной прекращения работы в качестве врача у представителей 2-й группы. Но это не привело к ожидаемому

ими исцелению, клинические проявления синдрома эмоционального выгорания не исчезли, а лишь трансформировались, изменив свое содержание, «окраску». В ряде случаев клинические симптомы даже усилились после прекращения трудовой деятельности, к ним присоединились психосоматические, стресс-индуцированные расстройства.

В течение одного года после увольнения с работы у всех представительниц 2-й группы либо активизировались, либо манифестировали наиболее типичные для стресс-индуцированных расстройств формы патологии [7–9] — со стороны опорно-двигательного аппарата ($n = 43$; 89,6%), сердечно-сосудистой системы ($n = 26$; 54,2%), ЖКТ ($n = 19$; 39,6%). У 22 (45,8%) из 48 прекративших трудовую деятельность женщин определяли отчетливые, хотя и легко выраженные, 51–60 баллов по опроснику травматического стресса [6], клинические признаки посттравматического стрессового расстройства с присутствием, в основном, симптомов «избегания». При этом только воспоминание об отдельных деталях бывшей трудовой деятельности становилось мучительным, а посещение, например, поликлиники, в которой ранее работала испытуемая, могло привести к психологическому срыву, сопровождавшемуся истерикой, выраженными нарушениями сна, агрессивным поведением.

Заключение

Конечно же, представленная в настоящем исследовании группа пожилых женщин — врачей терапевтической специальности является своего рода клинической моделью для исследования синдрома эмоционального выгорания у лиц пожилого, пенсионного возраста. Думается, что многие из выявленных закономерностей вполне можно экстраполировать и на представителей иных профессий, и на лиц мужского пола.

Полученные данные свидетельствуют о том, что отчетливые признаки синдрома эмоционального выгорания могут иметь место у представителей пожилого возраста и быть более всего связанными с продолжающейся профессиональной деятельностью. Прекращение данной трудовой деятельности в пожилом возрасте при наличии синдрома эмоционального выгорания приводит к стрессу, нередко с последующим развитием посттравматического стрессового расстройства и комплекса стресс-индуцированной патологии. При этом клинические проявления самого синдрома эмоциональ-

ного выгорания не исчезают, как того можно было ожидать, а лишь трансформируются с присоединением целого ряда психосоматических нарушений.

Пожилые, страдающие синдромом эмоционального выгорания, являются, по существу, группой риска в отношении заболеваний, в формировании и развитии которых стресс-факторы играют не последнюю роль. Именно эти люди нуждаются в пристальном наблюдении, консультациях психолога, психотерапевта, широком обследовании в рамках обязательной программы диспансеризации.

Литература

1. Амиров Н.Х. Берхеева З.М. Гарипова Р.В. и др. Профессиональная деятельность как основа формирования профпатологии у работников здравоохранения // Казан. мед. журн. 2004. Т. 85. № 4. С. 305–307.
2. Бердяева И.А., Войт Л.Н. Синдром эмоционального выгорания у врачей различных специальностей // Дальневосточ. мед. журн. 2012. № 2. С. 117–120.
3. Бойко В.В. Энергия эмоций в общении: взгляд на себя и на других. М.: Филинь, 1996.
4. Водопьянова Н.Е., Старченкова Е.С. Синдром выгорания: диагностика и профилактика (2-е изд.). СПб.: Питер, 2008.
5. Гроза И.В. Влияние возраста и стажа педагога на эмоциональное выгорание // Современные наукоемкие технологии. 2009. № 10. С. 63–64.

6. Котенев И.О. Опросник травматического стресса для диагностики психологических последствий несения службы сотрудниками органов внутренних дел. М.: МВД, 1996.

7. Мякотных В.С., Торгашов М.Н. Стресс-индуцированные расстройства. СПб.: Моби-Дик, 2015.

8. Торгашов М.Н., Мякотных В.С. Некоторые патогенетические механизмы развития стресс-индуцированной патологии // Вестн. уральской мед. акад. науки. 2016. № 2. С. 64–74.

9. Торгашов М.Н., Мякотных В.С., Боровкова Т.А. Клинико-патогенетические взаимоотношения разных вариантов стресс-индуцированных состояний и ускоренного старения у ветеранов боевых действий // Вестн. уральской мед. акад. науки. 2016. №1. С. 86–90.

10. Чутко Л.С., Козина Н.В. Синдром эмоционального выгорания: Клинические и психологические аспекты (2-е изд.). М.: МЕДпресс-информ, 2014.

11. Chen K. Y., Yang C. M., Lien C. H. et al. Burnout, job satisfaction, and medical malpractice among physicians // Int. J. Med. Sci. 2013. Vol. 10. №11. P. 1471–1478.

12. Fontana D. Managing stress. The British psychological society and Routledge, Ltd, 1989.

13. Freudenberger H. J. Staff burn-out // J. Social Iss. 1974. Vol. 30. № 1. P. 159–165.

14. Lesage F.X., Berjot S., Altintas E., Paty B. Burnout among occupational physicians: a threat to occupational health systems? — A nationwide cross-sectional survey // Ann. Occup. Hyg. 2013. Vol. 57. № 7. P. 913–919.

15. Maslach C., Jackson S.E. Burnout Inventory (MBI): Manual. Palo Alto: Consulting Psychologists press, 1986.

16. Maslach C., Jackson S.E. The measurement of experienced burnout // J. Occupational Behav. 1981. Vol. 2. P. 99–113.

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 2. P. 208–214

V. S. Myakotnykh, T. A. Borovkova

SYNDROME OF EMOTIONAL BURNOUT AMONG WOMEN-PHYSICIANS ELDERLY

Ural State Medical University, 3, ul. Repina, Ekaterinburg, 620028; e-mail: vmaykotnykh@yandex.ru

The article presents the results of a comparative study of clinical symptoms of syndrome of emotional burnout among 84 working in the specialty physician of older women and 48 officially ceasing operations in this specialty. The findings suggest that burnout can take place among representatives of older age and more it is continued, provided professional activities. The cessation of the work activities leads to stress, often with the subsequent development post-traumatic stress disorder and stress-induced diseases. However in this case the clinical symptoms of the syndrome of emotional burnout, does not disappear, but only happens their clinical transformation attach various psychosomatic disorders. Thus, the elderly, suffering the syndrome of emotional burnout, are at high risk group with regard to the formation and development of diseases, associated with stress and require close monitoring in the framework of the compulsory program of medical examination.

Key words: women-physician, work, stress, emotional burnout, clinical transformation

Е. В. Кароль^{1,2}, Р. К. Кантемирова^{2,3,4}

ИНВАЛИДНОСТЬ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ ВСЛЕДСТВИЕ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ БОЛЕЗНЕЙ: ВЕДУЩИЕ ДЕЗАДАПТИРУЮЩИЕ СИНДРОМЫ

¹ Главное бюро медико-социальной экспертизы по Санкт-Петербургу, 191014, Санкт-Петербург, Литейный пр., 58, лит. А;

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ³ Санкт-Петербургский научно-практический центр медико-социальной экспертизы, протезирования и реабилитации инвалидов им. Г. А. Альбрехта, 195067, Санкт-Петербург, ул. Бестужевская, 50; ⁴ Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

В статье изложены данные об основных дезадаптирующих синдромах у пожилых инвалидов вследствие цереброваскулярных болезней (ЦВБ) по результатам анализа медико-экспертной документации бюро медико-социальной экспертизы Санкт-Петербурга в период с 2010 по 2014 г. Отражены особенности уровня, структуры, динамики и распределения по группам инвалидности вследствие ЦВБ в пенсионном возрасте; проанализированы клинико-экспертные особенности контингента пожилых инвалидов с данной патологией. Выявлено последовательное снижение численности инвалидов за 5 лет, увеличение доли инвалидов III и I групп. Установлена структура основных дезадаптирующих синдромов в структуре ЦВБ, обуславливающих нарушения функций организма и ограничения жизнедеятельности.

Ключевые слова: инвалидность, цереброваскулярные болезни, группы инвалидности, пенсионный возраст

Последнее десятилетие XX в. и начало XXI в. характеризуются постоянной тенденцией демографического старения населения как в России, так и во всем мире. Согласно официальным прогнозам, доля лиц пенсионного возраста увеличится до 25,3 % в 2020 г., до 26 % — в 2025 г. [1]. Анализ возрастных особенностей первичной инвалидности населения РФ за период 1992–2001 гг. показал, что в контингенте впервые признанных инвалидами преобладают лица пенсионного возраста [2, 7].

Болезни системы кровообращения устойчиво занимают первое место в структуре заболеваемости, инвалидности и смертности взрослого населения РФ. Инсульты как наиболее тяжелое проявления цереброваскулярных болезней (ЦВБ) в настоящее время занимают второе место в мире в структуре причин смертности и одно из первых мест в качестве причин инвалидизации населения РФ. [2]. В России ежегодно в среднем регистри-

руют около 400–450 тыс. инсультов, из которых до 200 тыс. заканчиваются летально, а из выживших пациентов не менее 80 % остаются инвалидами, несмотря на развитие методик профилактики и лечения [8]. В течение двух последних десятилетий первичная инвалидность у лиц пожилого возраста вследствие ЦВБ занимает одно из ведущих мест в РФ. С 1997 по 2006 г. впервые были признаны инвалидами вследствие ЦВБ 2,3 млн человек, в среднем в год — 230,6 тыс. [2]. Именно поэтому вопросы анализа и прогнозирования инвалидности вследствие ЦВБ являются базой для разработки адресных программ по профилактике инвалидности и медико-социальной реабилитации данной категории инвалидов, в частности обеспечения техническими средствами реабилитации, для более полной их интеграции в общество с целью реализации социальной политики государства [5, 6].

Санкт-Петербург является городом «демографической старости», где проживает 1 294,2 тыс. человек пенсионного возраста, что составляет 24,9 % от общей численности населения города, в том числе старше 60 лет — 1 079,9 тыс. человек; 80–90 лет — 154,5 тыс. человек, 90–100 лет — 20,6 тыс. человек. В Санкт-Петербурге на протяжении последних десятилетий отмечают увеличение социального веса болезней системы кровообращения. Анализ показателей инвалидности вследствие болезней системы кровообращения, в том числе ЦВБ, в Санкт-Петербурге является актуальным и проводится систематически [3].

Целью работы явилось изучение динамики распространенности и структуры инвалидности вследствие ЦВБ населения Санкт-Петербурга по данным Главного бюро медико-социальной экспертизы в период 2010–2014 гг., экспертно-

реабилитационный анализ структуры основных дезадаптирующих синдромов в структуре ЦВБ, определяющих нарушения функций организма и ограничения жизнедеятельности (ОЖД).

Материалы и методы

Материалом исследования являлись данные формы государственной статистической отчетности (формы 7-собес) о результатах первичного и повторного освидетельствования граждан старше 18 лет в бюро медико-социальной экспертизы Санкт-Петербурга. Также проведено выборочное исследование экспертной документации (актов и протоколов медико-социальной экспертизы) бюро медико-социальной экспертизы Санкт-Петербурга в отношении 130 человек. Методы исследования: ретроспективный анализ, сравнительно-сопоставительный синтез; выкопировка данных, экспертных оценок; аналитический; статистический. Рассчитывали показатели уровня инвалидности на 10 тыс. населения и структуру первичной и повторной инвалидности в зависимости от групп инвалидности. Проведен анализ показателей общей инвалидности вследствие ЦВБ в период 2010–2014 гг., анализ основных дезадаптирующих синдромов в структуре ЦВБ, основных видов нарушения функций организма, ОЖД.

Результаты и обсуждение

Инвалидность вследствие ЦВБ в Санкт-Петербурге на протяжении последних 10 лет занимает значительное место в общей структуре первичной инвалидности и в структуре первичной инвалидности вследствие болезней системы кровообращения, при этом инвалиды пенсионного возраста составляют значительное большинство. В структуре первичной инвалидности вследствие болезней системы кровообращения среди лиц пожилого возраста в Санкт-Петербурге инвалидность вследствие ЦВБ занимает второе место после ИБС, при этом отмечают устойчивый рост доли ЦВБ [3]. Доля повторно признанных инвалидами вследствие ЦВБ пенсионного возраста в общей структуре инвалидности вследствие болезней системы кровообращения занимает первое место [4].

Изучение структуры общей инвалидности (впервые и повторно признанных инвалидами) вследствие ЦВБ в пожилом возрасте по группам инвалидности показало, что в 2010 г. наиболь-

ший удельный вес составляли инвалиды II группы, удельный же вес инвалидов III группы был ниже в 3 раза. Однако за 5 лет доля инвалидов III группы увеличилась в 1,8 раза, в среднем же составила 28,5 % от общего числа. Доля инвалидов II группы снизилась в анализируемом периоде в 1,4 раза, в среднем составила 36,8 % от общего числа. Удельный вес инвалидов I группы не претерпел существенных изменений, в среднем составил 34,7 % от общего числа. Таким образом, к 2014 г. доли инвалидов I, II и III групп почти сравнялись (рис. 1).

Проведенный анализ основных дезадаптирующих синдромов в структуре ЦВБ показал, что у 73,6 % инвалидов имелись последствия ОНМК в виде двигательных нарушений (67,4 %), речевых нарушений (31,8 %), нарушений высших корковых функций (9,3 %). В 26,4 % случаев проявлением ЦВБ была дисциркуляторная энцефалопатия с координаторными нарушениями (72,9 %), когнитивными нарушениями (71,3 %), синдромом паркинсонизма сосудистого генеза (10,9 %), рис. 2.

К основным видам нарушений функций организма при ЦВБ относятся:

- нарушения психических функций (сознания, ориентации, интеллекта, личностных особенностей, волевых и побудительных функций, внимания, памяти, психомоторных функций, эмоций, восприятия, мышления, познавательных функций высокого уровня, умственных функций речи, последовательных сложных движений);
- нарушения статодинамических функций (движения головы, туловища, конечностей; статики, координации движений);
- нарушения функций сердечно-сосудистой системы;
- языковых и речевых функций;
- нарушения сенсорных функций — зрения, вестибулярной функции;
- нарушения функций кровообращения, обусловленные атеросклерозом, гипертонической болезнью, осложненными хронической недостаточностью мозгового кровообращения (энцефалопатией), ОНМК в системе внутренних и позвоночных артерий.

Нормативными правовыми актами РФ предусмотрено, что бюро медико-социальной экспертизы при комплексной оценке различных показателей, характеризующих стойкие нарушения функций организма, в том числе и при ЦВБ, применяет следующую градацию степени их выраженности:

- I степень — незначительные нарушения;
- II степень — умеренные нарушения;

III степень — выраженные нарушения;

IV степень — значительно выраженные нарушения.

У обследованного контингента инвалидов пожилого возраста вследствие ЦВБ чаще всего определяли нарушения статодинамических функций (98,4%), функций кровообращения (97,7%), психических функций (79,8%), языковых и речевых функций (42,6%), сенсорных функций (18,6%).

Проведенный анализ показал, что в группе преобладали выраженные статодинамические нарушения — 38,8%, доля значительно выраженных — 31,8%, умеренно выраженных — 27,1% (рис. 3). Выраженные нарушения функции кровообращения преобладали в 58,1%, умеренные — в 34,1%, значительно выраженные — в 5,4%. Нарушения речевых функций в 20,2% случаев были выраженными, в 8,5% — значительно выраженными, в 7% — умеренными, в 7% — незначительными. У 34% инвалидов имелись умеренные нарушения психических функций, у 25,6% — выраженные, у 16,3% — значительно выраженные.

В ходе проведенного анализа установлено, что ЦВБ преимущественно приводят к ОЖД следующих основных категорий:

- способности к трудовой деятельности (способности осуществлять трудовую деятельность в соответствии с требованиями к содержанию, объему, качеству и условиям выполнения работы) — у 99,2% инвалидов;
- к передвижению (способности самостоятельно перемещаться в пространстве, сохранять равно-

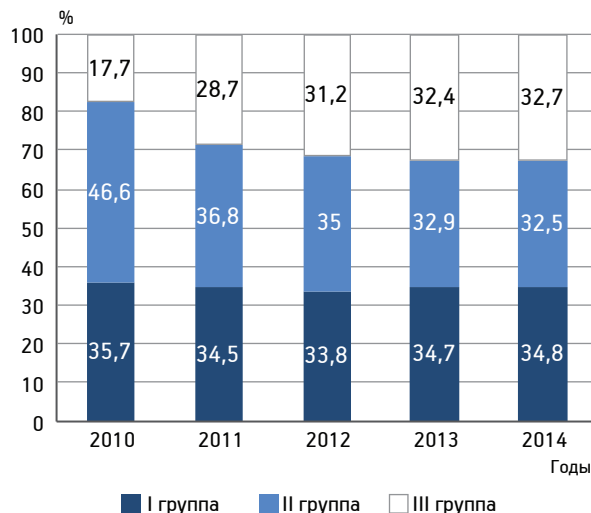


Рис. 1. Структура общей инвалидности по группам вследствие цереброваскулярных болезней в пожилом возрасте

весе тела при передвижении, в покое и при перемене положения тела, пользоваться общественным транспортом) — у 96,9% инвалидов;

- к самообслуживанию (способности человека самостоятельно осуществлять основные физиологические потребности, выполнять повседневную бытовую деятельность, в том числе использовать навыки личной гигиены к общению, а именно способности к установлению контактов между людьми путем восприятия, переработки, хранения, воспроизведения и передачи информации) — у 90,7% инвалидов;

- к общению (способности к установлению контактов между людьми путем восприятия, перера-

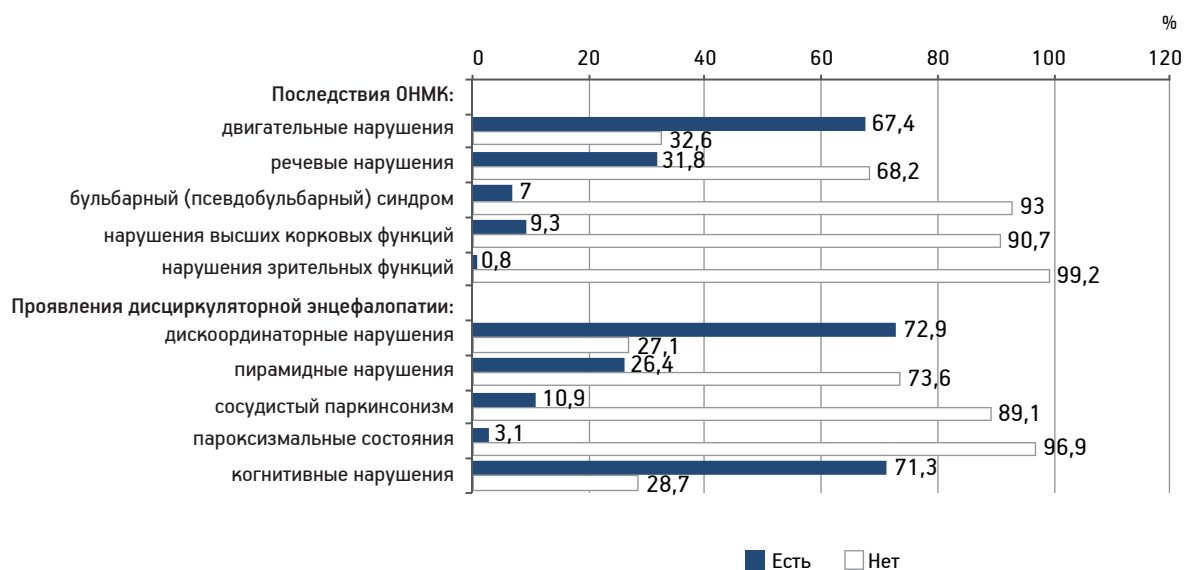


Рис. 2. Основные дезадаптирующие синдромы в структуре цереброваскулярных болезней

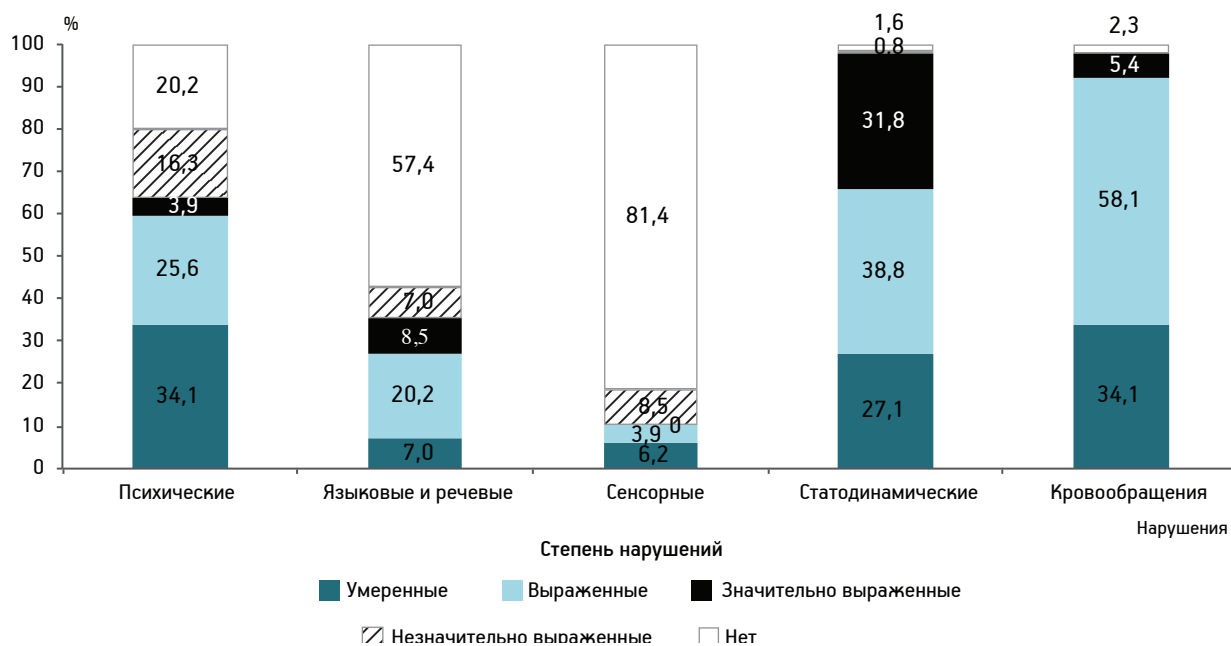


Рис. 3. Виды нарушений основных функций организма

ботки, хранения, воспроизведения и передачи информации) — у 66,7 % инвалидов.

Анализ структуры ОЖД с учетом степени привел к следующим выводам. Ограничения способности к трудовой деятельности I степени выявлены в 33,3 % случаев, II степени — в 39,5 %, III степени — в 30,2 %. I степень предусматривает способность к выполнению трудовой деятельности в обычных условиях труда при снижении квалификации, тяжести, напряженности и (или) уменьшении объема работы, неспособность продолжать работу по основной профессии (должности, специальности) при сохранении возможности в обычных условиях труда выполнять трудовую деятельность более низкой квалификации; II степень — способность к выполнению трудовой деятельности в специально созданных условиях с использованием вспомогательных технических средств; III степень — невозможность (противопоказанность) осуществления трудовой деятельности.

Ограничения способности к передвижению I степени установлены у 27,1 % инвалидов, II степени — у 39,5 %, III степени — у 30,2 %. I степень — это способность к самостоятельному передвижению при более длительном затрачивании времени, дробности выполнения и сокращении расстояния с использованием при необходимости вспомогательных технических средств; II степень — способность к самостоятельному передвижению с регулярной частичной помощью других лиц с использованием при необходимости вспомо-

гательных технических средств; III степень — неспособность к самостоятельному передвижению и нуждаемость в постоянной помощи других лиц.

Ограничения способности к самообслуживанию I степени выявлены в 25,6 % случаев, II степени — в 31,8 %, III степени — в 33,3 %. I степень предусматривает способность к самообслуживанию при более длительном затрачивании времени, дробности его выполнения, сокращении объема с использованием при необходимости вспомогательных технических средств; II степень — способность к самообслуживанию с регулярной частичной помощью других лиц с использованием при необходимости вспомогательных технических средств; III степень — неспособность к самообслуживанию, нуждаемость в постоянной посторонней помощи и уходе, полная зависимость от других лиц.

К ограничениям способности к общению I степени ЦВБ приводили в 33,3 % случаев, II степени — в 24 %, III степени — в 9,3 %. I степень — это способность к общению со снижением темпа и объема получения и передачи информации, использование при необходимости вспомогательных технических средств помощи; II степень — способность к общению при регулярной частичной помощи других лиц с использованием при необходимости вспомогательных технических средств; III степень — неспособность к общению и нуждаемость в постоянной помощи других лиц.

Проведен анализ структуры и тяжести ОЖД инвалидов пожилого возраста вследствие ЦВБ

в зависимости от ведущих дезадаптирующих синдромов в структуре ЦВБ. По результатам анализа установлено следующее. У инвалидов, имеющих двигательные нарушения вследствие ОНМК, преимущественно выявлены ОЖД II и III степени (способности к передвижению, трудовой деятельности, самообслуживанию). У инвалидов с речевыми нарушениями вследствие ОНМК в большинстве случаев выявлены ОЖД III степени (ограничения способности к передвижению, трудовой деятельности, самообслуживанию); при этом в большинстве случаев выявлены ограничения способности к общению II степени, в меньших долях — III и I степени. У инвалидов, имеющих нарушения высших корковых функций вследствие ОНМК, выявлены ОЖД III степени (ограничения способности к передвижению, трудовой деятельности, самообслуживанию); при этом ограничения способности к общению I, II и III степени имеются в равных долях, у $1/4$ инвалидов — не выявлены, в 25 % случаев выявлены ограничения в способности к ориентации и контролю за своим поведением. Таким образом, проведённый анализ приводит к выводу о наличии у большинства инвалидов сочетания нескольких дезадаптирующих синдромов разной степени выраженности, обуславливающих различные сочетания ОЖД (рис. 4–6).

Инвалиды, у которых имеются координаторные нарушения вследствие дисциркуляторной энцефалопатии имеют, преимущественно, ОЖД II степени (ограничения способности к передвижению, трудовой деятельности, самообслуживанию, общению); меньший удельный вес приходится на ОЖД тех же категорий I, III степени. У инвалидов, имеющих когнитивные нарушения вследствие

дисциркуляторной энцефалопатии, выявлены, преимущественно, ОЖД II, III степени (ограничения способности к передвижению, трудовой деятельности, самообслуживанию, общению), меньшую долю занимают ОЖД I степени (ограничения способности к передвижению, трудовой деятельности, самообслуживанию, общению), рис. 7, 8.

Таким образом, проведённый анализ показывает, что у большинства инвалидов пожилого возраста, у которых основным заболеванием является дисциркуляторная энцефалопатия, координаторные и когнитивные нарушения сочетаются как основные дезадаптирующие синдромы; при этом был отмечен полиморфизм выраженности степени нарушения функций организма, обуславливающих разные сочетания ОЖД.

Синдром паркинсонизма сосудистого генеза, хотя и занимает только 10,9 % в структуре преобладающих дезадаптирующих синдромов в группе инвалидов пожилого возраста вследствие ЦВБ, предопределяет, преимущественно, ОЖД III степени (ограничения способности к самообслуживанию, передвижению, трудовой деятельности, общению), в меньшей доле — ограничения этих же категорий жизнедеятельности II степени. Тяжесть проявлений синдрома паркинсонизма, приводящая к значимой социальной дезадаптации, относит его к одним из наиболее тяжелых инвалидизирующих проявлений ЦВБ (рис. 9).

Выводы

В структуре контингента граждан пожилого возраста, признанных инвалидами вследствие цереброваскулярных болезней в Санкт-Петербурге

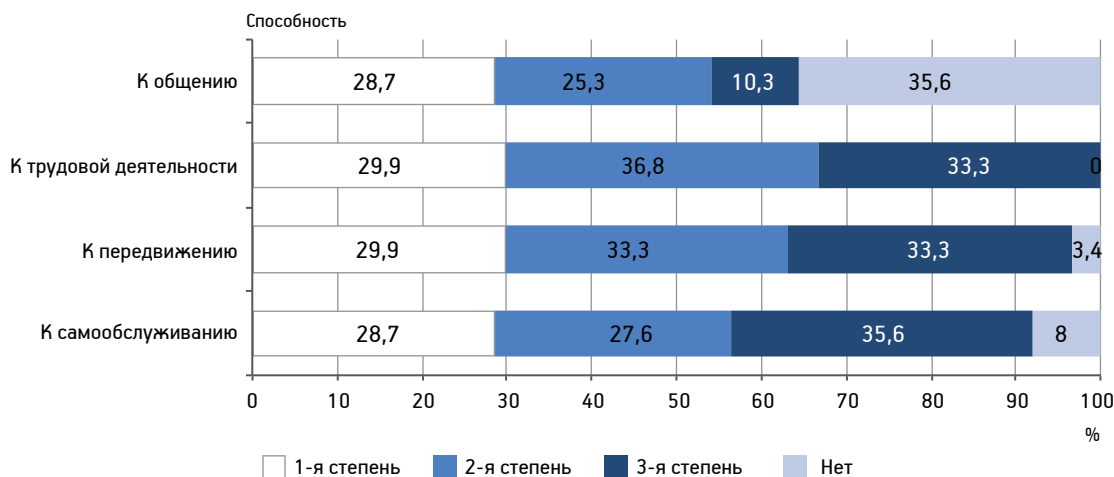


Рис. 4. Ведущие ограничения жизнедеятельности у инвалидов, имеющих двигательные нарушения вследствие ОНМК

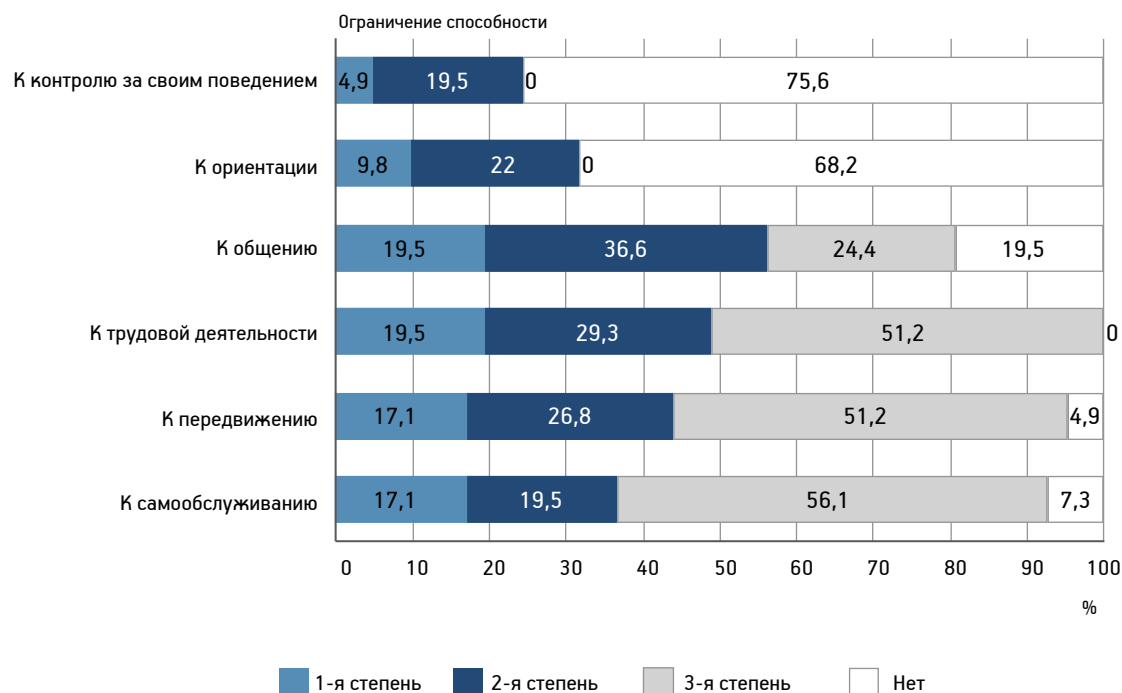


Рис. 5. Ведущие ограничения жизнедеятельности у инвалидов, имеющих речевые нарушения вследствие ОНМК



Рис. 6. Ведущие ограничения жизнедеятельности у инвалидов, имеющих нарушения высших корковых функций вследствие ОНМК

в период 2010–2014 г., за 5 лет отмечен рост удельного веса инвалидов III группы в 1,8 раза; снижение доли инвалидов II группы — в 1,4 раза, стабильность удельного веса инвалидов I группы. В целом к 2014 г. доли инвалидов I, II и III групп являются сопоставимыми по величине.

Основными дезадаптирующими синдромами в структуре цереброваскулярных болезней являются последствия ОНМК в виде двигательных, речевых нарушений, нарушений высших корковых функций, а также дисциркуляторная энцефалопатия с координаторными, когнитивными нарушениями.

В структуре стойких нарушений функций организма инвалидов пожилого возраста вследствие цереброваскулярных болезней существенно преобладают нарушения статодинамических функций, функций кровообращения, психических, языковых, речевых и сенсорных функций.

Доминирующими ограничениями основных категорий жизнедеятельности у инвалидов пожилого возраста вследствие цереброваскулярных болезней являются ограничения способности к трудовой деятельности, передвижению, самообслуживанию, общению.

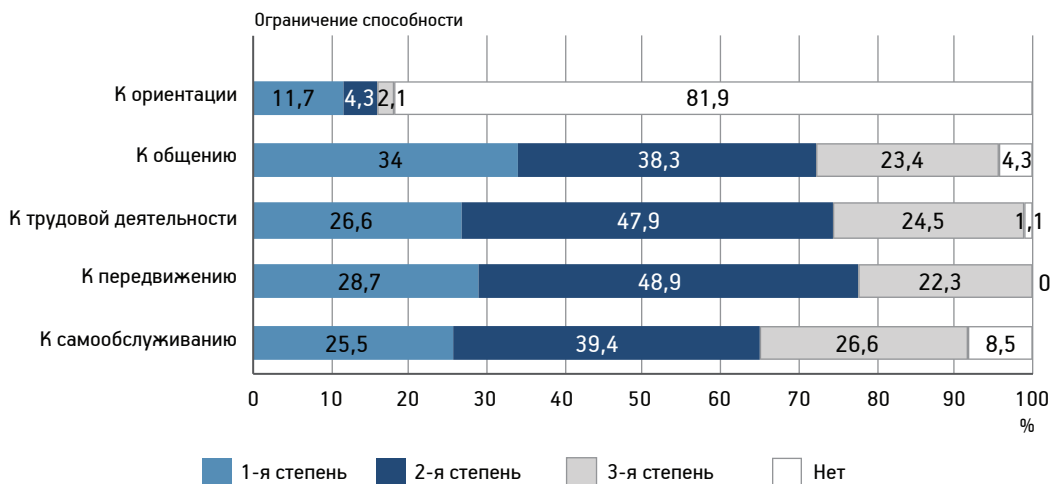


Рис. 7. Ведущие ограничения жизнедеятельности у инвалидов, имеющих координаторные нарушения высших корковых функций вследствие дисциркуляторной энцефалопатии

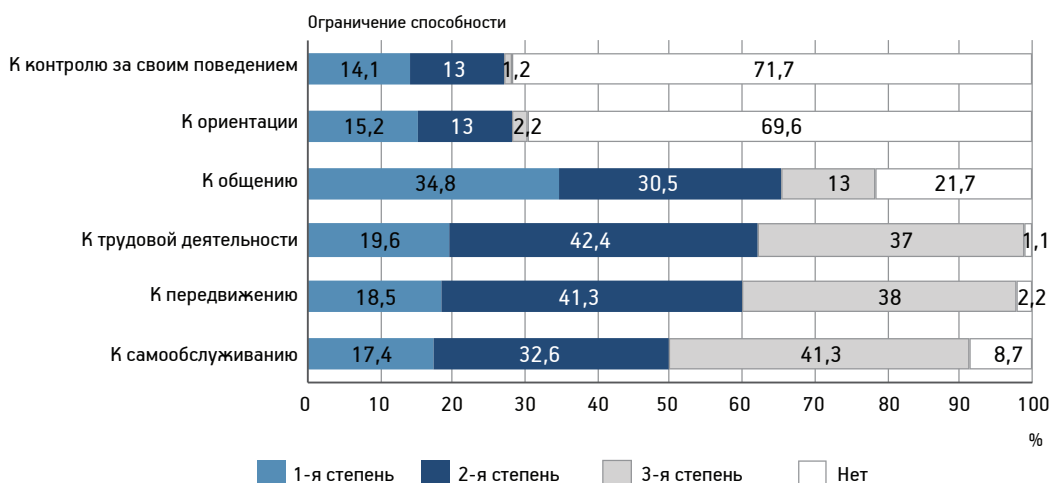


Рис. 8. Ведущие ограничения жизнедеятельности у инвалидов, имеющих когнитивные нарушения вследствие дисциркуляторной энцефалопатии



Рис. 9. Ведущие ограничения жизнедеятельности у инвалидов с синдромом сосудистого паркинсонизма

У инвалидов, имеющих двигательные нарушения вследствие ОНМК, преимущественно выявлены ограничения жизнедеятельности II и III степени (способности к передвижению, трудовой деятельности, самообслуживанию). У инвалидов с речевыми нарушениями вследствие ОНМК в большинстве случаев выявлены ограничения жизнедеятельности III степени (ограничения способности к передвижению, трудовой деятельности, самообслуживанию); при этом ограничения способности к общению II степени выявлены в большинстве случаев, в меньших долях — III и I степени. У инвалидов, имеющих нарушения высших корковых функций вследствие ОНМК, выявлены ограничения жизнедеятельности III степени (ограничения способности к передвижению, трудовой деятельности, самообслуживанию).

Ведущими дезадаптирующими клиническими синдромами в структуре цереброваскулярных болезней, которые приводят к тяжелым ограничениям жизнедеятельности, являются двигательные, речевые и высшие корковые нарушения вследствие ОНМК, а также когнитивные нарушения вследствие дисциркуляторной энцефалопатии и сосудистый паркинсонизм.

Литература

1. Вишнеvский А. Возрастная структура населения скоро станет неблагоприятной // Demoskop Weekly. 2012. С. 533–534.
2. Дымочка М.А. Динамика первичной инвалидности вследствие цереброваскулярных болезней в Российской Федерации за 10 лет // Мед.-соц. экспертиза и реабилитация. 2008. № 2. С. 25–27.
3. Кантемирова Р.К., Кароль Е.В., Фидарова З.Д., Дьяконов М.М. Анализ показателей первичной инвалидности вследствие цереброваскулярных болезней у лиц пенсионного возраста по результатам медико-социальной экспертизы в Санкт-Петербурге // Успехи геронтол. 2015. Т. 28. № 4. С. 783–788.
4. Кантемирова Р.К., Кароль Е.В., Фидарова З.Д. Динамика и структура повторной инвалидности вследствие цереброваскулярных болезней у лиц пожилого возраста в Санкт-Петербурге за период 2005–2014 гг. // Успехи геронтол. 2016. Т. 29. № 1. С. 177–181.
5. Кантемирова Р.К., Фидарова З.Д., Ишутина И.С., Кароль Е.В. Анализ показателей инвалидности вследствие болезней системы кровообращения у лиц пожилого возраста в медико-социальной экспертизе Санкт-Петербурга // Вестн. Всерос. гильдии протезистов-ортопедов. 2014. Т. 4. № 50. С. 55–59.
6. Кароль Е.В., Кантемирова Р.К., Вардосанидзе О.В. Межведомственное взаимодействие учреждений Санкт-Петербурга по обеспечению дополнительными техническими средствами реабилитации инвалидов пожилого возраста вследствие цереброваскулярных болезней // В сб.: Материалы науч.-практич. конф. «Актуальные вопросы межведомственного взаимодействия при реализации индивидуальной программы реабилитации и абилитации инвалида». СПб.: СПб НЦЭПР, 2015. С. 168–169.
7. Пузин С.Н., Гришина Л.П., Храмов И.С. Инвалидность как геронтологическая проблема. М.: Медицина, 2003. С. 207.
8. Скворцова В. Снижение заболеваемости, смертности и инвалидности от инсультов в Российской Федерации. М.: Литера, 2007. С. 192.

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 2. P. 215–222

E.V.Karol^{1,2}, R.K.Kantemirova^{2,3,4}

DISABILITY IN THE ELDERLY OWING TO CEREBROVASCULAR DISEASES: THE LEADING DESADAPTIVE SYNDROMES

¹ Chief Bureau of Medical and Social Expertise of Saint-Petersburg, 58, liter A, Liteyny pr., St. Petersburg, 191104;

² I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41, Kyrochnaya ul., St. Petersburg, 191015;

³ G.A. Albrecht Saint-Petersburg Scientific-practical Center of Medico-social Examination, Prosthetics and Rehabilitation of Disabled Persons, 50, Bestughevskaya ul., St. Petersburg, 195067; ⁴ St. Petersburg State University, 7–9, Universitetskaya nab., St. Petersburg, 199034

The article presents data on the main desadaptive syndromes have disabilities due to cerebrovascular diseases in the elderly according to the results of analysis of medical expert documents the Bureau of medico-social examination of Saint-Petersburg in the period from 2010 to 2014. The characteristics of the level, structure, dynamics and distribution according to groups of disability due to cerebrovascular diseases in retirement were shown; clinical expert in the features of the population of older people with disabilities due to cerebrovascular diseases were analyzed. We revealed a consistent decrease in the number of persons with disabilities over 5 years, increase the proportion of persons with disabilities of group III and group I disabled. We have determined the structure of the main desadaptive syndromes in the structure of the cerebrovascular diseases, causing dysfunctions of the body and disability.

Key words: disability, cerebrovascular disease, disability group, elderly age

О. А. Шавловская

НАРУШЕНИЕ СОГЛАСОВАННОСТИ КОГНИТИВНО-МОТОРНОЙ ИНТЕГРАЦИИ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, 119991, Москва, Большая Пироговская ул., 2, строен. 4; e-mail: shavlovskaya@1msmu.ru

Социальная активность престарелых людей может быть связана с ухудшением как моторных функций в целом (способность стоять на одной ноге, походка «с пятки на носок»), так моторной ловкости кисти (сила захвата, теппинг-тест). В то же время, ухудшение моторных функций связано с угасанием социальной активности и, как следствие, с ухудшением познавательных функций. Бóльшая вовлеченность в общественную жизнь может замедлить ухудшение моторных функций и сохранить повседневное качество жизни.

Ключевые слова: *возраст, старение, пожилые люди, когнитивные нарушения, когнитивные улучшения, моторный дефицит, физические упражнения, эмоциональное благополучие*

Развитие моторики руки человека напрямую связано с развитием межполушарной специализации и межполушарного взаимодействия и, как следствие, с развитием речи, памяти, внимания и других когнитивных функций. Моторная ловкость напрямую зависит от социальной активности индивидуума, а в пожилом возрасте наблюдается отчетливое угасание моторной функции кисти. Так, социально менее активные пожилые люди быстрее теряют свои моторные функции, и поэтому степень моторной неловкости выражена у них заметнее. Значительное ухудшение моторных навыков в целом, начиная с умеренного уменьшения объема и силы мышц, скорости и ловкости, в ряде случаев приводит к инвалидизации.

Сегодня большой интерес представляет проблема дефицита когнитивно-моторных интеграций. Принято считать, что к «идеальным» типам активности, обладающим протективными свойствами в отношении когнитивного снижения, можно отнести разнообразную физическую активность (вне профессиональных обязанностей), когнитивную деятельность, ориентированную на изучение нового, решение проблем, воспоминание, задачи на стратегические навыки, а также обязательное общение с другими людьми (поддержание социальных контактов).

В данной статье предпринята попытка обозначить проблему когнитивно-моторной дезинтеграции, или когнитивно-моторного дефицита, нарастающего в процессе старения (естественной инволюции). Для решения данной задачи проведён патентный поиск отечественных изобретений и полезных моделей в открытых реестрах, поиск отечественных и зарубежных исследований по данной тематике с использованием баз данных PubMed, Cochrane Library, Crossref. Проведённый анализ материалов показал, что, несмотря на целый ряд исследований по оценке когнитивных функций разной степени выраженности и постоянно проводящиеся исследования по нарушению общей моторики, именно аспект сопряжённости когнитивной и моторной функций в процессе естественной инволюции освящён недостаточно — как в России, так и за рубежом.

Протективная роль когнитивно-моторной нагрузки в пожилом возрасте

В ряде исследований показано, что умственная и физическая активность в любом возрасте (в том числе в пожилом) препятствует нарастанию когнитивного дефицита и снижает риск развития деменции [16, 18, 19]. M. J. Valenzuela и соавт. (2006) [18] проведён анализ когортных исследований по оценке влияния образования, профессии и умственной нагрузки на снижение когнитивных функций. Анализ «когнитивных» исследований проводили с использованием базы данных MEDLINE (1966—сентябрь 2004), CURRENT CONTENTS (на сентябрь 2004), PsychINFO (1984—сентябрь 2004), Кохрановской библиотеки и реферативных баз данных отобранных статей. Критериям включения удовлетворяло 18 исследований, содержащих информацию о 47 000 участниках. В ходе исследования авторы [18] пришли к выводу, что у лиц, обладающих устойчивым социальным поведением, происходят изменения

в головном мозге, которые препятствуют угасанию когнитивных функций. В результате проведенного метаанализа с участием 29 000 респондентов сделано заключение, что сложные виды умственной деятельности у лиц среднего возраста уменьшают риск развития деменции наполовину, а «протективный вклад» физических упражнений (3 раза и более в нед) может уменьшить риск развития деменции на 35 % [18, 19].

В ряде пилотных исследований продемонстрировано, что повседневная активность по дому может быть эффективным методом предупреждения развития когнитивных проявлений, оказывать позитивное влияние на познавательные функции и моторные навыки у пациентов с болезнью Альцгеймера. Так, в исследовании Т. R. Henwood и соавт. (2008) [8] с участием 38 пожилых лиц 65–84 лет оценивали изменения изометрической и динамической силы мышц, скорость движения, мышечную выносливость, электронейромиографическую активность, результаты батареи функциональных тестов и проб как на фоне активных тренировок в течение 24 мес, так и после 24-месячного перерыва. Авторы исследования установили, что утрата физических навыков у пожилых людей связана с прекращением физических тренировок (моторная детренированность).

Рандомизированное пилотное исследование проведено V. A. Holthoff и соавт. (2015) [9] с участием 30 человек с болезнью Альцгеймера (72,4±4,3 года), имевших 20,6±6,5 балла по «Краткой шкале оценки психического статуса» (*Mini mental State Examination, MMSE*). Методом рандомизации обследуемых разделили на две группы: 1-я ($n = 15$) — активного воздействия и 2-я ($n = 15$) — контрольная. Наблюдение проводили в период 2011–2013 гг. с использованием шкалы повседневной активности, разработанной специально для болезни Альцгеймера (*ADCS-ADL*). В программе исследования использовали метод активно-пассивной тренировки конечностей (ноги) в комбинации с различными физическими и когнитивными нагрузками. В ходе исследования отмечено, что время реагирования, скорость зрительно-моторных реакций и внимание были выше в 1-й группе, в то время как в контрольной группе имелась тенденция к ухудшению данных показателей. Таким образом, авторы исследования заключили [9], что 30-минутная ежедневная физическая активность по дому в течение 12 и 24 нед может быть эффективным методом предупреждения прогрессирования когнитивных нарушений.

В экспериментальном исследовании на крысах J. Siette и соавт. (2013) [15] также продемонстрировали, что физические упражнения (в данном случае — произвольный бег) в раннем возрасте и в середине жизни улучшают когнитивные функции и повышают пластичность мозга. Целью исследования была оценка влияния произвольных физических упражнений на восстановление памяти у 20-месячных крыс в процессе старения с последующим освидетельствованием изменений синаптической плотности и процесса нейрогенеза в гиппокампе. Анализ данных показал, что произвольный бег полностью восстанавливает нейрональные связи при глубокой дегенерации гиппокампа, которая формируется при малоподвижном («сидячем») образе жизни при старении. J. Siette [15] констатировал, что полученные данные демонстрируют влияние физических упражнений на синаптическую сеть «стареющего» головного мозга и имеют особое значение в гиппокампальной системе запоминания и распознавания места.

В исследовании Е. Ю. Можейко (2014) [1] была поднята проблема восстановления функции мелкой моторики постинсультной кисти в зависимости от сохранности у больного когнитивных функций. Исследована динамика когнитивных нарушений у больных ($n = 303$) в острый период, ранний и поздний восстановительный периоды инсульта с использованием компьютерных стимулирующих программ («сенсорные перчатки») [2]. В ходе исследования установлено, что на полное восстановление паретичной кисти и пальцев оказывает отрицательное влияние низкий балл (14,1±2,9) по шкале «Батарея лобной дисфункции» (*Frontal Assessment Battery, FAB*) и позднее (более 30 дней) появление движений в паретичных конечностях.

***Протективная роль социальной
и познавательной активности
в пожилом возрасте***

Популяционные исследования, проведенные в развитых странах, позволяют утверждать, что социальная активность престарелых людей может быть связана с ухудшением как моторных функций в целом (например, способность стоять на одной ноге или походка «перекатом с пятки на носок»), так и моторной ловкости кисти (сила захвата, теппинг-тест). Ухудшение моторных функций связано с угасанием социальной активности и, как следствие, с ухудшением познавательных функций. Большая вовлеченность в общественную жизнь

может замедлить ухудшение моторных функций и сохранить повседневное качество жизни.

Особый интерес может представлять изучение протективного влияния познавательного образа жизни на снижение риска развития когнитивных нарушений и деменции в пожилом возрасте. В проспективном исследовании J. Varghese и соавт. (2006) [22] оценили влияние досуга (хобби, увлечения) на риск развития амнестических нарушений на фоне умеренных когнитивных расстройств в пожилом возрасте. В когорту исследованных вошли 437 участников старше 75 лет, проживающих в социальных поселениях, не страдающих деменцией. Частота участия в различных мероприятиях оценивалась по шкале когнитивной и физической активности (Cognitive and Physical Activity Scales). Испытуемые с высокими показателями познавательной активности имели более низкий (на $1/3$) риск развития амнестических расстройств на фоне умеренного когнитивного снижения. Данная взаимосвязь сохранилась даже после исключения участников, у которых в течение двух лет появились признаки начальной стадии деменции.

В другом исследовании M. J. Valenzuela и соавт. (2012) [20] провели анализ познавательного образа жизни, препятствующего развитию деменции. Все участники были направлены Научно-исследовательским советом Великобритании «Когнитивные функции и возраст» (Cognitive Function and Ageing Study). В исследование включены 13 004 лица старше 65 лет, длительность наблюдения составила 14 лет. В исследовании-1 оценивали составляющие активного познавательного образа жизни (Cognitive Lifestyle Score, CLS) у участников проекта «Когнитивные функции и возраст» (Cognitive Function and Ageing Study) с определением групп с низкими, средними и высокими показателями. К августу 2004 г. 329 участников исследования, у которых были получены данные результатов CLS, умерли и после их вскрытия по решению Консорциума был создан Регистр болезни Альцгеймера. В исследовании-2 проведена детальная количественная оценка *post mortem* гистологических изменений в гиппокампе и поле 9 по Бродману у 72 лиц, отобранных методом селекции прижизненно, с высокими и низкими клиническими показателями по CLS. Различий между выбранными группами CLS по нейропатологическим параметрам и нейрональной плотности гиппокампа не получено. В поле 9 по Бродману у когнитивно-активных людей выявлена достоверно большая плотность нейронов, что коррелирует с увели-

ченной толщиной коркового слоя. В заключении сделан вывод [20], что активный познавательный образ жизни может предупреждать развитие деменции.

В дальнейшем M. J. Valenzuela и соавт. (2013) [21] в популяционной когорте из 872 человек (80,1±4,7 года) изучали гендерные особенности и продолжительность жизни, которые могут быть связаны с различиями в познавательном поведении (образ жизни) испытуемых. Выявлено, что в конце жизни женщины значительно чаще живут в одиночестве (68,1% против 25,4% мужчин), но в ежедневной активности они в большей степени имеют занятость в конкретной познавательной деятельности, включая чтение романов (72,3% против 52% мужчин), волонтерскую работу (31,9% против 19,7% мужчин) и общение в социальных сетях (59% против 37% мужчин). Таким образом, авторы заключили [21], что пожилые женщины чаще живут в одиночку и обычно ведут более активный познавательный образ жизни.

За рубежом значительную часть крупномасштабных исследований лиц пожилого возраста проводят на базе «специально отведенных загородных домов», «домов совместного проживания», «церковных групп-поселений», «лиц, проживающих в социальных центрах пожилых». В России к аналогам таких социально-медицинских учреждений относятся «дома-интернаты для престарелых», «пансионаты для ветеранов труда», «геронтологические центры с постоянным проживанием».

A. S. Buchman и соавт. (2010–2015 гг.) проведён ряд исследований по оценке угасания моторной функции у лиц пожилого возраста в зависимости от таких факторов, как одиночество и повседневная двигательная активность. Так, в одном из исследований A. S. Buchman и соавт. (2010) [4] подтвердили выдвинутую ими гипотезу о том, что чувство одиночества у пожилых людей, совместно проживающих в специально отведённых домах, способствует угасанию двигательной активности. Участников исследования отобрали примерно из 40 домов совместного проживания, церковных групп-поселений и учреждений социального обслуживания в северо-восточном Илинойсе (США). В исследование вошли 985 человек (средний возраст 79,67 года), которые стали участниками проекта «Воспоминание и старение» (Rush Memory and Aging Project), период наблюдения составил до 12 лет. Оценку чувства одиночества проводили по специализированной шкале «Одиночество» (Jong-Gierveld Loneliness). Участники, набравшие

больше всего баллов, страдали выраженной степенью одиночества; исходно это были пожилые люди с невысоким уровнем образования, реже участвовавшие в социальной, физической и познавательной деятельности; сообщали о своей выраженной беспомощности; имели сниженные показатели когнитивных функций и неблагоприятный сосудистый анамнез. Моторную функцию анализировали на основании использования высокоспециализированных тестов оценки функции мелкой моторики кисти (Purdue pegboard, Western Psychological Services). Участники с высшими показателями по общей моторике были моложе, имели высшее образование, являлись участниками крупной социальной сети и обладали высокой социальной, познавательной и физической активностью, меньше сообщали о своей беспомощности, имели меньшее число симптомов депрессии и риска развития сосудистых заболеваний. В ходе исследования выявлено, что у мужчин моторный дефицит выражен в большей степени, нежели у женщин. В заключении сделан вывод [4], что чувство одиночества является важным фактором, ускоряющим моторную дисфункцию, подчёркивается взаимосвязь психосоциальных факторов и моторного снижения в старости.

Сниженная двигательная активность в пожилом возрасте и инвалидизация

На примере исследования пожилых афроамериканцев А. S. Buchman и соавт. (2015) [5] в своём исследовании поставили вопрос: «Нарастает ли снижение моторной дисфункции с возрастом?» В течение 5 лет под наблюдением находились 513 человек 65–85 лет, у которых оценивали моторные функции. В ходе исследования получено, что двигательная функция снижалась примерно на 0,03 ед/год ($p < 0,001$); около 4 % имели более быстрое угасание моторной функции за каждый дополнительно прожитый год (в сравнении с началом исследования). Также выявлено, что и степень сохранности моторной функции в целом, и скорость её угасания являются независимыми предикторами показателей смертности и инвалидизации ($p < 0,001$). За период наблюдения отмечено, что в 85 лет степень моторного снижения ассоциирована с показателями смертности (в 1,5 раза выше) и с параметрами скорости снижения повседневной активности по индексу Катца (в 3 раза выше) в сравнении с 65-летними. Сделано заключение, что темпы угасания моторной функции увеличиваются с возрастом, и чем быстрее снижается повседневная

двигательная активность, тем менее благоприятны показатели здоровья у пожилых афроамериканцев.

Далее А. S. Buchman и соавт. (2015) [6] продолжили исследование по оценке беспомощности / инвалидизации пожилых лиц. Проведено проспективное обсервационное когортное исследование, в котором в течение 5 лет наблюдали 605 пожилых афроамериканцев без деменции, проживавших в социальных центрах для пожилых лиц. Общая моторика оценена на основании суммационного показателя из 11 тестов, когнитивные функции — по результатам 19 тестов; ежегодно регистрировали показатели самооценки беспомощности. Оценивали взаимосвязь показателя двигательной активности и инвалидизации (показатели повседневной двигательной активности, мобильность, инвалидизация) с учётом пола, возраста и образования. Авторами были получены результаты, что у пожилых афроамериканцев чем лучше сохранена двигательная функция, тем меньше риск развития инвалидности. Кроме того, взаимосвязь «двигательная функция—инвалидность» в большей степени выражена у лиц с сохранённой когнитивной функцией.

Значимость сопряжения когнитивно-моторных тренингов в пожилом возрасте

Р. Plummer и соавт. (2015) [13] показали необходимость использования «двойного задания» (моторная нагрузка + когнитивная задача) при восстановлении ходьбы у больных с неврологическими расстройствами и сопоставления эффективности «двойного» (ЭДЗ) и «одиночного задания» (ОЗ). В статье представлены методы расчёта при выполнении «двойного задания» на конкретных клинических примерах. Эффективность «двойного задания» рассчитывается по формуле, предложенной V. E. Kelly и соавт. (2010) [11]. Чем выше показатель, тем хуже выполнено задание. В качестве примера использования формулы расчёта приводится оценка скорости ходьбы «без выполнения» (ОД) и «с выполнением умственного задания» (ДЗ): $ЭДЗ (\%) = \{(\text{скорость ходьбы при ДЗ} - \text{скорость ходьбы при ОЗ}) / \text{скорость ходьбы при ОЗ}\} 100 \%$.

В кластерном рандомизированном контролируемом исследовании R. M. Daly и соавт. (2015) [7] дана оценка влияния «двойного задания» (разговор во время ходьбы, перенос тяжестей, просмотр информации) и усиленных (скорость или энергичность) физических тренировок на предотвращение падений у пожилых людей. Основная цель

исследования — воздействие на факторы риска (ходьба, координация, время реакции) падения у пожилых людей и уменьшение их числа. В исследовании вошли 280 испытуемых старше 65 лет, проживающих в загородном поселении для пенсионеров, которые были подвержены повышенному риску падений. Методом рандомизации испытуемые были разделены на группы: 1-я — программа упражнений с участием «двойное задание» + физические тренировки, 2-я — контрольная группа. Исследование проводили в три этапа: в течение 6 мес задания выполняли под наблюдением, ещё 6 мес — самостоятельно и последующие 6 мес — наблюдение. Оценивали показатели: скорость походки (м/с), частота шага (шаг в мин), длина шага (см), двойная задержка времени (с) и ширина шага (см). Авторы [7] заключили, что проведённое исследование может помочь в разработке специально-ориентированных тренингов и профилактических программ по оптимизации мышечной силы при выполнении «двойного задания» (отвлекающие факторы в условиях реальной жизни), что существенно снизит риск падений у лиц пожилого возраста и, кроме того, будет способствовать формированию самоконтроля при выполнении усложнённых заданий.

В исследовании P. Jansen и соавт. (2012) [10] было изучено влияние когнитивных, общеразвивающих и специальных (приёмы каратэ) физических упражнений на познавательные способности и психическое состояние пожилых людей 67–93 лет. В три группы исследования вошли 12 обучающихся пожилого возраста, в контрольную — 9 участников. До и после обучения все участники проходили когнитивное тестирование. Когнитивное обучение включало индуктивное мышление, моторный тренинг — освоение техники на «простое растяжение» и мобилизацию, в каратэ-тренинге изучали приёмы самообороны, технику работы со спарринг-партнером и изучение кат (последовательность выполнения действий). В ходе исследования не получено достоверных различий в улучшении когнитивных показателей в зависимости от техники обучения, однако отмечено достоверное улучшение эмоционального и психического состояния в группе каратэ. Авторы пришли к выводу [10], что каратэ-тренинг у пожилых людей приводит к ощущению собственной ценности и, таким образом, повышает их качество жизни.

Напротив, в исследовании R. Varghese и соавт. (2015) [23] продемонстрировано протективное влияние физических тренировок (тай-

цзы-гимнастика) у пожилых людей на развитие когнитивно-моторного снижения. В исследование вошли 10 пожилых лиц, занимающихся тай-цзы, и 10 пожилых людей, не занимающихся этим видом гимнастики. При выполнении «двойного задания» (умственная нагрузка во время гимнастики) тай-цзы тренирующиеся выполняли все задания с меньшими усилиями и совершали меньшее число ошибок. Таким образом, авторы [23] продемонстрировали, что тай-цзы-гимнастика способствует повышению концентрации внимания при выполнении сложных когнитивно-моторных заданий.

Изменения нейрофизиологических показателей при выполнении когнитивно-моторных заданий

В ряде исследований продемонстрированы изменения нейрофизиологических параметров при дополнении обычной физической нагрузки каким-либо когнитивным заданием. Так, E. Al-Yahya и соавт. (2015) [3] у больных с хроническим нарушением мозгового кровообращения исследовали изменение активации префронтальной коры в момент обычной прогулки («одиночное задание», то есть без дополнительной задачи) и при ходьбе с выполнением познавательного задания («двойное задание», то есть с выполнением умственной нагрузки, разговор во время ходьбы). Применяли методы — ближнюю инфракрасную спектроскопию и функциональную МРТ (фМРТ). Бóльшее увеличение активации головного мозга наблюдали при выполнении двойного задания. По данным ближней инфракрасной спектроскопии выявлено повышение концентрации гемоглобина при выполнении обоих заданий; по данным фМРТ билатерально отмечено повышение активации в нижней височной, верхней лобной извилине и поясной извилине, и справа — только в прецентральной извилине. Вызванная выполнением двойного задания (ходьба + когнитивная нагрузка) повышенная билатеральная активация в нижней височной, левой поясной извилине и левой лобной доле (по данным фМРТ) коррелирует с изменением поведения участников, связанным с дополнительной нагрузкой в момент ходьбы. В заключении сделан вывод [3], что усиление активации префронтальной коры происходит в условиях выполнения двойного задания (ходьба и познавательная задача).

Оценка состояния мультисенсорной (зрительно-соматосенсорной) интеграции в процессе старении с анализом пространственно-временных и амплитудных параметров проведена J. R. Mahoney и соавт. (2014) [12]. В исследовании приняли уча-

стие 18 лиц пожилого возраста ($74 \pm 5,13$ года) без деменции. У пожилых лиц наилучшее время реакции отмечено при одновременной зрительно-соматосенсорной стимуляции. Таким образом, выявлено, что у пожилых людей имеется достоверное влияние времени реакции на зрительно-соматосенсорную стимуляцию как по внутренним, так и межпространственным гемиполям. Использование успешной интеграции может оказывать протективное действие при старении.

Y. Salek и соавт. (2011) [14] в своей работе продемонстрировали, что умеренные когнитивные расстройства связаны с нарушениями зрительно-моторного планирования, при котором зрительные стимулы (образы) и действия не совпадают. В исследовании было показано, что у пациентов на ранней стадии болезни Альцгеймера достоверно снижено качество визуального наведения на стандартное (видение и действие пространственно выровнены) и нестандартное сопоставление (видение и действия не совпадают). Участники наводили пальцем на визуальные цели по сенсорным экранам, расположенным на двух отдельных пространственных плоскостях; цели либо постоянно были размещены, либо их надо было найти, вспоминая их местоположение. Задание повторяли при изменении расположения курсора на пространственных панелях на 180° относительно движения руки. Участники с лёгкими когнитивными нарушениями выполняли задания, затрачивая больше времени при выполнении задания с нестандартным сопоставлением. Авторы [14] полагают, что данный метод выявляет ранние стадии нарушения когнитивно-моторных интеграций.

N. Takeuchi и соавт. (2016) [17] проведён анализ параметров параллельной обработки левой и правой префронтальных областей коры головного мозга по «затратам» умственных и физических потребностей при использовании смартфона во время прогулки. Использование смартфона при ходьбе может повышать риск падения вследствие нарушения когнитивно-моторной интеграции. В исследовании вошли две группы: группа «молодой возраст» — 16 человек 20–33 лет ($25,9 \pm 4,4$ года), группа «пожилой возраст» — 15 человек 65–78 лет ($71,7 \pm 3,3$ года). Все участники были праворукими, без неврологической патологии, им проводили первичную оценку состояния когнитивных функций по «Краткой шкале оценки психического статуса» (MMSE). Схема исследования состояла из череды заданий из пяти экспериментальных блоков, каждый из блоков включал:

простую ходьбу (30 с), далее — игру в смартфон (30 с), во время которой участники должны были разместить (с удобной для каждого скоростью) цифры по возрастанию, представленные в случайном порядке; новый набор цифр появлялся каждые 10 с; при однократном касании цвет экрана менялся. Для оценки активации в префронтальной области в момент выполнения задания на смартфоне при ходьбе использовали 16-канальную инфракрасную спектроскопию ближнего действия (Near-Infrared Spectroscopy, NIRS). Оценивая эффективность выполнения «двойного задания» по формуле [11], учитывали: число правильных ответов (игра в смартфоне), длину шага, число шагов за время, величину ускорения; чем выше показатель, тем хуже выполнено задание. В ходе исследования получено, что в группе «пожилой возраст» при игре в смартфон увеличивается время исполнения и ухудшается качество выполняемого когнитивного и моторного заданий в сравнении с выполнением «одиночного задания» (простая ходьба). Не получено разницы в активации между участниками разных возрастных групп, но с возрастом появляется опосредованная корреляция между выполнением «двойного задания» и активацией префронтальной коры. В группе «молодой возраст» выявлена ассоциация между активацией правой зоны префронтальной коры и устойчивостью при ходьбе, также выявлена ассоциация между активацией левой зоны префронтальной коры и увеличением числа ошибок при игре в смартфон. В группе «пожилой возраст» обнаружена ассоциация между активацией левой и средней зон префронтальной коры и увеличением шага ходьбы, неуверенностью при ходьбе. Таким образом, в условиях усложнённого задания в молодом возрасте для сохранения устойчивости при ходьбе левая зона префронтальной коры ингибирует (корректирует) нецелесообразные действия, а правая зона стабилизирует походку. У пожилых людей префронтальная кора менее латерализована, что приводит к нарушению ходьбы при выполнении «двойного задания». Полученные результаты позволяют предположить [17], что латерализация в выполнении моторных и умственных заданий, например таких как «прогулка со смартфоном», может стать подспорьем в эффективном решении выполнения комплексных задач у пожилых людей (усиливая латерализацию мозга).

Заключение

В ряде проведённых исследований акцент сделан на оценку сохранности когнитивных функ-

ций в зависимости от познавательной функции и социальной активности лиц пожилого возраста. Показана прямая зависимость между снижением двигательной функции и угасанием социальной активности и, как следствие, с ухудшением познавательных функций. Оценен вклад таких факторов, как хобби, досуг, одиночество на скорость формирования когнитивного дефицита. В некоторых исследованиях продемонстрирован вклад физических тренировок разной сложности (включая гимнастику тай-цзи и каратэ) на сохранность когнитивных функций.

В настоящее время исследования лиц пожилого возраста сосредоточены на изучении общего моторного ответа (при ходьбе), разработке мер по коррекции начальных двигательных нарушений и оценке их влияния на сохранность когнитивной составляющей. В представленном аналитическом обзоре приведены данные об успешном использовании «двойного задания», при котором происходит сопряженное вовлечение активации как моторных, так и когнитивных функций — то есть когнитивно-моторная интеграция. При выполнении сложных заданий отмечена активация областей префронтальной коры, что может быть использовано при составлении программ по когнитивной реабилитации.

На основании данных проведенных исследований можно заключить, что большая вовлеченность в общественную жизнь, сохранение увлеченностей, наличие физических упражнений в повседневной жизни может замедлить ухудшение моторных функций и сохранить повседневное качество жизни пожилых людей.

Литература

1. Можейко Е.Ю. Восстановление когнитивных нарушений и тонкой моторики после инсульта с использованием компьютерных программ и принципа биологической обратной связи: Автореф. дис. докт. мед. наук. Красноярск, 2014.
2. Прокопенко С.В., Можейко Е.Ю. Способ коррекции мелкой моторики с использованием сенсорных перчаток: Патент RU 2 494 670 C2, 2013.
3. Al-Yahya E., Johansen-Berg H., Kischka U. et al. Prefrontal cortex activation while walking under dual-task conditions in stroke: a multimodal imaging study // *Neurorehabil. Neural. Repair*. 2016. Vol. 30. № 6. P. 591–599. doi: 10.1177/1545968315613864.
4. Buchman A.S., Boyle P.A., Wilson R.S. et al. Loneliness and the rate of motor decline in old age: the rush memory and aging project, a community-based cohort study // *BMC Geriatr*. 2010. Vol. 10. P. 77. <http://www.biomedcentral.com/1471-2318/10/77>.
5. Buchman A.S., Wilson R.S., Leurgans S.E. et al. Change in motor function and adverse health outcomes in older African-Americans // *Exp. Gerontol*. 2015. Vol. 70. P. 71–77. doi: 10.1016/j.exger.2015.07.009.
6. Buchman A.S., Wilson R.S., Yu L. et al. Motor function is associated with incident disability in older African-Americans // *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci*. 2016. Vol. 71. № 5. P. 696–702. doi: 10.1093/gerona/glv186.
7. Daly R.M., Duckham R.L., Tait J.L. et al. Effectiveness of dual-task functional power training for preventing falls in older people: study protocol for a cluster randomised controlled trial // *Trials*. 2015. Vol. 16. P.120. doi: 10.1186/s13063-015-0652-y.
8. Henwood T.R., Taaffe D.R. Detraining and retraining in older adults following long-term muscle power or muscle strength specific training // *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci*. 2008. Vol. 63. № 7. P. 751–758.
9. Holthoff V.A., Marschner K., Scharf M. et al. Effects of physical activity training in patients with Alzheimer's dementia: results of a pilot RCT study // *PLoS One*. 2015. Vol. 10. № 4. P. e0121478. doi: 10.1371/journal.pone.0121478.
10. Jansen P., Dahmen-Zimmer K. Effects of cognitive, motor, and karate training on cognitive functioning and emotional well-being of elderly people // *Front. Psychol*. 2012. № 3. P. 40. doi: 10.3389/fpsyg.2012.00040.
11. Kelly V.E., Janke A.A., Shumway-Cook A. Effects of instructed focus and task difficulty on concurrent walking and cognitive task performance in healthy young adults // *Exp. Brain Res*. 2010. Vol. 207. P. 65–73. doi:10.1007/s00221-010-2429-6.
12. Mahoney J.R., Wang C., Dumas K. et al. Visual-somatosensory integration in aging: does stimulus location really matter? // *Vis Neurosci*. 2014. Vol. 31. № 3. P. 275–283. doi: 10.1017/S0952523814000078.
13. Plummer P., Eskes G. Measuring treatment effects on dual-task performance: a framework for research and clinical practice // *Front. Hum. Neurosci*. 2015. № 9. P. 225. doi: 10.3389/fnhum.2015.00225.
14. Salek Y., Anderson N.D., Sergio L. Mild cognitive impairment is associated with impaired visual-motor planning when visual stimuli and actions are incongruent // *Europ. Neurol*. 2011. Vol. 66. № 5. P. 283–293. doi: 10.1159/000331049.
15. Siette J., Westbrook R.F., Cotman C. et al. Age-specific effects of voluntary exercise on memory and the older brain // *Biol. Psychiat*. 2013. Vol. 73. № 5. P. 435–442. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.05.034.
16. Taaffe D.R., Henwood T.R., Nalls M.A. et al. Alterations in muscle attenuation following detraining and retraining in resistance-trained older adults // *Gerontology*. 2009. Vol. 55. № 2. P. 217–223. doi: 10.1159/000182084.
17. Takeuchi N., Mori T., Suzukamo Y. et al. Parallel processing of cognitive and physical demands in left and right prefrontal cortices during smartphone use while walking // *BMC Neurosci*. 2016. Vol. 17. № 1. P. 9. doi: 10.1186/s12868-016-0244-0.
18. Valenzuela M.J., Sachdev P. Brain reserve and cognitive decline: a non-parametric systematic review // *Psychol. Med*. 2006. Vol. 36. № 8. P. 1065–1073.
19. Valenzuela M.J., Sachdev P. Brain reserve and dementia: a systematic review // *Psychol. Med*. 2006. Vol. 36. P. 441–454.
20. Valenzuela M.J., Matthews F.E., Brayne C. et al. Multiple biological pathways link cognitive lifestyle to protection from dementia // *Biol. Psychiat*. 2012. Vol. 71. № 9. P. 783–791. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.07.036.
21. Valenzuela M.J., Leon I., Suo C. et al. Cognitive lifestyle in older persons: the population-based Sydney Memory and Ageing Study // *J. Alzheimers Dis*. 2013. Vol. 36. № 1. P. 87–97. doi: 10.3233/JAD-130143.
22. Varghese J., LeValley A., Derby C. et al. Leisure activities and the risk of amnesic mild cognitive impairment in the elderly // *Neurology*. 2006. Vol. 66. № 6. P. 821–827.
23. Varghese R., Hui-Chan C.W., Bhatt T. Reduced cognitive-motor interference on voluntary balance control in older tai chi practitioners // *JAPA*. 2015. Vol. 23. № 3. P. 361–368. <http://dx.doi.org/10.1123/japa.2014-0031>.

O. A. Shavlovskaya

DISTURBANCE OF COHERENCE OF COGNITIVE-MOTOR INTEGRATION IN ELDERLY

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, 2, stroen. 4, Bolshaya Pirogovskaya st., Moscow, 119991;
e-mail: shavlovskaya@1msmu.ru

Social activity of older people can be associated with deterioration as motor function (ability to stand on one leg, walk heel to toe), motor dexterity (grasping power, the tapping-test). At the same time, deterioration in motor functions is due to the fading of social activity, and as a result, deterioration of cognitive functions. Greater involvement in social life can slow the deterioration of motor functions and to maintain daily quality of life.

Key words: *age, aging, elderly, cognitive disorders, cognitive improvement, motor decline, physical exercise, emotional well-being*

О. Н. Ткачева, Н. К. Рунихина, В. С. Остапенко, Н. В. Шарашкина

СЕМЬ ВОПРОСОВ ДЛЯ ПОЖИЛЫХ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Российский геронтологический научно-клинический центр, 129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16; e-mail: ostapenkovalent@yandex.ru

Несмотря на широкое распространение, гериатрические синдромы зачастую остаются недиагностированными, приводя к развитию неблагоприятных исходов. Для быстрого выявления на амбулаторном этапе наиболее распространенных гериатрических синдромов мы сформулировали семь вопросов, касающихся снижения массы тела, снижения зрения и слуха, падений, снижения настроения, когнитивных нарушений, недержания мочи и наличия трудностей при ходьбе. Мы предполагаем, что их использование поможет сфокусировать внимание врачей на решении важных, ассоциированных с возрастом, медицинских проблем и позволит производить отбор пациентов для комплексной гериатрической оценки.

Ключевые слова: гериатрические синдромы, функциональная зависимость, пожилые

Увеличение продолжительности жизни и старение населения нашей страны влекут за собой необходимость изменения подхода к оказанию медицинской помощи пациентам пожилого и старческого возраста. Пациенты этой возрастной категории составляют преобладающую долю амбулаторного приема в медицинских учреждениях и лидируют по числу госпитализаций. Основная нагрузка в связи с происходящими демографическими сдвигами ложится на врачей первичного звена. В то время, как алгоритмы диагностики, лечения и профилактики чаще всего встречающихся хронических заболеваний — артериальной гипертензии, сахарного диабета, ИБС — широко применяются в практической работе врачей, уровень знаний о возможностях диагностики и коррекции распространенных гериатрических синдромов является низким. Гериатрические синдромы зачастую остаются недиагностированными, приводя к развитию функциональной зависимости пациентов и снижению качества жизни, повышая число госпитализаций и риск смерти.

Одним из основных гериатрических синдромов является синдром старческой астении, или хрупкости (англ. *frailty*), — ассоциированный

с возрастом синдром, основными клиническими проявлениями которого являются общая слабость, медлительность и/или непреднамеренная потеря массы тела. Для него характерны снижение физической и функциональной активности, а также адаптационного и восстановительного резерва организма. Старческая астения внесена в МКБ-10 под кодом R-54.

Существуют две модели диагностики хрупкости — качественная модель определения фенотипа хрупкости и количественная модель с расчетом индекса хрупкости. Фенотип хрупкости включает пять критериев: потеря массы тела, снижение мышечной силы, повышенная утомляемость, низкая скорость ходьбы и низкий уровень физической активности [15]. Синдром хрупкости диагностируется при наличии трех критериев и более. Определение фенотипа хрупкости согласно классической модели требует наличия динамометра и достаточного запаса времени. Наиболее известный индекс хрупкости разработан К. Rockwood и соавт. [30], который рассчитывается как отношение числа выявленных признаков к общему числу анализируемых гериатрических синдромов, функциональных дефицитов, хронических заболеваний и отдельных симптомов, число которых может составлять 30–92 показателя. Определение индекса хрупкости проводится после завершения комплексной оценки пациента. Чем ближе полученный индекс приближается к единице, тем более «хрупким» является пациент.

Определение синдрома старческой астении с использованием критериев фенотипа хрупкости или расчетом индекса хрупкости используется, преимущественно, в ходе исследований. Многими зарубежными авторами были предложены различные инструменты для предварительного отбора «хрупких» пациентов, а также быстрого выявления и оценки гериатрических синдромов. Однако ни одна из предложенных шкал не является общепринятой, кроме того, они не валидированы в России.

Среди большого числа известных гериатрических синдромов можно выделить высокий риск падений, депрессию, когнитивные нарушения, снижение мобильности, недержание мочи, мальнотрицию, сенсорные дефициты (снижение зрения и слуха). Особенности перечисленных синдромов — это высокая распространенность, влияние на функциональную активность, качество жизни и смертность пожилых людей (таблица).

Для выявления этих гериатрических синдромов мы сформулировали семь следующих вопросов. Похудели ли Вы на 5 кг и более за последние 6 мес? Испытываете ли Вы какие-либо ограничения в повседневной жизни из-за снижения зрения или слуха? Были ли у Вас в течение последнего года травмы, связанные с падением? Чувствуете ли Вы себя подавленным, грустным или встревоженным на протяжении последних недель? Есть ли у Вас проблемы с памятью, пониманием, ориентацией или способностью планировать? Страдаете ли Вы недержанием мочи? Испытываете ли Вы трудности в перемещении по дому или на улице?

Клиническое значение каждого из перечисленных синдромов подтверждается многочисленными исследованиями.

Непреднамеренная потеря массы тела является одним из пяти компонентов классической фенотипической модели хрупкости [15]. Снижение массы тела ассоциировано с двумя важными гериатрическими синдромами — саркопенией и мальнотрицией. Саркопения представляет собой

снижение мышечной массы в сочетании со снижением мышечной силы или мышечной функции. Саркопения признана серьезным метаболическим нарушением, приводящим к увеличению риска дегидратации, падений, травм и смертности [10, 35]. По некоторым данным, в популяции 65 лет и старше распространенность саркопении достигает 22,6 % у женщин и 26,8 % — у мужчин [24].

Мальнотриция, или недостаточность питания, у пожилых людей связана с широким спектром заболеваний и состояний (адентия и плохо подобранные зубные протезы, заболевания ЖКТ и сенсорные дефициты, депрессия и социальная изоляция, когнитивные нарушения, побочные действия лекарственных препаратов, низкий уровень дохода) [36]. Распространенность мальнотриции среди неинституционализированных пожилых людей составляет 5–30 % [11, 28, 44].

Потеря массы тела приводит к возникновению истощения, слабости, медленной скорости ходьбы и низкому уровню физической активности [6]. Сбалансированное питание с достаточным содержанием белка и регулярная физическая активность являются основой коррекции мальнотриции и саркопении у пожилых пациентов [45].

Сенсорные дефициты широко распространены в гериатрической практике [9, 29]. Согласно данным 2013 г., распространенность пониженного зрения у людей 50 лет и старше составляет 36 % [14] и увеличивается с возрастом. В США в 70 лет около 30 % людей отмечают снижение

Характеристика гериатрических синдромов (адаптировано из [38])

Синдром	Связь с функциональной зависимостью	Связь с заболеваемостью/ смертностью	Наличие доступных методов коррекции	Распространенность у пожилых людей	Литературные ссылки	
Мальнотриция	+ (+)	++	++	~5–30 %	[11, 28, 44]	
Сенсорные дефициты	снижение зрения	++ (+)	+	++	~36 % >50 лет	[8, 12, 14, 19, 20, 27, 31]
	снижение слуха	+	(+)	++	~30 % к 70 годам, ~ 50 % к 80 годам	
Падения	+++	++ (+)	++ (+)	~35 % > 65 лет	[5, 17, 18, 26, 37, 40–42]	
Депрессия	++	++	++ (+)	6,5–25,3 %	[34, 43]	
Когнитивные нарушения	++ (+)	+++	++	Деменция: ~5 % в 71–79 лет, ~24 % в 80–89 лет, ~ 37 % в 90 лет и старше	[1, 32]	
Недержание мочи	+ (+)	+ (+)	++ (+)	~30 % > 60 лет	[7, 22, 25, 33]	
Снижение мобильности	+++	++ (+)	++ (+)	Выраженное ~20 %	[2, 3, 15, 16, 21, 23]	

Примечание. В порядке возрастания от низкого к высокому уровню: (+),+,+(+),++,++(+),+++.

слуха, а в 80 лет — около 50 % [12]. У неинституализированных пожилых пациентов распространенность сочетанного снижения зрения и слуха составляет 13,4–24,6 % [20]. Снижение слуха и зрения повышает риск падений [19], когнитивных нарушений и депрессии [20, 31], снижает качество жизни пожилых людей [8, 27]. Снижение зрения повышает риск смерти [31]. Раннее выявление и своевременная коррекция нарушений зрения и слуха являются неотъемлемой частью оказания медицинской помощи людям пожилого и старческого возраста.

Падения наблюдают почти у $1/3$ пациентов старше 65 лет [40] и их распространенность увеличивается с возрастом. Последствия 20–30 % падений — рваные раны, переломы и травмы головного мозга [4, 39]. Около 90 % переломов у пожилых людей ассоциировано с падениями [13]. Даже после неосложненных падений у пожилых людей значительно уменьшается подвижность и повышается смертность [5, 17, 18, 26, 37, 40–42].

Важной задачей является организация мероприятий по профилактике падений в группе повышенного риска. Данные Кохрановского обзора 2012 г. свидетельствуют, что проведение мер по модификации выявленных в процессе оценки факторов риска может снизить риск падений пожилых людей на 24 % [18]. Предупредить падения можно путем разнообразных вмешательств, направленных на тренировку мышц и баланса, оценки и модификации условий жизни пациента, ревизии и коррекции лекарственной терапии, оперативного лечения катаракты и некоторых других [18].

Подавленное, грустное или встревоженное настроение в течение последних недель позволяет предположить наличие расстройств аффективного спектра. Распространенность клинически значимых симптомов депрессии у пожилых людей вариабельна и в зависимости от используемых критериев составляет 6,5–25,3 % [43]. Наличие депрессивных расстройств у пожилых людей связано со снижением функциональной активности, повышением заболеваемости и смертности. Для пациентов пожилого и старческого возраста характерны также маскированные депрессии, проявляющиеся в виде когнитивных нарушений или психомоторного возбуждения [34]. Коморбидные заболевания, многочисленные жалобы, характерные для пожилых людей, затрудняют диагностику депрессии и требуют дополнительного внимания к проблемам, связанным с изменением настроения. К основным причинам гиподиагностики нарушений настроения

в пожилом возрасте относят наличие атипичных проявлений, сопутствующее снижение когнитивных функций, применение неадекватных инструментов диагностики, а также проявление эйджизма в виде предубеждения, что депрессия является нормальной частью старения.

Проблемы с памятью, пониманием и ориентацией являются симптомами когнитивных дисфункций, занимающих лидирующие позиции в гериатрической практике. Распространенность когнитивных нарушений стремительно увеличивается по мере старения населения. Деменцию наблюдают у 5 % пациентов 71–79 лет, у 24 % — 80–89 лет и у 37 % — 90 лет и старше [32]. Ожидается, что общее число пациентов, страдающих деменцией, возрастет вдвое в течение последующих двух десятилетий. Деменция является одной из основных причин инвалидности и зависимости у пожилых людей во всем мире, влечет за собой колоссальные экономические затраты. ВОЗ признает деменцию в качестве одного из приоритетов общественного здравоохранения [1]. Вопрос о наличии у пациента когнитивных нарушений позволит акцентировать внимание врачей первичного звена на этой важнейшей гериатрической проблеме. Поздняя диагностика когнитивных нарушений в клинической практике зачастую связана с недостаточным владением врачами инструментами для диагностики когнитивных расстройств. Необходимо внедрение в практику врача первичного звена диагностических методик, позволяющих мониторировать состояние когнитивного статуса, для раннего выявления когнитивных нарушений и своевременного начала медикаментозной терапии.

Недержание мочи наблюдают у 15–30 % неинституализированных пожилых пациентов, оно входит в пятерку наиболее значимых гериатрических синдромов [7, 25]. Недержание мочи снижает качество жизни, функциональную активность, приводит к развитию социальной изоляции и депрессии [22, 33]. Многие пациенты стесняются говорить о наличии у них недержания мочи, а часть пациентов полагает, что недержание мочи является неотъемлемой частью старения и также не сообщают об этом своему врачу, в связи с чем необходимо активное выявление этого гериатрического синдрома.

Вопрос о наличии *трудностей в перемещении* на небольшой дистанции характеризует снижение функциональной активности и мобильности пожилого пациента. Снижение функциональной активности ассоциировано с повышенным уровнем

заболеваемости и смертности [23] и низким качеством жизни [3, 21]. Низкая скорость ходьбы является одним из компонентов фенотипической модели хрупкости [15]. Наличие трудностей при ходьбе является важным фактором риска падений у пожилых людей [16]. Около 47 % участников исследования по изучению качества жизни пожилых людей в Москве отмечали наличие некоторых трудностей, а 20 % — серьезных трудностей при передвижении [2]. Маломобильные пациенты нуждаются в использовании не только вспомогательных устройств при ходьбе, таких как трости или ходунки, но и в дополнительных мерах социального обслуживания.

Таким образом, диагностика и коррекция вышеописанных гериатрических синдромов является необходимой частью ведения пациентов 60 лет и старше. Обсуждение с пациентами пожилого и старческого возраста проблем, сфокусированных в представленных семи вопросах, позволит врачам включать в индивидуальный план их ведения дополнительные профилактические и лечебные меры, направленные на предупреждение преждевременного или ускоренного старения, развития старческой астении и функциональной зависимости. Кроме того, мы предполагаем, что использование этих вопросов позволит производить отбор пациентов для консультации гериатра и комплексной гериатрической оценки. Результаты исследования по валидации опросника, включившего перечисленные семь вопросов, будут представлены в нашей следующей статье.

Литература

1. Информационный бюллетень № 362 ВОЗ. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/ru/> (дата обращения: 15.09.2016).
2. Корнилова М.В. Качество жизни и социальные риски пожилых // Современные исследования социальных проблем. 2011. № 3. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/kachestvo-zhizni-i-sotsialnye-riski-pozhilyh> (дата обращения: 15.09.2016).
3. Abellan van Kan G., Rolland Y., Andrieu S. et al. Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in community-dwelling older people an international academy on nutrition and aging (IANA) task force // J. Nutr. Hlth Aging. 2009. Vol. 13. № 10. P. 881–889.
4. Alexander B.H., Rivara F.P., Wolf M.E. The cost and frequency of hospitalization for fall-related injuries in older adults // Amer. J. Publ. Hlth. 1992. Vol. 82. № 7. P. 1020–1023.
5. Antes D.L., D'Orsi E., Benedetti T.R. Circumstances and consequences of falls among the older adults in Florianopolis. Epi Floripa Aging 2009 // Rev. Bras. Epidem. 2013. Vol. 16. № 2. P. 469–481.
6. Artaza-Artabe I., Sáez-López P., Sánchez-Hernández N. et al. The relationship between nutrition and frailty: Effects of protein intake, nutritional supplementation, vitamin D and exercise on muscle metabolism in the elderly: A systematic review // Maturitas. 2016. doi:10.1016/j.maturitas.2016.04.009 (дата обращения 15.09.2016).
7. Carlson C., Merel S.E., Yukawa M. et al. Geriatric syndromes and geriatric assessment for the generalist // Med. Clin. North Amer. 2015. Vol. 99. № 2. P. 263–279.
8. Chia E.M., Mitchell P., Rochtchina E. et al. Association between vision and hearing impairments and their combined effects on quality of life // Arch. Ophthalmol. 2006. Vol. 124. № 10. P. 1465–1470.
9. Chu-Ai Teh R., Lim W.S., Basri R., Ismail N.H. Utility of a patient-response screening question for visual impairment // J. Amer. Geriat. Soc. 2006. Vol. 54. № 2. P. 370–372.
10. Cruz-Jentoft A.J., Baeyens J.P., Bauer J.M. et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People // Age and Ageing. 2010. Vol. 39. № 4. P. 412–423.
11. Cuervo M., Garcia A., Ansorena D. et al. Nutritional assessment interpretation in 22,007 Spanish community-dwelling elders through the Mini Nutritional Assessment test // Publ. Hlth. Nutr. 2009. Vol. 12. P. 82–90.
12. Desai M., Pratt L., Lentzner H., Robinson K. Trends in vision and hearing among older Americans // Aging Trends. 2001. № 2.
13. Fife D., Barancik J.I. Northeastern Ohio Trauma Study III. Incidence of fractures // Ann. Emerg. Med. 1985. Vol. 14. № 3. P. 244–248.
14. Freeman E.E., Roy-Gagnon M.H., Samson E. et al. The global burden of visual difficulty in low, middle, and high income countries // PLoS ONE. 2013. Vol. 8. № 5. P. e6331.
15. Fried L.P., Tangen C.M., Walston J. et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype // J. Geront. Med. Sci. 2001. Vol. 56. № 3. P. 146–156.
16. Ganz D.A., Bao Y., Shekelle P.G., Rubenstein L.Z. Will my patient fall? // J.A.M.A. 2007. Vol. 297. № 1. P. 77–86.
17. Gates S., Smith L.A., Fisher J.D., Lamb S.E. Systematic review of accuracy of screening instruments for predicting fall risk among independently living older adults // J. Rehab. Res. Dev. 2008. Vol. 45. № 8. P. 1105–1116.
18. Gillespie L.D., Robertson M.C., Gillespie W.J. et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community // Cochrane Database Syst. Rev. 2012. № 9. P. 1–289.
19. Gopinath B., McMahon C.M., Burlutsky G., Mitchell P. Hearing and vision impairment and the 5-year incidence of falls in older adults // Age and Ageing. 2016. Vol. 45. № 3. P. 409–414.
20. Guthrie D.M., Declercq A., Finne-Soveri H. et al. The health and well-being of older adults with Dual Sensory Impairment (DSI) in four countries // PLoS ONE. 2016. Vol. 11. № 5. P. 1–17. doi:10.1371/journal.pone.0155073.
21. Helvik A.S., Selbaek G., Engedal K. Functional decline in older adults one year after hospitalization // Arch. Geront. Geriat. 2013. Vol. 57. № 3. P. 305–310.
22. Holroyd-Leduc J.M., Mehta K.M., Covinsky K.E. Urinary incontinence and its association with death, nursing home admission, and functional decline // J. Amer. Geriat. Soc. 2004. Vol. 52. № 5. P. 712–718.
23. Hoogerduijn J.G., Schuurmans M.J., Duijnste M.S. et al. A systematic review of predictors and screening instruments to identify older hospitalized patients at risk for functional decline // J. clin. Nurs. 2007. Vol. 16. № 1. P. 46–57.
24. Iannuzzi-Sucich M., Prestwood K.M., Kenny A.M. Prevalence of sarcopenia and predictors of skeletal muscle mass in healthy, older men and women // J. Geront. A. Biol. Sci. Med. Sci. 2002. Vol. 57. № 12. P. 772–777.
25. Inouye S.K., Studenski S., Tinetti M.E., Kuchel G.A. Geriatric syndromes: clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept // J. Amer. Geriat. Soc. 2007. Vol. 55. № 5. P. 780–791.
26. King M.B., Tinetti M.E. Falls in community-dwelling older persons // J. Amer. Geriat. Soc. 1995. Vol. 43. P. 1146–1154.

27. Kwon H.J., Kim J.S., Kim Y.J. *et al.* Sensory impairment and health-related quality of life // Iran J. Publ. Hlth. 2015. Vol. 44. № 6. P. 772–782.
28. Leggo M., Banks M., Isebring E. *et al.* A quality improvement nutrition screening and intervention program available to home and community care eligible clients // Nutrition & Dietetics. 2008. Vol. 65. P. 162–167.
29. Lin F.R., Thorpe R., Gordon-Salant S., Ferrucci L. Hearing loss prevalence and risk factors among older adults in the United States // J. Geront. A. Biol. Sci. Med. Sci. 2011. Vol. 66. № 5. P. 582–590.
30. Mitnitski A.B., Mogilner A.J., Rockwood K. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging // Sci. Wrlld J. 2001. Vol. 1. P. 323–336.
31. Mitoku K., Masaki N., Ogata Y., Okamoto K. Vision and hearing impairments, cognitive impairment and mortality among long-term care recipients: a population-based cohort study // BMC Geriat. 2016. Vol. 16. doi: 10.1186/s12877-016-0286-2.
32. Moyer V.A. Screening for cognitive impairment in older adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement // Ann. intern. Med. 2014. Vol. 160. № 11. P. 791–797.
33. Omlil R., Hunskaar S., Mykletun A. *et al.* Urinary incontinence and risk of functional decline in older women: data from the Norwegian HUNT-study // BMC Geriat. 2013. Vol. 13. № 1. doi: 10.1186/1471-2318-13-47.
34. Polyakova M., Sonnabend N., Sander C. *et al.* Prevalence of minor depression in elderly persons with and without mild cognitive impairment: a systematic review // J. Affect. Disord. 2014. Vol. 152. № 15. P. 28–38.
35. Roubenoff R., Parise H., Payette H. P. *et al.* Cytokines, insulin, like growth factor 1, sarcopenia, and mortality in very old community dwelling men and women: The Framingham Heart Study // Amer. J. Med. 2003. Vol. 115. № 6. P. 429–435.
36. Saka B., Kaya O. Malnutrition in the elderly and its relationship with other geriatric syndrome // Clin. Nutr. 2010. Vol. 6. № 29. P. 64–72.
37. Schiller J.S., Kramarow E.A., Dey A.N. Fall injury episodes among noninstitutionalized older adults: United States, 2001–2003 // Adv. Data. 2007. № 392. P. 1–16.
38. Senn N., Monod S. Development of a Comprehensive Approach for the Early Diagnosis of Geriatric Syndromes in General Practice // Frontiers in Med. 2015. Vol. 2. № 78. P. 1–10.
39. Sterling D.A., O'Connor J.A., Bonadies J. Geriatric falls: injury severity is high and disproportionate to mechanism // J. Trauma. 2001. Vol. 50. № 1. P. 116–119.
40. Tinetti M.E., Speechley M., Ginter S.F. Risk factors for falls among elderly persons living in the community // New Engl. J. Med. 1988. Vol. 319. P. 1701–1707.
41. Tinetti M.E., Doucette J., Claus E., Marottoli R. Risk factors for serious injury during falls by older persons in the community // J. Amer. Geriat. Soc. 1995. Vol. 43. P. 1214–1221.
42. Todd C., Sceleton D. What are the main risk factors for falls among older people and what are the most effective interventions to prevent these falls? // Copenhagen, WHO Regional Office for Europe. 2004. <http://www.euro.who.int/document/E82552.pdf> (date of access: 15.09.2016)
43. Vaughan L., Corbin A.L., Goveas J.S. Depression and frailty in later life: a systematic review // Clin. Interv. Aging. 2015. Vol. 10. P. 1947–1958.
44. Visvanathan R., Macintosh C., Callary M. *et al.* The nutritional status of 250 older Australian recipients of domiciliary care services and its association with outcomes at 12 months // J. Amer. Geriat. Soc. 2003. Vol. 51. P. 1007–1011.
45. Yanai H. Nutrition for Sarcopenia // J. Clin. Med. Res. 2015. Vol. 7. № 12. P. 926–931.

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 2. P. 231–235

O.N. Tkacheva, N.K. Runikhina, V.S. Ostapenko, N.V. Sharashkina

SEVEN QUESTIONS FOR ELDERLY IN THE PRACTICE OF PRIMARY CARE PHYSICIANS

Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Gerontology Clinical Research Center,
16, 1-ya ul. Leonova, Moscow, 129226; e-mail: ostapenkovalent@yandex.ru

Although geriatric syndromes are widespread, they often remain undiagnosed leading to the development of adverse outcomes. For the prompt detection of the most common geriatric syndromes in primary care we have created seven issues related to weight loss, vision and hearing impairments, falls, mood disorder, cognitive impairment, urinary incontinence, and the difficulties in walking. We believe that using of these questions will allow physicians to focus on addressing the important health problems associated with age and will produce the selection of patients for comprehensive geriatric assessment.

Key words: *geriatric syndromes, functional dependence, elderly*

О. Н. Ткачева¹, Н. К. Рунихина¹, В. С. Остапенко¹, Н. В. Шарашкина¹,
Э. А. Мхитарян^{1, 2}, Ю. С. Онучина¹, С. Н. Лысенков^{1, 3}

ВАЛИДАЦИЯ ОПРОСНИКА ДЛЯ СКРИНИНГА СИНДРОМА СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Российский геронтологический научно-клинический центр, 129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16; ² Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ³ Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, 119234, Москва, Ленинские горы, 1, стр. 12; e-mail: ostapenkovalent@yandex.ru

Для скрининга синдрома старческой астении был разработан опросник, включающий вопросы о потере массы тела, снижении зрения и слуха, травмах, связанных с падениями, снижении настроения, нарушении когнитивных функций, недержании мочи и трудностях при передвижении. В исследовании приняли участие 356 пациентов, обратившихся в поликлиники Москвы (средний возраст $74,9 \pm 6,1$ года, женщины — 80,4%). Пациентов анкетировали по опроснику, затем проводили комплексную гериатрическую оценку. Фенотип старческой астении определяли по критериям L. Fried, индекс старческой астении — по критериям K. Rockwood. ROC-анализ продемонстрировал удовлетворительное соответствие между результатами анкетирования по опроснику и оценкой по моделям фенотипа и накопления дефицита (Area Under Curve, $AUC=0,765$ и $0,731$, соответственно). Корреляция Спирмена опросника с фенотипической моделью и моделью накопления дефицита составила 0,4 и 0,41, соответственно, и оказалась статистически значимой ($p < 0,001$). Оптимальные характеристики опросника для скрининга старческой астении соответствовали отрезным точкам ≥ 3 и ≥ 4 баллов. Предлагается использовать отрезную точку ≥ 3 баллов, так как она соответствует более высокому значению чувствительности (85,7 и 93,3% по сравнению с моделью фенотипа и накопления дефицита, соответственно). Доля пациентов, набравших ≥ 3 баллов (58,4%), свидетельствует о высокой распространенности гериатрических синдромов у пациентов, обращающихся в поликлиники Москвы.

Ключевые слова: гериатрические синдромы, синдром старческой астении, скрининг, комплексная гериатрическая оценка

Увеличение абсолютного числа лиц старших возрастных групп оказывает существенное влияние на функционирование амбулаторно-поликлинической службы. Качество жизни пожилых людей, а также прогноз для их жизни и здоровья определяется не только наличием хронических заболеваний, но и гериатрических синдромов. Наиболее распространенными гериатрическими синдромами являются

сенсорные дефициты (снижение зрения и слуха), когнитивные нарушения и депрессия, недержание мочи, падения, снижение мобильности и мальнуритрия.

Гериатрические синдромы формируются в результате сложного взаимодействия процессов, обусловленных старением организма, хроническими заболеваниями и действием стрессорных факторов, вовлекая в патологический процесс многие системы органов. Гериатрические синдромы приводят к развитию функциональной зависимости и снижению качества жизни, повышая число госпитализаций и риск смерти [24]. Вместе с тем, опыт зарубежных исследователей показывает, что многие гериатрические синдромы остаются недиагностированными врачами общей практики [15, 20]. При этом использование комплекса мер, разработанного на основе гериатрической оценки пациентов, может предотвратить снижение функциональных возможностей, развитие зависимости от посторонней помощи и уменьшить риск смерти [4, 6, 26].

Отдельно можно выделить синдром старческой астении, ССА (англ. *frailty*). С одной стороны, он является самостоятельным синдромом, пять симптомов которого были сформулированы L. Fried и получили название фенотипической модели старческой астении [8]. С другой стороны, формирование и прогрессирование ССА напрямую связано с развитием многих гериатрических синдромов, возраст-ассоциированных заболеваний и состояний, что нашло свое отражение в модели накопления дефицита, или индексе старческой астении, самый известный из которых был предложен K. Rockwood и соавт. [18].

В 2016 г. приказом Минздрава был утвержден Порядок оказания медицинской помощи населению по профилю «гериатрия», в соответствии с которым наличие старческой астении является

обязательным условием для оказания медицинской помощи по данному профилю. Однако ни один из имеющихся в мировой практике инструментов диагностики гериатрических синдромов, и ССА в частности, не является общепринятым и не валидирован в России [1].

Данные ограничения послужили причиной для разработки инструмента, с помощью которого мы хотели решить две задачи: проведение скрининга гериатрических синдромов для их возможной дальнейшей коррекции врачами первичного звена и отбор пациентов с ССА для последующего направления на комплексную гериатрическую оценку. Для создания такого инструмента мы выбрали наиболее распространенные гериатрические синдромы, которые влияют на функциональную активность, качество жизни и смертность пожилых людей, а также могут быть скорректированы. Кроме того, мы учитывали следующие критерии: простота применения, время заполнения (не более 2–3 мин), возможность заполнения средним медицинским персоналом или самим пациентом. Возможность эффективного использования самооценки пациента для диагностики медицинских проблем подтверждается проведенными исследованиями [3, 17]. Мы сформулировали семь вопросов и объединили их в опросник, получивший название «Возраст не помеха» (далее — опросник). На каждый вопрос предлагается два возможных варианта ответа — да или нет. За каждый положительный ответ начисляется 1 балл (табл. 1).

Материалы и методы

Одномоментное исследование проведено в поликлиниках Москвы в 2014–2015 гг., оно включало 356 пациентов 65–93 лет, обратившихся в поликлинику (независимо от повода обращения) и не имевших острых заболеваний или обострений хро-

нических. Средний возраст участников исследования составил $74,9 \pm 6,1$ года, женщины — 80,4 %, мужчины — 19,6 %, вдовы / вдовцы — 47,2 %, одиноко проживающие — 32,6 %. Высшее образование имели 54,8 %, среднеспециальное — 28,7 % пациентов. Только 9 % участников исследования продолжали работать.

Фенотипическая модель, предложенная L. Fried, включает пять критериев: потеря массы тела, снижение силы кисти, повышенная утомляемость, низкая скорость ходьбы и низкий уровень физической активности.

ССА диагностируют при наличии трех критериев и более, предстеничное состояние — при наличии одного-двух [8]. Потерю массы тела определяли в случае положительного ответа пациента на 1-й вопрос опросника. Снижение силы кисти определяли по данным динамометрии как нижние 20 % с поправкой на пол и ИМТ в соответствии с нормативами модели L. Fried [8]. Повышенную утомляемость диагностировали при положительном ответе на 13-й вопрос Гериатрической шкалы депрессии-15 (GDS-15). Низкую скорость ходьбы определяли как нижние 20 % с поправкой на пол и рост в соответствии с нормативами модели L. Fried [8]. Низкий уровень физической активности был определен в тех случаях, когда пациенты тратили на ходьбу пешком 2 ч и менее в нед.

Для расчета *индекса старческой астении* мы использовали 30 критериев: помощь при приеме ванны, одевании, вставании с кресла, прогулке вокруг дома, принятии пищи, умывании, посещении туалета, подъеме/спуске по лестнице, совершении покупок, работе по дому, приготовлении пищи, принятии лекарств, помощь в финансовых делах, потеря 5 кг и более за последние 6 мес, самооценка здоровья, частота выхода на улицу, депрессивное настроение, наличие высокого АД, стенокардии,

Таблица 1

Опросник «Возраст не помеха»

№ п/п	Вопрос	Ответ
1	Похудели ли Вы на 5 кг и более за последние 6 месяцев?	Да/нет
2	Испытываете ли Вы какие-либо ограничения в повседневной жизни из-за снижения зрения или слуха?	Да/нет
3	Были ли у Вас в течение последнего года травмы, связанные с падением?	Да/нет
4	Чувствуете ли Вы себя подавленным, грустным или встревоженным на протяжении последних недель?	Да/нет
5	Есть ли у Вас проблемы с памятью, пониманием, ориентацией или способностью планировать?	Да/нет
6	Страдаете ли Вы недержанием мочи?	Да/нет
7	Испытываете ли Вы трудности в перемещении по дому или на улице? (ходьба до 100 м или подъем на один лестничный пролет)	Да/нет

ХСН, инсульта, онкологического заболевания, сахарного диабета, заболеваний суставов, хронического заболевания легких, результат по краткой шкале оценки психического статуса, значение ИМТ, динамометрия и скорость ходьбы [23]. Старческую астению диагностировали при значении индекса $> 0,35$, предастеничное состояние — $0,21–0,35$ [13].

Комплексная гериатрическая оценка [2] включала сбор анамнеза хронических неинфекционных заболеваний, антропометрию, тесты базовой (индекс Бартел) [16] и инструментальной функциональной активности [14]. Для оценки мобильности проводили тест «Встань и иди» [21] и определяли скорость ходьбы на расстоянии 10 м [12]. Мышечную силу определяли с помощью медицинского ручного динамометра «ДМЭР-120». Состояние питания оценивали по краткой шкале оценки питания (MNA) [9]. Для диагностики когнитивных нарушений пациенты были проконсультированы врачом-неврологом — специалистом по когнитивным нарушениям. Всем пациентам были проведены: анкетирование по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) [7], тест рисования часов [11], опрос по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA) [19], батарея тестов на лобную дисфункцию (FAB) [5], тест на литеральные и категориальные ассоциации. Для определения эмоционального состояния использовали гериатрическую шкалу депрессии (GDS-15) [25, 28].

Для оценки валидности мы применили критериальную (текущую) валидность. В качестве «золотого стандарта» использовали модели фенотипа и индекса старческой астении. Были рассчитаны чувствительность, специфичность, точность, положительная и отрицательная прогностические цен-

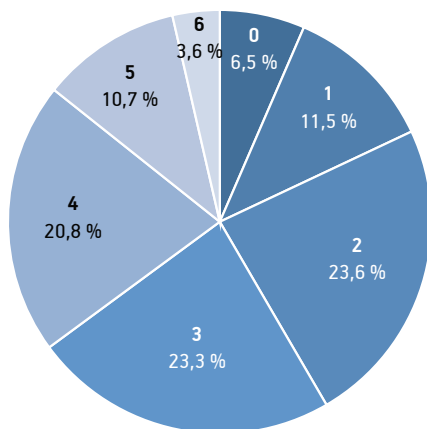


Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от числа набранных баллов по опроснику «Возраст не помеха»

ности для опросника в целом и для его отдельных вопросов в сравнении с объективной оценкой аналогичных доменов. Кроме того, использовали коэффициент корреляции Спирмена и ROC-анализ. Уровень согласия между инструментами оценивали с помощью каппы Коэна.

Результаты и обсуждение

Распределение пациентов по числу набранных баллов представлено на рис. 1. Только 6,5 % пациентов ответили отрицательно на все вопросы опросника. Ни один из участников исследования не набрал 7 баллов, 6 баллов набрали 3,6 % пациентов.

Чаще всего пациенты давали положительные ответы на вопросы о нарушении памяти, понимании, ориентации или способности планировать (72,5 %), снижении зрения и слуха, вызывающих ограничения в повседневной жизни (54,6 %) и наличии трудностей при ходьбе (46,5 %). Снижение настроения и наличие эпизодов недержания мочи отметили 40,9 и 40,3 % опрошенных, соответственно. Травмы, связанные с падением в течение последнего года, отметили 23 %, снижение массы тела — 14,3 % пациентов.

Результаты чувствительности, специфичности, прогностической ценности и точности отдельных вопросов опросника представлены в табл. 2.

Низкую чувствительность (27 %), но достаточно высокую специфичность (89 %), отрицательную прогностическую ценность (82,3 %) и точность (76,1 %) продемонстрировал вопрос о снижении массы тела при сравнении с Краткой шкалой оценки питания (MNA). Таким образом, пациенты, ответившие отрицательно на вопрос о снижении массы тела на 5 кг и более за последние 6 мес, с большой долей вероятности не будут иметь синдрома мальнутриции.

Вопрос о наличии травм, связанных с падением в течение последнего года, обладает высокой чувствительностью и специфичностью (76,9 и 83,6 %, соответственно) и позволяет выявлять пациентов, перенесших множественные (два и более) падения. Для данной группы с высоким риском падений требуется проведение комплексных профилактических мер.

Вопрос о снижении настроения в сравнении с результатом по гериатрической шкале депрессии (GDS-15) продемонстрировал хорошие показатели чувствительности (71,9 %), специфичности (76,1 %), отрицательной прогностической ценности (82,7 %) и точности (74,6 %) и может исполь-

Чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностическая ценность, точность (%) отдельных вопросов опросника «Возраст не помеха» по сравнению с «золотыми стандартами»

№ п/п	«Золотой стандарт»	Чувствительность	Специфичность	Положительная прогностическая ценность	Отрицательная прогностическая ценность	Точность
1	MNA < 23,5/30 баллов	27	89	39,2	82,3	76,1
2	–	–	–	–	–	–
3	Данные анамнеза при комплексной гериатрической оценке — 2 падения и более за последний год	76,9	83,6	36,6	96,7	82,9
4	GDS-15 > 5/15 баллов	71,9	76,1	63,0	82,7	74,6
5	Диагноз деменции по заключению невролога — специалиста по когнитивным нарушениям	79	18,1	7,6	90,9	22,9
	Диагноз деменции или умеренные когнитивные расстройства по заключению невролога — специалиста по когнитивным нарушениям	83,8	28,6	84,7	27,3	74,2
6	Данные анамнеза при комплексной гериатрической оценке об использовании абсорбирующего белья	92,4	68,5	34	98,1	72,1
7	Тест «Встань и иди» ≥ 14 с	84,7	65,5	45	92,8	70,3
	Скорость ходьбы < 0,8 м/с	83,6	63,3	34,6	93,9	67,4

Примечание. GDS-15 — Гериатрическая шкала депрессии-15; MNA — краткая шкала оценки питания; для 2-го вопроса не проводили сравнение с «золотым стандартом».

зоваться для выявления расстройств депрессивного спектра.

Вопрос о наличии проблем с памятью, пониманием, ориентацией или способностью планировать обладает достаточно высокой чувствительностью, но низкой специфичностью. По отношению к выявленной деменции данные показатели составили 79 и 18,1%, а по отношению к нарушениям когнитивных функций, включающих деменцию и умеренные когнитивные расстройства, — 83,8 и 28,6%, соответственно.

Вопрос о недержании мочи в сравнении с использованием абсорбирующего белья продемонстрировал высокую чувствительность (92,4%) и отрицательную прогностическую ценность (98,1%), которые, однако, не достигли 100%. Полученный результат свидетельствует о наличии трудностей, с которыми сталкиваются пожилые пациенты при обсуждении проблемы недержания мочи.

Вопрос о наличии трудностей перемещения на небольшие расстояния при сравнении с двумя объективными тестами (тест «Встань и иди» ≥ 14 с и скорость ходьбы < 0,8 м/с) продемонстрировал высокую чувствительность (84,7 и 83,6%, соответственно) и отрицательную прогностическую ценность (92,8 и 93,9%, соответственно).

Распространенность старческой астении по модели фенотипа составила 8,9%, предастеничного состояния — 61,3%, по модели накопления дефицита — 4,2 и 45%, соответственно.

ROC-анализ выявил удовлетворительные соответствия между результатом анкетирования по опроснику и оценками по моделям фенотипа и накопления дефицита (рис. 2) — площади под ROC-кривыми (Area Under Curve (AUC) составили 0,765 и 0,731, соответственно [27]. Результаты анкетирования статистически значимо коррелировали с оценкой по моделям фенотипа и накопления дефицита (корреляция Спирмена 0,4 и 0,41, $p < 0,001$).

С увеличением значения отрезной точки (от англ. cut point — число набранных баллов по опроснику, которое разделяет положительный и отрицательный результат, то есть «норму» и «патологию») от 1 до 6, чувствительность опросника закономерно уменьшалась, а специфичность, положительная прогностическая ценность, точность и капша Коэна — увеличивались (табл. 3, 4).

Оптимальные соотношения чувствительности и специфичности соответствовали отрезным точкам ≥ 3 и ≥ 4 баллов. При отрезной точке ≥ 3 баллов, по сравнению с фенотипической моделью, чувствительность и специфичность составили 92,9 и 45,6%, соответственно, точность — 49,8%,

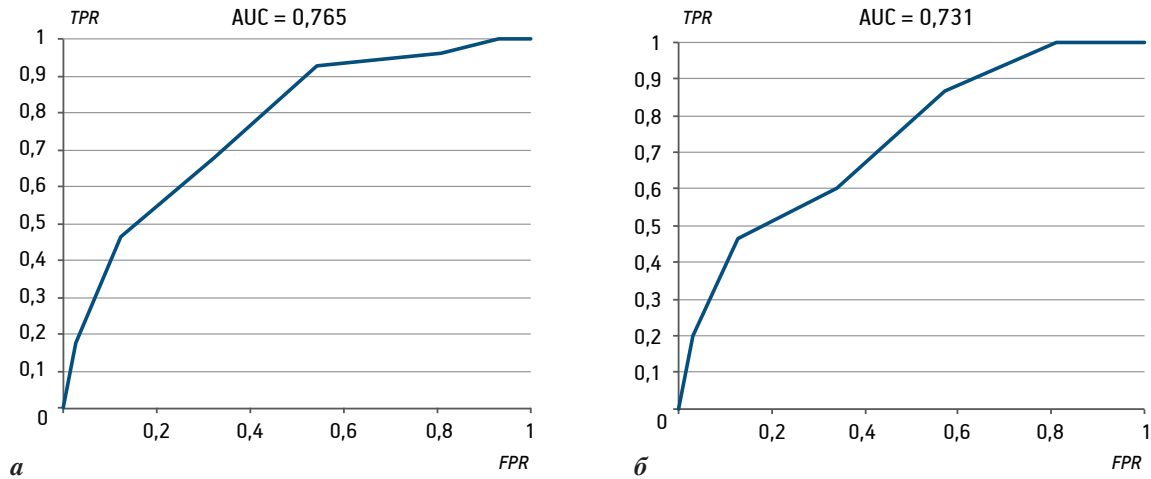


Рис. 2. ROC-кривая опросника «Возраст не помеха» и модели фенотипа хрупкости (а); ROC-кривая опросника «Возраст не помеха» и модели индекса хрупкости (б)

каппа Коэна — 47,1%; по сравнению с моделью накопления дефицита соответствующие показатели составили 86,7; 42,8; 44,7 и 43,3%. При отрезной точке ≥ 4 баллов по сравнению с моделью фенотипа чувствительность и специфичность составили 67,9 и 67,6%, соответственно, точность — 67,6%, каппа Коэна — 66,5%; по сравнению с моделью накопления дефицита — 60; 66; 65,7 и 65,2%, соответственно. Доля пациентов, набравших ≥ 3 баллов, составила 58,4%, а ≥ 4 баллов — 35,1%.

Представленный опросник «Возраст не помеха» предназначен для скрининга ССА в амбулаторной практике. Опросник включает распространенные гериатрические синдромы, внимание к которым со стороны врачей первичного звена необходимо для их раннего выявления и коррекции. Кроме того, его использование позволяет проводить предварительный отбор пациентов для комплексной гериатрической оценки и специализированного гериатрического консультирования. По

Таблица 3

Чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностическая ценность, точность и каппа Коэна (%) опросника «Возраст не помеха» в сравнении с моделью фенотипа хрупкости

Показатель	Баллы по шкале «Возраст не помеха»					
	≥ 1	≥ 2	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6
Чувствительность	100	96,4	92,9	67,9	46,4	17,9
Специфичность	7	19,2	45,6	67,6	87,8	97,2
Положительная прогностическая ценность	9,5	10,4	14,3	17	27,1	38,5
Отрицательная прогностическая ценность	100	98,2	98,5	95,6	94,4	92,4
Точность	15,2	26	49,8	67,6	84,1	90,2
Каппа Коэна	7,5	20,2	47,1	66,5	83,9	90,1

Таблица 4

Чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностическая ценность, точность и каппа Коэна (%) опросника «Возраст не помеха» в сравнении с моделью индекса хрупкости

Показатель	Баллы по шкале «Возраст не помеха»					
	≥ 1	≥ 2	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6
Чувствительность	100	100	86,7	60	46,7	20
Специфичность	6,7	18,8	42,8	66	87,1	97,1
Положительная прогностическая ценность	4,5	5,1	6,3	7,2	13,7	23,1
Отрицательная прогностическая ценность	100	100	98,6	97,4	97,4	96,5
Точность	10,7	22,2	44,7	65,7	85,4	93,8
Каппа Коэна	7	19,4	43,3	65,2	85,3	93,8

нашему мнению, разработанный опросник удобен в применении и может быть заполнен средним медицинским персоналом или самим пациентом в течение 2–3 мин. Оценка результатов в баллах: увеличение числа положительных ответов увеличивает вероятность ССА.

Результаты оценки вопроса о наличии проблем с памятью, пониманием, ориентацией или способностью планировать свидетельствуют о том, что пожилые пациенты зачастую неправильно оценивают состояние своих когнитивных функций: могут предъявлять жалобы на снижение памяти при отсутствии объективных признаков. Однако отрицательный ответ на данный вопрос позволяет с большой долей вероятности исключить наличие у пациента деменции (отрицательная прогностическая ценность — 90,9%). Считаем необходимым задавать данный вопрос пожилым пациентам. Внимание врачей к когнитивному статусу пациентов и его нарушениям необходимо для преодоления проявлений эйджизма в виде предубеждения, что формирование когнитивных нарушений является нормальным процессом, сопровождающим старение. Кроме того, данный вопрос позволяет выделять группу пациентов с субъективными когнитивными нарушениями, у которых при сохранении стойких жалоб может быть повышен риск формирования умеренных и даже тяжелых когнитивных расстройств в будущем [22].

В данном исследовании при проведении комплексной гериатрической оценки дополнительно не оценивали степень выраженности снижения зрения и слуха. Вместе с тем, считаем важным задавать этот вопрос в связи с широкой распространенностью сенсорных дефицитов в популяции пожилых пациентов, колоссальным влиянием на качество жизни, а также потенциальной возможностью их коррекции.

Полученные значения распространенности ССА (8,9% — согласно модели фенотипа и 4,2% — согласно модели накопления дефицита) связаны, по нашему мнению, с особенностями выборки: пациенты, которые самостоятельно обращаются за медицинской помощью в поликлинику, являются достаточно мобильными и функционально активными. Для сравнения: в исследовании «Хрусталь» с использованием метода случайной выборки распространенность ССА, согласно фенотипической модели L. Fried, составила 21,1% [10].

Так как мы предлагаем использовать опросник в качестве скрининга для отбора пациентов с вы-

сокой вероятностью ССА, при выборе отрезной точки, в первую очередь, стоит руководствоваться высоким уровнем чувствительности, а также максимальным суммарным значением чувствительности и специфичности. С учетом этого принципа, оптимальные значения чувствительности и специфичности опросника будут соответствовать отрезным точкам ≥ 3 и ≥ 4 баллов. Преимущество отрезной точки ≥ 4 баллов заключается в более высоких значениях специфичности, точности и каппы Коэна, что позволит тщательнее отбирать пациентов для такой трудоемкой процедуры, как комплексная гериатрическая оценка. С другой стороны, в связи с тем, что гериатрическая служба в нашей стране находится на этапе становления, использование отрезной точки ≥ 3 баллов может иметь свои преимущества, позволяя расширить потенциальную группу пациентов для гериатрического консультирования.

Важно подчеркнуть, что представленный опросник является только скрининговым инструментом и не может в одиночку использоваться для постановки диагноза. Интерпретация полученных результатов должна проводиться с учетом клинического мышления врача.

Выводы

Представленный опросник «Возраст не помеха» позволяет проводить скрининг синдрома старческой астении. Практическая значимость опросника заключается в привлечении внимания врачей первичного звена к гериатрическим синдромам с последующей организацией помощи и формированием группы пациентов для гериатрического консультирования. Предлагаем использовать отрезную точку ≥ 3 баллов и наличие трех гериатрических синдромов и более считать показанием к комплексной гериатрической оценке и консультации гериатра.

Литература

1. Остапенко В.С., Рунихина Н.К., Ткачева О.Н., Шарашкина Н.В. Инструменты скрининга синдрома старческой астении в амбулаторной практике // Успехи геронтол. 2016. Т. 29. № 2. С. 306–312.
2. Фролова Е.В., Корыстина Е.М. Комплексная оценка состояния здоровья пожилого человека и возможности ее осуществления в общей врачебной практике // Рос. семейный врач. 2010. Т. 14. № 1. С. 12–23.
3. Barreto P.S., Greig C., Ferrandez A.M. Detecting and categorizing frailty status in older adults using a self-report screening instrument // Arch. Geront. Geriatr. 2012. Vol. 54. № 3. P. 249–254.
4. Beswick A.D., Rees K., Dieppe P. et al. Complex interventions to improve physical function and maintain independent living

- in elderly people: a systematic review and meta-analysis // *Lancet*. 2008. Vol. 371. P. 725–735.
5. Dubois B., Slachevsky A., Litvan I., Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside // *Neurology*. 2000. Vol. 55. P. 1621–1626.
6. Ellis G., Whitehead M.A., Robinson D. et al. Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital: meta-analysis of randomised controlled trials // *Brit. med. J.* 2011. № 343. P. d6553. doi:10.1136/bmj.d6553.
7. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // *J. Psychiat. Res.* 1975. Vol. 12. P. 189–98.
8. Fried L.P., Tangen C.M., Walston J. et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype // *J. Geront. Med. Sci.* 2001. Vol. 56. № 3. P. 146–156.
9. Guigoz Y., Vellas B., Garry P.J. Mini Nutritional Assessment: a practical assessment tool for grading the nutritional state of elderly patients // *Facts Res. Geront.* 1994. Vol. 2. P. 15–59.
10. Gurina N.A., Frolova E.V., Degryse J.M. A roadmap of aging in Russia: the prevalence of frailty in community-dwelling older adults in the St. Petersburg district—the «Crystal» study // *J. Amer. Geriat. Soc.* 2011. Vol. 59. № 6. P. 980–988.
11. Huntzinger J.A., Rosse R.B., Schwartz B.L. et al. Clock drawing in the screening assessment of cognitive impairment in an ambulatory care setting: a preliminary report // *Gen. Hosp. Psychiat.* 1992. Vol. 14. № 2. P. 142–144.
12. Karpman C., Lebrasseur N.K., Depew Z.S. et al. Measuring gait speed in the out-patient clinic: methodology and feasibility // *Respir. Care*. 2014. Vol. 59. № 4. P. 531–537.
13. Kulminski A.M., Ukraintseva S.V., Kulminskaya I.V. et al. Cumulative deficits better characterize susceptibility to death in the elderly than phenotypic frailty: lessons from the Cardiovascular Health Study // *J. Amer. Geriat. Soc.* 2008. Vol. 56. № 5. P. 898–903.
14. Lawton M.P., Brody E.M. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living // *Gerontologist*. 1969. Vol. 9. № 3. P. 179–186.
15. Lucchetti G., Granero A.L. Use of comprehensive geriatric assessment in general practice: Results from the ‘Senta Pua’ project in Brazil // *Europ. J. General Practice*. 2010. Vol. 17. № 1. P. 20–27.
16. Mahoney F. Barthel D. Functional evaluation: the Barthel Index // *Maryland State Med. J.* 1965. Vol. 14. P. 61–65.
17. McAdams M.A., Van Dam R.M., Hu F.B. Comparison of self-reported and measured BMI as correlates of disease markers in U.S. adults // *Obesity (Silver Spring)*. 2007. Vol. 15. № 1. P. 188–196. doi:10.1038/oby.2007.504.
18. Mitnitski A.B., Mogilner A.J., Rockwood K. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging // *Sci. Wrlld J.* 2001. Vol. 1. P. 323–336.
19. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V. et al. Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment // *J. Amer. Geriat. Soc.* 2005. Vol. 53. P. 695–699.
20. Piccoliori G., Gerolimon E., Abholz H. Geriatric assessment in general practice using a screening instrument: is it worth the effort? Results of a South Tyrol Study // *Age Ageing*. 2008. Vol. 37. P. 647–652.
21. Podsiadlo D., Richardson S. The timed «Up & Go»: A test of basic functional mobility for frail elderly persons // *J. Amer. Geriat. Soc.* 1991. Vol. 39. № 2. P. 142–148.
22. Roehr S., Villringer A., Angermeyer M.C. Outcomes of stable and unstable patterns of subjective cognitive decline — results from the Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA75+) // *BMC Geriat.* 2016. Vol. 16. № 1. doi:10.1186/s12877-016-0353-8.
23. Searle S.D., Mitnitski A., Gahbauer E.A. et al. A standard procedure for creating a frailty index // *BMC Geriat.* 2008. Vol. 8. doi: 10.1186/1471-2318-8-24.
24. Senn N., Monod S. Development of a comprehensive approach for the early diagnosis of geriatric syndromes in general practice // *Front. Med.* 2015. Vol. 2. P. 78. doi: 10.3389/fmed.2015.00078.
25. Sheikh J. I., Yesavage J.A. Geriatric Depression Scale (GDS): Recent evidence and development of a shorter version // *Clin. Geront.* 1986. Vol. 5. P. 165–173.
26. Stuck A.E., Egger M., Hammer A. et al. Home visits to prevent nursing home admission and functional decline in elderly people: systematic review and meta-regression analysis // *J. A. M. A.* 2002. Vol. 287. P. 1022–1028.
27. Tape T.G. The area under an ROC curve. Interpreting Diagnostic Tests. [http:// gim.unmc.edu/dxtests/ROC3.htm](http://gim.unmc.edu/dxtests/ROC3.htm). 2001. (дата обращения 17.11.2016).
28. Yesavage J.A., Brink T.L., Rose T.L. et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report // *J. Psychiat. Res.* 1982–83. Vol. 17. № 1. P. 37–49.

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 2. P. 236–242

O. N. Tkacheva¹, N. K. Runikhina¹, V. S. Ostapenko¹, N. V. Sharashkina¹,
E. A. Mkhitarian^{1,2}, U. S. Onuchina¹, S. N. Lysenkov^{1,3}

VALIDATION OF THE QUESTIONNAIRE FOR SCREENING FRAILITY

¹ Pirogov Russian National Medical University, The Russian Clinical Research Center for Gerontology, 16, 1-ya ul. Leonova, Moscow, 129226; ² Sechenov First Moscow State Medical University, 8–2, Trubetskaya st., Moscow, 119991; ³ Lomonosov Moscow State University, 1–12, Leninskie gory, Moscow, 119234; e-mail: ostapenkovalent@yandex.ru

For screening frailty in daily practice, we developed the questionnaire relating issues of weight loss, impaired vision and hearing, injuries related to falls, mood decline, cognitive impairment, urinary incontinence, and mobility difficulties. 356 outpatients from Moscow were included in the study (mean age 74,9±6,1 years, women — 80,4%). Patients were interviewed using the questionnaire and underwent a comprehensive geriatric assessment. The phenotype model of frailty was determined by L. Fried criteria, the frailty index model — by K. Rockwood criteria. ROC-analysis demonstrated a satisfactory agreement between the result of the survey by the questionnaire and assessment the phenotype model of frailty and the frailty index model (AUC=0,765 and 0,731, respectively). The results statistically significantly correlated with the assessment of the phenotype model of frailty and the frailty index model (Spearman correlation = 0,4 and 0,41, $p < 0,001$). Optimal characteristics of the questionnaire for the frailty screening were consistent to cut-off ≥ 3 and ≥ 4 points. We propose to use a cut-off ≥ 3 point, since it corresponds to a higher value of sensitivity (85,7 and 93,3% compared with the phenotype model of frailty and the frailty index model respectively). The proportion of patients who scored ≥ 3 points (58,4%) indicates a high prevalence of geriatric syndromes among outpatients in Moscow.

Key words: geriatric syndromes, frailty, screening, comprehensive geriatric assessment

И. А. Григорьева^{1,2}, В. Н. Келасьев¹

АРХАИЧЕСКИЕ СТЕРЕОТИПЫ И НОВЫЕ СЦЕНАРИИ ПОНИМАНИЯ СТАРЕНИЯ*

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, 191124, Санкт-Петербург, ул. Смольного, 1/3, 9-й подъезд; e-mail: socialwork@yandex.ru; ² Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики (ИТМО), 199034, Санкт-Петербург, Биржевая линия, 14–16

В общественных науках идет процесс осознания места пожилых в обществе и выработка адекватного отношения к глобальному старению и самим пожилым. Этот процесс выражается в столкновении архаических стереотипов и новых подходов, которых требует изменяющаяся социально-возрастная структура общества. Носителями архаических стереотипов оказываются не только сами пожилые, но сложившиеся научные институции и формы практики. Нужна переориентация науки, СМИ и социальной политики на изучение и реализацию возможностей «отсроченного старения».

Ключевые слова: *пожилые, отсроченное старение, баланс возрастных групп, архаические стереотипы, медицинские и социальные услуги*

Старение общества — глобальный процесс современности, поэтому внимание к нему растет со стороны разных наук. Сформировалось, точнее, было сконструировано представление о «риске старения», или «старении как риске», на котором настаивают демографы и экономисты. Но в 1970-е гг. представители этих же наук «били тревогу» из-за быстрого роста населения в развивающихся странах и, вместе с экологами, говорили о риске истощения ресурсов Земли. При этом конструирование любых «демографических угроз» происходит вне связи с тем фактом, что «нормативов» соотношения численности возрастных групп не существует и никогда не существовало. Тем не менее, понятно, что должен быть определенный баланс возрастных групп, хотя он пока не определен и не обоснован, но, можно предположить, играет важную роль в устойчивом развитии общества.

Социальные стереотипы и парадоксы старения

1. Современная действительность демонстрирует, к чему приводит нарушение баланса поколе-

ний, когда огромное число молодых мигрантов из стран с высоким уровнем рождаемости появляются в странах Западной Европы. Доминирование молодых мужчин может вызвать и возрастание агрессивного фона, вероятность которого усугубляется внешними вмешательствами. Об опасности такого дисбаланса предупреждал российский экономист и демограф А. Г. Вишневский: «Помимо самого факта роста населения Земли в целом, очень важно и то, что оно растет неравномерно. Увеличивается, в основном, население так называемого развивающегося мира, стран Азии, Африки и Латинской Америки. А население развитых стран, пресловутый «золотой миллиард», к которому относится и Россия, сейчас уже почти не растет, а в некоторых странах даже сокращается. В результате, на планете возникла очень большая демографическая асимметрия, которая будет нарастать...» [2]. Доминирование же пожилых приводит к геронтокрации, снижению инновационного потенциала общества. Вмешательство российского государства далеко не всегда приводит к улучшению баланса молодых и пожилых, усложняя задачи управления инфраструктурой социального и медицинского обслуживания, усложняя прогнозирование потребности числа учреждений и услуг.

2. В современной социологии развивается проблематика социально-возрастного структурирования общества, которая становится все более актуальной. На смену буму молодежных и гендерных исследований приходит бум исследований пожилых. Но «старость ... оказывается не интегрированной в социальную теорию — она „просто есть“, а значимость теоретической проработки понятия заменяется актуальностью проблемы», утверждает А. А. Смолькин [7]. О том, что старость представ-

* Статья подготовлена на средства гранта РНФ (проект №14-18-03434) по теме: «Модели взаимодействия общества и пожилых людей: исследование возможностей социальной инклюзии». Данная статья печатается в порядке дискуссии.

ляет загадку для социологических интерпретаций, пишет уже почти 30 лет М. Кёли, однако ситуация мало изменилась [13]. Но в связи с новизной и глобальностью процесса старения обозначились парадоксы интерпретаций, поскольку представления о молодых и о пожилых, как базовых категориях социального порядка, перегружены устойчивыми стереотипами.

3. В первую очередь, это столкновение архаических стереотипов и новых сценариев старения в современной России. На социологическом языке — это столкновение способов проблематизации. В сознании не только населения, но и специалистов обнаруживается дилемма гуманности и эффективности в отношении пожилых. Она связана с выяснением того, что является адекватным отношением и помощью пожилым — восстановление здоровья и обновление квалификации для продолжения занятости или разнообразное обслуживание и уход. По сути, это переформулированное продолжение старой дилеммы, кто такие пожилые — носители мудрости или немощности.

Демографы постоянно пишут об увеличении численности пожилых, но этот процесс не может бесконечно нарастать. Скоро это нарастание закончится, так как все многочисленное поколение послевоенного «бэби-бума» в США, Европе и России постареет. Следующее поколение, родившееся в конце 1950-х — начале 1970-х гг., существенно малочисленнее. В России всплеск старения будет снова только примерно через 30 лет, в процессе старения людей, родившихся в середине 1980-х. А затем снова последует большой спад из-за малочисленности родившихся в 1990-х.

Для нас, да и в целом для общества важнее, что реальное старение современного населения отодвигается примерно на 15–20 лет по сравнению с первыми послевоенными десятилетиями. Реальная старость откладывается, начинается не ранее 75–80 лет (в среднем). В этом смысле известная классификация ВОЗ подтверждается, но при этом границы пожилого возраста сдвигаются к тому периоду, который раньше считался старостью. Отложенное старение как огромное гуманитарное завоевание пока оценивается только с позиций увеличения продолжительности жизни, но не возможности длительно сохранять занятость и полноценное включение в общество.

В качестве ответа на ситуацию отсроченного старения в нескольких европейских странах отменили верхнюю границу пенсионного возраста, предоставив людям самостоятельно решать, про-

должать работу или нет. В России, к сожалению, эта ситуация пока никак не осознана и, тем более, не оценена ни государством, ни большинством населения, которое жестко отстаивает как можно более ранний пенсионный возраст. Закономерно, что возможностью продуктивно реализовать поздний возраст пользуется только часть высококвалифицированных специалистов, преимущественно ученые, преподаватели, деятели искусства.

4. Продление жизни достаточно существенно зависит от собственного образа жизни человека, его настроения на продолжение жизни, долгожительство, что становится очевидным все большему числу людей. Однако препятствуют формированию настроения на долгожительство и нового отношения к себе исторические традиции, связанные с разными вариантами саморазрушения, включая военные подвиги и другие рискованные поступки, предполагающие ранний уход из жизни.

В менталитете современного россиянина сталкивается, как минимум, два типа программ жизнедеятельности — архаическая и современная. Архаическая, доставшаяся от прежних поколений, ориентирует на то, что настоящая жизнь — не более чем до 40–50 лет, а потом — доживание и умирание. Для женщин жизнь теряет смысл, когда дети выросли, а для мужчин — с окончанием профессиональной деятельности, военных подвигов и т. д.

Современная программа старения ориентирует на активное долголетие [12] и на то, что и в позднем возрасте человеку доступно абсолютно все. При этом качество этих увлечений может превышать все, что было доступно в неопытной юности или отягощенной обязательствами зрелости [6]. Пока же эти возможности плохо осознаются, поскольку те, кому сегодня 60(± 5) лет, — первое поколение, большинство которого впервые будет проживать этот период в истории человечества.

Это совершенно новая ситуация как для отдельных людей, так для общества и науки в целом. Как известно, все инновации сначала не осознаются, потом отвергаются и лишь впоследствии получают адекватную оценку. Идея «отсроченного старения» встречает сопротивление со стороны общества, потому что требует изменения устоявшихся подходов к старости и признания ее полноценным и активным периодом жизни. Заметным тормозом для переосмысления старения является архаическая программа короткой жизни, доминирующая в массовом сознании.

5. Медицинская наука оказывается также пронизанной стереотипами архаического сознания, опирающегося на то, что нет особой нужды восстанавливать здоровье пожилых, поскольку их ценность для общества невелика, а старение неизбежно и естественно. Поддержка здорового старения оказалась сложной задачей, к которой медицина не совсем готова. В рамках сложившейся медикализации старости подчеркивается полиморбидность старения, отягощенность пожилых болезнями, но при этом игнорируется тот факт, что количество бодрых и успешно продолжающих работать пожилых в разных сферах общества постоянно растет. Исторический опыт, по данным В. Н. Анисимова и Г. М. Жаринова, подтверждает долгожительство никогда не бросающих свою работу представителей творческих профессий [1].

Пока же объем и качество медицинских услуг для пожилых недостаточен. По данным «Стратегии действий в интересах старшего поколения», в РФ в сети гериатрической медицинской помощи функционирует 2 345 геронтологических коек. В структуре учреждений, оказывающих медицинскую помощь по специальности «Гериатрия», действуют три гериатрические больницы (Нижний Новгород, Санкт-Петербург, Петропавловск-Камчатский). В некоторых субъектах РФ созданы клинические и организационно-методические гериатрические центры (Самарская, Кировская, Ульяновская, Оренбургская обл. и другие), а также 64 госпиталя ветеранов войн общей мощностью более 17 000 коек. Норматив — 1 гериатр на 20 000 пожилых [8].

Врачи, практикующие в поликлиниках, зачастую не понимают специфики здоровья пожилых, потому что их традиционно готовили к работе с детьми или взрослыми. Гериатрия до сих пор не воспринимается как столь же важное и самостоятельное направление врачебной практики, как педиатрия. В стране, и даже в самых больших городах, остро не хватает гериатров. Медицинское образование переориентируется на проблематику пожилых очень медленно, но ответственность за это несут не только медицинские вузы, но и политика государства. Символическая ценность детей и повышения рождаемости постоянно подчеркивается, в том числе в выступлениях первых лиц государства, в то время как сохранение здоровья даже работающих пожилых оказывается для государства второстепенной и дорогостоящей задачей.

Мы же считаем, что пожилые — это интеллектуальная элита «общества знаний», на приобрете-

ние и осмысление которых требуется все больше времени, инновационный же потенциал молодых преувеличивается и ничем не аргументирован.

6. Система социального обслуживания оказывается плотно пронизанной архаическими стереотипами, которые поддерживаются как самими социальными службами, так и потребителями социальных услуг. Более того, в рамках этих стереотипов стороны нашли баланс интересов, который позволяет им не обновлять характер сложившегося взаимодействия. Пожилым для получения социальных услуг выгоднее представлять себя, скорее, слабыми и беспомощными, чем способными самостоятельно справляться с собственными проблемами, а социальным работникам, подыгрывая выученной беспомощности пожилых, выгоднее обслуживать таких легких клиентов, чем значительно утративших способность к самообслуживанию и, безусловно, нуждающихся в помощи. Более того, обслуживание действительно нуждающихся пожилых перекадывается «на плечи семей», ресурсы которых обычно невелики.

Появление в России специальных социальных домов для пожилых с социальным обслуживанием или негосударственных домов-интернатов — тоже еще до конца не осмысленная новация. Лучшие, по сравнению с государственными интернатами, условия жизни в частных домах еще не означают, что пожилой человек сам хотел бы оказаться в «золотой клетке». Все же потеря права на самостоятельность уместна только в случае болезни Альцгеймера и других тяжелых проявлений старческой деменции или немоги. Впрочем, даже проблему сопровождения во время обострения болезни Альцгеймера современная высокотехнологичная медицина на Западе решает с помощью носимых устройств мониторинга, без запираания больного в интернате, не лишая его хотя бы доли самостоятельности. К сожалению, именно эту проблему частные интернаты решают лишь в том случае, когда у родственников пожилого больного есть деньги на оплату его пребывания в интернате с медицинским обслуживанием.

Важным ресурсом теплой заботы о пожилых была бы организация поддержки помощи пожилому человеку со стороны соседей. Однако это не входит в планы деятельности социальных служб, хотя желательность такой поддержки высказана в Законе РФ «О социальном обслуживании населения» № 442 [9]. Такая соседская помощь сложилась без участия социальных служб (взаимные

посещения, помощь в покупке продуктов, заказе лекарств, мелком ремонте и т. д.).

Пока же потенциально инновационный институт социальной работы в России превратился во многом в носителя все тех же стереотипов отношения к пожилым как пассивным объектам обслуживания. Но все же минимальные сдвиги можно заметить. Так, в «Стратегии действий в отношении старшего поколения» подняты рамки «старшего возраста» и устранена гендерная дискриминация. «Старший» возраст начинается с 60 лет и для женщин, и для мужчин [8]. Но в целом этот долгожданный документ носит, во многом, декларативный характер.

7. Профессиональное образование как институт воспроизводит те же стереотипы, связанные с недооценкой социализирующей функции образования и сводится к обучению человека специальности. Оно ориентировано на молодежь и очень прагматично, тем более сейчас, в эпоху быстрой смены технологий. И потребности в образовании пожилых осмысливаются только в русле их отставания от этих новых технологий, особенно информационных. Речь идет даже об информационном разломе и разрыве поколений. Предполагается, что освоение новых знаний и технологий трудно дается пожилым, что они к этому малоспособны. Принятие этой установки пагубным образом сказывается на мотивации пожилых, их готовности к освоению чего-либо нового. Это же порождает полное отсутствие преподавателей, подготовленных для обучения пожилых. Таким образом, ситуация аналогична сложившейся в медицине: есть преподаватели для детей и для молодежи, но нет — для пожилых. Вряд ли вызывает сомнение, что нужна специальная квалификация для обучения пожилых!

8. Не осознается также потенциал «серебряной экономики», спрос на услуги и товары которой постоянно растет. Так, маркетологи отмечают, что многие товары, разработанные и выпускающиеся для пожилых, оказываются востребованными другими группами населения [10, 11]. Потребители 50 лет и старше демонстрируют самую высокую покупательскую активность. Это самая читающая часть населения и самая активная по посещениям театров и симфонических концертов, то есть наиболее активные потребители «экономики впечатлений», точнее, ее сектора, который сложился в больших городах. Тем не менее, на эту группу потребителей меньше всего обращают внимание рекламодатели, за исключением косметических брендов: от Lancome, Platenium (препараты для

женщин 60+), Vital Radiance от Revlon (женщинам 50+), российских брендов, имеющих в своих линейках «возрастные» продукты, — «Чистая линия», «Черный жемчуг» [7, 8].

Сегодня уже не нужно доказывать, что уход на пенсию — главный предиктор старения. Появляется все больше публикаций, что именно продолжающие работать пожилые превосходят остальных как по продолжительности, так и по качеству жизни. Более того, растет доля пенсионеров в составе населения, но при этом быстрее растет доля работающих пожилых. К сожалению, найти обобщенные данные в российской статистике сложно, но динамика, согласно данным Е. А. Монастырного по Томской области, такова: в 2000 г. доля пенсионеров была 41 %, в 2015 г. — 52 %, доля работающих пенсионеров в 2000 г. — 9 %, в 2015 г. — 25 % [5]. Эту тенденцию не объяснить и тем, что пенсия мала (в ряде европейских стран она компенсирует 55–60 % утраченного заработка), скорее, пожилые не хотят «обнищать» собственную жизнь и добиваются возможности оставаться на работе и подходящих им (возможно, более гибких или частичных) режимов труда [3, 4]. С нашей точки зрения, это говорит о том, что следует фокусироваться на изучении механизмов адаптации успешных пожилых к старению, а не на их болезнях.

9. Архаическая мифология чрезвычайно устойчива и укоренена во всех сферах общественного сознания. Российские СМИ часто «из добрых побуждений» преувеличивают нуждаемость «пожилых» в уходе и мало пишут о новых возможностях для пожилых. Сами же пожилые внушаемы и ждут от СМИ другого, как нам представляется, скорее — более позитивной информации о том, что старость наступает не в 55–60 лет, а гораздо позже! СМИ же постоянно воспроизводят архаические программы и закрепляют их в сознании людей, а пожилые в России привыкли верить печатному слову, радио и ТВ. Но пока это «слово» имеет отчетливо эйджисткий характер.

Заключение

Социальная политика, ориентированная на низкий пенсионный возраст, также не свободна от тех же стереотипов, поскольку не только не учитывает уже наступившую возможность отсроченной старости, но, скорее, подчеркивает необходимость раннего ухода от социальной активности, не ориентируя пожилых на продолжение социальной интеграции. Первоочередной же задачей сегодня

является разработка позитивной и конкретной программы использования ресурсов пожилых.

Обществу нужны «сигналы сверху» о новых нормах и идентичностях, о том, что работать дольше важно и полезно самим пожилым, что нужно учиться и повышать квалификацию в любом возрасте, научиться заботиться о своем здоровье; заботиться о ком-то, кто рядом, развивать взаимопомощь и соседское сообщество. При этих условиях статус пожилых может поменяться из «балласта» на востребованный социально-экономический «ресурс». Тогда и формирование адекватного подхода к старению и пожилым будет для самих пожилых и всего российского общества более быстрым и менее драматичным.

Литература

1. Анисимов В.Н., Жаринов Г.М. Продолжительность жизни и долгожительство у представителей творческих профессий // Успехи геронтол. 2013. Т. 26. № 3. С. 405–416.
2. Вишневецкий А.Г. Россия в мировом демографическом контексте: Лекция в клубе «Билингва» 22 ноября 2007. Доступ: <http://polit.ru/article/2008/02/07/vyshnevsky/> (дата обращения 10.10.2016).
3. Григорьева И.А., Биккулов А.С. Старость, здоровье, активное долголетие и смысловой контекст их упоминания в социальных сетях // Успехи геронтол. 2015. № 2. С. 354–359.
4. Григорьева И.А., Чернышова С.П. Новые подходы к профилактике социального исключения пожилых // Журн. социологии и социальной антропологии. 2009. № 2. С. 186–196.
5. Монастырский Е.А. Выступление на 4-й Национальной конференции по старению в Москве 07.10.2016. Доступ: <http://www.ageing-forum.org/ru/event/conference-2016>. (дата обращения 10.10.2016).
6. Петрова Т. Старость начинается позже. Чем отличается жизнь после 50 от всей предыдущей жизни // Рос. газета. 19 февраля 2015 г.
7. Смолькин А.А. Уважение к старости: социологическая концептуализация // Социология власти. 2014. № 3. С. 31–46.
8. Стратегия действий в интересах граждан старшего поколения в Российской Федерации до 2025 г. Утверждена распоряжением Правительства РФ от 5 февраля 2016 г. № 164-р.
9. Федеральный закон РФ «Об основах социального обслуживания граждан в Российской Федерации». № 442-ФЗ от 28 декабря 2013 г. URL: <http://www.rg.ru/2013/12/30/socialkardok.html>.
10. Фролов Д. Все там будем. Кому нужны пожилые покупатели // Индустрия рекламы. 2008. № 5. С. 74–77.
11. Шевченко Д.А. Потребительский рынок: характерные черты молодого и зрелого рынка. Доступ: http://shevm.blogspot.ru/2011/02/blog-post_2513.html.
12. European Year for Active Ageing (2012): [Электронный ресурс]. Europa. Summaries of EU legislations / Employment and social policy. Social measures for target groups: disability and old age. URL: http://europa.eu/legislation_summaries/education_training_youth/lifelong_learning/c11097_it.htm (дата обращения 10.10.2016).
13. Kohli M. Cleavages in Aging Societies: Generation, Age, or Class? // In: Bernd Marin (Ed.). The Future of Welfare in a Global Europe. Farnham: Ashgate, 2015. P. 1–34.

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 2. P. 243–247

I. A. Grigoryeva^{1,2}, V. N. Kelasev¹

ARCHAIC STEREOTYPES AND MODERN APPROACHES FOR UNDERSTANDING OF AGING

¹ Saint-Petersburg State University, 9 entrance, 1/3, Smolnogo str., St. Petersburg, 191124; e-mail: socialwork@yandex.ru; ² Saint-Petersburg National Research University of Information Technologies, Mechanics and Optics (IFMO University), 14–16, Birgeyaya line, St. Petersburg, 199034

In the article we discussed the processes of awareness of the place of elderly people in modern society, elaboration of adequate relation to global aging and elderly themselves are still going in social sciences. These processes are expressed in a clash of archaic stereotypes and new approaches which changed social and age structure requires. Not only elderly people are providers of archaic stereotypes, but scientific institutions and practices as well. Reorientation of science, media and social policy towards study and realization of «postponed aging» opportunities is needed.

Key words: elderly people, postponed aging, balance of age groups, archaic stereotypes, health and social services

L. van Eijk^{1,2}, *S.A. Zwijsen*³, *D. Keeser*⁴, *J.M. Oosterman*⁵, *O. Pogarell*⁴, *H.J. Engelbregt*^{1,4}

EEG-NEUROFEEDBACK TRAINING AND QUALITY OF LIFE OF INSTITUTIONALIZED ELDERLY WOMEN: A PILOT STUDY

¹ Hersencentrum Mental Health Institute, 1016 XW, Marnixstraat 358–366, Amsterdam, The Netherlands; e-mail: hessel@hersencentrum.nl; ² Department of Clinical Neuropsychology, VU University, van der Boechorststraat 1, 1081 BT Amsterdam, The Netherlands; ³ Department of General Practice and Elderly Care Medicine and the EMGO^{*} Institute for Health and Care Research, VU Medical Center, Van der Boechorststraat 7, 1081 BT Amsterdam, The Netherlands; ⁴ Department of Psychiatry and Psychotherapy, Ludwig-Maximilians-University of Munich, Nussbaumstrasse 7, 80336 Munich, Germany; ⁵ Radboud University Nijmegen, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, 6525 EN, Kapittelweg 29, Nijmegen, The Netherlands

This pilot study attempted to study the applicability of neurofeedback for elderly persons living in nursing homes. We hypothesized an improve of cognitive functioning and the independence in daily life (IDL) of elderly people by using low beta (12–15HZ) EEG neurofeedback training (E-NFT). The participants (active E-NFT group, $n = 10$; control group, $n = 6$) were community living elderly women without dementia. Neurofeedback training was adjusted ten times within 9 weeks, with a training duration of 21 minutes by use of a single electrode, which was centrally placed on the skull surface. Executive functioning (measured with the Rey and fluency tasks), memory capacity (measured with the 15 words test), and IDL (measured with the Groningen Activity Restriction Scale) were measured before and after ten E-NFT sessions in nine weeks. No effects were found for IDL nor executive functioning. Interestingly, performance on the memory test improved in the experimental group, indicating a possible positive effect of E-NFT on memory in elderly women. This study demonstrates that E-NFT is applicable to older institutionalized women. The outcome of this pilot-study justifies the investigation of possible memory effects in future studies.

Key words: *neurofeedback, EEG, elderly, frail population, nursing home, pilot-study, independence in daily life, memory, executive function*

In Europe, the life expectancy at birth has increased in the past decennium (2003–2013) from 74,6 to 77,8 years for men and from 80,8 to 83,3 years for women [10]. In 2014, there were 93,7 million people aged 65 or older in Europe [10]. These extra years that people gain, are invariably associated with an increase in age-related problems, such as cognitive decline [33]. Some cognitive decline cannot be compensated for by behavioural strategies nor by the environment, which limits the ability to maintain an independent living. Research shows that the decline of social contacts and self-reliance are often the result of cognitive decline, and these are also the strongest factors accounting for a decline in quality of life [38].

Importantly, people in sheltered houses might experience a relatively stronger decline due to a lack of cognitive challenge [29]. Therefore, there is a strong need for methods that might be able to reduce this cognitive decline, especially for people in sheltered houses.

Research has shown that EEG neurofeedback training (E-NFT) might have positive effects on cognition in elderly [27, 30]. E-NFT is a form of biofeedback. Biofeedback is an umbrella term for feedback by an external person or device on processes within the body. Some forms of biofeedback are feedback of heart rate variability, galvanic skin response, muscle traction, temperature of the body. A computer device is connected to a person by means of sensors. The computer provides feedback to the person about the state of the body. In this way, people can learn to control specific elements of their body. If for example the muscle is contracted unconsciously, the feedback mechanism provides the information in an understandable way. After a period of time, the person will start to recognize the contraction of the muscle in a conscious way without the need of an external monitor. In this way, people are also able to achieve postural corrections [12]. E-NFT is a neurophysiological training method for altering brain activity. Like other forms of biofeedback, it is commonly thought to be based on the principle of operant conditioning [32]. Operant conditioning is a key ability of neural systems to link the contingency of the reward signal to the probability of a future reward [1, 16, 20]. In E-NFT, EEG is recorded from scalp electrodes, presented to the subject by means of a monitor. Positive feedback (reward) is presented whenever the subject shows an intended EEG pattern change for a defined duration of time. It is assumed that the brain can hold and stabilize the modulated state of brain activity beyond the temporarily achieved lab outcome; however, the specific under-

lying mechanisms of E-NFT efficacy are still unclear [16, 17]. Recently, other theories have been generated about the working mechanism of neurofeedback. Ros et al. theorized for example that E-NFT tunes brain oscillations toward a homeostatic set-point which affords an optimal balance between network flexibility and stability [24].

Research has shown benefits of E-NFT, such as enhancing beta activity in the frontal brain [8, 39, 40], improving Default Mode Network connectivity [25] as well as improving cognitive functions such as memory [34] and attention [6]. Nevertheless, other studies describe changes in EEG after E-NFT without changes in cognitive performance [9]. Recent publications also question the relevance of E-NFT for clinical treatments [31]. The main question in these critical publications is whether E-NFT is superior to placebo. For the current pilot study, we did not perform sham training, as our main purpose of the study is to examine whether E-NFT is applicable for the frail persons with long term care.

Studies in elderly people found an increasing trend of theta amplitudes for the E-NFT group only [37], an increase of power in the gamma and beta band within training sessions [27], as well as improvement in attention [37], and verbal IQ [3]. However, others found no improvement in attention or memory at all [27]. Current results are inconclusive and a clear overview of the beneficial effects in aging populations is lacking, especially in elderly living in sheltered houses. This is a crucial limitation as elderly in sheltered houses are in general of a very high age and at an increased risk of future cognitive decline [29].

Current research. The present pilot study investigates whether quality of life and cognitive functioning of elderly women can be improved by E-NFT by specifically rewarding central low beta (12–15 Hz) activity [28, 34]. T. Egner et al. found that an increase of 12–15 Hz activity was correlated to a decrease in impulsive responses and $\rho 300$ amplitudes [6]. For this study, an increase of memory and executive functioning after treatment was hypothesized for participants following E-NFT training, but not for the control group. In addition, as cognition (particularly executive control and memory) is a crucial predictor of independence in daily living [23]. We expected that an improvement in executive function and / or memory would also positively influence independence in daily life (IDL).

Materials and methods

The participants, elderly women without dementia, were recruited in two sheltered houses located in the Randstad area (a modern urban agglomeration), the Netherlands. The mailing lists, which consisted of 67 addresses of both houses, were made available by the managing board. This study as approved by the institutional review board (Scientific and Ethical Review Committee at the Faculty of Psychology and Education — VCWE). An informed consent with an invitation for an information meeting was sent to the included addresses. In the meeting, the experimenter explained the aim of the study and the practical aspects, like how E-NFT is performed, and answered questions of participants. Subsequently, all subjects were individually invited to participate. A total number of 12 persons showed interest in active participation. Although this led to a selection bias, the researcher decided to include these participants in the experimental group to have a minimum of 10 persons for the E-NFT procedure. Other residents were invited to participate in two assessments of cognitive functioning. Of these residents, 6 agreed to participate in this control condition. This resulted in 12 female subjects in the E-NFT condition and 6 female participants in the control condition.

At the start of the measurement two participants dropped out due to personal reasons. As a result, the study started with 10 participants in the E-NFT condition and 6 — in the control condition. After two training sessions a third participant cancelled for health reasons. However, this one was replaced by a new participant, so that the number of participants remained 10 for the experimental condition. The average age of the participants who completed the study in the experimental condition was 77,9 years (standard deviation — $SD=7,8$) and the average age of the participants in the control condition was 79,2 ($SD=6,9$) years.

Procedure. The measurement for both the E-NFT- and control group consisted of the seven-minutes screening test, the fifteen words test, two verbal fluency tasks, the complex figure of Rey, and the Groningen Activity Restriction Scale [19]. The seven minutes-screening test was only performed to exclude the possibility of including people with dementia. There were no indications for dementia for both the experimental nor control group. Between pre- and post-measurement of cognitive abilities, participants in the control group did not receive any training. The participants in the experimental group were then given ten

training sessions of 21 minutes. We based the number of sessions on earlier studies. Research showed that a minimum of eight trainings of fifteen minutes is enough to enhance low beta activity [34]. In other studies with healthy subjects, ten training sessions of fifteen minutes were being performed [6]. The training was done once or twice a week over a period of nine weeks. After all the participants in the E-NFT group finished 10 training sessions, post-assessment evaluations were done. These consisted of the same neuropsychological test battery tests as the pre-measurement, with the exception of the seven minutes-screening test, which was only used as a screening tool for potential dementia.

The *Seven minutes screening test* is originally designed to detect persons at high risk of Alzheimer's dementia but also detects other dementias [22]. It consists of a number of questions tapping orientation, a memory test in which images have to be remembered, clock drawing and verbal fluency.

Category and letter fluency. The participant is asked to name as many words within a particular category or starting with a specific letter. For this study, animals (word fluency) or words starting with the letter N were used (letter fluency). Fluency tasks are seen as executive function tasks [5]. For the post training test, a parallel list of the test was used, in order to reduce learning effects.

The auditory verbal learning test (RAVLT) is an auditory verbal learning test in which the experimenter reads aloud 15-words of different categories and unrelated to each other. The subjects are asked to memorize the words and reproduce them (immediate recall, RAVLT-ir). The total scores of the 5 trials are summed. Unexpectedly, the experimenter asks to recall the words again after 20 minutes (delayed recall, RAVLT-dr). For the post training test, a parallel list of the test was used, in order to reduce learning effects. The test is designed to detect memory problems, both in the short- and long term.

The complex figure of Rey is a test in which the figure of Rey must be redrawn unexpectedly after a short presentation to the participant [35]. The subject is given a card with the figure, a blank sheet of paper and a pencil. The experimenter calculates a score on the basis of the order of drawing, the number of deletions, and the number of interruptions. The complex figure of Rey is seen as an executive function task.

Groningen Activity Restriction Scale. This scale measures IDL, including both the ability to perform «Activities of Daily Living» (ADL), such as toileting, as well as «Instrumental Activities of Daily Living» (IADL), such as cooking, and is measured by 18

questions that can be scored on a 4-point scale ranging from «yes, I can do it fully and independently without any difficulty» (1) to «no, I cannot do it without someone's help» (4) [26]. The scale was developed by the Northern Centre for Healthcare Research as part of the Groningen Activities Restriction Scale (GARS) [19].

Experimental setup. A 4-channel Deymed BFB III system was used for the neurofeedback training. A 1 Hz high-pass- and 60 Hz low-pass filter and notch filter of 50 Hz were used, impedance was kept below 5 k Ω . The sampling rate was 128 Hz, the system was connected to a laptop computer via BFB III software and output was projected to a LCD monitor. Training was aimed to enhance 12–15 Hz beta activity (low beta) within the range of one centrally located electrode (location Cz according to the international 10–20 system for electrode placement [18]). In order to control for rewarding for possible facial muscle contractions, an increase of 35–45 Hz frequency band activity overruled the increasing 12–15 Hz activity. In case artefacts of EMG or EOG were too prominent according to the trainer, people were instructed to relax. There was no averaging of EEG data, which practically meant that subjects received real-time EEG feedback as long as the state continues for a minimum of at least 1 second. Each training session took approximately 21 minutes, consisting of 7 different three-minute game sessions. There were fixed individual parameters and participants were encouraged to score as many points as possible. Parameters were set in the first training session, where each participant reached a score of 15 points during the game session.

Both discrete and continuous auditory and visual feedback of EEG parameters was offered to the subjects. An example of continuous visual feedback is a videogame in which a dolphin swims as soon as the activity of both 12–15 Hz is increased and 35–45 Hz is inhibited for at least 1 second. If this situation endures for longer than one second, a score of one is being earned, which is accompanied by an auditory rewarding sound. The latter is known as discrete feedback.

Design. A 2x2 mixed design was used for the current study, with group (experimental group and control group) as between subject factor and time (pre- and post-intervention) as within subject factor. Scores on the neuropsychological tests were used as dependent variable.

Data analyses. The data were analyzed using SPSS version 22.0. A Mann–Whitney *U*-test was used to check for differences in age between the two

groups. After the pretest, equality of the groups for the outcome neuropsychological testing was analyzed by means of MANOVA. The data were further analyzed by Bonferroni corrected repeated measures ANOVA analysis, with group as between subject factor, time (pre-, post-intervention) as within subject factor, and neuropsychological test performance as dependent variable. After, these repeated measures analyses were repeated for each group separately. The scores on the Rey were converted. Therefore, a higher score meant enhanced performance for all tests. A $p > 0,05$ was considered significant in all analysis.

Results and discussion

A Mann-Whitney test indicates equality of the age within the groups (Mann-Whitney $U=25$, $N1=10$, $N2=6$, $\rho=0,64$, two-tailed). Prior to the E-NFT training, the experimental group and the control group both underwent baseline measurement. There was no difference between the groups in terms of performance on the neuropsychological test battery ($F(5,10)=0,74$, $\rho=0,61$; Wilks' Lambda=0,71) at baseline.

The repeated measures ANOVA test showed no main effect of group and also no interaction effect between group and time for any of the performed tests (RAVLT-ir, RAVLT-dr, Word fluency, Letter fluency, Figure of Rey and IDL), see *Table*.

Due to the low number of participants, the experimental power is low. A further analysis therefore looked at the differences between baseline and post-test within the separate groups by means of repeated measures analysis of neuropsychological test results. For the E-NFT group, a significant difference was found between baseline and post-test for respectively the RAVLT during both immediate recall and delayed recall $F(1,9)=3,91$, $\rho=0,07$, $\eta^2=0,30$, $F(1,9)=6,86$, $\rho=0,05$, $\eta^2=0,43$. No difference was found for the

control group; $F(1,5)=2,64$, $\rho=0,165$, $\eta^2=0,35$ for immediate recall and $F(1,5)=1,875$, $\rho=0,23$, $\eta^2=0,27$ for delayed (see *Figure*). The aims of this pilot study were to investigate whether E-NFT is applicable for frail elderly and whether the quality of life and cognitive functioning of elderly can be improved by using E-NFT. We can conclude that E-NFT is applicable for the group of elderly who live in nursing homes. No interaction effects between the E-NFT and control group were found for the cognitive tests while analysing both groups at the same time. This means that further analysis is not justified to claim any training effects. However, as the nature of this research is a pilot investigation, the effects for both groups were also separately calculated. A significant increase of immediate recall of new words of the 15-words test was found, as well as for the delayed recall process, specifically for the E-NFT group, when analysing the effects for both groups separately. This suggests that there is reason for further studies with more participants to prove whether E-NFT could have a positive effect on memory in the group of institutionalized elderly women. This would be in accordance to the findings of a transferable effect of E-NFT on verbal IQ [4] and contradicts the suggestion that the effect of E-NFT on brain activity is not transferrable to performance on cognitive tasks [27].

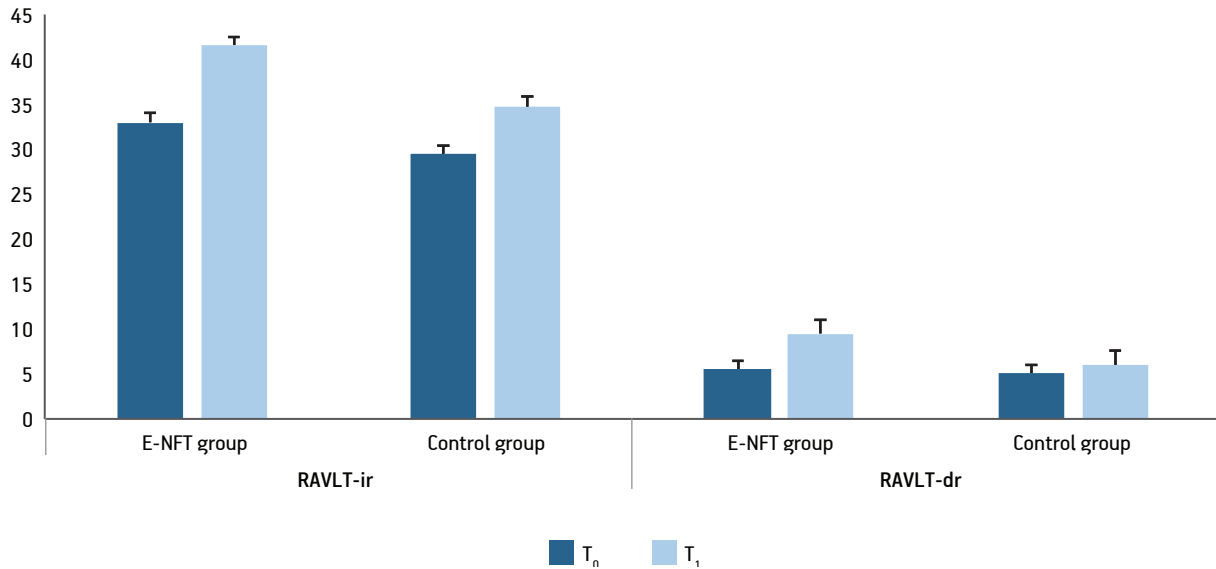
This study did not find an effect on executive functioning, like others did [37]. Furthermore, the difference in improvement on IDL between the experimental and the control group was not significant. The lack of significant results might have been influenced by the lack of power in this experiment due to the relatively low number of participants. It could also be that E-NFT has a more subtle effect on executive functioning or IDL (perhaps via its effect on memory).

There are limitations to this study. We used a pseudo experimental design without randomization to measure the effects of E-NFT on cognitive function

Average scores and results of the repeated measures analysis per test

Test	T_0 E-NFT	T_1 E-NFT	T_0 controls	T_1 controls	$F_{interaction}$	p	η^2
RAVLT-ir inculcation	33,0 (6,9)	41,6 (15,7)	29,5 (13,4)	34,7 (13,4)	0,31	0,59	0,02
RAVLT-dr	5,5 (3,1)	9,5 (4,8)	5,0 (3,2)	6,0 (4,2)	2,09	0,17	0,10
Word fluency	18,9 (5,3)	17,8 (7,1)	20,2 (3,3)	19,0 (2,9)	0	0,98	0
Letter fluency	9,1 (4,6)	10,1 (5,0)	10,7 (5,0)	9,7 (2,7)	1,09	0,31	0,08
Rey	6,7 (2,6)	9,4 (9,7)	8,3 (1,4)	7,3 (2,3)	1,12	0,31	0,07
IDL	32,6 (15,1)	31,6 (16,4)	33,0 (12,4)	32,7 (12,1)	0,14	0,71	0,01

Notes. Scores at T_0 and T_1 represent mean \pm standard deviation; RAVLT-ir — Auditory verbal learning test immediate recall; RAVLT-dr — Auditory verbal learning test delayed recall; Rey — Complex figure of Rey; IDL — Independence in daily life; E-NFT — beta 1 EEG neurofeedback training; T_0 : pre-intervention; T_1 : post-intervention; η^2 — Effect size (Eta squared).



Difference between baseline (T_0) and post-training (T_1) performance on the RAVLT, immediate recall (RAVLT-ir) (left) and delayed recall (RAVLT-dr) (right), for both the E-NFT and control group.

Error bars represent standard error of the mean. E-NFT — beta 1 EEG neurofeedback training; RAVLT — auditory verbal learning test; T_0 — pre-intervention; T_1 — post-intervention

and independency in daily life. For ethical reasons, to avoid burden for the frail group of participants, there was no active sham group and participants were asked to choose between receiving E-NFT or the control treatment. This may have caused a selection bias, as subjects in the E-NFT group might have been more motivated to perform well on tasks and are probably more active in trying to improve their cognitive functioning than the control group. Furthermore, the researcher was not blinded for the research condition either, which might have led to experimenter's bias. In addition, the sample size was low, as only ten subjects were part of the E-NFT group and only six for the control group.

Nevertheless, this study gives some indication of a positive effect of E-NFT on memory and provides proof of willingness of elderly subjects to try E-NFT.

Further research should consider including comparison of resting state versus post-training neuroimaging measurements or an active sham training for the control group. For our present study we cannot be certain that the provided training successfully changed 12–15 Hz activity. For some aspects of cognitive decline in elderly, another E-NFT protocol might be more effective. For the specific age related cognitive decline there might be other possible protocols, depending on the health state of the person. For example, there are several studies which indicate an association between increased theta activity to cognitive decline [11, 14, 15]. M. Grunwald, for example, found a nega-

tive correlation between theta power and hippocampal volume in elderly in different stages of cognitive decline. On the other hand, there have also been studies which show a positive correlation between theta power and cognitive performance in healthy elderly [2, 21, 36]. S. Elmsthahl and I. Rosén found that low beta-band power activity is associated with vulnerability for future cognitive decline in the population of elderly women [7]. Beta band power in the occipital regions is related to visual attention according to the studies of M. Gola et al. [13].

Future studies including neuroimaging can be helpful to track possible changes in brain activity to understand more about the direct and indirect effects of E-NFT. Besides, more specific executive capabilities tests should be used to exam the effect of E-NFT on executive functioning in more detail, such as the n-back or a Go- NoGo-task, as executive functioning consists of multiple dimensions. In addition, a larger sample is necessary to compare groups by age and to avoid a lack of power; potentially, neurofeedback may actually enhance cognition and independence of daily life to a stronger extent than was demonstrated in the current study. Finally, as only female participants volunteered for and completed this study, it is unknown whether the current findings pertain to older male adults as well. Future studies should try to incorporate both male and female participants.

Conclusion

The current study provides proof of willingness of elderly subjects to try E-NFT. The study provides some indication of a positive effect of E-NFT on memory and therefore justifies further investigation in future studies. Both cognitive health aspects of participants and individual goals should be taken in account for future E-NFT studies or experimental clinical treatments.

Acknowledgements: We are grateful to Mr. M. Norwood for critically reading the manuscript.

Declaration of interest: The authors report no conflicts of interest. This study is part of the PhD thesis of Hessel Engelbregt at the Faculty of Medicine of the Ludwig-Maximilians-University of Munich, Germany.

References

1. Arns M., de Ridder S., Strehl U. et al. Efficacy of neurofeedback treatment in ADHD: the effects on inattention, impulsivity and hyperactivity: a meta-analysis // *Clin. EEG Neurosci.* 2009. Vol. 40. № 3. P. 180–189.
2. Babiloni C., Binetti G., Cassarino A. et al. Sources of cortical rhythms in adults during physiological aging: a multicentric EEG study // *Hum. brain mapping.* 2006. Vol. 27. № 2. P. 162–172.
3. Becerra J., Fernández T., Roca-Stappung M. et al. Neurofeedback in healthy elderly human subjects with electroencephalographic risk for cognitive disorder // *J. Alzheimer's Dis.* 2011. Vol. 28. № 2. p. 357–367.
4. Becerra J., Fernandez T., Roca-Stappung M. et al. Neurofeedback in healthy elderly human subjects with electroencephalographic risk for cognitive disorder // *J. Alzheimer's Dis.* 2012. Vol. 28. № 2. P. 357–367.
5. Davidson P. S., Gao F. Q., Mason W. P. et al. Verbal fluency, Trail Making, and Wisconsin Card Sorting Test performance following right frontal lobe tumor resection // *J. clin. Exp. Neuropsychol.* 2008. Vol. 30. № 1. P. 18–32.
6. Egner T., Gruzelier J. H. EEG Biofeedback of low beta band components: frequency-specific effects on variables of attention and event-related brain potentials // *Clin. Neurophysiol.* 2004. Vol. 115. № 1. P. 131–139.
7. Elmståhl S., Rosén I. Postural hypotension and EEG variables predict cognitive decline: results from a 5-year follow-up of healthy elderly women // *Dementia geriatr. cognitive disord.* 1997. Vol. 8. № 3. P. 180–187.
8. Engelbregt H. J., Keeser D., Van Eijk L. et al. Short and long-term effects of sham-controlled prefrontal EEG-neurofeedback training in healthy subjects // *Clin. Neurophysiol.* 2016. Vol. 127. № 4. P. 1931–1937.
9. Engelbregt H. J., Kok G., Vis R. et al. Instrumentele conditionering van frontaalkwabactiviteit bij gezonde jongvolwassenen // *Tijdschrift voor Neuropsychol.* 2010. Vol. 5. № 1. P. 16–26.
10. Eurostat. Life expectancy at birth, by sex 2015. Available from: <http://ec.europa.eu/eurostat/web/population-demography-migration-projections/population-data>.
11. Fernández A., Maestú F., Amo C. et al. Focal temporoparietal slow activity in Alzheimer's disease revealed by magnetoencephalography // *Biol. psychiat.* 2002. Vol. 52. № 7. P. 764–770.
12. Gaffney B. M., Maluf K. S., Davidson B. S. Evaluation of NOVEL EMG biofeedback for postural correction during computer use // *Appl. psychophysiol. biofeedback.* 2016. Vol. 41. № 2. P. 181–189.
13. Gola M., Magnuski M., Szumska I., Wróbel A. EEG beta band activity is related to attention and attentional deficits in the visual performance of elderly subjects // *Int. J. psychophysiol.* 2013. Vol. 89. № 3. P. 334–341.
14. Grunwald M., Busse F., Hensel A. et al. Correlation between cortical θ activity and hippocampal volumes in health, mild cognitive impairment, and mild dementia // *J. clin. Neurophysiol.* 2001. Vol. 18. № 2. P. 178–184.
15. Grunwald M., Hensel A., Wolf H. et al. Does the hippocampal atrophy correlate with the cortical theta power in elderly subjects with a range of cognitive impairment? // *J. clin. Neurophysiol.* 2007. Vol. 24. № 1. P. 22–26.
16. Gruzelier J. H. EEG-neurofeedback for optimising performance. I: a review of cognitive and affective outcome in healthy participants // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2014. № 44. P. 124–141.
17. Gruzelier J. H. EEG-neurofeedback for optimising performance. III: a review of methodological and theoretical considerations // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2014. № 44. P. 159–182.
18. Jaspers H. H. The ten twenty electrode system of the International Federation // *Electroencephalography Clin. Neurophysiol.* 1958. № 10. P. 371–375.
19. Kempen G., Doeglas D., Suurmeijer T. Groningen activiteiten restrictie schaal (GARS): Een handleiding. Groningen: Rijksuniversiteit Groningen, 1993.
20. Larsen S., Sherlin L. Neurofeedback: an emerging technology for treating central nervous system dysregulation // *Psychiat. Clin. North Amer.* 2013. Vol. 36. № 1. P. 163–168.
21. Leirer V. M., Wienbruch C., Kolassa S. et al. Changes in cortical slow wave activity in healthy aging // *Brain imaging behav.* 2011. Vol. 5. № 3. P. 222–228.
22. Meulen E., Schmand B., Van Campen J. et al. The seven minute screen: a neurocognitive screening test highly sensitive to various types of dementia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 2004. Vol. 75. № 5. P. 700–705.
23. Overdorp E. J., Kessels R. P., Claassen J. A., Oosterman J. M. The combined effect of neuropsychological and neuropathological deficits on instrumental activities of daily living in older adults: a systematic review // *Neuropsychol. Rev.* 2016. Vol. 26. № 1. P. 92–106.
24. Ros T., J Baars B., Lanius R. A., Vuilleumier P. Tuning pathological brain oscillations with neurofeedback: a systems neuroscience framework // *Frontiers Hum. Neurosci.* 2014. № 8. P. 1008.
25. Ros T., Théberge J., Frewen P. A. et al. Mind over chatter: plastic up-regulation of the fMRI salience network directly after EEG neurofeedback // *Neuroimage.* 2013. № 65. P. 324–335.
26. Scaf-Klomp W., Van Sonderen E., Sanderman R. et al. Recovery of physical function after limb injuries in independent older people living at home // *Age Ageing.* 2001. Vol. 30. № 3. P. 213–219.
27. Staufenbiel S. M., Brouwer A. M., Keizer A. W., Van Wouwe N. C. Effect of beta and gamma neurofeedback on memory and intelligence in the elderly // *Biol. Psychol.* 2014. № 95. P. 74–85.
28. Serman M., Lantz D. Changes in lateralized memory performance in subjects with epilepsy following neurofeedback training // *J. Neurotherapy.* 2001. Vol. 5. № 1–2. P. 63–72.
29. Stuck A. E., Walthert J. M., Nikolaus T. et al. Risk factors for functional status decline in community-living elderly people: a systematic literature review // *Soc. Sci. Med.* 1999. Vol. 48. № 4. P. 445–469.
30. Surmeli T., Eralp E., Mustafazade I. et al. Quantitative EEG neurometric analysis — guided neurofeedback treatment in dementia 20 cases: How neurometric analysis is important for the treatment of dementia and as a biomarker? // *Clin. EEG Neurosci.* 2015. doi:1177/1550059415590750.
31. Thibault R. T., Raz A. When can neurofeedback join the clinical armamentarium? // *Lancet. Psychiat.* 2016. Vol. 3. № 6. P. 497.
32. Thorndike E. L. Animal intelligence: an experimental study of the associative processes in animals: The Psychological Review. Monograph Supplements, 1898. Vol. 2. № 4.
33. Van Eijk L., Groot E. R., Van Spronsen M. et al. Testing Van Gool's hypothesis: A method to predict side effects of cholinesterase inhibitors in elderly subjects // *Int. J. Psychophysiol.* 2016. Vol. 108. P. 1–10.

terase inhibitors in patients with cellular degenerative and vascular dementia // *Adv. Geriat.* 2015. Article ID 270657.

34. *Vernon D., Egner T., Cooper N., Compton T. et al.* The effect of training distinct neurofeedback protocols on aspects of cognitive performance // *Int. J. Psychophysiol.* 2003. Vol. 47. № 1. P. 75–85.

35. *Visser R. S. H.* Complex figure test CFT: a test involving restructuring behaviour developed for the assesment of brain damage. Amsterdam: Zwets & Zeitlinger, 1973.

36. *Vlahou E. L., Thurm F., Kolassa I.-T., Schlee W.* Resting-state slow wave power, healthy aging and cognitive performance // *Sci. Reports.* 2014. № 4. P. 5101.

37. *Wang J.-R., Hsieh S.* Neurofeedback training improves attention and working memory performance // *Clin. Neurophysiol.* 2013. Vol. 124. № 12. P. 2406–2420.

38. *Wilhelmson K., Andersson C., Waern M., Allebeck P.* Elderly people's perspectives on quality of life // *Ageing & Society.* 2005. Vol. 25. № 4. P. 585–600.

39. *Zoefel B., Huster R. J., Herrmann C. S.* Neurofeedback training of the upper alpha frequency band in EEG improves cognitive performance // *Neuroimage.* 2011. Vol. 54. № 2. P. 1427–1431.

40. *Zotef V., Krueger F., Phillips R. et al.* Self-regulation of amygdala activation using real-time fMRI neurofeedback // *PLoS One.* 2011. Vol. 6. № 9. P. e24522.

Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 2. С. 248–254

L. van Eijk^{1,2}, *S. A. Zwijsen*³, *D. Keeser*⁴, *J. M. Oosterman*⁵, *O. Pogarell*⁴, *H. J. Engelbregt*^{1,4}

ТРЕНИНГ НЕЙРОБИОУПРАВЛЕНИЯ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ЖЕНЩИН ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

¹ Hersencentrum Mental Health Institute, 1016 XW, Marnixstraat 358–366, Amsterdam, The Netherlands; e-mail: hessel@hersencentrum.nl; ² Department of Clinical Neuropsychology, VU University, van der Boechorststraat 1, 1081 BT Amsterdam, The Netherlands; ³ Department of General Practice and Elderly Care Medicine, EMGO Institute for Health and Care Research, VU Medical Center, Van der Boechorststraat 7, 1081 BT Amsterdam, The Netherlands; ⁴ Department of Psychiatry and Psychotherapy, Ludwig-Maximilians-University of Munich, Nussbaumstrasse 7, 80336 Munich, Germany; ⁵ Radboud University Nijmegen, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, 6525 EN, Kapittelweg 29, Nijmegen, The Netherlands

В этом экспериментальном исследовании предпринята попытка изучения применимости тренинга нейробиоуправления для пожилых людей, живущих в домах престарелых. Мы предположили, что использование низкочастотной составляющей ЭЭГ (бета-версия 12–15 Гц) и обучение биологической обратной связи (Э-БОС) улучшит когнитивные функции у пожилых людей и увеличит их независимость в повседневной жизни. Участники (экспериментальная группа Э-БОС, $n = 10$; контрольная группа, $n = 6$) — женщины пожилого и старческого возраста без деменции, проживающие коллективно. Тренинги нейробиоуправления был проведены в течение 9 нед 10 раз — продолжительность занятия 21 мин с использованием одного электрода, размещенного на поверхности черепа в центре. Функции памяти и мышления (определяли по тесту Рея и заданиям на беглость речи), объем памяти (измеряли с помощью теста 15 слов) и независимость в повседневной жизни (определяли по шкале Гронинген ограничения активности) были измерены до и после десяти занятий Э-БОС в течение 9 нед. Влияния на независимость в повседневной жизни и когнитивные функции выявлено не было. Интересно, что результативность в тесте памяти улучшилась в экспериментальной группе, что указывает на возможный положительный эффект от занятий Э-БОС на память у женщин пожилого и старческого возраста. Данное исследование доказало возможность применения методики Э-БОС для пожилых женщин. Результаты этого пилотного исследования обосновывают дальнейшее изучение возможных эффектов на улучшение памяти.

Ключевые слова: нейробиоуправление, ЭЭГ, пожилые люди, ослабленное население, дома престарелых, пилотное исследование, независимость в повседневной жизни, память, когнитивные функции

У. Байер¹, О. С. Глазачев², Р. Ликар¹, М. Бурчер³, В. Кофлер², С. Демчар¹,
Х. Стеттнер⁴, Б. Труммер¹, С. Нойверш¹, Г. Пинтер¹

АДАПТАЦИЯ К ИНТЕРВАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ-ГИПЕРОКСИИ УЛУЧШАЕТ КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ И ФИЗИЧЕСКУЮ ВЫНОСЛИВОСТЬ У ПОЖИЛЫХ

¹ Клиника Клагенфурта, Австрия, 9020, Клагенфурт на Вертерзее, Каринтия, Краснигштрассе, 2;

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, 119991, Москва, ул. Трубецкая 8, стр. 2; e-mail: glazachev@mail.ru; ³ Университет Инсбрука, Институт спортивной науки, 185, Ферстенвег, Инсбрук, 6020, Австрия; ⁴ Алпен-Адрия университет Клагенфурта, Австрия, 9020, Клагенфурт, Каринтия, Университетштрассе, 65–67

Для поддержания физической работоспособности и когнитивных функций у пожилых пациентов применяются мультимодальные реабилитационные программы (МРП) на основе физических тренировок, физиотерапевтических процедур, психологического тренинга и пр. Для повышения эффективности МРП у пожилых предложено применять новый вариант адаптации к интервальной нормобарической гипоксии — метод интервальных гипоксически-гипероксических тренировок (ИГГТ). В плацебо-контролируемом клиническом исследовании приняли участие 34 пациента 64–92 лет дневного гериатрического стационара Клиники Клагенфурта (Каринтия, Австрия), рандомизированных на две группы: опытная (ОГ) — получившие МРП и курс ИГГТ; контрольная (КГ) — прошедшие курс МРП при имитации процедур ИГГТ. До и после курса реабилитации когнитивные функции и нагрузочная выносливость пациентов были оценены с применением тестов определения деменции (DemTest), рисования часов (Clock-drawing Test), а также проведением 6-минутного теста ходьбы (6MWT). При проведении курса ИГГТ когнитивные возможности пациентов ОГ значительно улучшились по сравнению с пациентами КГ: прирост значений в тесте деменции составил +16,7% (в КГ +0,39%, $p < 0,001$), в тесте рисования часов +10,7% (в КГ –8%, $p = 0,031$). Дистанция, пройденная в 6-минутном тесте, увеличилась в обеих группах, однако достоверно больше в ОГ — +24,1% (в КГ +10,8%, $p = 0,021$). Выявлены прямые значимые корреляции между приростом в нагрузочной толерантности и когнитивных тестах. Таким образом, включение процедур адаптации к интервальной гипоксии-гипероксии в МРП у пожилых приводит к значимому повышению их эффективности, что проявляется в улучшении когнитивных функций и физической выносливости. Процедуры ИГГТ хорошо переносятся, не вызывают побочных эффектов.

Ключевые слова: интервальная гипоксия-гипероксия, пожилые пациенты, когнитивные функции, физическая выносливость, мультимодальные реабилитационные программы

Современные мировые тенденции повышения продолжительности жизни неизбежно актуализируют проблемы когнитивных дисфункций и инвалидности пожилых. Только в России к началу 2021 г. доля лиц старше трудоспособного возраста в общей численности населения страны возрастет до 26,7%, а их численность достигнет 39,5 млн [1]. Значительная часть хронических заболеваний в пожилом и старческом возрасте связана с когнитивными дисфункциями, нейродегенеративными заболеваниями, что является серьезным экономическим и социальным «вызовом» для общества и национальных систем здравоохранения [15]. Не случайно медицинская и фармацевтическая индустрия активно работают над разработкой новых стратегий, направленных на реабилитацию гериатрических пациентов, поддержание их когнитивных функций и возможностей самообслуживания [4, 23, 29].

В последнее время все большее внимание исследователей и врачей привлекает возможность применения средств физической реабилитации и аэробных упражнений в улучшении когнитивного статуса пожилых [7, 8, 11]. В ряде систематических исследований доказано, что комбинированное курсовое применение индивидуально подобранных физических нагрузок, физиотерапевтических методик, психотренингов, а также обучение пожилых контролю факторов риска хронических заболеваний в виде мультимодальных реабилитационных программ (МРП) является эффективным подходом к реабилитации пожилых с когнитивными дисфункциями, особенно при раннем их выявлении [6, 21, 29].

Относительно новым подходом в реабилитации пожилых с различными заболеваниями является

метод адаптации к коротким эпизодам умеренной гипоксии — интервальные гипоксические тренировки (ИГТ), представляющие собой процедуры интервального дыхания через маску гипоксической газовой смесью, прерываемого дыханием обычным воздухом [2, 20]. В ряде исследований доказано, что ИГТ повышают переносимость физических нагрузок у пациентов с сердечно-сосудистыми, бронхолегочными заболеваниями, метаболическим синдромом [9, 10], улучшают кардиометаболический статус у пожилых [10], повышают когнитивный потенциал при моделировании болезни Альцгеймера, а также в клинических наблюдениях [18, 22, 27]. В исследовании L. Shega и соавт. (2013) впервые были выявлены позитивные эффекты ИГТ на когнитивное функционирование пожилых пациентов 60–70 лет [26].

Для повышения эффективности ИГТ нами предложена новая технология адаптации к гипоксии — метод интервальных гипоксически-гипероксических тренировок (ИГГТ), где нормоксические паузы между дыханием гипоксической газовой смесью заменяются дыханием гипероксической смесью (30–40 % O₂) [13].

В периоды создаваемой гипероксии происходит быстрое восстановление сатурации крови кислородом и более выраженная, чем при нормоксической реоксигенации, индукция АФК, необходимых для запуска каскада редокс-сигнального пути. Это приводит к значимому синтезу защитных внутриклеточных белковых молекул, главным образом с антиоксидантной функцией (ферменты антиоксидантной защиты, железосвязывающие белки, белки теплового шока) [5, 15]. В экспериментальных исследованиях продемонстрированы более выраженные мембран-стабилизирующие эффекты, существенное повышение устойчивости миокарда и мозга, уровня антиоксидантной защиты, переносимости физических нагрузок в результате адаптации к ИГГТ по сравнению с ИГТ [5]. Метод ИГГТ апробирован в пилотных исследованиях у пациентов с метаболическим синдромом, ИБС, квалифицированных спортсменов с синдромом перетренированности [3, 5, 28].

Цель настоящего исследования — оценка эффективности и безопасности ИГГТ в комплексных МРП у пожилых пациентов, а также выявление эффектов ИГГТ в динамике когнитивного статуса и нагрузочной толерантности у пациентов гериатрической поликлиники.

Материалы и методы

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании приняли участие пожилые добровольцы 63–92 лет, проходящие МРП в гериатрическом дневном отделении Клиники Клагенфурта (Каринтия, Австрия). После прохождения рутинного обследования (клинический и биохимический анализы крови, ЭКГ в покое) добровольцы подписывали информированное согласие и проходили комплексное психоневрологическое обследование с применением краткой шкалы количественной оценки психического состояния и когнитивных дисфункций (MMSE) [12]. Критерии исключения: невозможность перемещаться без посторонней помощи, неконтролируемая гипертензия (САД >180 мм рт. ст.), хронические бронхолегочные заболевания, декомпенсированная сердечная недостаточность (NYHA, III–IV ФК), ранее перенесенные внутримозговые кровоизлияния, выраженные когнитивные расстройства (MMSE < 12 баллов).

Отобранные случайным образом пациенты (n=41) были разделены на две группы: опытную (ОГ) — 20 человек, прошедшие МРП и ИГГТ, и контрольную (КГ) — 21 человек, прошедший МРП и курс плацебо-процедур ИГГТ. Группы не различались по возрасту, основным параметрам кардиореспираторного и когнитивного статуса, приему медикаментозных препаратов, их исходные характеристики представлены в *табл. 1*. На время обследования всем участникам было рекомендовано не менять режим питания, двигательной активности, прием препаратов (за исключением случаев экстренной помощи, что фиксировали в картах).

Все пациенты проходили индивидуализированные МРП для пожилых, 16–20 посещений в режиме 2–3 раза в нед, состоящие из: 1) 30 мин физиотерапевтических процедур, направленных на стимуляцию метаболизма, тренинг баланса, координацию движений и прочее; 2) 60 мин трудотерапии с включением моторно-функциональных, перцептивных тренингов, психотренинга, когнитивного тренинга с применением компьютерных технологий; 3) 20 мин тренировки кардиореспираторной выносливости на велоэргометре «MOTOmed^R Viva-1» (Германия) сидя с индивидуальным дозированием возрастающей нагрузки, не превышая значений ЧСС 120 уд/мин.

Параллельно с МРП пациентам ОГ в дни посещения гериатрического отделения проводили процедуры ИГГТ (2–3 раза в нед, всего 14–15 тренировок за 5–6 нед). В исследовании исполь-

зовали нормобарическую установку для получения гипоксических и гипероксических газовых смесей на основе обратной связи «ReOxy Cardio» («Aimediq S. A.», Luxembourg) [13]. Пациент сидел в удобном кресле и дышал через ротоносовую маску гипоксической или гипероксической газовой смесью в интервальном режиме.

Перед началом курса процедур определяли индивидуальную чувствительность пациентов к гипоксии путем 10-минутного гипоксического теста — дыхание через маску газовой смесью с 12 % содержанием O_2 , с ежеминутным мониторингом ЧСС и насыщения гемоглобина кислородом (SaO_2). Результаты гипоксического теста (степень и скорость десатурации крови кислородом и степень тахикардии) использовали для индивидуального подбора длительности подачи гипоксической (12 % O_2) и гипероксической (35 % O_2) газовых смесей при процедуре ИГГТ по принципу биообратной связи: при достижении индивидуальных минимальных значений SaO_2 подача гипоксической смеси переключалась на гипероксическую до восстановления исходных значений сатурации и т. д. [13].

Длительность одной процедуры составляла 35–45 мин. Время каждого гипоксического периода составляло в среднем 4–6 мин, гипероксического периода — около 1–2 мин, в зависимости от скорости восстановления SaO_2 у пациента. После каждой тренировки вносили отметку в дневник наблюдения, где указывали дату проведения процедуры, оценку пациентом переносимости процедуры, все возможные изменения состояния во время тренировки и в период между ними. До и после тренировки измеряли АД, ЧСС.

Пациенты КГ после выполнения ГТ прошли курс плацебо-тренировок, имитирующих ИГГТ, получая через маску того же аппарата атмосферный воздух. Участники не были информированы о различиях и принадлежности к разным группам, процедуры контролировались только двумя медсестрами.

До и после МРП и ИГГТ все пациенты прошли комплексное тестирование, включающее: оценку когнитивных функций с применением теста определения деменции (DemTest), который является чувствительным инструментом скрининга минимальных когнитивных нарушений и начальных стадий деменции [16]), и теста свободного рисования часов (Clock-drawing Test, CDT) — надежного скринингового инструмента, показывающего значимые корреляции с глобальными когнитивными нару-

шениями, исполнительными функциями, семантическими навыками, зрительно-пространственной ориентацией [24]; оценку нагрузочной толерантности путем 6-минутного теста ходьбы (6MWT) в соответствии с принятыми рекомендациями.

Из 41 пациента, отобранного в исследование, только 35 завершили программу (2 пациента отказались от ИГГТ по причине клаустрофобии от маски на лице, 2 участника прекратили посещать процедуры из-за ощущений дискомфорта от нахождения в маске, еще 2 прекратили участие без объяснения причин), один пациент, завершивший обследование, был исключен из анализа по причине прекращения медикаментозного лечения в динамике МРП.

Статистическая обработка данных выполнена с применением пакета программ R (Version 2.7.0 resp. 3.2.3, 2015; The R Foundation for Statistical Computing, <http://cran.r-project.org>). Данные в работе представлены как среднее и стандартное отклонение $M \pm SD$. Проверка нормальности распределения проведена с применением критерия Колмогорова—Смирнова, корреляции между показателями и их значимость оценены непараметрическим ранговым коэффициентом корреляции Спирмена, достоверность различий — тестом Вилкоксона—Манна—Уитни.

Таблица 1

Исходные клиничко-демографические характеристики пожилых пациентов обеих групп

Показатель		Опытная группа, n=18	Контрольная группа, n=16
Пол, n (%)	муж.	5 (28)	2 (12,5)
	жен.	13 (72)	14(87,5)
Возраст, лет		80,9±7,8	83,4±5,5
Рост, см		163,7±8,3	163,19±8,52
Масса тела, кг		72,03±9,32	66,83±12,27
ИМТ		26,98±3,91	25,02±3,62
Оценка психического состояния (MMSE-Score), баллы		24,94±3,75	24,5±3,93
САД, мм рт. ст.		137,22±18,9	134,64±15,9
ДАД, мм рт. ст.		77,5±6,9	77,86±8,7
Сатурация крови O_2 — SpO_2 , %		94,21±6,2	93,65±7,5

Примечание. Данные представлены как $M \pm SD$ или число пациентов (отношение в %); отсутствие межгрупповых различий при $p > 0,05$.

Результаты и обсуждение

Все участники (ОГ — 18 человек, КГ — 16 человек), прошедшие курс ИГГТ/плацебо-процедур, отметили хорошую переносимость процедур (за исключением легкого головокружения и нарушений засыпания после первых нескольких сессий, не отмечено иных побочных эффектов и осложнений), табл. 2.

Исходно у пожилых пациентов ОГ и КГ не различались показатели когнитивного статуса (см. табл. 2). После МРП с курсом ИГГТ отмечен существенный прирост показателей в тестах определения деменции и рисования часов у пациентов ОГ, в то же время у пациентов КГ не выявлено существенной динамики показателей этих тестов. После курса реабилитации показатели когнитивного функционирования были значимо выше в ОГ (табл. 3).

Значения функциональной нагрузочной выносливости, оцененной в 6-минутном тесте ходьбы как максимальная пройденная дистанция, исходно существенно не различались у пациентов обеих групп. После курса ИГГТ или плацебо-процедур

в комбинации с МРП в обеих группах отмечен достоверный прирост значений пройденной дистанции, однако у пациентов ОГ он был существенно выше, чем у пациентов КГ (см. табл. 3). И после курса реабилитации значения 6MWT были существенно выше у пациентов ОГ по сравнению с КГ.

Важно отметить значимую связь между значениями прироста пройденной дистанции в 6-минутном тесте ходьбы и прироста баллов в тесте определения деменции, а также между значениями прироста пройденной дистанции в 6MWT и прироста значений в тесте рисования часов (рисунок).

Не выявлено статистически значимой динамики в значениях кардиогемодинамических и метаболических показателей как у пациентов ОГ, так и у КГ.

Впервые в выполненном исследовании установлены позитивные клинически значимые эффекты включения курса процедур адаптации к интервальной гипоксии-гипероксии в МРП пожилых людей (средний возраст > 80 лет) в когнитивном статусе и переносимости физических нагрузок.

Таблица 2

Динамика показателей когнитивных функций и кардиореспираторной нагрузочной выносливости в курсе мультимодальной реабилитационной программы (МРП) у пациентов обеих групп, $M \pm SD$

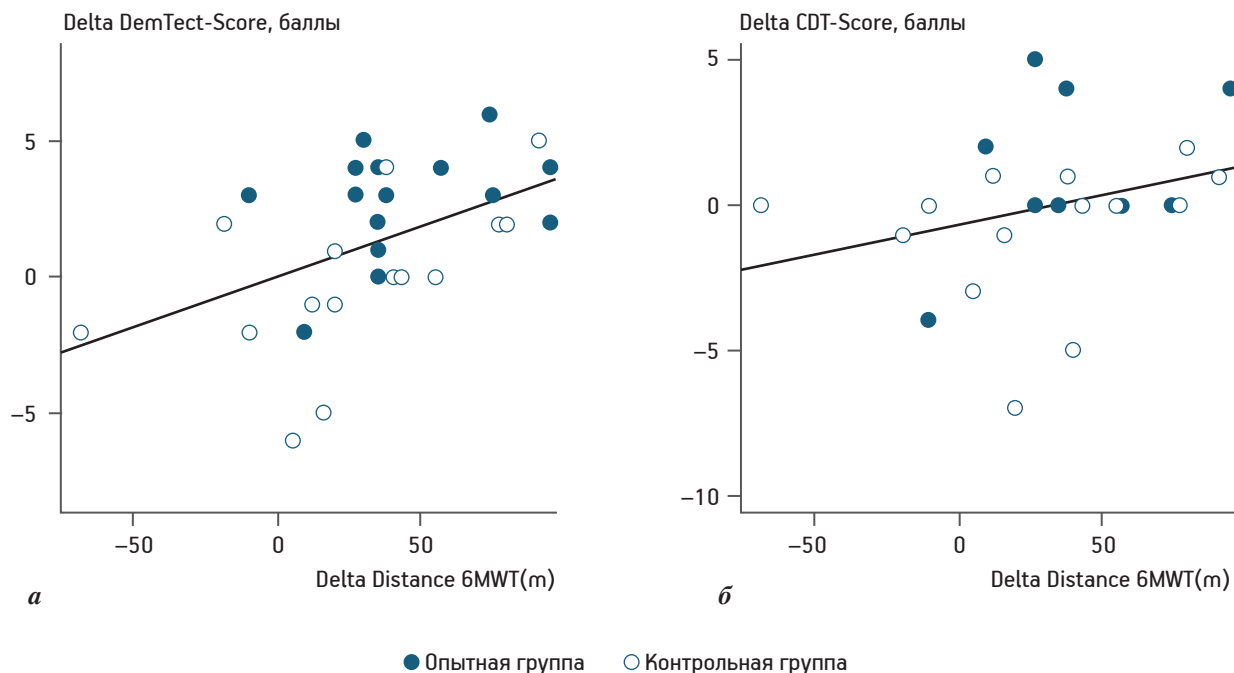
Показатель	Опытная группа, n=18		Контрольная группа, n=16		Достоверность межгрупповых различий после МРП, p
	исходно	после МРП	исходно	после МРП	
ЧСС, уд/мин	66,4±8,5	66,1±8,5	73,5±8,0	67,7±5,5	0,27
САД, мм рт.ст.	136,4±17,9	132,5±14,7	134,6±15,8	129,5±16,4	0,41
ДАД, мм рт.ст.	80,8±18,3	73,3±5,9	77,8±8,7	72,8±6,7	0,28
SpO ₂ , %	94,2±6,2	98,3±1,2	93,6±7,5	97,6±1,7	0,48
DemТест, баллы	11,2±3,5	14,2±3,7	11,4 ±4,1	11,3±3,6	<0,001
CDT, баллы	7,8±2,9	8,4±3,0	7,5±2,3	6,8±2,6	0,031
6MWT, м	234,3±94,7	290,7±83,1	250,6±94,3	277,7±96,3	0,021

Примечание. Здесь и в табл. 3: DemТест — тест определения деменции; CDT — тест рисования часов; 6MWT — 6-минутный тест ходьбы.

Таблица 3

Показатели разницы когнитивных функций и кардиореспираторной нагрузочной выносливости до и после курса мультимодальной реабилитационной программы (МРП) у пациентов обеих групп

Показатель	Разница «до — после МРП»		Достоверность групповых различий, p
	опытная группа, n=18	контрольная группа, n=16	
DemТест, баллы (%)	+3 (+16,7%)	+0,07 (+0,39%)	<0,001
CDT, баллы (%)	+1,07 (+10,7%)	-0,8 (-8%)	0,031
6MWT, м (%)	+56,26 (+24,1%)	+27,13 (+10,8%)	0,021



Соотношение между изменениями до и после МРП: а — пройденной дистанции в 6MWT (ось абсцисс) и приростом баллов в тесте определения деменции DemTect (ось ординат), $r = +0,57$; $p < 0,001$; б — пройденной дистанции в 6MWT (ось абсцисс) и приростом значений в тесте рисования часов CDT (ось ординат), $r = +0,42$; $p < 0,011$.

Важным представляется факт хорошей переносимости гериатрическими пациентами ИГГТ, отсутствие негативных побочных реакций и существенного дискомфорта от маски на лице и дыхания гипоксической смесью. Это подтверждает данные M. Burtcher и соавт. [10] и L. Shega и соавт. [26], которые использовали процедуры интервальной гипоксии-нормоксии у здоровых пожилых людей и у пациентов 60–70 лет с ИБС и ХОБЛ. В начале курса ИГГТ пожилые пациенты скептически воспринимали проведение процедур с фиксацией маски на лице, однако после первых процедур стали позитивно воспринимать эпизоды гипоксии и последующей гипероксии, сообщая о состоянии некоторой эйфории. Единственным негативным моментом, по мнению пациентов, является значительная длительность процедур (до 35–40 мин), что трудно переносить больным с умеренно выраженными когнитивными дисфункциями. Очевидно, в последующем можно рекомендовать показ видео или прослушивание музыки во время отпуска процедур, что сделает времяпровождение в маске менее утомительным.

Вторым важным моментом является улучшение когнитивного статуса гериатрических пациентов при включении ИГГТ в МРП. Как показано в других работах, короткие курсы МРП не

приводят к существенной динамике когнитивного статуса, для этих целей рекомендованы более длительные циклы физической реабилитации пожилых — 3–4 мес [6, 8]. Нами также установлено, что у пациентов КГ (в отличие от ОГ), несмотря на улучшение нагрузочной толерантности, позитивных сдвигов в когнитивных функциях не произошло. Следовательно, улучшение когнитивного функционирования можно непосредственно связать с эффектами ИГГТ. Отсутствие улучшения когнитивного функционирования после физических тренировок (в КГ) в нашем исследовании можно объяснить низкой выносливостью пациентов старше 80 лет, что не позволяло им выполнять тренировки достаточной интенсивности, сопоставимой с нагрузками группы пациентов 60–70 лет. Это подтверждается данными метаанализа S. Colcombe и соавт. [11] о наилучших эффектах физических тренировок у пожилых пациентов 65–71 года.

Таким образом, ИГГТ в комбинации с МРП является новой технологией улучшения у гериатрических пациентов как когнитивных функций, так и физической выносливости. В исследовании [3] даже приводятся данные о повышении физической выносливости в результате адаптации к интервальной гипоксии без каких-либо физических тренировок.

В работе А. Navarrete-Orazo и G. S. Mitchell [19] отмечено, что позитивные эффекты гипоксических тренировок зависят от дозы гипоксии (длительности и интенсивности гипоксических стимулов). Этот факт был учтен в нашем исследовании путем индивидуального подбора параметров процедур ИГГТ на основе оценки гипоксической чувствительности каждого пациента в исходно проводимом гипоксическом тесте [13, 28].

Среди механизмов потенцирования когнитивных функций под влиянием ИГГТ можно предположить экспрессию нейротрофического фактора роста (*BDNF*) в структурах гиппокампа, важного регулятора выживания нейронов, нейропластичности, механизмов памяти и внимания [14, 30]. Аналогичные данные стимуляции продукции *BDNF* отмечены и под влиянием физических нагрузок на выносливость, других стрессоров [25], что еще раз подтверждает правомерность комбинации ИГГТ с МРП. Несмотря на доказательства влияния адаптации к интервальной гипоксии на структурно-функциональные характеристики мозга, конкретные механизмы не до конца раскрыты. В ряде обзорных работ предполагается, что ключевые защитные нейрональные механизмы адаптации к интервальной гипоксии могут быть связаны с ограничением последствий оксидативного стресса в структурах гиппокампа, нормализацией синтеза *NO*, нарушенного *b*-амилоидом, стимуляцией антиоксидантных систем, белков теплового шока, повышением плотности капиллярной сети в мозге [17, 30]. Необходимы дальнейшие исследования механизмов позитивного влияния ИГГТ на нейрофизиологические и когнитивные функции пожилого человека, а также сравнительный анализ эффективности разных режимов (ИГТ, ИГГТ) интервальной адаптации к гипоксии.

Заключение

Процедуры адаптации к интервальной нормобарической гипоксии-гипероксии легко применимы в практике гериатрической реабилитации, не вызывают побочных эффектов и хорошо переносятся пожилыми пациентами в возрасте до 90 лет с умеренно выраженными когнитивными расстройствами. Включение процедур интервальных гипоксически-гипероксических тренировок в мультимодальные программы реабилитации у пожилых пациентов приводит к значимому улучшению когнитивного статуса и повышению переносимости физических нагрузок.

Авторы выражают благодарность всем добровольцам — участникам исследования, а также компании «AiMediq S.A.» (Люксембург) за предоставленные безвозмездно аппараты «ReOxy» для проведения ИГГТ у пациентов. Компания и ее представители не участвовали в дизайне исследования, сборе, анализе и интерпретации данных, в подготовке публикации.

Литература

1. Башкирёва А.С., Вылегжанин С.В., Качан Е.Ю. Актуальные проблемы социальной геронтологии на современном этапе развития России // Успехи геронтол. 2016. Т. 29. № 2. С. 379–386.
2. Герасименко Е.Н., Мещанинов В.Н., Звездина Е.М. и др. Сравнительный анализ геронтопрофилактической эффективности и мембранотропного действия разных видов газовой терапии // Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 3. С. 377–383.
3. Загайная Е. Э., Копылов Ф. Ю., Глазачев О.С. и др. Влияние интервальных гипоксически-гипероксических тренировок на переносимость физических нагрузок у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса на фоне оптимальной медикаментозной терапии // Кардиол. и серд.-сосуд. хир. 2015. № 3. С. 32–38.
4. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Синдром умеренных когнитивных расстройств в пожилом возрасте: диагностика и лечение // Рус. мед. журн. 2004. № 10. С. 573–576.
5. Сазонтова Т.Г., Болотова А.В., Глазачев О.С. и др. Адаптация к гипоксии и гипероксии повышает физическую выносливость: роль активных форм кислорода и редокс-сигнализации (экспериментально-прикладное исследование) // Рос. физиол. журн. 2012. Т. 98. № 6. С. 793–807.
6. Baker L. D., Frank L. L., Foster-Schubert K. et al. Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: a controlled trial // Arch. Neurol. 2010. Vol. 67. № 1. P. 71–79. doi: 10.1001/archneurol.2009.307.
7. Barnes D. E., Santos-Modesitt W., Poelke G. et al. The mental activity and exercise (MAX) trial. A randomized controlled trial to enhance cognitive function in older adults // J.A.M.A. Int. Med. 2013. Vol. 173. № 9. P. 797–804. doi:10.1001/jamainternmed.2013.189.
8. Brinke L. F., Bolandzadeh N., Nagamatsu L. S. Aerobic exercise increases hippocampal volume in older women with probable mild cognitive impairment: a 6-month randomised controlled trial // Brit. J. Sports. Med. 2015. Vol. 49. № 4. P. 248–54. doi: 10.1136/bjsports-2013-093184.
9. Burtscher M., Haider T., Domej W. et al. Intermittent hypoxia increases exercise tolerance in patients at risk or with mild COPD // Respir. Physiol. Neurobiol. 2009. Vol. 165. P. 97–103. doi: 10.1016/j.resp.2008.10.012.
10. Burtscher M., Pachinger O., Ehrenbourg I. et al. Intermittent hypoxia increases exercise tolerance in elderly men with and without coronary artery disease // Int. J. Cardiol. 2004. Vol. 96. P. 247–254.
11. Colcombe S., Kramer A. F. Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study // Psychol. Sci. 2003. Vol. 14. № 2. P. 125–130.
12. Folstein M. F., Folstein S. E., McHugh P. R. Mini mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // J. Psychiat. Res. 1975. Vol. 12. № 3. P. 189–198. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.
13. Glazachev O. Optimization of Clinical Application of Interval Hypoxic Training // Biomed. Engineering. 2013. Vol. 47. № 3. P. 134–137.
14. Huang E. J., Reichardt L. F. Neurotrophins: Roles in neuronal development and function // Ann. Rev. Neurosci. 2001. Vol. 24. P. 677–736. doi: 10.1146/annurev.neuro.24.1.677.

15. Hurd M.D., Martorell P., Delavande A. et al. Monetary costs of dementia in the United States // *New Engl. J. Med.* 2013. Vol. 368. № 4. P. 1326–1334.
16. Kalbe E., Kessler J., Calabrese P. et al. DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia // *Int. J. Geriatr. Psychiat.* 2004. Vol. 19. № 2. P. 136–143. doi: 10.1002/gps.1042 42.
17. Langlois F., Minh K., Vu T.T. et al. Benefits of physical exercise training on cognition and quality of life in frail older adults // *J. Geront. Psychol. Sci. Soc.* 2013. Vol. 68. № 3. P. 400–404. doi: 10.1093/geronb/gbs069.
18. Manukhina E., Downey F., Shi X., Mallet R. Intermittent hypoxia training protects cerebrovascular function in Alzheimer's disease // *Exp. Biol. Med.* 2016. Vol. 241. P. 1351–1363. doi: 10.1177/1535370216649060.
19. Navarrete-Opazo A., Mitchell G.S. Therapeutic potential of intermittent hypoxia: a matter of dose // *Amer. J. Physiol. Regulatory, Integrative Comparative Physiol.* 2014. Vol. 307. P. 1181–1197.
20. Neubauer J.A. Physiological and pathophysiological responses to intermittent hypoxia // *J. appl. Physiol.* 2001. Vol. 90. № 4. P. 1593–1599.
21. Ngandu T., Lehtisalo J., Solomon A. et al. A 2 year multi-domain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial // *Lancet.* 2015. Vol. 385. № 9984. P. 2255–2263. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60461-5.
22. Prokopov A. A case of recovery from dementia following rejuvenative treatment // *Rejuvenat. Res.* 2010. Vol. 13. № 2–3. P. 217–219.
23. Rabinovici G.D., Carrillo M.C., Forman M. et al. Multiple comorbid neuropathologies in the setting of Alzheimer's disease neuropathology and implications for drug development // *Alzheimer's & Dementia: Translational Res. & Clin. Interv.* 2016. (In Press). doi:10.1016/j.trci.2016.09.002.
24. Sunderland T., Hill J.L., Mellow A.M. et al. Clock drawing in Alzheimer's disease: a novel measure of dementia severity // *J. Amer. Geriatr. Soc.* 1989. Vol. 37. P. 725–729.
25. Satriotomo I., Vinit S., Flom A.L. Repetitive acute intermittent hypoxia increases BDNF and TrkB expression in respiratory motor neurons: dose effects // *FASEB J.* 2010. www.fasebj.org/cgi/content/meeting_abstract/24/1_MeetingAbstracts/799.16.
26. Schega L., Peter B., Törpel A. et al. Effects of intermittent hypoxia on cognitive performance and quality of life in elderly adults: a pilot study // *Gerontology.* 2013. Vol. 59. P. 316–323. doi:10.1159/000350927.
27. Serebrovskaya T.V., Manukhina E.B., Smith M.L. et al. Intermittent hypoxia: cause of or therapy for systemic hypertension? // *Exp. Biol. Med.* 2008. Vol. 233. P. 627–650.
28. Susta D., Dudnik E., Glazachev O. A program based on repeated hypoxia-hyperoxia exposure and light exercise enhances performance in athletes with overtraining syndrome // *Clin. Physiol. Functional Imaging.* 2016. (In Press). doi: 10.1111/cpf.12296.
29. Suzuki T., Shimada H., Makizako H. et al. Effects of a multicomponent exercise on cognitive function in older adults with amnesic mild cognitive impairment: a randomized trial // *BMC Neurol.* 2012. Vol. 12. P. 128. doi: 10.1186/1471-2377-12-128.
30. Zhu X.H., Yan H.C., Zhang J. et al. Intermittent hypoxia promotes hippocampal neurogenesis and produces antidepressant-like effects in adult rats // *J. Neurosci.* 2010. Vol. 30. № 8. P. 12653–12663. doi: 10.1523/JNEUROSCI.6414-09.2010.

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 2. P. 255–261

U. Bayer¹, O.S. Glazachev², R. Likar¹, M. Burtscher³, W. Kofler², G. Pinter¹,
H. Stettner⁴, S. Demschar¹, B. Trummer¹, S. Neuwersch¹

ADAPTATION TO INTERMITTENT HYPOXIA-HYPEROXIA IMPROVES COGNITIVE PERFORMANCE AND EXERCISE TOLERANCE IN ELDERLY

¹ Klinikum Klagenfurt, 2, Kraßniggstraße, Klagenfurt am Wörthersee, Karintia, 9020, Austria;

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8–2, Trubetskaya str., Moscow, 119991;

e-mail: glazachev@mail.ru; ³ University of Innsbruck, Institute of Sport Science, Fürstentweg 185, Innsbruck, 6020, Austria; ⁴ Alpen-Adria University Klagenfurt, 65–67, Universitätsstraße, Karintia, Klagenfurt, 9020, Austria

For improvements in exercise tolerance and cognitive function in geriatric patients Multimodal training programs (MTP) are used as combination of physiotherapy, occupational therapy and cardiovascular training. Intermittent Hypoxic-Hyperoxic Training (IHHT), a modified type of intermittent hypoxic training (IHT) is proposed to be included in MTP to elicit more pronounced beneficial effects in exercise tolerance and cognitive functions of geriatric patients likely by an additional pathway than a single MTP. Thirty four patients of the Geriatric Day Clinic aged between 64 and 92 years participated in the placebo controlled clinical trial. They were randomly assigned to receive MTP plus IHHT (experimental group — EG) or MTP plus placebo-breathing through a machine face mask (control group — CG) in a double blind fashion. Before and after the interventions course cognitive performance was assessed by the Dementia-Detection-Test (DemTect) and the Clock-Drawing-Test (CDT), and functional exercise capacity — by the total distance of 6-Minute-Walk-Test (6MWT). After IHHT combined with MTP cognitive performance (DemTect) increased significantly when compared to NG (+16,7% vs. +0,39%, $p<0,001$). The CDT indicated similar results with a significant increase in the EG while the score of the CG even decreased (+10,7% vs. -8%, $p=0,031$). Concerning the functional exercise capacity, both groups improved the total distance in the 6MWT but with a significantly larger increase in the EG compared to the CG (+24,1% vs. +10,8%, $p=0,021$). In addition, there was a significant relationship between the changes of the 6MWT and the DemTect Scores and the CDT. IHHT contributed significantly to improvements in cognitive performance and exercise capacity in elderly performing MTP. IHHT sessions are considered to be easily applicable to and well tolerated by geriatric patients up to 92 years.

Key words: *intermittent hypoxia-hyperoxia, geriatric patients, cognitive performance, exercise tolerance, multimodal training programs*

В. Э. Пашковский¹, А. Г. Софронов¹, А. Е. Добровольская¹, Г. А. Прокопович²

ПСИХОСОЦИАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ, СОВЕРШИВШИХ СУИЦИДАЛЬНЫЕ ПОПЫТКИ ОТРАВЛЕНИЯ

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ² Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт им. И. И. Джанелидзе, 192242, Санкт-Петербург, Будапештская ул., 3, лит. А; e-mail: pashvladimir@yandex.ru

Целью исследования является определение психосоциальных характеристик пожилых людей с суицидальными попытками отравления. С этим диагнозом обследованы 44 человека (12 мужчин и 32 женщины, средний возраст 71,9±10,8 года). В группу сравнения вошли 53 молодых человека (19 мужчин и 34 женщины, средний возраст 26,6±4,4 года). В обеих группах преобладали преднамеренные самоотравления противосудорожными, седативными, снотворными, противопаркинсоническими и психотропными средствами (40,9 % vs 47,2 %, $p>0,05$). У пожилых людей статистически значимо преобладали преднамеренные самоотравления другими лекарственными средствами, действующими на вегетативную нервную систему (25 % vs 9,4 %, $p<0,05$). По сравнению с молодыми, пожилые люди чаще совершали суицидальные попытки с серьезными намерениями уйти из жизни (62,5 % vs 24,5 %, $p<0,05$). Выявлена положительная статистически значимая корреляционная связь между показателем «суицидальные попытки с серьезными намерениями» и показателями «одиночество» ($Y=0,68$), «тяжелое соматическое заболевание» ($Y=0,58$) и «постоянная боль» ($Y=0,60$).

Ключевые слова: суицид, суицидальная попытка отравления, пожилой возраст

Количество суицидов является одним из важнейших показателей общественного психического здоровья [4]. Несмотря на неуклонное снижение, их уровень в РФ остается высоким и в 2015 г. составил 17,1 на 100 000 населения [5]. В возрастной группе 60–74 года почти $\frac{2}{3}$ всех смертей от внешних причин и у мужчин и у женщин обусловлены самоубийствами и повреждениями с неопределенными намерениями [1]. По мнению ряда авторов, коэффициенты смертности от самоубийств значимо повышаются с возрастом и достигают максимальных значений в старшем возрасте в большинстве индустриально развитых стран [9, 10, 16].

В отличие от молодых людей, у которых риск суицида определяется межличностным диссонансом, финансовыми и должностными проблемами, в позднем возрасте суицидальное поведение

определяют физическая болезнь и недостаточный уход [6, 7, 12]. Психиатрическая заболеваемость может играть определенную роль в распространенности суицидальных наклонностей. Исследования показывают, что частота суицидальных намерений значительно выше у пожилых людей, страдающих психическими расстройствами, принимающих транквилизаторы, антидепрессанты и нейролептики [17, 19]. Особо значимыми факторами суицидального риска в старшей возрастной группе являются депрессия и социальная изоляция. Вместе с тем, депрессивную симптоматику у пожилых людей часто не диагностируют или неверно истолковывают как нормальный процесс старения [14]. Депрессия у лиц пожилого и старческого возраста часто сопровождается другими серьезными заболеваниями — сердечно-сосудистыми, инсультом, сахарным диабетом, онкологическими заболеваниями, болезнью Паркинсона и другими [2, 3].

Общее понимание самоубийства в конце жизни часто упрощено, оценивается одним фактором, таким как физическая болезнь или депрессия. Реальность гораздо сложнее. Самоубийство лучше охарактеризовать взаимозависимой сетью многочисленных, разнообразных обстоятельств, а не изолированной причиной [11]. Так же, как нет одной причины для любого самоубийства, никакие два самоубийцы не могут быть поняты в результате точно такого же сочетания факторов [8]. Итак, есть основание считать, что суицидальное поведение тесно ассоциировано с расстройствами психики, предыдущими попытками самоубийства, социальной изоляцией, семейными конфликтами и физическими болезнями.

Наиболее распространенными способами попыток в старших возрастных группах являются суицидальные попытки отравления [13]. В многочисленных исследованиях установлено, что в большинстве случаев данная категория является

пенсионерами, проживающими отдельно от других родственников. Фармацевтические препараты, используемые для самоотравления, относятся к группе психотропных. Оценка тяжести отравления указывает на то, что примерно у 20% пациентов отравление было тяжелым. 70% испытуемых страдали от депрессии, реактивных или ситуационных расстройств, аффективной депрессии или органического заболевания мозга [15].

Целью настоящего исследования является изучение психосоциальных показателей у пожилых людей, совершивших суицидальные попытки отравления.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 97 человек, поступивших в многопрофильный стационар НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе (Санкт-Петербург) с диагнозом суицидальной попытки отравления. В исследуемую группу вошли 44 пожилых человека (12 мужчин и 32 женщины, средний возраст $71,9 \pm 10,8$ года, 95% ДИ 67,3–76,4 года); в группу сравнения — 53 молодых пациента (19 мужчин и 34 женщины, средний возраст $26,6 \pm 4,4$ года, 95% ДИ 25,4–27,8 года). Критерий включения: верифицированная суицидальная попытка отравления в соответствии с определением ВОЗ. Критерии исключения: тяжелое соматическое и психическое состояние, исключающее возможность продуктивного контакта, психотические состояния с бредовыми и галлюцинаторными синдромами, тяжелая деменция и умственная отсталость умеренной степени.

Исследование осуществляли клинико-психопатологическим методом с помощью формализованной карты пациента с суицидальным поведением, состоящей из 268 пунктов и включающей психопатологический, клинико-динамический и социально-демографический модули. Диагностику осуществляли согласно критериям МКБ-10 с использованием кодов X60–X69 «Умышленные самоотравления». Статистическую обработку материала выполняли с помощью пакета Statistica. Для параметрических признаков вычисляли средние значения, средние квадратичные отклонения, ДИ 95%, сравнение групп — с помощью *t*-критерия Стьюдента. Для непараметрических качественных признаков вычисление относительных частот (долей), сравнение относительных частот в двух группах по критерию *Z*. Уровень статистической значимости, принятый в исследовании, — $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Распределение молодых и пожилых пациентов по способам суицидальных попыток отравления показано в табл. 1.

Как видно из данных табл. 1, как у пожилых, так и у молодых наибольшими являются доли пациентов с преднамеренным самоотравлением противосудорожными, седативными, снотворными, противопаркинсоническими и другими психотропными средствами. В то же время, у пожилых статистически значимо превалирует доля преднамеренных самоотравлений и воздействий другими лекарственными средствами, действующими на вегетативную нервную систему (25% vs 9,4%, $p = 0,0419$). Чаще всего предпочитают легкодоступные препараты: феназепам, энап, эгилек.

По данным других исследователей, из психотропных препаратов бензодиазепины являются одними из самых употребляемых средств пожилыми суицидентами. Они подвержены большему риску летального исхода по сравнению с молодыми людьми из-за нарушения обмена веществ и повышенной чувствительности к бензодиазепинам [18].

Между молодыми и пожилыми пациентами имеются различия и в типологии суицидальных попыток (рисунки). Как видно из данных рисунка, у молодых людей статистически значимо преобладают демонстративные суицидальные попытки без реальной угрозы для жизни (35,9% vs 16,7%, $p = 0,0370$) и демонстративно-шантажные способы с непреднамеренной угрозой для жизни (39,6 vs 20,8%, $p = 0,0493$), у пожилых — суицидальные попытки с серьезными намерениями уйти из жизни (62,5% vs 24,5%, $p = 0,0003$). По сравнению с молодыми людьми, пожилые чаще используют более жестокие и потенциально летальные методы покончить с собой, применяют их с более детальным планированием и решимостью [9].

Полученные данные могут быть проиллюстрированы следующим клиническим примером.

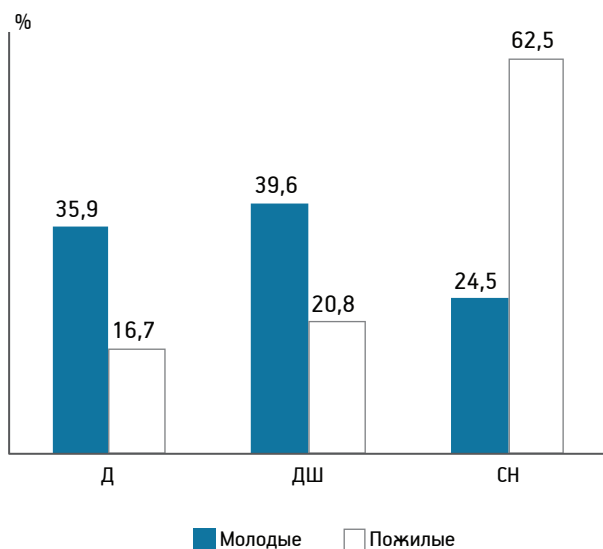
Большая Б. М. Н., 72 года, поступила в стационар с диагнозом острого перорального отравления феназепамом, суицидальной попытки.

Анамнез: наследственность психическими заболеваниями неотягощена. Старший ребенок в семье, мать по характеру раздражительная, вспыльчивая, работала педиатром в детской поликлинике, отец — спокойный, склонный к перепадам настроения, чаще к понижению, выпивал, но умеренно, «по праздникам». Работал инженером на крупном предприятии. Пациентка росла и разви-

Распределение молодых и пожилых пациентов по способам преднамеренного отравления

Х-код по МКБ-10		Молодые, n=53		Пожилые, n=44		p
		абс. число	%	абс. число	%	
X60	Преднамеренное самоотравление и воздействие неопиоидными анальгетиками, жаропонижающими и противоревматическими средствами	9	17,0	6	13,6	0,6457
X61	Преднамеренное самоотравление и воздействие противосудорожными, седативными, снотворными, противопаркинсоническими и психотропными средствами	25	47,2	18	40,9	0,5356
X62	Преднамеренное самоотравление и воздействие наркотиками и психодислептиками (галлюциногенами)	1	1,9	–	–	0,3604
X63	Преднамеренное самоотравление и воздействие другими лекарственными средствами, действующими на вегетативную нервную систему	5	9,4	11	25,0	0,0419*
X64	Преднамеренное самоотравление и воздействие другими неуточненными лекарственными средствами, медикаментами и биологическими веществами	11	20,7	9	20,5	0,9807
X66	Преднамеренное самоотравление и воздействие органическими растворителями, каустической содой и их испарений, галогенсодержащими углеводородами и их парами	1	1,9	–	–	0,3604
X69	Преднамеренное самоотравление воздействием другими и неуточненными химическими и ядовитыми веществами	1	1,9	–	–	0,3604

Примечание. Здесь и в табл. 2: * различие статистически значимо.



Показатели способов суицидальных попыток у молодых и пожилых пациентов.

Д — демонстрация суицидальных намерений без реальной угрозы для жизни; ДШ — демонстративно-шантажные способы с непреднамеренной угрозой для жизни; СН — суицидальные попытки с серьезными намерениями уйти из жизни

валась без особенностей, отношения в семье были ровные. В школу пошла в 7 лет, училась на «4» и «5», окончила 10 классов, после чего год работала санитаркой в больнице, затем поступила в педиатрический институт. После окончания института и ординатуры осталась работать на кафедре, за-

щитила кандидатскую диссертацию, преподавала, вела клиническую работу. В 22 года вышла замуж, родила дочь, отношения в семье были теплые, дружеские, муж также работал врачом, прожили вместе более 20 лет. Несколько лет назад муж умер от острой сердечной недостаточности, дочь после окончания политехнического университета уехала работать за границу, отъезд дочери больная восприняла спокойно («понимаю, что ей надо устраивать свою жизнь»). Больная продолжала работать и после выхода на пенсию. Из перенесенных заболеваний: в детстве — скарлатина, ветрянка, краснуха. В 62 года стала отмечать повышение АД, появились слабость, быстрая утомляемость, резко набрала массу тела, был установлен диагноз гипотиреоза, назначена поддерживающая терапия, после чего состояние стабилизировалось. В течение пяти лет особых жалоб со стороны здоровья не отмечала, продолжала работать, дочь приезжала редко. Пациентка очень скучала по дочери, но за границу не ездила («не хотела навязываться, да и денег особо отдохнуть не было, посылала переводы дочери»). Около 5 лет назад появились неприятные ощущения в низу живота, которым сначала не придавала значения, затем обратилась за медицинской помощью. Диагностировано онкологическое заболевание. Оказалось, что процесс зашел слишком далеко, была оперирована, получила несколь-

ко курсов химиотерапии. Через год перенесла еще одну операцию по удалению метастазов, был выведен *anus praeternaturalis*. В течение этого периода испытывала «страшные, невыносимые» боли, спасалась только большими дозами анальгетиков. Когда становилось «совсем немоготу», вызывала «скорую помощь». Дочери о своих мучениях старалась не рассказывать, «она будет только беспокоиться». В этот период сузила круг общения, объясняя это тем, что «близких уже никого не осталось». Тогда впервые и возникли мысли о самоубийстве: «Сначала гнала их от себя, так как это большой грех». Потом постепенно с нарастанием болевого синдрома стала отмечать, что эти мысли приходят все чаще, уже не так актуально было чувство веры, так как если «Бог есть, он не может позволить так мучиться, возможно, что и нет его вовсе». Постепенно сформировались суицидальные намерения. Стала сама себе выписывать рецепты на феназепам, накопила 100 таблеток. Затем позвонила дочке, сказала, что ей стало лучше, просила дочь, чтобы она не беспокоилась. После звонка приняла все накопленные таблетки и стала ждать смерти. Через некоторое время появилась только тошнота и рвота, «даже спать не хотелось». Решила, что попытка не удалась и самостоятельно вызвала бригаду «скорой помощи». На догоспитальном этапе больной произведено промывание желудка, и она была доставлена в стационар. В токсикологическом отделении в течение первых суток была осмотрена врачом-психиатром.

Психический статус при первичном осмотре: больная в постели, сознание не помрачено, ориентирована всесторонне верно, на вопросы отвечает неохотно, односложно, в начале беседы была напряжена, затем резко села, пыталась схватить врача за руки, умоляла сделать ей смертельную инъекцию, так как «нет сил больше страдать». Затем говорила, что она врач и понимает всю тяжесть своего положения: «Помочь мне ничто не сможет, меня ожидают только мучения, а я очень от них устала...», плакала, пыталась встать на колени, но, поняв, что «своего не добьется», успокоилась и уже ровным голосом отвечала на вопросы. Речь правильная, изобилует сравнениями, с удовольствием рассказывает о дочери, о своей жизни с мужем. Говорит, что решение уйти из жизни приняла в «здравом уме и твердой памяти», предсмертной записки не оставила, чтобы «дочь не мучилась», хотела «остаться в ее памяти сильной». На момент осмотра бреда и обманов восприятия

выявлено не было. Мышление без патологии. Интеллектуально-мнестически сохранна. Критики к суицидальной попытке не предъявляла.

Больная была оставлена на токсикологическом отделении для дезинтоксикационной терапии. Ей проводили следующие исследования (при поступлении):

- химико-токсикологическое исследование: в крови обнаружены бензодиазепины;
- клинический анализ крови: *НВ* — 102 г/л; *Эр.* — 3,79; *Лей.* — 4,4; *СОЭ* — 35 мм/ч;
- биохимический анализ крови: белок — 68 г/л; билирубин — 10 ммоль/л; мочевины — 6,8 ммоль/л; креатинин — 63 ммоль/л; *АЛТ* — 19,2 ммоль/л; *АСТ* — 31 ммоль/л; глюкоза — 3,35 ммоль/л; амилаза — 111 ммоль/л;
- общий анализ мочи: удельный вес — 1012; белок — 0 г/л; сахар — 0 г/л; эритроциты — 2–3 в поле зрения; лейкоциты — 2–4 в поле зрения; цилиндры — *НД*; бактерии — *НД*, оксалаты, ураты;
- *ЭКГ*: ритм синусовый, *ЧСС* — 78 уд/мин; дисметаболические изменения миокарда;
- *ФЛГ*: усиление легочного рисунка.

На отделении больная была спокойна, в режим укладывалась, обслуживала себя самостоятельно. Ежедневно осматривалась психиатром. При последующих осмотрах отмечалась положительная динамика в ее состоянии, стала интересоваться вопросами гигиены, спрашивала о выписке, «так как сложно ухаживать за колостомой», связалась с дочерью, которая, узнав, что мать в больнице, срочно вылетела в Санкт-Петербург. На 3–4-й день после госпитализации больная стала более откровенна с врачом, говорила, что «решение было принято под воздействием эмоций», что «была полностью уверена, что затея удастся, других вариантов даже не рассматривала», «сейчас мне кажется, что это было неправильно, я же верующий человек», «я благодарна Богу, что он не дал совершить мне такой грех, это было слабодушие с моей стороны...», «я не подумала о дочери и других близких мне людях». В стационаре пациентку навещали коллеги по работе, соседи и дальние родственники. С больной была проведена рациональная психотерапия, в ходе которой у больной была сформирована стойкая критика к суицидальной попытке, намечены планы на ближайшее будущее, также была проведена беседа с дочерью больной, в сопровождении которой пациентка была выписана с диа-

гнозом расстройства адаптации, пролонгированной депрессивной реакции, суицидальной попытки отравления. Рекомендованы наблюдения психотерапевта по месту жительства.

Данные о корреляционных связях показателя «суицидальные попытки с серьезными намерениями» с другими переменными приведены в *табл. 2*.

Как видно из данных *табл. 2*, выявляется положительная статистически значимая корреляционная связь между показателем «суицидальные попытки с серьезными намерениями» и показателями «одиночество», «тяжелое соматическое заболевание» и «постоянная трудно купируемая боль». Связь с показателем «отношения с близкими людьми» отрицательная, то есть, чем эти отношения лучше, тем меньше вероятность суицидальной попытки.

Клиническое исследование позволило составить рейтинг основных возрастных проблем у пожилых пациентов, оказавших влияние на суицидальное поведение (*табл. 3*).

Заключение

Исследование выявило ряд особенностей суицидального поведения у пожилых людей. Показано, что у них, наряду с умышленным злоупотреблением противосудорожными, седативными, снотворными, противопаркинсоническими препаратами, доминируют лекарства, действующие на вегетативную нервную систему. Чаще всего применяют феназепам, энап, эгилек. Легкий доступ к средствам совершения суицидальной попытки, обусловленный практикуемым в ряде аптек безрецептурным отпуском препаратов, является важным фактором риска суицида. Между молодыми и пожилыми пациентами имеются различия в типологии суицидальных попыток. У пожилых людей с серьезными намерениями уйти из жизни характерны, в отличие от демонстративных и демонстративно-шантажных попыток, предшествующее планирование, покупка таблеток, приготовления к собственной смерти

в результате суицида (например, раздача своих вещей, написание предсмертной записки).

Наиболее значимыми факторами риска у пожилых пациентов являются проблемы, связанные с несправедливым отношением (оскорбления, обвинения, унижения) со стороны родственников и окружающих, одиночеством, отсутствием или недостаточным уходом, а также проблемы со здоровьем (заболевания сердечно-сосудистой системы, пролонгированные депрессивные реакции, обусловленные расстройством адаптации, эндокринные, метаболические заболевания и расстройства питания). У пожилых людей выявляется положительная статистически значимая корреляционная связь между показателем «суицидальные попытки с серьезными намерениями» и показателями «одиночество», «тяжелое соматическое заболевание» и «постоянная трудно купируемая боль». Реабилитационные программы, необходимые для данного контингента пациентов, должны включать симптоматическую терапию, направленную на купирование агрессивных и аутоагрессивных тенденций, тревоги, ажитации, с учетом соматического состояния пациента. Важно учитывать тот факт, что условия токсикологического отделения и реанимации не предполагают надзорных палат и психиатрического режима, поэтому следует уделить особое внимание подготовке медицинского персонала, участвующего в оказании помощи лицам, совершившим суицидальные попытки отравления, для предупреждения внутрибольничного суицида.

Литература

1. Данилова И.А. Смертность пожилых от внешних причин в России // Демографическое обозрение. 2014. Т. 1. № 2. С. 57–84.
2. Лебедева Е.В., Гуткевич Е.В., Иванова С.А. и др. Феномен коморбидности депрессии и коронарной болезни в свете современных достижений генетики (обзор литературы) // Сибир. вестн. психиатр. и наркол. 2012. Т. 75. № 6. С. 41–47.
3. Лебедева Е.В., Симуткин Г.Г., Счастный Е.Д. и др. Особенности тревожно-депрессивных расстройств и суицидального поведения у пациентов пожилого и старческого

Таблица 2

Корреляционные взаимосвязи показателя «суицидальные попытки с серьезными намерениями» с другими показателями у пожилых пациентов

Показатель	Коэффициент корреляции, Y	Z	p
Одиночество	0,6800	2,5862	0,0097*
Тяжелое соматическое заболевание	0,5897	2,2906	0,0219*
Отношения с близкими людьми	-1,0000	-3,4028	0,0007*
Постоянная трудно купируемая боль	0,6000	2,2172	0,0266*

Рейтинг основных проблем у пожилых пациентов, оказавших влияние на суицидальное поведение

Проблемы	Рейтинг, %
<i>Связанные с психологическими и бытовыми трудностями</i>	
несправедливое отношение (оскорбления, обвинения, унижения) со стороны родственников и окружающих	37,5
одиночество	37,5
отсутствие или недостаточный уход	12,5
отсутствие средств на приобретение лекарств	8,3
отсутствие средств на оплату жилья	8,3
отсутствие средств на питание	4,2
<i>Связанные со здоровьем и обусловленные заболеваниями</i>	
сердечно-сосудистой системы	62,5
продолжительными депрессивными реакциями, обусловленными расстройством адаптации	41,7
эндокринными, метаболическими заболеваниями и расстройствами питания	37,5
костно-мышечной системы и соединительной ткани	37,5
нервной системы	33,3
дыхательной системы	25,0
мочеполовой системы	20,8
пищеварительной системы	16,7
глаза и его придатков	16,7
синдромом постоянной некупирующейся боли	16,7
онкологическими	12,5
кожи и подкожной клетчатки	8,3
другими психическими расстройствами	4,2

Примечание. В данной таблице совокупное количество процентных долей превышает 100%, поскольку ряд пациентов указали на наличие у них нескольких проблем одновременно.

возраста с хронической ишемической болезнью сердца // Суицидология. 2014. Т. 15. № 2. С. 69–76.

4. Положий Б.С. Динамика суицидальной ситуации в странах постсоветского пространства (с 1990 г. по настоящее время) // Психиатр. и психофармакотер. им. П.Б.Ганнушкина. 2014. № 2. С. 44–47.

5. Сведения о смертности населения по причинам смерти по Российской Федерации за январь–декабрь 2015г. [Электронный ресурс]. URL: http://gks.ru/free_doc/2015/demo/t3_3.xls.

6. Carney S.S., Rich C.L., Burke P.A., Fowler R.C. Suicide over 60: the San Diego study // J. Amer. Geriat. Soc. 1994. Vol. 42. № 2. P. 174–180.

7. Conwell Y., Rotenberg M., Caine E.D. Completed suicide at age 50 and over // J. Amer. Geriat. Soc. 1990. Vol. 38. № 6. P. 640–644.

8. Conwell Y. Suicide in later life: a review and recommendations for prevention // Suicide Life Threat. Behav. 2001. Spring. (Suppl. 31). P. 32–47.

9. Conwell Y., Duberstein P.R., Caine E.D. Risk factors for suicide in late life // Soc. Biol. Psychiat. 2002. № 52. P. 193–204.

10. Garand L., Mitchell A.M., Dietrick A. et al. Suicide in older adults: nursing assessment of suicide risk // Iss. Ment. Hlth Nurs. 2006. Vol. 27. № 4. P. 355–370.

11. Havens L. The anatomy of a suicide // New Engl. J. Med. 1965. Vol. 272. P. 401–406.

12. Heikkinen M.E., Lonnqvist J.K. Recent life events in elderly suicide: A nationwide study in Finland // Int. Psychogeriatr. 1995. Vol. 7. № 2. P. 287–300.

13. Jokinen J., Mattsson P., Nordström P., Samuelsson M. High early suicide risk in elderly patients after self-poisoning // Arch. Suicide Res. 2016. Mar. 16. P. 1–6.

14. Linnemann C., Leyhe T. Suicide in the elderly — risk factors and prevention // Ther. Umsch. 2015. Vol. 72. № 10. P. 633–636.

15. Polewka A., Chrostek M. J., Kroch S. et al. Risk factors for suicide attempts in elderly and old elderly patients // Przegl. Lek. 2004. Vol. 61. № 4. P. 274–277.

16. Shah A., Bhat R., MacKenzie S., Koen C. Elderly suicide rates: cross-national comparisons of trends over a 10-year period // Int. Psychogeriatr. 2008. Vol. 20. № 4. P. 673–686.

17. Skoog I., Aevansson O., Beskow J. et al. Suicidal feelings in a population sample of nondemented 85-year-olds // Amer. J. Psychiat. 1996. Vol. 153. № 8. P. 1015–1020.

18. Vukcević N.P., Ercegović G.V., Segrt Z. et al. Benzodiazepine poisoning in elderly // Vojnosanit Pregl. 2016. Vol. 73. № 3. P. 234–238.

19. Wiktorsson S., Berg A.I., Wilhelmson K. et al. Assessing the role of physical illness in young old and older old suicide attempters // Int. J. Geriatr. Psychiat. 2016. Vol. 31. № 7. P. 771–774.

V. E. Pashkovskiy¹, A. G. Sofronov¹, A. E. Dobrovolskaya¹, G. A. Prokopovich²

**PSYCHOSOCIAL CHARACTERISTICS OF ELDERLY PEOPLE WHO HAVE COMMITTED
SUICIDE ATTEMPTS POISONING**

¹ I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41, Kirochnaya ul., St. Petersburg, 191015;
e-mail: pashvladimir@yandex.ru; ² Saint-Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine,
3, Budapeshtskaya ul., St. Petersburg, 192242

The aim of this study is to identify psychosocial characteristics of older people who attempted suicide by self-poisoning. A total of 44 older people with suicide attempts by self-poisoning was examined, 12 of whom were male and 32 were female, their average age was 71,9±10,8. The comparison group consisted of 53 young people — 19 males and 34 females, their average age was 26,6±4,4. In both groups dominated deliberate self-poisoning with antiepileptic, sedative, soporific, Antiparkinson and psychotropic drugs (40,9% vs 47,2%, $p>0,05$). Amongst older people number of those who engaged in deliberate self-poisoning with drugs affecting the autonomic nervous system (25% vs 9,4%, $p<0,05$) was significantly higher. Compared with younger adults, older adults are more likely to commit a suicide attempt with serious intentions to complete suicide (62,5% vs 24,5%, $p<0,05$). There is a positive statistically significant correlation between the factor of «suicide attempt with serious intentions» and factors «loneliness» ($Y=0,68$), «severe physical illness» ($Y=0,58$) and «constant pain» ($Y=0,60$).

Key words: *suicide, suicide attempt by poisoning, old age*

*В. В. Внуков¹, Р. В. Сидоров², Н. П. Милютин¹, А. А. Ананян¹, Д. Ю. Гвалдин¹,
А. Б. Сагакянц¹, И. Ф. Шлык², Е. П. Талалаев²*

СОДЕРЖАНИЕ ПРОВСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ, ПЕРОКСИРЕДОКСИНА-1 И АКТИВНОСТЬ ГЛУТАТИОН-ПЕРОКСИДАЗЫ В ПЛАЗМЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ИБС, ПЕРЕНЕСШИХ АОРТОКОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ

¹ Южный федеральный университет, 344006, Ростов-на-Дону, ул. Б. Садовая, 105/42; e-mail: 89dmitry@mail.ru;

² Ростовский государственный медицинский университет, 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29

Для изучения роли провоспалительных цитокинов и ферментов, участвующих в редокс-регуляции, в механизмах развития системного воспалительного ответа и патогенеза постперикардиотомного синдрома (ПКТС) были обследованы 76 пациентов с ИБС, перенесших аортокоронарное шунтирование. Больные были разделены на две группы: 1-я — больные ИБС, у которых в результате клинических исследований не был установлен ПКТС; 2-я — больные ИБС, у которых был диагностирован ПКТС. В плазме крови у пациентов обеих групп было отмечено усиление продукции *IL-6*, *IL-8*, также наблюдали дисбаланс в работе пероксиредоксина-1 и глутатионпероксидазы. У пациентов с ПКТС данные изменения наблюдали в наиболее ранние сроки, они отличались глубиной проявления. Результаты настоящей работы подтверждают высокую эффективность исследованных показателей для предупреждения и мониторинга развития ПКТС.

Ключевые слова: аортокоронарное шунтирование, системный воспалительный ответ, постперикардиотомный синдром, провоспалительные цитокины, пероксиредоксин-1, глутатионпероксидаза

Сердечно-сосудистые заболевания остаются глобальной медико-социальной проблемой. Наибольшее распространение среди них получила ИБС [1]. Самым эффективным способом лечения ИБС принято считать аортокоронарное шунтирование (АКШ). Однако, несмотря на очевидные преимущества, оно зачастую сопряжено со значительными изменениями гемодинамики и прогрессированием неспецифической воспалительной реакции организма [2]. Все это повышает вероятность развития послеоперационных осложнений, одним из которых является постперикардиотомный синдром (ПКТС).

ПКТС — специфическая форма травматического перикардита, развивающегося в рамках системного воспалительного ответа [11]. Ключевыми

факторами для запуска последнего являются хирургическая травма, контакт крови с оксигенатором и аппаратом искусственного кровообращения, ишемическое и реперфузионное повреждение кардиомиоцитов, а также действие эндотоксинов, уровень которых повышается во время искусственного кровообращения за счет транслокации бактериальной микрофлоры кишечника [3]. Развитие системного воспалительного ответа сопровождается высвобождением множества провоспалительных медиаторов, таких как цитокины, брадикинин, эйкозаноиды, компоненты системы комплемента, гидролитические ферменты, молекулы адгезии и свободные радикалы. Все они обладают широким спектром биологического действия, ярко выраженными взаимосвязями и синергетическими эффектами [12]. Известно, что генерация АФК и продукция цитокинов взаимосвязаны: супероксид-анион радикал $O_2^{\cdot-}$, оксид азота NO^{\cdot} и пероксид водорода H_2O_2 опосредуют продукцию таких медиаторов воспаления, как *TNF*, *IL-1*, *IL-6* и *IL-8*, а те, в свою очередь, способны регулировать образование АФК [12, 23]. Усиление генерации АФК способствует нарушению клеточного редокс-гомеостаза. В прооксидантных условиях происходит нерегулируемая активация транскрипционных факторов (*NF-κB* и *AP-1*), что, в конечном итоге, приводит к хроническим воспалительным процессам, аутоиммунным реакциям и апоптозной гибели клеток [17].

Цель работы — исследование роли провоспалительных цитокинов и антиоксидантных ферментов плазмы крови у больных ИБС после АКШ.

Материалы и методы

Обследованы 76 больных 41–75 лет ($58 \pm 1,5$ года) с ИБС, которые перенесли АКШ в отделении кардиохирургии Ростовского ГМУ. Больные были разделены на две группы: 1-я — больные ИБС, у которых в результате клинических исследований не был установлен ПКТС; 2-я — больные ИБС, у которых был диагностирован ПКТС. Биохимические показатели исследованы в динамике: в момент операции, на 1-е, 3-е, 5-е, 7-е и 10-е сутки послеоперационного периода. В качестве контрольных показателей использовали кровь 20 практически здоровых людей доноров обоего пола 35–52 лет (средний возраст $46,2 \pm 0,7$ года).

Материалом для биохимического исследования являлась плазма крови. Кровь собирали утром натощак из локтевой вены. В качестве антикоагулянта использовали КЗ-ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота) в концентрации 1,2–2 мг ЭДТА на 1 мл крови.

Продукцию провоспалительных медиаторов оценивали по содержанию *IL-1 β* , *IL-6* и *IL-8* иммуноферментным методом (коммерческий набор «Вектор-Бест», Россия). Измерения проводили на планшетном анализаторе StatFax 2100 производства «Awareness Technology» (США). О редокс-состоянии судили, измеряя активность глутатионпероксидазы [5] и уровень пероксиредоксина-1 (иммуноферментный метод, коммерческий набор «AbFrontier», Республика Корея). Активность глутатионпероксидазы измеряли на спектрофотометре «Beckman Coulter DU 8002» (США).

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с использованием *U*-критерия Манна–Уитни. Расчет выполняли с использованием программ Statistica 10.0 и SPSS Statistics 17.0. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Результаты представляли в виде медианы (*Me*) с интерквартильным размахом (25–75-й %).

Результаты и обсуждение

Ключевым компонентом воспалительной реакции при таких сердечно-сосудистых патологиях, как атеросклероз, инфаркт миокарда, миокардит и кардиомипатия, является *IL-1*. Он представлен двумя белками — *IL-1 α* и *IL-1 β* . Оба продуцируются в виде предшественников, молекулярной массой 31 кДа, в ответ на стрессорные факторы и повреждение клеток. В настоящем исследовании отмечается интенсификация продукции *IL-1 β* в плазме крови у пациентов без ПКТС. Так, по сравнению с донорами, в плазме крови больных

без ПКТС уровень цитокина повышается на 3-е и 5-е послеоперационные сутки на 30 % ($3,32$ пкг/мл; $2,22$ – $4,67$) и 11 % ($2,92$ пкг/мл; $2,69$ – $3,22$), соответственно (рис. 1). Полученные результаты согласуются с работой Т. Altaei, в которой было показано, что АКШ способствует развитию системного воспалительного ответа и значительному повышению уровня *IL-1 β* в плазме крови у больных, перенесших операцию [8].

IL-1 β — многофункциональный цитокин, который регулирует воспалительные и иммунные процессы, активирует нейтрофилы, *T*- и *B*-лимфоциты, стимулирует синтез белков острой фазы, молекул адгезии и прокоагулянтов. Он также повышает хемотаксис, фагоцитоз, гемопоэз, проницаемость сосудистой стенки, цитотоксическую и бактерицидную активность [4]. *IL-1 β* способен осуществлять передачу сигнала на факторы транскрипции *NF- κ B* и *AP-1* и таким образом регулировать экспрессию циклооксигеназы 2, индуцибельной синтазы оксида азота и *IL-6* [13].

Расщепление предшественника *IL-1 β* (*pro-IL-1 β*) опосредуется двумя независимыми механизмами. Первый из них реализуется, главным образом, в моноцитах и макрофагах и определяется как зависимый от инфламмосомы. Для активации инфламмосомы и секреции *IL-1 β* необходимо два сигнала. Первый сигнал поступает от толл-подобного рецептора 4 и способствует транскрипции инфламмосомы, *pro-IL-1 β* и *IL-18*, которые после трансляции остаются в цитоплазме в неактивной форме. Второй сигнал приводит к активации инфламмосомы и образованию *IL-1 β* . К факторам, участвующим в передаче второго сигнала, относятся АФК, фагоцитоз, повреждение митохондрий, нарушение процессов аутофагии и др. [6].

Нами установлено снижение уровня *IL-1 β* в плазме крови у больных с ПКТС в момент операции и на 3-е послеоперационные сутки по сравнению с донорами на 63 % ($0,86$ пкг/мл ($0,57$ – $1,11$)) и 54 % ($1,08$ пкг/мл ($0,92$ – $1,28$)), соответственно (см. рис. 1), причем во 2-й группе данный показатель был ниже как в момент операции (на 59 %), так и на 1-е (на 51 %), 3-е (на 34 %) послеоперационные сутки, чем в 1-й группе. Полученные данные, вероятно, свидетельствуют о смещении редокс-баланса в сторону усиления свободнорадикальных процессов и интенсификации ПОЛ, что, в итоге, приводит к снижению уровня *IL-1 β* . Известно, что усиление ПОЛ и избыточное накопление окисленных продуктов ингибирует экспрессию *IL-1 β* . В работе L. G. Fong и соавт. отмечен ингибирующий эффект избыточной

концентрации окисленных ЛПНП на экспрессию цитокина [15]. Кроме того, было показано, что генерация АФК не всегда способствует повышению уровня $IL-1\beta$. Так, в клетках, испытывающих дефицит СОД-1, инактивируется каспаза-1, которая участвует в процессинге $IL-1\beta$, и содержание цитокина остается низким, несмотря на высокие уровни АФК [22].

Вместе с тем, известно, что окисление жирных кислот является сигналом к активации макрофагов типа $M2$ (антивоспалительный тип). В свою очередь, активация макрофагов типа $M2$ сопровождается снижением экспрессии $IL-1\beta$ и интенсификацией продукции антагониста рецептора $IL-1$ ($IL-1R$) [30]. Уровень $IL-1\beta$ также зависит от активности провоспалительного фермента, 5-липоксигеназы [24]. В то же время, глутатионпероксидаза, в частности третья изоформа, способна подавлять активацию липоксигеназ и, таким образом, поддерживать содержание цитокина на низком уровне [9].

Наряду с инфламмосом-зависимым, существует также независимый от инфламмосомы способ активации $IL-1\beta$. В данном случае ключевую роль играют нейтрофилы, поэтому нейтрофил-ассоциированные заболевания, сопряженные с нетозом, могут привести к инактивации цитокина [6]. В свою очередь, сверхпродукция других медиаторов воспаления (в частности, $TNF-\alpha$) инициирует запуск нетоза [21]. Можно полагать, что все рассмотренные механизмы могут вносить опреде-

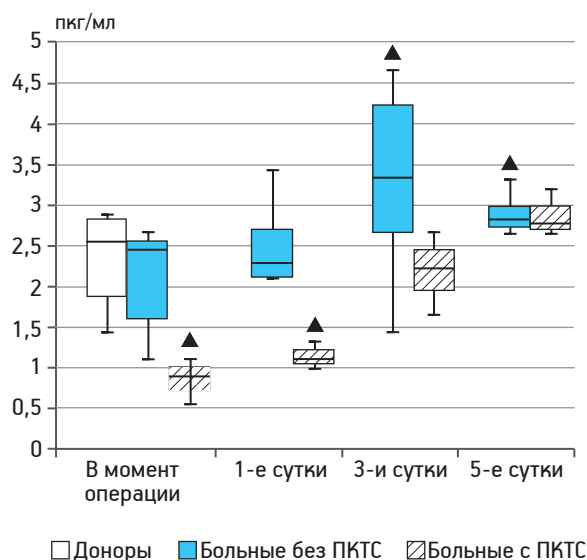


Рис. 1. Содержание $IL-1\beta$ в плазме крови у больных ИБС, перенесших аортокоронарное шунтирование.

Здесь и на рис. 2–5: ▲ отмечены статистически достоверные отличия по сравнению с донорами при $p < 0,05$

ленный вклад в снижение уровня $IL-1\beta$ в плазме крови у пациентов с ПКТС (рис. 1).

Биомаркером ИБС, наряду с тропонином I и С-РБ, принято считать $IL-6$ [32]. Проведенные исследования показали повышение уровня $IL-6$ у больных обеих групп на протяжении пяти послеоперационных суток (рис. 2). Так, у больных без диагностированного ПКТС прирост составляет от 91% (2,4 пкг/мл; 1,65–3,8) до 4048% (51,78 пкг/мл; 42,5–77,11). В плазме крови у больных с ПКТС наблюдается повышение уровня $IL-6$ по сравнению с донорами — от 238% (4,6 пкг/мл; 2,6–6,98) до 6048% (78,78 пкг/мл; 61,25–113,94). Максимальных значений содержание цитокина достигает на 1-е сутки после операции, причем у больных 2-й группы за весь период наблюдения концентрация $IL-6$ гораздо выше, чем в 1-й ($p < 0,05$).

Известно, что АКШ у больных ИБС через механизм ишемии-реперфузии или гипоксии-реоксигенации может привести к сверхпродукции $IL-6$ в кардиомиоцитах [33]. Исследования в данной области демонстрируют повышение уровня $IL-6$ после АКШ через сутки после операции (см. рис. 2) [29].

$IL-6$ обладает как воспалительными, так и провоспалительными свойствами и выполняет ряд физиологических и патофизиологических функций. $IL-6$ играет ключевую роль в иммунном ответе — участвует в острой фазе воспаления, индуцирует дифференцировку B - и T -лимфоцитов, стимулирует пролиферацию T -лимфоцитов и активирует

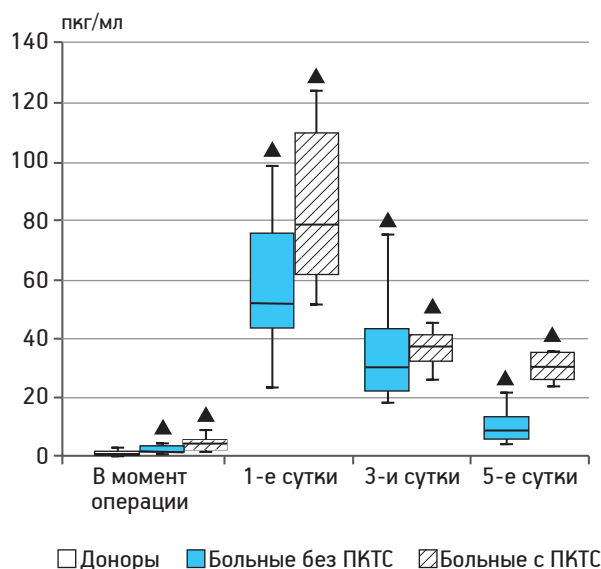


Рис. 2. Содержание $IL-6$ в плазме крови у больных ИБС, перенесших аортокоронарное шунтирование

НК-клетки. Помимо иммунной функции, данный цитокин участвует в метаболизме адипоцитов, гепатоцитов, индуцирует образование остеокластов, принимает участие в сперматогенезе, мегакариоцитопоэзе, дифференцировке и пролиферации нейронов [31]. Перечисленные процессы опосредуются *IL-6*, как правило, при физиологических условиях. При различных патологических состояниях наблюдается сверхпродукция цитокина. *IL-6* в таких условиях демонстрирует провоспалительные свойства: участвует в подготовке мононуклеарных клеток крови, ингибирует апоптоз *T*-лимфоцитов, ингибирует дифференциацию *T*-регуляторных клеток и индуцирует продукцию другого провоспалительного медиатора, *IL-17* [27]. Особую роль *IL-6* играет при кардиопатологии. Предполагается, что *IL-6* опосредует ремоделирование ЛЖ, сократительную дисфункцию и изменяет ответную реакцию β -адренергических рецепторов. Кроме того, уровень *IL-6* ассоциирован с отрицательным инотропным эффектом и миокардиальным «оглушением». Такие эффекты могут увеличивать продукцию оксида азота и повышать концентрацию цГМФ, который способен ингибировать Ca^{2+} -каналы [34].

Наиболее характерным медиатором воспаления, уровень которого повышается уже в первые часы после АКШ, является *IL-8* [16]. Была доказана надежность данного теста для диагностики развития системного воспалительного ответа [26]. Согласно другим литературным источникам, низкий уровень *IL-8* у пациента до оперативного вмешательства повышает вероятность развития ПКТС в послеоперационном периоде [18].

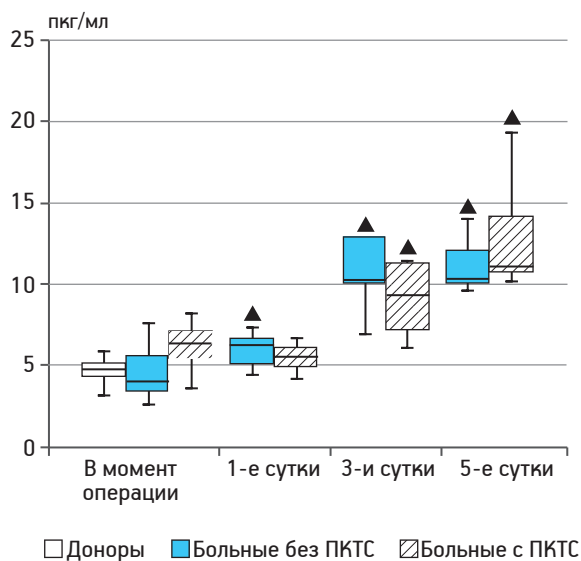


Рис. 3. Содержание *IL-8* в плазме крови у больных ИБС, перенесших аортокоронарное шунтирование

Нами был установлен прирост содержания *IL-8* в плазме крови у пациентов обеих групп (рис. 3). По сравнению с донорами, у пациентов 1-й группы уровень цитокина был выше в 1-е послеоперационные сутки на 28 % (6,25 пкг/мл; 4,88–6,75), на 3-и — на 129 % (10,25 пкг/мл; 8,5–12,88) и на 5-е — на 143 % (10,38 пкг/мл; 9,82–13,07). В отличие от доноров, содержание *IL-8* у больных с ПКТС возрастает на 3-е сутки на 96 % (9,31 пкг/мл; 6,47–11,41) и на 5-е сутки — на 198 % (11,13 пкг/мл; 10,41–19,78). Между группами статистически достоверных отличий обнаружено не было. Результаты нашего исследования согласуются с работой S. Shinde и соавт., где отмечается повышение уровня *IL-8* на 1-е, 2-е и 3-е сутки после АКШ [28].

IL-8 — хемокин нейтрофилов, который продуцируется моноцитами, макрофагами, эпителиальными, гладкомышечными и эндотелиальными клетками. Основной ролью *IL-8* является хемотаксис клеток-мишеней в область воспаления, в частности нейтрофилов. Хемотаксическая активность проявляется также по отношению к *T*-лимфоцитам и базофилам. *IL-8* обладает и другими иммуномодулирующими свойствами, в том числе способностью индуцировать экспрессию металлопротеиназы-9, секрецию вызывающего апоптоз цитокина (*TRAIL*) и кислородный взрыв в нейтрофилах [19].

Сверхпродукция провоспалительных цитокинов способствует усилению генерации АФК и смещению редокс-баланса в сторону прооксидантных процессов. Например, *IL-8* обуславливает образование пероксида водорода [23], утилизацию которого обеспечивают пероксиредоксины и глутатионпероксидазы. В плазме крови и биологических жидкостях преобладает третья изоформа глутатионпероксидазы (ГПО3). ГПО3 — это тетрамер, содержащий остатки селеноцистеина в активном центре. ГПО3 синтезируется в проксимальных извитых канальцах почек и секретируется в плазму, но данная изоформа также обнаружена в сердце, плаценте, лёгких, ЖКТ [9].

Полученные нами результаты демонстрируют повышение активности ГПО в плазме крови у пациентов обеих групп (рис. 4). По сравнению с показателями у доноров, активность фермента в 1-й группе возросла на 1-е, 5-е, 7-е и 10-е послеоперационные сутки — на 24 % (39,84 МЕ/г белка; 26,85–50,44), 20 % (39,06 МЕ/г белка; 28,95–49,2), 24 % (38,05 МЕ/г белка; 34,68–45,62) и 23 % (42,07 МЕ/г белка; 30,86–51,48), соответственно. В отличие от доноров, у больных с ПКТС

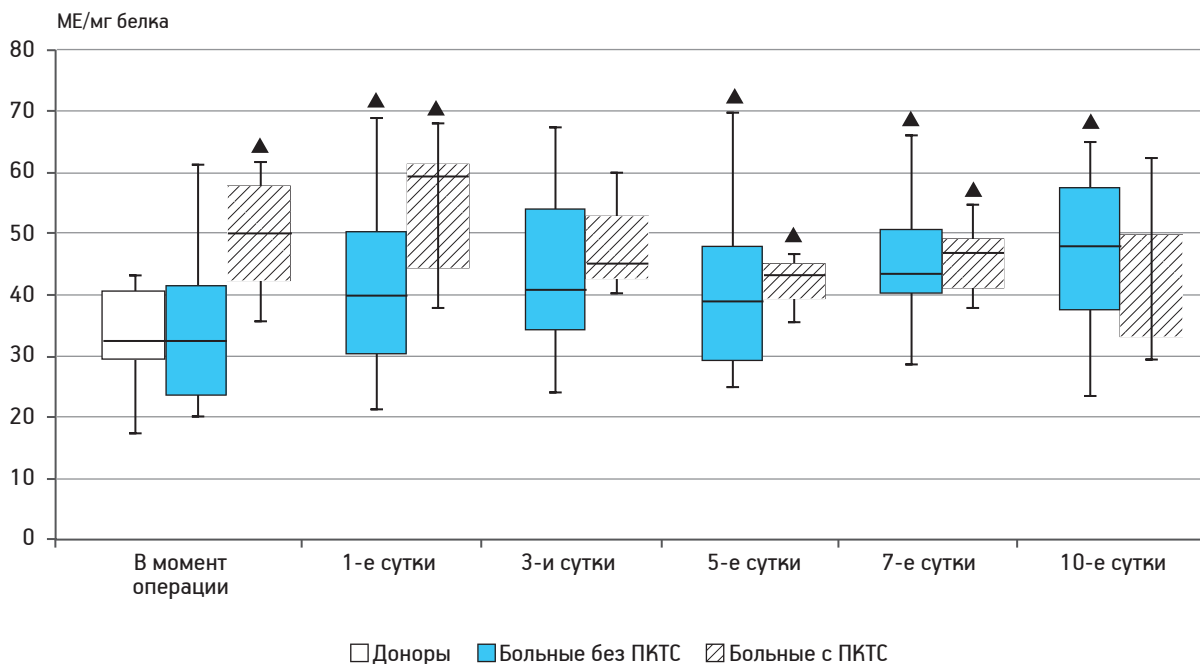


Рис. 4. Активность глутатионпероксидазы в плазме крови у больных ИБС, перенесших аортокоронарное шунтирование

прирост данного показателя был отмечен в момент операции, а также на 1-е, 5-е и 7-е послеоперационные сутки — на 48 % (50,09 МЕ/г белка; 38,01–60,24), 63 % (59,42 МЕ/г белка; 41,26–64,6), 26 % (43,26 МЕ/г белка; 35,67–46,69) и 21 % (41,14 МЕ/г белка; 34,29–44,42), соответственно. Причем активность ГПО во 2-й группе выше, чем в 1-й, в момент операции (на 40 %) и в 1-е сутки (на 31 %) послеоперационного периода.

Предполагается, что ГПОЗ может играть ключевую роль при кардиопатологии. Так, нокаутные мыши по ГПОЗ были жизнеспособны, но они имели претромботическое состояние, и сосудистая дисфункция приводила к артериальному тромбозу. ГПОЗ обладает также противовоспалительными свойствами. Фермент предотвращает гидропероксидопосредованную активацию липоксигеназы. Активация липогексиназы может усилить начальный фагоцитарный ответ или иным образом активировать генерацию $O_2^{\cdot -}$ через НАДФН-оксидазу и, в конечном итоге, обуславливает развитие воспалительной реакции. ГПОЗ может предотвратить такое усиление сигнала на мембране и, таким образом, нейтрализовать усиление воспалительной реакции [9].

В работе G. A. Kurian и J. Paddikala активность глутатионпероксидазы в плазме не имела статистически достоверных отличий через 10 и 30 мин после АКШ по сравнению с контрольной группой [20]. Однако исследования L. G. Chandrasena и соавт.

свидетельствуют о повышении активности эритроцитарной ГПО у больных, перенесших АКШ [10], см. рис. 4.

К важнейшим ферментам, регулируемыми редокс-состоянием, относятся пероксиредоксины. Это семейство низкомолекулярных (22–27 кДа) неселеновых пероксидаз, представленных шестью изоформами. Каждая из них ответственна за восстановление H_2O_2 , органических гидропероксидов и пероксинитрита. Пероксиредоксины чувствительны к гораздо меньшей концентрации пероксидов, нежели глутатионпероксидазы, поэтому при высокой интенсификации свободнорадикальных процессов они первыми подвергаются ингибированию [25].

Результаты настоящего исследования демонстрируют снижение концентрации P_{rx-1} в плазме крови у больных обеих групп (рис. 5). В плазме крови у больных без ПКТС содержание пероксиредоксина снижается в 1-е, 3-е, 5-е послеоперационные сутки — на 49 % (5 нг/мл; 3,75–10), 43 % (7,5 нг/мл; 5–10) и 33 % (10 нг/мл; 7,5–10), соответственно. У пациентов с ПКТС изменение уровня P_{rx-1} имеет более глубокий характер, его концентрация снижается в момент операции и на 3-е послеоперационные сутки — на 62 и 49 %, соответственно. Причем уровень P_{rx-1} во 2-й группе в момент операции гораздо ниже (на 56 %), нежели в 1-й. Кроме того, для пациентов с ПКТС отмечена высокая положительная корреляционная вза-

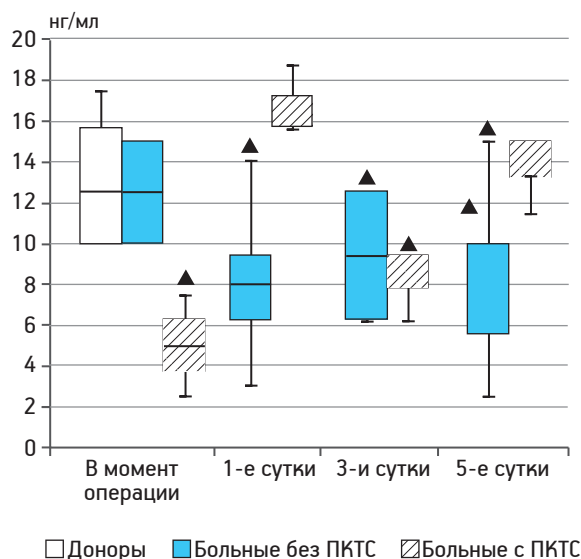


Рис. 5. Содержание *Prg-1* в плазме крови у больных ИБС, перенесших аортокоронарное шунтирование

имосвязь (коэффициент Спирмена 0,8, $p < 0,05$) содержания *Prg-1* и концентрации *IL-1 β* в плазме. Показано, что *Prg-1* может служить маркером воспалительной реакции при кардиоваскулярных патологиях, поскольку данный пероксидоксин имеет высокий коэффициент корреляции с уровнем С-РБ и ЛПНП [14].

Внеклеточный *Prg-1* может обладать паракринным или гормональным свойством, сигнализируя о нарушении редокс-гомеостаза. Селективное фосфорилирование *Prg-1* обуславливает прогрессирование митоза и пролиферацию клеток [33]. Комплекс *Prg-1:PTEN* играет ключевую роль в защите белков от инактивации [25].

Выводы

Таким образом, аортокоронарное шунтирование, несмотря на очевидную эффективность, может служить причиной возникновения системного воспалительного ответа и нарушения клеточного редокс-гомеостаза. В плазме крови у пациентов исследованных групп наблюдается усиление продукции провоспалительных цитокинов, которые способствуют интенсификации свободнорадикальных процессов и усилению прооксидантного потенциала. Исключением является снижение уровня *IL-1 β* в плазме крови у больных с постперикардотомным синдромом, которое может быть обусловлено избыточным количеством окисленных ЛПНП и накоплением продуктов ПОЛ [15]. В то же время, доказана тесная взаимосвязь уровня *IL-1 β* и *Prg-1*. Дисбаланс противовоспалительных и провоспалительных цитокинов с сопутствующими

редокс-нарушениями вызывают дисрегуляцию транскрипционных факторов и способствуют реализации апоптозной гибели кардиомиоцитов [7]. Такого рода события могут быть характерны особенно при развитии постперикардотомного синдрома, поскольку именно у пациентов с данным синдромом описываемые изменения наблюдаются в наиболее ранние сроки, и они отличаются глубиной проявления. Для пациентов с синдромом ключевыми оказались первые послеоперационные сутки, что подтверждается максимальными отклонениями от контрольных значений таких показателей, как содержание *IL-1 β* , *IL-6* и активность глутатионпероксидазы в плазме крови.

Полученные результаты могут служить индикаторами быстрой формы постперикардотомного синдрома, когда патология развивается в первые 7 сут после операции. Данные различных исследований указывают на возможность использования некоторых цитокинов и редокс-регулирующих ферментов в качестве предикторов развития послеоперационных осложнений после аортокоронарного шунтирования и запуска системного воспалительного ответа [8, 14, 18, 26, 34].

Результаты настоящей работы подтверждают высокую информативность исследованных показателей для предупреждения и мониторинга развития постперикардотомного синдрома. Использование таких тестов может значительно сократить сроки клинических исследований и помочь провести адекватную коррекцию курса терапии. Дальнейшие работы в данной области позволят значительно шире раскрыть роль медиаторов воспаления и компонентов редокс-системы в патогенезе постперикардотомного синдрома, а также оценить их прогностическую эффективность.

Литература

1. Бокерия Л.А., Ступаков И.Н., Самородская И.В. и др. Ишемическая болезнь сердца и факторы риска (сравнение показателей в странах Европы, США и России) // Грудная и серд.-сосуд. хир. 2007. № 4. С. 6–10.
2. Гелис Л.Г., Медведева Е.А., Островский Ю.П. и др. Фармакологическая защита миокарда при коронарном шунтировании у больных с постинфарктной стенокардией // Главный врач юга России. 2007. № 4. С. 11–17.
3. Игольникова Л.Н., Никулина Е.Г. Постперикардотомный синдром: клинико-лабораторная диагностика, лечение (обзор литературы) // Кардиол. серд.-сосуд. хир. 2012. № 1. С. 42–46.
4. Ильина А.Е., Станислав М.Л., Денисов Л.Н., Насонов Е.Л. Интерлейкин-1 как медиатор воспаления // Науч.-практич. ревматол. 2011. №5. С. 62–71.
5. Моин В.М. Простой и специфический метод определения активности глутатионпероксидазы в эритроцитах // Лаб. дело. 1986. № 12. С. 724–727.

6. Насонов Е.Л., Елисеев М.С. Роль интерлейкина-1 в развитии заболеваний человека // Науч.-практич. ревматол. 2016. Т. 54. № 1. С. 60–77.
7. Чечина О.Е., Биктасова А.К., Сазонова Е.В. и др. Роль цитокинов в редокс-зависимой регуляции апоптоза // Бюл. сибир. мед. 2009. № 2. С. 67–72.
8. Altaei T. Protective effect of silymarin during coronary artery bypass grafting surgery // Exp. Clin. Cardiol. 2012. Vol. 17. № 1. P. 34–38.
9. Brigelius-Flohé R., Maiorino M. Glutathione peroxidases // Biochim. Biophys. Acta. 2013. Vol. 1830. P. 3289–3303.
10. Chandrasena L.G., Peiris H., Waikar H.D. Biochemical changes associated with reperfusion after offpump and on-pump coronary artery bypass graft surgery // Ann. Clin. Lab. Sci. 2009. Vol. 39. № 4. P. 372–377.
11. Chien N.-C., Shen T.-C. Chronic Postpericardiotomy Syndrome and Cardiac Tamponade Lasting for Two Years after Open Heart Surgery // Acta Cardiol. Sin. 2006. Vol. 22. P. 170–174.
12. Ciosa D., Folch-Puy E. Oxygen Free Radicals and the Systemic Inflammatory Response // IUBMB Life. 2004. Vol. 56. № 4. P. 185–191.
13. Dudás J., Fullár A., Bitsche M. et al. Tumor-produced, active Interleukin-1 β regulates gene expression in carcinoma-associated fibroblasts // Exp. cell res. 2011. Vol. 317. P. 2222–2229.
14. El Eter E., Al-Masri A.A. Peroxiredoxin isoforms are associated with cardiovascular risk factors in type 2 diabetes mellitus // Brazil. J. Med. Biol. Res. 2015. Vol. 48. № 5. P. 465–469.
15. Fang L.G., T. Fong A.T., Cooper A.D. Inhibition of lipopolysaccharide-induced interleukin-1 β mRNA expression in mouse macrophages by oxidized low density lipoprotein // J. Lipid Res. 1991. Vol. 32. P. 1899–1910.
16. Hirai S. Systemic Inflammatory Response Syndrome after Cardiac Surgery under Cardiopulmonary Bypass // Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2003. Vol. 9. № 6. P. 365–370.
17. Jabaut J., Ckless K. Inflammation, immunity and redox signaling // In: Khatami M. (Ed.). Inflammation, chronic diseases and cancer — cell and molecular biology, immunology and clinical bases. Rijeka, Croatia: Intech, 2012. P. 145–160.
18. Jaworska-Wilczynska M., Magalska A., Piwocka K. et al. Low Interleukin — 8 Level predicts the occurrence of the postpericardiotomy syndrome // PLoS ONE. 2014. Vol. 9 № 10. P. 1–8.
19. Jundi K., Greene C.M. Transcription of Interleukin-8: how altered regulation can affect cystic fibrosis lung disease // Biomolecules. 2015. Vol. 5. P. 1386–1398.
20. Kurian G.A., Paddikkala J. Effect of intra-operative magnesium supplementation on plasma antioxidant levels, trace elements and electrolyte balance in serum of coronary artery bypass graft patients // J. clin. Basic. Cardiol. 2007. Vol. 10. P. 11–15.
21. Linkermann A., Stockwell B.R., Krautwald S., Anders H.-J. Regulated cell death and inflammation: an auto-amplification loop causes organ failure // Nat. Rev. Immunol. 2014. Vol. 14. P.759–767.
22. Meissner F., Molawi K., Zychlinsky A. Superoxide dismutase 1 regulates caspase-1 and endotoxic shock // Nat. Immunol. 2008. Vol. 9. № 8. P. 866–872.
23. Mittal M., Siddiqui M.R., Tran K. et al. reactive oxygen species in inflammation and tissue injury // Antioxidant & Redox signaling. 2014. Vol. 20. №7. P. 1126–1167.
24. Monteiro A.P.T., Soledade E., Pinheiro C.S. et al. Pivotal role of the 5-lipoxygenase pathway in lung injury after experimental sepsis // J. Respir. Cell Molec. Biol. 2014. Vol. 50. № 1. P. 87–95.
25. Neumann C.A., Cao J., Manevich Y. Peroxiredoxin-1 and its role in cell signaling // Cell Cycle. 2009. Vol. 8. № 24. P. 4072–4078.
26. Reichsoellner M., Raggam R.B., Wagner J. et al. Clinical evaluation of multiple inflammation biomarkers for diagnosis and prognosis for patients with systemic inflammatory response syndrome // J. clin. Microbiol. 2014. Vol. 52. № 11. P. 4063–4066.
27. Scheller J., Chalaris A., Schmidt-Arras D., Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6 // Biochim. Biophys. Acta. 2011. Vol. 1813. P. 878–888.
28. Shinde S., Kumar P., Neela P. Systemic inflammatory changes after off-pump and on-pump coronary artery bypass surgery // IJTCVS. 2006. Vol. 22. P. 10–14.
29. Stojkovic B., Vukovic P., Milojevic P. et al. Changes in interleukin-6 and highly sensitive c-reactive protein in patients who underwent redo coronary artery bypass grafting // Clin. Exp. Cardiol. 2012. № 7. P. 2–7.
30. Tan H.-Y., Wang N., Li S. et al. The reactive oxygen species in macrophage polarization: reflecting its dual role in progression and treatment of human diseases // Oxidative Med. cell. Longevity. 2016. Vol. 2016. P. 1–16. Article ID 2795090.
31. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease // Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 2014. Vol. 6. № 10. P. 1–16.
32. Tomas M.J., Baluyot P.M., Santos A.L.D. et al. Interleukin 6 as a biomarker of ischemic heart disease // Int. J. Sci. Res. Publications. 2015. Vol. 5. № 7. P. 1–4.
33. Wadley A.J., Aldred S., Coles S.J. An unexplored role for Peroxiredoxin in exercise-induced redox signalling? // Redox Biol. 2016. Vol. 8. P. 51–58.
34. Zakkar M., Ascione R., James A.F. Inflammation, oxidative stress and postoperative atrial fibrillation in cardiac surgery // Pharmacol. Ther. 2015. Vol. 154. P. 13–20.

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 2. P. 269–275

V.V. Vnukov¹, R.V. Sidorov², N.P. Milutina¹, A.A. Ananyan¹, D. Yu. Gvaldin¹,
A.B. Sagakyants¹, I.F. Shlyk², E.P. Talalae²

**CONCENTRATION OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES, PEROXIREDOXIN-1
AND GLUTATHIONE PEROXIDASE ACTIVITY IN THE BLOOD PLASMA OF PATIENTS
WITH CORONARY ARTERY DISEASE UNDERGOING CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING**

¹ Southern Federal University, 105/42, ul. B. Sadovaya, Rostov-on-Don, 344006; e-mail: 89dmitry@mail.ru;

² Rostov State Medical University, 29, Nahichevanskii per., Rostov-on-Don, 344022

76 patients with coronary heart disease (who had undergone coronary artery bypass grafting) were examined to investigate the role of pro-inflammatory cytokines and enzymes involved in redox regulation, in the mechanisms of development of systemic inflammatory response syndrome. Patients were divided into 2 groups: 1st — patients with coronary heart disease, who as a result of clinical trials has not been set postpericardiotomy syndrome; 2nd — patients with coronary heart disease who have been diagnosed postpericardiotomy syndrome. The blood plasma of both groups indicated intensification of production of interleukin-6, intrleukin-8, as well as — an imbalance in the peroxiredoxin-1 and glutathione peroxidase. These changes by patients with postpericardiotomy syndrome are observed at the earliest time and differed depth of expression. The results of this work confirm the high potential of the investigated indicators for prevention and monitoring postpericardiotomy syndrome development.

Key words: coronary artery bypass, systemic inflammatory response, postpericardiotomy syndrome, proinflammatory cytokines, peroxiredoxin-1, glutathione peroxidase

А. С. Пушкин^{1, 2, 3}, А. А. Яковлев^{1, 2, 4}, Т. А. Ахмедов^{1, 2, 3}, С. А. Рукавишников^{2, 3},
Г. А. Рыжак¹

ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ СЕРДЕЧНОГО ТРОПОНИНА I ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНЫМ МЕТОДОМ В ТРЕХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ УСЛОВНО ЗДОРОВОЙ ПОПУЛЯЦИИ

¹ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3;

² Городская многопрофильная больница № 2, 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., 5; e-mail: pushkindoc@mail.ru;

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8; ⁴ Санкт-Петербургский государственный университет, 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия, 8а

В статье изложены результаты исследования уровня сердечного тропонина I, определяемого высокочувствительным методом, в условно здоровой популяции. Обследованы 165 человек (сотрудники медицинского учреждения), 71 % женщин и 29 % мужчин. Критерием включения служило отсутствие активных жалоб на состояние здоровья на момент обследования и в течение предыдущих 30 дней. Все обследуемые были разделены на три возрастные группы: 18–34 года (1-й период среднего возраста); 35–54 года (2-й период среднего возраста); старше 55 лет (пожилой возраст). Основная задача исследования — выявление отсутствия или наличия значимой корреляционной связи между уровнем сердечного тропонина I и возрастом условно здоровых обследуемых.

Ключевые слова: высокочувствительный тропонин I, сердечные маркеры, острый коронарный синдром, здоровая популяция, пожилой возраст

Заболеваемость сердечно-сосудистой патологией населения РФ постоянно возрастает, что связано с ростом доли пожилого населения, а также с более эффективной выявляемостью заболеваний с помощью новых методов диагностики [3, 15]. Острый коронарный синдром является наиболее частым осложнением ИБС у лиц пожилого и старческого возраста [2].

Высокочувствительный тропонин — современный маркер острой сердечной патологии, применяемый чаще всего в дифференциальной диагностике и ведении пациентов с острым коронарным синдромом [9, 11, 14]. Методика признается высокочувствительной только при условии, что она способна определять тропонин более чем у 50 % здоровой популяции [12]. В современных клинических руководствах многократно упоминается о значимости именно динамического измерения уровня тропонина и в том случае, когда первичное измерение находится ниже верхнего референсного

предела [7, 12, 14]. Повышение значений тропонина даже ниже верхнего референсного предела (то есть 99-го %) здорового населения имеет неблагоприятное прогностическое значение ввиду значимой корреляции с увеличением числа осложнений течения заболевания [4, 13]. По этой причине при интерпретации результатов важно не путать таких пациентов со здоровыми людьми, чей уровень тропонина исходно близок к верхнему референсному пределу.

Высокоточные кардиальные маркеры играют особенно важную роль в дифференциальной диагностике острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST, когда результаты эхо-КГ не сообщают о наличии патологических изменений. В свою очередь, у пациентов пожилого и старческого возраста течение острого инфаркта миокарда зачастую имеет атипичное клиническое течение, что делает результаты исследования сердечных тропонинов исключительно ценными для диагностического процесса [12].

Нередко для высокочувствительных методов определения сердечных тропонинов рекомендуются гендерные различия верхнего референсного предела [5, 6]. Подобных рекомендаций в отношении разных возрастных групп в клинических рекомендациях не встречается, так же, как и отсутствуют утверждения о сходных уровнях сердечных маркеров вне зависимости от возраста пациента.

Целью данного исследования было изучение возрастных особенностей уровня тропонина I, определяемого высокочувствительным методом, в условно здоровой популяции. Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи: определение уровня тропонина I в условно здоровой популяции разного возраста; выявление

наличия или отсутствия возрастных закономерностей изменения уровня тропонина I, определяемого высокочувствительным методом, в здоровой популяции; оценка необходимости использования полученных результатов при интерпретации лабораторного обследования пациентов разного возраста с острой кардиологической патологией.

Материалы и методы

Исследование проводили на базе Городской больницы № 2 (Санкт-Петербург). Для решения поставленных задач использовали количественный метод измерения уровня тропонина I компании «АВБОТТ» — ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin-I. Данная методика является двухступенчатым иммуноанализом для определения концентрации тропонина I в плазме и сыворотке крови человека с использованием технологии СМИА с гибкими протоколами анализа, известной как Chemiflex.

На первой стадии смешивают образец и парамагнитные микрочастицы, сенсibilизированные антителами против тропонина I. Сердечный тропонин I, находящийся в образце, связывается с микрочастицами, сенсibilизированными антителами против тропонина I. После инкубации и промывки на второй стадии добавляют конъюгат антител против тропонина I, меченных акридином. После следующего цикла инкубации и промывки к реакционной смеси добавляют притриггерный и триггерный растворы. Получаемую в результате хемолюминесцентную реакцию измеряют в относительных световых единицах (*RLU*). Между количеством тропонина I в образце и *RLU*, выявленных оптической системой «ARCHITECT iSystem», существует прямая зависимость. Концентрацию маркера рассчитывают относительно стандартной кривой, установленной калибраторами с известными концентрациями тропонина I.

Всего были обследованы 165 человек 18–71 года (71% женщин и 29% мужчин). Все обследуемые являлись сотрудниками учреждения, на базе которого проходило исследование. Критерий включения: отсутствие активных жалоб на состояние здоровья на момент забора крови, а также на протяжении 30 дней до этого.

Все обследуемые были разделены на три возрастные группы: 1-я — 48 человек 18–34 лет (1-й период среднего возраста); 2-я — 65 человек 35–54 лет (2-й период среднего возраста); 3-я — 52 человека старше 55 лет (пожилой возраст). В связи

с тем, что большинство обследованных составляли женщины, пенсионный возраст которых определен в 55 лет, в данном исследовании к пожилому возрасту отнесли всех обследованных старше 55 лет.

Статистическую обработку результатов исследования проводили при помощи пакета программ статистической обработки Statistica 10.0 и программы Microsoft Office Excel. Все показатели обследуемых проверяли на соответствие нормальному распределению с применением критерия Шапиро–Уилка [1]. Корреляционный анализ выполняли с использованием непараметрического коэффициента корреляции Спирмена для выборок, отличающихся от нормального распределения. Для определения различия между несколькими несвязанными группами применяли однофакторный дисперсионный анализ с использованием *H*-критерия Крускалла–Уоллиса, а также попарное (множественное) сравнение групп с использованием критерия Дункана для выборок с разным объемом. Вычисляли медианы и перцентили в интервалах 25–75% для исключения редких и выпадающих из общей массы значений концентраций маркера. Пороговое значение уровня значимости принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

В 1-й группе медиана возраста составила 26 лет, во 2-й — 42 года, в 3-й — 63 года. Референсный диапазон тропонина I составлял 0–26,2 пг/мл. Только один обследованный имел значение тропонина I — 0 пг/мл. У 3 человек значение тропонина I в 3 раза превышало референсный диапазон (163,2; 161,8; 103 пг/мл). Эти значения, как значительно отличающиеся от основной выборки, были исключены из дальнейших статистических расчетов. Результаты анализа всех образцов представлены в *табл. 1*.

Медиана значений концентрации тропонина I в 1-й группе составила 2,2 пг/мл, во 2-й группе — 2,4 пг/мл, в 3-й группе — 3,7 пг/мл (*табл. 2*).

Установлено, что медиана значений уровня содержания тропонина I в сыворотке крови у людей 3-й группы (пожилого возраста) достоверно отличается от медиан данного показателя у людей среднего возраста ($p < 0,05$). В то же время, медианы значений тропонина I у 1-й и 2-й групп (среднего возраста) достоверно не отличаются друг от друга ($p > 0,05$).

На первом этапе настоящего исследования определяли наличие или отсутствие взаимосвязи

Уровень тропонина I у обследуемых трех возрастных групп

1-я группа (18–34 года)		2-я группа (35–54 года)		3-я группа (старше 55 лет)	
возраст, лет	результат <i>cTnI</i> , пг/мл	возраст, лет	результат <i>cTnI</i> , пг/мл	возраст, лет	результат <i>cTnI</i> , пг/мл
18	3,7	35	2,5	55	2,8
20	4,2	36	1	55	2,8
21	2,1	36	2,2	55	2,9
21	2,2	36	3,2	56	2,3
21	2,2	37	1,5	57	2,7
21	4,6	37	1,6	57	4,4
22	1	37	2,2	57	9,5
22	1,9	37	2,5	58	1,4
23	1,5	37	4,5	58	1,9
23	1,6	38	0,4	58	2,3
23	1,6	38	0,5	58	2,4
23	1,7	38	1,2	58	3,9
23	3,2	38	1,6	58	8
23	3,3	38	1,8	59	3,7
23	4	38	2,6	59	9,2
24	0	38	3,3	60	1,4
24	2,6	39	2	60	1,9
24	3,3	39	2,6	60	2
25	2,8	39	2,8	60	3,5
26	0,9	39	3	60	6,2
26	1,1	40	1,3	61	3,7
26	1,3	40	2,4	62	2,6
26	1,9	41	1,3	62	2,8
26	2,8	41	2	62	6,5
26	4,1	41	2,3	62	13,1
27	2,6	41	2,4	63	1,6
28	2,2	41	3,3	63	1,9
28	4,6	41	4,3	63	3
28	16,9	42	0,5	63	3,7
29	1,1	42	1	63	4
30	18,7	42	1,5	63	4,9
31	0,3	42	2,6	63	6,5
31	1,4	42	3,2	63	12,8
31	1,5	42	3,3	64	6,5
31	2,2	42	3,3	65	2,1
31	3,4	42	4,5	66	2,6
32	1	43	1	66	3
32	1,3	43	1,7	66	4,8
32	2,4	44	0,9	66	6,7
32	3,4	44	1	66	163,2*
33	0,9	44	1	67	4,4
33	1,7	44	1,4	67	14,4
33	1,8	44	3,1	68	9,4

1-я группа (18–34 года)		2-я группа (35–54 года)		3-я группа (старше 55 лет)	
возраст, лет	результат <i>cTnI</i> , пг/мл	возраст, лет	результат <i>cTnI</i> , пг/мл	возраст, лет	результат <i>cTnI</i> , пг/мл
33	2	44	3,2	68	25,1
33	2,6	44	4,2	69	3
34	1,4	46	0,6	69	6,3
34	2,8	46	1,4	71	4,1
34	3,3	46	2,5	71	4,6
–	–	46	6,5	73	2,5
–	–	46	8,9	75	161,8*
–	–	47	2,5	76	103,0*
–	–	48	2,2	82	20,5
–	–	50	2,1	–	–
–	–	50	5,1	–	–
–	–	51	2,5	–	–
–	–	52	1,4	–	–
–	–	52	1,4	–	–
–	–	52	4	–	–
–	–	53	1,5	–	–
–	–	53	2,7	–	–
–	–	53	7,8	–	–
–	–	53	12,5	–	–
–	–	54	2,1	–	–
–	–	54	5,9	–	–
–	–	54	15,5	–	–

* Выброс (*Outlier*): часть совокупности данных, резко отличающаяся от других частей совокупности.

возраста и уровня тропонина I во всей когорте. Использовали определение корреляции методом Спирмена, коэффициент равен 0,37 ($p < 0,05$), что соответствует только умеренному уровню силы корреляционной связи, согласно классификации Чеддока.

На следующем этапе оценивали отличия уровня тропонина I между тремя возрастными группами. Согласно дисперсионному анализу Крускала–Уоллиса ($H=24$, при $p < 0,05$), выявлено значимое отличие (*рисунок*). Таким образом, обследуемую когорту нельзя назвать однородной по уровню концентрации тропонина I. Необходимо выделение обособленных возрастных групп для установления собственных референсных интервалов, характерных для каждой.

На следующем этапе статистического анализа проводили попарное (множественное) сравнение групп с применением критерия Дункана для выборок с разным объемом (*табл. 3*).

Из анализа следует, что 1-я и 2-я группы однородны и достоверно не отличаются друг от друга,

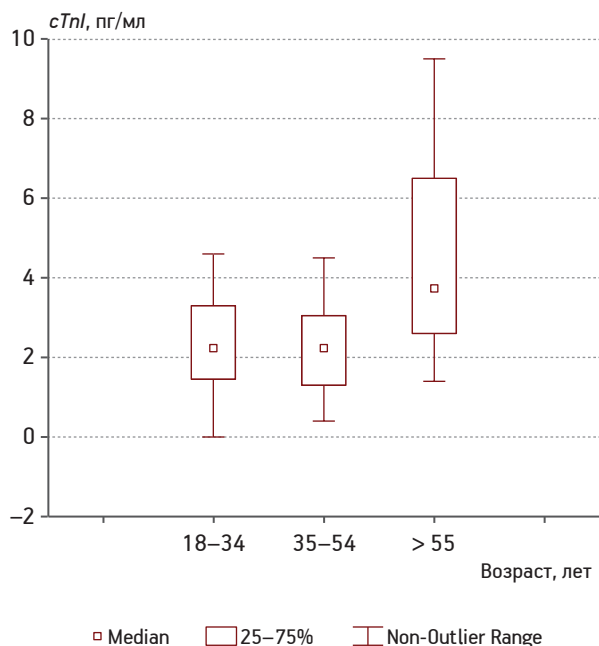
Таблица 2

Характеристика распределения значений тропонина I (пг/мл) в обследуемых группах

Группа	Медиана (Me)	Межквартильный размах (25–75-й %с)	Min–Max
1-я (18–34 года), $n=48$	2,2	1,5–3,3	0–18,7
2-я (35–54 года), $n=65$	2,4	1,4–3,2	0,4–15,5
3-я (> 55 лет), $n=52$	3,7	2,6–6,5	1,4–25,1

3-я группа достоверно значимо отличается от 1-й и 2-й по уровню тропонина I. Учитывая результаты статистического анализа, в обследуемой когорте требуется выделить две возрастные группы: средний возраст (18–54 года) и пожилой возраст (старше 55 лет). Для каждой из групп необходим собственный референсный интервал для более точной интерпретации результатов обследования.

Выявленные отличия целесообразно учитывать в клинической практике при обследовании паци-



Дисперсионный анализ Крускала–Уоллиса, $N=24$, $p<0,05$. Представлены показатели медиан, межквартильные размахи 25–75-го перцентилей, а также минимальные и максимальные значения концентрации тропонина I в соответствующих группах

Таблица 3

Критерий Дункана для cTnI, пг/мл

Группа	Выделенные отличия значимы при $p<0,05$		
	1-я $M=2,8979$	2-я $M=2,9046$	3-я $M=5,3531$
1-я, 18–34 года	–	0,992350	0,000640
2-я, 35–54 года	0,992350	–	0,000459
3-я, > 55 лет	0,000640	0,000459	–

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически значимые отличия.

ентов кардиологического профиля, в том числе при дифференциальной диагностике острого коронарного синдрома. К таким же выводам пришли F. Olivieri и соавт. в работе по оценке референсных интервалов у здоровых людей и у пациентов старших возрастных групп с подтвержденным острым инфарктом миокарда при использовании высокочувствительной методики определения тропонина T [10]. Однако данных особенностей не выявили K. R. Huber и соавт. в подобном исследовании при использовании стандартной методики определения тропонина T, большинство результатов у обследуемых лиц старше 75 лет (всего обследованы 120 человек) находилось ниже порога чувствительности применяемой методики (0,01 нг/мл) [8].

Однако для вынесения более обоснованных заключений требуется проведение подобного исследования на когорте пациентов с кардиологической патологией в сравнении с показателями у практически здоровых лиц и включение кардиологических больных старческого возраста.

Заключение

С появлением высокочувствительных методик определения сердечного тропонина у практикующих врачей, необходимо уделить особое внимание подбору отдельных референсных пределов для пациентов старших возрастных групп для более точной дифференциальной диагностики острого коронарного синдрома и представления прогноза течения заболевания.

Литература

- ГОСТ ИСО 5479–2002. Статистические методы: Проверка отклонения распределения вероятностей от нормального распределения. М., 2002.
- Содномова Л.Б., Бутуханова И.С. Проблемы диагностики и лечения острого коронарного синдрома в пожилом и старческом возрасте // Соврем. пробл. науки и образования. 2016. № 3. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24455> (дата обращения: 03.10.2016).
- Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Опыт организации независимого регистра острых коронарных синдромов // Вопр. статистики. 2011. № 4. С. 37–42.
- Apple F.S., Collinson P.O., IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Biomarkers. Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays // Clin. Chem. 2012. Vol. 58. № 1. P. 54–61.
- Apple F.S., Simpson P.A., Murakami M.M. Defining the serum 99th percentile in a normal reference population measured by a high-sensitivity cardiac troponin I assay // Clin. Biochem. 2010. № 43. P. 1034–1036.
- Giannitsis E., Kurz K., Hallermayer K. et al. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T Assay // Clin. Chem. 2010. № 56. P. 254–261.
- Hoeller R., Rubini Giménez M., Reichlin T. et al. Normal presenting levels of high-sensitivity troponin and myocardial infarction // Heart. 2013. Vol. 99. № 21. P. 1567–1572.
- Huber K.R., Mostafaie N., Bauer K. et al. Concentrations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and troponin T in plasma of 75-year-old apparently healthy persons // Clin. Chem. Lab. Med. 2004. Vol. 42. № 12. P. 1430–1433.
- Mills N.L., Churchhouse A.M., Lee K.K. et al. Implementation of a sensitive troponin I assay and risk of recurrent myocardial infarction and death in patients with suspected acute coronary syndrome // J.A.M.A. 2011. Vol. 305. № 12. P. 1210–1216.
- Olivieri F., Galeazzi R., Giavarina D. et al. Aged-related increase of high sensitive Troponin T and its implication in acute myocardial infarction diagnosis of elderly patients // Mech. Ageing. Dev. 2012. Vol. 133. № 5. P. 300–305.
- Omland T. Sensitive cardiac troponin assays: sense and sensibility // Europ. Heart J. 2012. Vol. 33. № 8. P. 944–946.
- Roffi M., Patrono C., Collet J.P. et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society

of Cardiology (ESC) // *Europ. Heart J.* 2016. Vol. 37. № 3. P. 267–315.

13. *Saunders J.T., Nambi V., De Lemos J.A. et al.* Cardiac troponin T measured by a highly sensitive assay predicts coronary heart disease, heart failure, and mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study // *Circulation*. 2011. Vol. 123. № 13. P. 1367–1376.

14. *Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al.* Third universal definition of myocardial infarction // *Circulation*. 2012. Vol. 126. № 16. P. 2020–2035.

15. WHO Mortality Database. 15 September 2016 update. Available et: http://www.who.int/healthinfo/statistics/mortality_raw-data/en/index.html (дата обращения 03.10.2016). *Wrlld Hlth Org.*: Geneva, 2013.

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 2. P. 276–281

*A.S. Pushkin^{1,2,3}, A.A. Yakovlev^{1,2,4}, T.A. Akhmedov^{1,2,3},
S.A. Rukavishnikova^{2,3}, G.A. Ryzhak¹*

RESULTS OF TROPONIN I TESTING BY HIGH SENSITIVE METHOD IN THREE AGE GROUPS OF HEALTHY POPULATION

¹ Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3, pr. Dinamo, St. Petersburg, 197110;

² City Hospital № 2, 5, Uchebnyj per., St. Petersburg, 194354; e-mail: pushkindoc@mail.ru; ³ Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, 6–8, ul. L. Tolstogo, St. Petersburg, 197022; ⁴ Saint-Petersburg State University, 8a, 21st Line, St. Petersburg, 199106

Article is about troponin I testing by high sensitive method in healthy population group. 165 people (employees of hospital) were examined, 71% — women and 29% — men. Inclusion criteria were as follows: absence of active complaints at the time of health examination and during the previous 30 days. All the examinees were divided into three age groups: 18–34 years (middle age, I period), 35–54 years (middle age, II period), above 55 years (old age). Research of correlation between cardiac troponin I and age of healthy population group was the main aim of investigation.

Key words: *high sensitive troponin I, cardiac markers, acute cardiac syndrome, healthy population, old age*

И. Б. Антонов¹, К. Л. Козлов¹, Н. С. Линькова^{1, 2}, Е. М. Пальцева³, Е. О. Куканова¹

СТАРЕНИЕ МИОКАРДА И ДИЛАТАЦИОННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ: МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ

¹ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: linkova@gerontology.ru; ² Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, 195251, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, 29; ³ Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского, 119991, Москва, ГСП-1, Абрикосовский пер., 2

В обзоре рассмотрены различные аспекты старения миокарда в норме и при дилатационной кардиомиопатии (ДК). При нормальном старении наблюдают частичный фиброз ткани сердца, обусловленный накоплением коллагена 1-го типа, отложением амилоида. У мужчин старение миокарда сопровождается гибелью кардиомиоцитов и увеличением объема оставшихся клеток, тогда как у женщин такой эффект отсутствует. В кардиомиоцитах при старении отмечено снижение экспрессии ядерных белков (ламина А и С), накопление липофусцина, повышение содержания АФК, снижение синтеза белка *Sirt1*. Белок *Sirt1* оказывает кардиопротекторное действие, поддерживает баланс липидного обмена, ингибирует развитие воспаления и формирования атеросклеротических бляшек. Снижение его экспрессии не только указывает на ускоренный темп старения миокарда, но может явиться предиктором развития ДК. При ДК наблюдают растяжение полостей сердца и систолическую дисфункцию, преимущественно ЛЖ. ДК характеризуется развитием воспалительного процесса в миокарде, маркерами которого является повышенная экспрессия молекулы адгезии *ICAM-1*, матриксных металлопротеиназ *MMP-2*, *MMP-9*, тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ *TIMP-1*, снижение экспрессии матриксной металлопротеиназы *MMP-1*.

Ключевые слова: старение миокарда, дилатационная кардиомиопатия, матриксные металлопротеиназы, *ICAM-1*, *сиртуин-1*

Сложность в изучении старения сердца во многом обусловлена разнородностью формирующих его тканей, а также наличием постоянной гемодинамической нагрузки. Кроме того, наличие сердечно-сосудистых заболеваний изменяет типичное возрастное ремоделирование тканей сердца. К настоящему времени накоплены данные, позволяющие выделить ряд возрастных изменений миокарда на тканевом и молекулярно-клеточном уровнях, которые могут повышать вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний [5].

Сердечно-сосудистые заболевания занимают одну из лидирующих позиций в мире среди патологий с высоким уровнем риска смертности [4, 6, 32]. Согласно статистике ВОЗ, более чем в 30 % случаев причиной смерти лиц старших возрастных групп является патология сердца и сосудов. Среди патологий сердца у лиц старше 50 лет значительную долю составляет дилатационная кардиомиопатия (ДК) [8] — клиническая форма кардиомиопатии, в основе которой лежит растяжение полостей сердца и систолическая дисфункция желудочков (преимущественно ЛЖ) [2]. В кардиологии на долю ДК приходится около 60 % от всех кардиомиопатий [51]. Этиология ДК разнообразна. Её можно охарактеризовать как синдром, развивающийся в исходе различных состояний, поражающих миокард: инфекционных заболеваний, алкогольного поражения сердца, аутоиммунных заболеваний, феохромоцитомы, метаболических эндокринных заболеваний и генетической патологии миокарда. ДК довольно распространенное заболевание — его частота достигает 1:2 500, это третья по частоте причина сердечной недостаточности. В настоящем обзоре будут рассмотрены физиологические возрастные изменения миокарда и патологические изменения миокарда при ДК, обусловленные всеми возможными причинами, кроме генетических.

Морфологические возрастные изменения миокарда

Исследования показали, что у здоровых людей в пожилом возрасте выявлено увеличение толщины стенок ЛЖ и ассиметричное утолщение межжелудочковой перегородки (МЖП). Толщина свободной стенки ЛЖ изменяется в меньшей степени [21, 43]. В то же время, есть данные, указывающие на отсутствие влияния возраста на толщину стенок ЛЖ [1, 28]. В некоторых исследованиях увеличе-

ние толщины ЛЖ с возрастом наблюдали только у лиц женского пола [34].

Противоречивые результаты были получены и о связи возраста с массой миокарда ЛЖ (ММЛЖ). Первоначально считали, что ММЛЖ значительно увеличивается с возрастом. Результаты Фрамингемского исследования показали, что у пожилых людей индекс ММЛЖ (ММЛЖ с поправкой на площадь поверхности тела) был выше, чем у лиц молодого возраста [25, 41, 55].

В других работах было выявлено снижение ММЛЖ у здоровых пожилых людей [29]. Так, по результатам аутопсии, масса ЛЖ и правого желудочка уменьшалась в год на 0,7 и 0,21 г, соответственно. Данные МРТ многонационального исследования с участием более 5 тыс. человек разного возраста без сердечно-сосудистых заболеваний также показали уменьшение ММЛЖ с возрастом [20]. Ряд авторов считает, что с возрастом уменьшение массы ЛЖ происходит только у мужчин, в то время как у женщин она остается неизменной [34, 65].

Следует отметить, что ММЛЖ является составной переменной, которая косвенно отражает изменение компонентов ЛЖ, включая толщину стенки и внутренний диаметр. Поэтому измерение только ММЛЖ не позволяет адекватно определить закономерности ремоделирования миокарда ЛЖ, которое может быть следствием разных по направлению изменений в ее толщине и размерах [21].

В другом исследовании показано, что толщина стенки ЛЖ у женщин увеличивалась с возрастом на 14 %, в то время как длина ЛЖ уменьшилась на 9 %. При этом ММЛЖ, по данным этих исследований, не изменялась. У мужчин не наблюдали увеличения толщины стенок ЛЖ, но происходило уменьшение длины ЛЖ на 11 %, в результате чего ММЛЖ с возрастом снижалась [33].

Показано, что изменение структуры ЛЖ с возрастом, его концентрическое ремоделирование связано с увеличением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [24]. Ремоделирование миокарда с возрастом во многом обусловлено развитием фиброза. При старении миокарда происходит увеличение концентрации коллагена и его межмолекулярных сшивок, преимущественно в интерстициальном и периваскулярном пространствах. Результаты аутопсии показали, что содержание коллагена в миокарде увеличивается почти на 50 % между 3-м и 7-м десятилетием жизни [31]. При этом у пожилых людей в тканях серд-

ца наблюдают накопление коллагеновых волокон 1-го типа, отличающихся большим диаметром, и уменьшение числа тонких волокон 3-го типа. Такая перестройка способствует повышению жесткости миокарда [50].

Кроме того, в миокарде у пожилых людей отмечают отложение амилоида и кальция. У лиц старше 80 лет амилоид в левом предсердии был выявлен более чем у 80 % [64]. Отложение амилоида у пожилых людей повышает риск развития нарушений проводимости и сердечной недостаточности [26]. Кальций откладывается, как правило, в проводящей системе сердца и клапанном аппарате (чаще митральном и/или аортальном), увеличивая вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний [14, 38].

Изменение структуры миокарда в процессе старения обусловлено, прежде всего, изменениями, происходящими на клеточном уровне. Кардиомиоциты составляют около 75 % миокарда взрослого человека. Остальные клеточные элементы представлены эндотелием, фибробластами, макрофагами, тучными и дендритными клетками [3, 53]. Все составляющие миокарда с возрастом подвергаются морфологическим изменениям.

При старении уменьшается общее число кардиомиоцитов. В возрасте 30–70 лет в миокарде желудочков человека погибает до 35 % кардиомиоцитов [61]. Их гибель при старении происходит путем апоптоза и может быть обусловлена укорочением теломер, митохондриальной дисфункцией, накоплением окислительных повреждений, а также мутациями ядерной и митохондриальной ДНК [46]. Снижение числа кардиомиоцитов в процессе старения организма сопровождается гипертрофией оставшихся жизнеспособных клеток. Гипертрофия кардиомиоцитов позволяет поддерживать толщину стенок миокарда.

Отмечены также гендерные различия возрастных изменений миокарда. G. Olivetti и соавт. изучали клеточный состав миокарда при аутопсии сердец 53 женщин и 53 мужчин 17–95 лет [59]. У мужчин старение сопровождалось уменьшением массы миокарда (до 1 г в год), потерей кардиомиоцитов (около 64 млн) и увеличением объема оставшихся клеток. При этом у женщин старение миокарда не приводило к гибели клеток, снижению массы миокарда и реактивной клеточной гипертрофии [58].

С возрастом в сердечной ткани происходит накопление «стареющих» кардиомиоцитов [3]. Одним из признаков клеточного старения является

отложение в кардиомиоцитах пигмента липофусцина. Кардиомиоциты, нагруженные липофусцином, показали большую чувствительность к окислительному повреждению. Была выявлена положительная корреляция между содержанием липофусцина, повреждением митохондрий и уровнем АФК. В таких кардиомиоцитах обнаруживают «гигантские» митохондрии, испытывающие дефицит в продукции АТФ и производящие повышенное количество АФК [67]. В кардиомиоцитах при их старении наблюдают снижение экспрессии фибриллярных белков — ламина А и С, которые участвуют в поддержании структуры ядра [10]. Отношение числа «старых» кардиомиоцитов к «молодым» определяет возможность сохранения функции миокарда с возрастом [15]. Процессы, лежащие в основе старения сердца, затрагивают не только кардиомиоциты, но и интерстициальное пространство. Как было отмечено выше, с возрастом в интерстиции миокарда увеличивается содержание коллагена и накопление его поперечных сшивок. Однако точный механизм этого явления неизвестен. Одни исследователи полагают, что причиной накопления коллагена в интерстиции является потеря миоцитов и их замещение соединительной тканью [19]. Другие авторы считают, что фиброз «стареющего» миокарда не связан с синтезом коллагена [15].

Так, с возрастом снижается число и пролиферативная способность фибробластов, синтезирующих коллагеновые волокна. Установлено, что синтез коллагена в миокарде у грызунов, не страдающих артериальной гипертензией, с возрастом снижается [49]. При этом увеличение содержания коллагена при старении ткани сердца может быть обусловлено снижением процессов его деградации. Ведущую роль в этом процессе отводят возрастному изменению уровня матриксных металлопротеиназ (ММР) в миокарде [17, 44]. В исследованиях с участием пожилых людей без сердечно-сосудистых заболеваний показано, что баланс между ММР и их ингибиторами в миокарде изменяется по сравнению с лицами молодого возраста [17]. При ДК процессы старения миокарда более выражены, кроме того, на них накладывается ряд патологических изменений.

Морфологические изменения миокарда при дилатационной кардиомиопатии

При гистологическом исследовании при ДК обращают на себя внимание распространенные дистрофические изменения кардиомиоцитов, вплоть до некробиоза и некроза [23]. Гибель клеток происходит, в основном, путем гидропической дистрофии

и характеризуется появлением в цитоплазме вакуолей, достигающих больших размеров и смещающих ядро и органеллы клетки к периферии. Эти изменения являются эквивалентом фокального колликвационного некроза. В ядрах кардиомиоцитов прослеживаются явления кариорексиса, кариопикноза и кариолизиса. Такие изменения морфологии ядер кардиомиоцитов способны приводить к снижению скорости транскрипции, следствием чего может являться уменьшение объемной плотности миофиламентов. В цитоплазме кардиомиоцитов отмечают появление патологической зернистости, а также пылевидного и мелкокапельного «ожирения», обусловленного, по-видимому, декомпозицией липопротеидных комплексов клеточных мембран вследствие цитотоксического действия повреждающего фактора. Гипертрофированные клетки миокарда окружены многочисленными атрофированными кардиомиоцитами, которые располагаются в разных отделах сердечной мышцы [45].

Несмотря на характерные для гипертрофии изменения ядер — их увеличение, полиморфизм, деформацию, гиперхроматизм, — диаметр клеток миокарда лишь умеренно увеличен, что объясняется их растяжением и истончением вследствие выраженной дилатации полостей сердца.

При ДК характерно увеличение количества соединительнотканного компонента за счет интерстициального фиброза и заместительного склероза. Клетки и волокна соединительной ткани располагаются интрамиокардиально вне связи с сосудами в стенках всех четырех камер сердца, преимущественно в области внутренней трети миокарда. Своеобразная картина «вползающего» в массив мышечных волокон склероза с разной степенью зрелости соединительной ткани указывает на этапность гибели кардиомиоцитов [47].

В ранних работах упоминалось, что наличие в миокарде даже незначительного количества иммунных клеток, вовлеченных в воспалительный процесс, исключает ДК. Впоследствии, по мере углубленного изучения структурного субстрата этого заболевания с использованием иммуноцитохимического анализа, оказалось, что очаги воспалительной инфильтрации обнаруживаются у 15–38 % пациентов с ДК. Такая вариабельность, по-видимому, отчасти обусловлена разной давностью возникновения ДК. По другим данным, больные с ДК, в биоптатах которых были обнаружены лимфоцитарные инфильтраты, были моложе и имели при аутопсии более тонкие стенки желудочков и меньший объем их полостей по сравнению

с пациентами, у которых инфильтраты не определялись. Это соответствует представлению о ДК как возможном исходе перенесенного миокардита [69].

Уменьшение содержания гранулярного гликогена в большинстве кардиомиоцитов при ДК свидетельствует о его повышенной утилизации и, следовательно, о переключении внутриклеточных метаболических путей на анаэробные механизмы энергоснабжения. На это указывает также снижение активности окислительно-восстановительных ферментов сукцинатдегидрогеназы, НАД- и НАДФ-диафораз, АТФ-азы и повышение активности лактатдегидрогеназы. Гипоксия миокарда, сопряженная со снижением внутриклеточного pH , приводит к уменьшению активности щелочной фосфатазы.

Низкий уровень гиперпластических процессов в большинстве кардиомиоцитов отражает снижение содержания в них нуклеиновых кислот. Отмеченные нарушения ферментативной активности неспецифичны для ДК и отличаются значительной вариабельностью в зависимости от выраженности дисфункции миокарда. В их основе, по-видимому, лежит развитие необратимой альтерации кардиомиоцитов и компенсаторная активация анаэробного гликолиза и утилизации глюкозы как основных источников энергии [68].

Интересные данные были получены при иммуногистохимическом и биохимическом исследованиях основных структурных белков кардиомиоцитов [63]. Для больных ДК характерным являлось значительное уменьшение относительного содержания миозина и α -актина (основных компонентов толстых миофиламентов и Z-полос), которое существенно не изменялось в случаях застойной сердечной недостаточности иного генеза. Эти данные свидетельствуют о важной роли в развитии дисфункции миокарда у таких больных первичного разрушения структурных белков миофибрилл, вызываемого, вероятно, воздействием этиологического фактора [16, 19].

В кардиомиоцитах у больных с ДК, в отличие от здоровых лиц и больных с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, было показано повышенное содержание особой фетальной изоформы миозина. Эта изоформа состоит, преимущественно, из тяжелых цепей, синтез которых в постнатальном периоде в миокарде обычно прекращается. Можно предположить, что в основе ДК лежит нарушение дифференцировки миозина. Патологическая

роль экспрессии миозина с тяжелыми цепями при ДК остается неясной [11, 39].

Сигнальные молекулы — маркеры функционального состояния кардиомиоцитов в норме при дилатационной кардиомиопатии

Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы. ММР — семейство протеолитических ферментов, играющих важную роль в процессах ремоделирования и репарации соединительной ткани, составляющей основу сердечно-сосудистой и дыхательной систем [7, 52, 62]. ММР секретируются на поверхности клеток и в межклеточном пространстве. Как полифункциональные белки, ММР участвуют в механизмах ангиогенеза и апоптоза. Активность ММР в тканях зависит от уровня экспрессии их генов и от наличия их тканевых ингибиторов (ТИМР) [35]. Описано четыре типа эндогенных ингибиторов ММР, имеющих молекулярные массы в пределах 21 (негликозилированные)–27,5 кДа (гликозилированные). Выявленные с помощью инструментальных исследований изменения со стороны сердца у пациентов с ДК сопровождались нарушениями концентрации ММР и их тканевого ингибитора (ТИМР-1 или ТИМР-2) в плазме крови [40]. Результаты исследований свидетельствуют о нарушении баланса между ММР-1 и ТИМР-1 и зависят от стадии недостаточности кровообращения и, соответственно, стадии ХСН.

Стадии ХСН можно охарактеризовать по отечественной классификации В. Х. Василенко и Н. Д. Стражеско или по Функциональной классификации ХСН Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA, New York Heart Association). В отечественной классификации выделяют I, II (А и Б) и III стадии развития ХСН. I стадия характеризует начальную скрытую недостаточность кровообращения, III стадия — выраженный дистрофический процесс с тяжелыми нарушениями гемодинамики, II стадия является промежуточной. Зарубежная классификация базируется на оценке физических (функциональных) возможностей пациента, которые могут быть выявлены врачом при сборе анамнеза, без применения сложной диагностической техники. В соответствии с этой классификацией, было выделено четыре ФК. В некоторых случаях ФК соответствуют классам российской характеристики стадий ХСН, хотя в большей степени эти классификации могут дополнять друг друга, а не взаимозаменять.

У больных с ХСН II ФК отмечено повышение содержания *ММР-1*, являющегося основным ферментом, осуществляющим денатурацию коллагенов матрикса [35].

У пациентов с ДК содержание *ТИМР-1* понижается по сравнению с концентрацией *ММР-1*, при этом отмечено повышение уровня *ММР-2* и *ММР-9* [62]. Изменения в содержании изучаемых ферментов сочетались с увеличением размера полостей сердца, особенно ЛЖ. Концентрация *ТИМР-1* у больных с ХСН III ФК была в 2,6 раза выше, чем у пациентов с ХСН II ФК. У всех пациентов с ДК отмечены более высокие концентрации *ММР-2* и *ММР-9* при ХСН III ФК, чем у больных с ХСН II ФК. Изменение содержания *ММР-2* и *ТИМР-1* в сыворотке крови у больных с ДК играет важную роль на всех стадиях формирования ХСН. У больных с ХСН III ФК при ДК выявлена положительная корреляция концентрации *ММР-2* в плазме крови с диастолическим размером ЛЖ и *ММР-9* с увеличением размера левого предсердия. Повышение концентрации *ММР-2* и *ММР-9* у больных с ХСН III ФК указывает на возможность последующего усиления распада компонентов матрикса за счет деструкции коллагенов желатиназами, что может способствовать дилатации желудочков и предсердий, а также усугублению систолической дисфункции; это было показано в экспериментах на животных [52]. Гиперпродукция *ТИМР-1* фибробластами усиливает синтез коллагена, что способствует повышению жесткости миокарда [30]. Увеличение последней является одной из причин удлинения фазы изоволюмического расслабления ЛЖ, что способствует углублению его диастолической дисфункции у больных с ХСН III ФК при ДК.

Увеличение уровня *ММР-2* в плазме крови на фоне снижения содержания *ТИМР-1* на начальных стадиях недостаточности кровообращения указывает на их существенную роль в дилатации ЛЖ, нарушении его систолической и диастолической функции. Предполагается, что гиперэкспрессия *ММР-1* при ДК свидетельствует о важной роли коллагеназ на ранних стадиях ремоделирования ткани ЛЖ [62]. Повышение концентрации *ММР-2* и *ММР-9* у больных при ДК может быть связано с избыточной экспрессией норадреналина [13]. Важным представляется не только изолированное повышение содержания *ММР*, что способствует деградации коллагенов матрикса, но и соотношение уровней *ММР/ТИМР*. В другом исследовании выявлено снижение уровня *ММР-1* на

фоне повышения содержания *ТИМР-1* и снижение соотношения *ММР-1/ТИМР-1* у пациентов с ДК при прогрессирующей сердечной недостаточности [40].

Молекула адгезии ICAM. *ICAM-1 (CD54)* представляет собой одноцепочечный гликопротеин с молекулярной массой 55 кДа. *ICAM-1* экспрессируется на эндотелиальных и эпителиальных клетках, фибробластах, на некоторых гемопоэтических клетках (макрофагах, митогенстимулированных *T*-клетках, дендритных клетках). *ICAM-1* фибробластов и эндотелиальных клеток индуцируется медиаторами воспаления [54, 57].

ДК связана с воспалением миокарда, маркером которого является повышенная экспрессия *ICAM-1*. С помощью иммуноферментного анализа ткани миокарда было показано, что у больных с ДК экспрессия *ICAM-1* была выше по сравнению с показателями контрольной группы на 53%. Более того, уровень экспрессии *ICAM-1* коррелировал с интрамиокардиальным инфильтратом *T*-лимфоцитов (*CD2⁺/CD3⁺*) [56]. В другом исследовании были получены противоположные результаты. Концентрация адгезивной молекулы растворимой формы *sICAM-1* оказалась достоверно ниже при ДК, чем в контрольной группе [9].

Сиртуин-1. Сиртуины (*Sirt* — Silent Information Regulator proteins) представляют собой семейство эволюционно консервативных НАД-зависимых белков, обладающих деацетилазной или АДФ-рибозилтрансферазной активностью [18]. Сиртуины регулируют экспрессию различных генов, меняя степень конденсации хроматина, и участвуют в репарации ДНК [27].

Sirt1 регулирует энергетический метаболизм в клетке и стимулирует пролиферацию мезенхимальных стволовых клеток человека. *Sirt1* и некоторые другие белки этой группы ускоряют метаболизм жира, модулируют функции митохондрий. *Sirt1* регулирует циркадианный ритм жизнедеятельности организма. *Sirt1* участвует в функционировании сердечно-сосудистой системы. Трансгенные мыши с гиперэкспрессией *Sirt1* в ткани сердца не подвержены ассоциированной с возрастом кардиальной гипертрофии, ишемии и ДК [12]. *Sirt1* также регулирует функции сосудистых эндотелиальных клеток путем деацетилирования эндотелиальной синтазы оксида азота [48]. Кроме того, активация *Sirt1* способствует улучшению функций сосудов [43, 60].

Sirt1 участвует в клеточной гибели, обусловленной АФК, путем деацетилирования поли-

(АДФ-рибоза)-полимеразы. Было показано, что активация *Sirt1* снижает риск развития ИБС [12]. При добавлении активатора *Sirt1* происходит защита кардиомиоцитов от индуцированного апоптоза. *Sirt1* экспрессируется в ядре и в цитоплазме, но именно ядерный *Sirt1* обеспечивает антиапоптотическую и антиоксидантную функции. Во время апоптоза *Sirt1* секвестрируется в цитоплазме эндотелиальных клеток сосудов, а при добавлении активатора *Sirt1* происходит его транслокация в ядро, что приводит к увеличению выживаемости клеток [36].

В кардиомиоцитах ядерный *Sirt1* повышает устойчивость миобластов к окислительному стрессу путем усиления экспрессии СОД. РНК-интерференция СОД ослабляет защитный эффект ядерного *Sirt1*. Предполагается, что транслокация ядерного *Sirt1* уменьшает окислительный стресс и защищает кардиомиоциты [37]. Было установлено, что *Sirt1* защищает сердце от гипертрофии и предотвращает прогрессирующую сердечную недостаточность. Гиперэкспрессия *Sirt1* у трансгенных мышей при старении снижала риск развития гипертрофии сердца, апоптоза кардиомиоцитов. Однако в другом исследовании повышение экспрессии *Sirt1* в 12,5 раза приводило к окислительному стрессу, усилению гипертрофии сердца, возможно в результате дисфункции митохондрий [66]. На рисунке

представлены сигнальные пути молекулы *Sirt1*, вовлеченные в процессы кардиопротекции.

Sirt1 через семейство транскрипционных факторов *FoxOs* активирует СОД и белок *GADD45A*, который принимает участие в репарации ДНК и ее дальнейшем деметилировании, что повышает устойчивость клеток к окислительному стрессу. Другими субстратами *Sirt1* являются рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами- γ (*PPAR-\gamma*), и их коактиватор-1 α (*PGC-1\alpha*), также *PPAR-\alpha*, аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа (*AMPK*), проапоптотический протеин *p53*, ядерный фактор- κB (*NF-\kappa B*) и эндотелиальная синтаза оксида азота (*eNOS*). Результатом регулирования этих сигнальных путей с помощью *Sirt1* является защита кардиомиоцитов и эндотелиальных клеток, поддержание баланса липидного обмена, ингибирование воспаления, развития атеросклероза и гипертрофии сердца [22, 42].

Заключение

Понимание фундаментальных механизмов этих процессов открывает новые возможности для поиска эффективных и безопасных кардиопротекторов при лечении дилатационной кардиомиопатии. При старении ткани сердца наблюдается уменьшение числа кардиомиоцитов, их гипертрофия, появление морфологических признаков сенесцентности клеток,



Сигнальные пути белка *Sirt1* [по 22]

накопление коллагена в миокарде. При дилатационной кардиомиопатии морфофункциональные нарушения миокарда более выражены, чем при нормальном старении, и включают развитие фиброза, воспалительной реакции, повышение апоптоза кардиомиоцитов, нарушение синтеза коллагена фибробластами сердца и другие признаки.

На молекулярном уровне при дилатационной кардиомиопатии в миокарде изменяется соотношение экспрессии молекул, вовлеченных в ремоделирование межклеточного матрикса (отношение *MMP/TIMP*). Молекула адгезии *ICAM-1* является маркером воспаления ткани сердца при дилатационной кардиомиопатии; кроме того, повышение экспрессии этой молекулы коррелирует с развитием кардиомиопатии. Белок семейства сиртуинов *Sirt1* регулирует процессы старения кардиомиоцитов при нормальном и патологическом старении (дилатационной кардиомиопатии).

Таким образом, изучение морфологических и молекулярных изменений, характерных для нормального старения ткани сердца и развития дилатационной кардиомиопатии в пожилом возрасте, является актуальной проблемой современной геронтологии, кардиологии и молекулярной биологии.

Литература

1. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э. Геном человека и гены «предрасположенности»: введение в предиктивную медицину. СПб.: Интермедика, 2000.
2. Гуревич М.А., Архипова Л.В. Принципы лечения хронической сердечной недостаточности у больных с дилатационной кардиомиопатией // *Болезни сердца и сосудов*. 2011. Т. 6. № 1. С. 37–40.
3. Забозлаев Ф.Г., Сорокина А.В. Морфометрические показатели стромально-паренхиматозных взаимоотношений при старении организма // *Клин. практика*. 2011. № 2. С. 26–31.
4. Моисеев В.С. Концепция факторов риска // *Клин. фармакол. и тер.* 2002. Т. 11. № 3. С. 4–6.
5. Моисеев В.С., Киякбаев Т.К. Кардиомиопатии и миокардиты. М.: Гэотар-Медиа, 2012.
6. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний — реальный путь улучшения демографической ситуации в России // *Кардиология*. 2007. Т. 47. № 1. С. 4–7.
7. Соболева Г.М., Сухих Г.Т. Семейство матриксных металлопротеиназ: общая характеристика и физиологическая роль // *Акуш. и гин.* 2007. № 1. С. 5–8.
8. Терещенко С.Н., Алаева Е.Н., Нарусов О.Ю. и др. Диагностика и лечение дилатационной кардиомиопатии в повседневной клинической практике (данные первого российского регистра по дилатационной кардиомиопатии) // *Кардиол. вестн.* 2014. № 2. С. 54–61.
9. Чепурная А.Н., Хамитова К.А., Никуличева В.И. и др. Особенности продукции ранних маркеров воспаления межклеточных молекул адгезии *sICAM-1* и *sICAM-3* при дилатационной и ишемической кардиомиопатиях // *Перм. мед. журн.* 2014. Т. 31. № 2. С. 71–78.

10. Afilalo J., Sebag I.A., Chalifour L.E. Age-related changes in lamin A/C expression in cardiomyocytes // *Amer. J. Physiol.* 2007. Vol. 293. P. H1451–H1456.
11. Akseel T., Choe Yu E., Sutton S. et al. Ensemble force changes that result from human cardiac myosin mutations and a small-molecule effector // *Cell Reports*. 2015. Vol. 11. P. 910–920.
12. Alcendor R.R., Gao S., Zhai P. *Sirt1* regulates aging and resistance to oxidative stress in the heart // *Circ. Res.* 2007. Vol. 100. № 10. P. 1512–1521.
13. Banfi C., Cavalca V., Veglia F. et al. Neurohormonal activation is associated with increased levels of plasma matrix metalloproteinase-2 in human heart failure // *Europ. Heart J.* 2005. Vol. 26. №5. P. 481–488.
14. Barasch E., Gottdiener J.S., Larsen E.K. Clinical significance of calcification of the fibrous skeleton of the heart and atherosclerosis in community dwelling elderly. The Cardiovascular Health Study (CHS) // *Amer. Heart J.* 2006. Vol. 151. P. 39–47.
15. Bernhard D., Laufer G. The aging cardiomyocyte: a mini-review // *Gerontology*. 2008. Vol. 54. № 1. P. 24–31.
16. Bing W., Knott A., Marston S.B. A simple method for measuring the relative force exerted by myosin on actin filaments in the in vitro motility assay: evidence that tropomyosin and troponin increase force in single thin filaments // *Biochem. J.* 2000. Vol. 350. P. 693–699.
17. Bonnema D.D., Webb C.S., Pennington W.R. Effects of age on plasma matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMPs) // *J. Card. Failure*. 2007. Vol. 13. № 7. P. 530–540.
18. Chen J., Xavier S., Moskowitz-Kassai E. Cathepsin cleavage of sirtuin 1 in endothelial progenitor cells mediates stress-induced premature senescence // *Amer. J. Pathol.* 2012. Vol. 180. № 3. P. 973–983.
19. Chen Y.C., Ayaz-Guner S., Peng Y. et al. Effective top-down LC/MS+ method for assessing actin isoforms as a potential cardiac disease marker // *Analyt. Chem.* 2015. Vol. 87. № 16. P. 8399–8406.
20. Cheng S., Fernandes V.R., Bluemke D.A. Age-related left ventricular remodeling and associated risk for cardiovascular outcomes: the multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2009. Vol. 2. № 3. P. 191–198.
21. Cheng S., Xanthakis V., Sullivan L.M. Correlates of echocardiographic indices of cardiac remodeling over the adult life course: longitudinal observations from the Framingham Heart Study // *Circulation*. 2010. Vol. 122. № 6. P. 570–578.
22. Chong Z.Z., Wang S., Shang Y.C. et al. Targeting cardiovascular disease with novel SIRT1 pathways // *Future Cardiology*. 2012. Vol. 8. № 1. P. 89–100.
23. Cotter G., Williams S.G., Vered Z. Role of cardiac power in heart failure // *Curr. Opin. Cardiol.* 2003. Vol. 18. P. 215–222.
24. Cristofalo V.J., Lorenzini A., Allen R.G. Replicative senescence: a critical review // *Mech. Ageing Dev.* 2004. Vol. 125. № 10–11. P. 827–848.
25. Cuspidi C., Facchetti R., Sala C. Normal values of left-ventricular mass: echocardiographic findings from the PAMELA study // *J. Hypertens.* 2012. Vol. 30. № 5. P. 997–1003.
26. Damy T., Mohty D., Deux J.F. Senile systemic amyloidosis: Definition, diagnosis, why thinking about? // *Presse méd.* 2013. Vol. 42. № 6. P. 1003–1014.
27. Donato A.J., Magerko K.A., Lawson B.R. et al. SIRT-1 and vascular endothelial dysfunction with ageing in mice and humans // *J. Physiol.* 2011. Vol. 589. P. 4545–4554.
28. Douvaras P., Antonatos D.G., Kekou K. Association of VEGF gene polymorphisms with the development of heart failure in patients after myocardial infarction // *Cardiology*. 2009. Vol. 114. № 1. P. 11–18.
29. Fiechter M., Fuchs T.A., Gebhard C. Age-related normal structural and functional ventricular values in cardiac function assessed by magnetic resonance // *BMC Med. Imaging*. 2013. Vol. 13. P. 6.
30. Frantz S., Stork S., Michels K. et al. Tissue inhibitor of metalloproteinases levels in patients with chronic heart failure: An

- independent predictor of mortality // *Europ. J. Heart Failure*. 2008. Vol. 10. № 4. P. 388–395.
31. *Gazoti Debessa C.R., Mesiano Maifrino L.B., Rodrigues de Souza R.* Age related changes of the collagen network of the human heart // *Mech. Ageing Dev.* 2001. Vol. 122. № 10. P. 1049–1058.
32. *Greenland Ph., Smith S.C., Grundy S.M.* Improving coronary heart disease risk assessment in asymptomatic people. Role of traditional risk factors and noninvasive cardiovascular tests // *Circulation*. 2001. Vol. 104. P. 1863.
33. *Heckbert S.R., Post W.* Traditional cardiovascular risk factors in relation to left ventricular mass, volume, and systolic function by cardiac magnetic resonance imaging: The multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2006. Vol. 48. № 11. P. 2285–2292.
34. *Hees P.S., Fleg J.L., Lakatta E.G.* Left ventricular remodeling with age in normal men versus women: novel insights using three-dimensional magnetic resonance imaging // *Amer. J. Cardiol.* 2002. Vol. 90. № 11. P. 1231–1236.
35. *Hoekstra R., Eskens F.A.L.M., Verweij J. et al.* Matrix metalloproteinase inhibitors: current developments and future perspectives // *Oncologist*. 2001. Vol. 5. № 6. P. 415–427.
36. *Hou J., Chong Z.Z., Shang Y.C. et al.* Early apoptotic vascular signaling is determined by *Sirt1* through nuclear shuttling, forkhead trafficking, bad, and mitochondrial caspase activation // *Curr. Neurovasc. Res.* 2010. Vol. 7. № 2. P. 95–112.
37. *Hou J., Wang S., Shang Y.C. et al.* Erythropoietin employs cell longevity pathways of SIRT1 to foster endothelial vascular integrity during oxidant stress // *Curr. Neurovasc. Res.* 2011. Vol. 8. № 3. P. 220–235.
38. *Janczewski A.M., Lakatta E.G.* Modulation of sarcoplasmic reticulum Ca(2+) cycling in systolic and diastolic heart failure associated with aging // *Heart Failure Rev.* 2010. Vol. 15. № 5. P. 431–445.
39. *Jefferies J.L., Towbin J.A.* Dilated cardiomyopathy // *Lancet*. 2010. Vol. 375. P. 752–762.
40. *Jordan A., Roldan V., Garica M. et al.* Matrix metalloproteinase-1 and its inhibitor TIMP-1, in systolic heart failure: relation to functional data and prognosis // *J. Internal Med.* 2007. Vol. 262. № 3. P. 385–392.
41. *Khouri M.G., Maurer M.S., El-Khoury Rumbarger L.* Assessment of age-related changes in left ventricular structure and function by freehand three-dimensional echocardiography // *Amer. J. Geriatr. Cardiol.* 2005. Vol. 14. №3. P. 118–125.
42. *Kolthur-Seetharam U., Dantzer F., McBurney M.W. et al.* Control of AIF-mediated cell death by the functional interplay of SIRT1 and PARP-1 in response to DNA damage // *Cell Cycle*. 2006. Vol. 5. № 8. P. 873–877.
43. *Leibowitz D., Gilon D.* Echocardiography and the Aging Heart // *Curr. Cardiovasc. Imaging Reports*. 2012. Vol. 5. № 6. P. 501–506.
44. *Lindsey M.L., Goshorn D.K., Squires C.E.* Age-dependent changes in myocardial matrix metalloproteinase/tissue inhibitor of metalloproteinase profiles and fibroblast function // *Cardiovasc Res.* 2005. Vol. 66. P. 410–419.
45. *Maisch B., Noutsias M., Ruppert V. et al.* Cardiomyopathies: classification, diagnosis, and treatment // *Heart Failure Clinic*. 2012. Vol. 8. P. 53–78.
46. *Marín-García J.* Aging and the Heart. A Post-Genomic View. Springer, 2008. P. 568.
47. *Mason J.W.* Myocarditis and dilated cardiomyopathy: an inflammatory link // *Cardiovasc. Res.* 2003. Vol. 60. P. 5–10.
48. *Mattagajasingh I., Kim C.S., Naqvi A. et al.* SIRT1 promotes endothelium-dependent vascular relaxation by activating endothelial nitric oxide synthase // *Proc. nat. Acad. Sci. USA*. 2007. Vol. 104. № 37. P. 14855–14860.
49. *Mays P.K., McAnulty R.J., Campa J.S.* Age-related changes in collagen synthesis and degradation in rat tissues. Importance of degradation of newly synthesized collagen in regulating collagen production // *Biochem. J.* 1991. Vol. 276. № 2. P. 307–313.
50. *Mendes A.B., Ferro M., Rodrigues B.* Quantification of left ventricular myocardial collagen system in children, young adults, and the elderly // *Medicina (B. Aires)*. 2012. Vol. 72. № 3. P. 216–220.
51. *Moretti M., Di Lenarda A., Sinagra G.* Recent advances in the natural history of dilated cardiomyopathy: a review of the heart muscle disease Registry of Trieste // *Perioperative Critical Care Cardiol.* 2007. Vol. 16. P. 267–277.
52. *Morris A., Kinnear G., Wan W.Y.* Comparison of cigarette smoke-induced acute inflammation in multiple strains of mice and the effect of a matrix metalloproteinase inhibitor on these responses // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2008. Vol. 327. № 3. P. 851–862.
53. *Nag AC.* Study of non-muscle cells of the adult mammalian heart: a fine structural analysis and distribution // *Cytobios*. 2008. Vol. 28. P. 41–61.
54. *Niessen H., Krijnen P., Visser C.* Intercellular adhesion molecule-1 in the heart // *Ann. N.Y.Acad. Sci.* 2002. Vol. 973. P. 573–585.
55. *Nikitin N.P., Loh P.H., De Silva R.* Left ventricular morphology, global and longitudinal function in normal older individuals: a cardiac magnetic resonance study // *Internal J. Cardiol.* 2006. Vol. 108. № 1. P. 76–83.
56. *Noutsias M., Pauschinger M., Hohmann C. et al.* sICAM-1 correlates with myocardial ICAM-1 expression in dilated cardiomyopathy // *Internat. J. Cardiol.* 2003. Vol. 91. № 2–3. P. 153–161.
57. *Ohta N., Fukases S., Aoyagi M.* Serum levels of soluble adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin in patients with Wegener's granulomatosis // *Auris. Nasus. Laryngs*. 2001. Vol. 4. P. 311–314.
58. *Okura H., Takada Y., Yamabe A.* Age- and gender-specific changes in the left ventricular relaxation: a Doppler echocardiographic study in healthy individuals // *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2009. Vol. 2. №1. P. 41–46.
59. *Olivetti G., Giordano G., Corradi D.* Gender differences and aging: effects on the human heart // *J. Amer. Coll. Cardiol.* 1995. Vol. 26. P. 1068–1079.
60. *Orallo F., Alvarez E., Camiña M. et al.* The possible implication of trans-Resveratrol in the cardioprotective effects of long-term moderate wine consumption // *Molec. Pharmacol.* 2002. Vol. 61. № 2. P. 294–302.
61. *Oxenham H., Sharpe N.* Cardiovascular aging and heart failure // *Europ. J. Heart Failure*. 2003. Vol. 5. № 4. P. 427–34.
62. *Picard F., Brehm M., Fassbach M. et al.* Increased cardiac mRNA expression of matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) and its inhibitor (TIMP-1) in DCP patients // *Clin. Res. Cardiol.* 2006. Vol. 95. № 57. P. 261–269.
63. *Puggia I., Merlo M., Barbati G. et al.* Natural history of dilated cardiomyopathy in children // *J. Amer. Heart Ass.* 2016. Vol. 5. № 7. P. 1235–1239.
64. *Steiner I., Hájková P.* Patterns of isolated atrial amyloid: a study of 100 hearts on autopsy // *Cardiovasc. Pathol.* 2006. Vol. 15. № 5. P. 287–290.
65. *Strait J.B., Lakatta E.G.* Aging-associated cardiovascular changes and their relationship to heart failure // *Heart Failure Clinic*. 2012. Vol. 8. № 1. P. 143–164.
66. *Sundaresan N.R., Pillai V.B., Wolfgeher D. et al.* The deacetylase SIRT1 promotes membrane localization and activation of Akt and PDK1 during tumorigenesis and cardiac hypertrophy // *Sci. Signal*. 2011. Vol. 4. № 182. P. ra46.
67. *Terman A., Dalen H., Eaton J.W.* Aging of cardiac myocytes in culture: oxidative stress, lipofuscin accumulation, and mitochondrial turnover // *Ann. N.Y.Acad. Sci.* 2004. Vol. 1019. P. 70–77.
68. *Toprak G., Yüksel H., Demirpençe Ö. et al.* Fibrosis in heart failure subtypes // *Europ. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2013. Vol. 17. P. 2302–2309.
69. *Yamaji K., Fujimoto S., Ikeda Y. et al.* Apoptotic myocardial cell death in the setting of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // *Acta Cardiol.* 2005. Vol. 60. P. 440–465.

I. B. Antonov¹, K. L. Kozlov¹, N. S. Linkova^{1, 2}, E. M. Paltseva³, E. O. Kykanova¹

**AGING OF THE MYOCARDIUM AND DILATED CARDIOMYOPATHY:
MORPHOLOGICAL AND MOLECULAR ASPECTS**

¹ Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3, Dynamo pr., St. Petersburg, 197110;
e-mail: linkova@gerontology.ru; ² Peter the Great Saint-Petersburg Polytechnic University,
29, Polytechnicheskaya ul., St. Petersburg, 195251; ³ B. V. Petrovsky Russian Surgery Research Center,
2, Abrikosovskii per., Moscow, GSP-1, 119991

The review considers various aspects of myocardium aging in normal and dilated cardiomyopathy (DC). There is a partial fibrosis of the heart tissue due to accumulation of collagen type 1, and accumulation of amyloid during normal aging. Men myocardial aging is accompanied by loss of cardiomyocytes and increased volume of the remaining cells, whereas in women this effect is absent. There is an expression of nuclear proteins decrease (lamin A and C), the accumulation of lipofuscin, increased content of reactive oxygen species, reduction of protein synthesis *Sirt1* in cardiomyocytes with aging. *Sirt1* has a cardio-protective effect, supports the balance of lipid metabolism, inhibits the development of inflammation and the formation of atherosclerotic plaques. Reduction of its expression not only indicates the accelerated pace of myocardial aging, but can be a predictor of the development of DC. In DC occurs stretching of the heart cavities and systolic dysfunction, predominantly in the left ventricle. DC is characterized by the development of inflammation in the myocardium. Its markers is increased expression of *ICAM-1* adhesion molecule, *MMP-2*, *MMP-9* matrix metalloproteinases, *TIMP-1* tissue inhibitor of matrix metalloproteinases and decreased expression of *MMP-1* matrix metalloproteinase.

Key words: *myocardium aging, dilated cardiomyopathy, matrix metalloproteinases, ICAM-1, sirtuin-1*

М. Б. Полянский, Д. П. Назаренко, Т. А. Ишунина

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ХОЛЕЦИСТИТА

Курский государственный медицинский университет, 305041, Курск, ул. Карла Маркса, 3; e-mail: ishunina@gmail.com

В настоящем исследовании проведен анализ динамики основных лабораторных показателей у пациентов с острым холециститом (ОХ) в четырёх возрастных группах ВОЗ — молодого, среднего, пожилого и старческого возраста. Наиболее выраженные изменения обнаружены в старческой возрастной группе, в которой ОХ протекает на фоне сниженного количества эритроцитов, гемоглобина и общего белка, лейкоцитоза, более низкой доле лимфоцитов, самых высоких уровней АЛТ, АСТ, билирубина и мочевины. Изменения в пожилой и старческой группах отличались, иногда носили противоположный характер. В пожилой и, особенно, в старческой группе динамика показателей, связанная с оперативным вмешательством, выражена слабо. Установленные особенности могут быть использованы при подготовке больных пожилого и старческого возраста к операции по поводу ОХ.

Ключевые слова: острый холецистит, эритроциты, лейкоциты, АСТ, АЛТ, билирубин, мочевина, старение, возрастная классификация ВОЗ

Острый холецистит занимает первое место в структуре хирургической патологии у людей пожилого и старческого возраста. По данным ряда авторов, число больных с острым холециститом старше 60 лет достигает 60 % [3, 4]. Несмотря на внедрение современных малоинвазивных методов лечения, проблема острого холецистита у людей пожилого и старческого возраста не теряет актуальности и представляет значительные трудности, связанные, прежде всего, с наличием сопутствующих патологий со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем, приводящих к высокому уровню анестезиологического риска и послеоперационной летальности [3, 4]. Течение острого холецистита нередко осложняется наличием сахарного диабета и почечно-печёночной недостаточности. Помимо этого, возрастные изменения со стороны иммунной системы могут влиять на стёртость клинической картины, длительный срок заболевания, развитие деструктивных изменений в стенке желчного пузыря и окружающих его тканей, а также на гнойно-септические осложнения [1, 2, 6]. В связи с этим, проблему острого холецистита предложено рассматривать как гериатрическую. Учитывая отсутствие

в литературе сведений об отличиях течения острого холецистита в разных возрастных периодах, целью настоящей работы стал комплексный анализ основных лабораторных показателей у больных с острым холециститом в четырёх возрастных группах ВОЗ на разных сроках госпитализации в хирургические отделения.

Материалы и методы

В исследовании проанализированы показатели красной крови (концентрации эритроцитов и уровень гемоглобина), лейкоцитарной формулы (концентрации лейкоцитов, процентное содержание сегментоядерных и палочкоядерных нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов) и биохимического анализа крови (уровень билирубина, АСТ, АЛТ, мочевины, креатинина и общего белка) у 60 больных, поступивших с диагнозом острого холецистита в хирургическое отделение областной клинической больницы № 1 (Курск). Пациенты были разделены на четыре группы по 15 человек в каждой согласно возрастной классификации ВОЗ: 1-я — молодые (25–44 года), 2-я — средний возраст (45–59 лет), 3-я — пожилые (60–74 года), 4-я — старческий возраст (75–89 лет) [5]. Все указанные показатели рассматривали в динамике — до оперативного вмешательства и на 1-е и 5-е сутки после него. Учитывали и данные УЗИ желчного пузыря. Достоверность различий у изучаемых групп оценивали по *t*-критерию Стьюдента. Для определения корреляционной зависимости между изучаемыми параметрами и возрастом использовали коэффициент Пирсона.

Результаты и обсуждение

У пациентов старческого возраста концентрация эритроцитов ($p \leq 0,013$) и уровень гемоглобина ($p \leq 0,01$) на всех сроках госпитализации были достоверно ниже, чем в других возрастных группах (табл. 1). Более того, в этой группе отсутствовали колебания показателей красной крови, кото-

Концентрация эритроцитов и гемоглобина у пациентов четырех возрастных групп с острым холециститом, $M \pm m$

Возраст	Эритроциты, кол-во клеток на 1 л крови			Гемоглобин, г/л		
	до операции	1-е сутки после операции	5-е сутки после операции	до операции	1-е сутки после операции	5-е сутки после операции
Молодой	4,45±0,08	4,46±0,09	4,25±0,09	137,6±2,15	136,93±2,52	134,80±2,84
Средний	4,66±0,12	4,56±0,08	4,50±0,08	143,4±3,05	140,20±2,22	136,33±2
Пожилой	4,62±0,19	4,28±0,17	4,49±0,13	140,87±5,29	128,73±4,53	134,47±4,08
Старческий	4,11±0,13	4±0,11	3,97±0,09	126,27±4,23	122,93±3,26	123,27±2,80

Примечание. Здесь и табл. 2, 3: M — среднее значение; m — средняя ошибка среднего арифметического.

рые могли бы быть связаны с оперативным вмешательством. Наиболее значительное снижение количества эритроцитов ($p=0,08$) и гемоглобина ($p=0,04$) на 1-е сутки после операции отмечено у людей пожилого возраста. У пациентов молодого и среднего возраста оперативное вмешательство не оказывало влияния на показатели красной крови. Таким образом, у людей старческого возраста острый холецистит протекает на фоне низкой концентрации эритроцитов и гемоглобина, пограничных с анемией. У пожилых пациентов следует учитывать выраженную динамику этих показателей после операции.

Наименьшие значения концентрации лейкоцитов на всех сроках госпитализации отмечены у пожилых людей (табл. 2). Напротив, в старческом возрасте острый холецистит протекает на фоне более выраженного лейкоцитоза. На 1-е сутки после оперативного лечения достоверное увеличение (почти на 50%) лейкоцитов наблюдали у пациентов молодого ($p=0,002$) и среднего ($p=0,023$) возраста, тогда как у лиц пожилого и старческого возраста этот показатель изменялся незначительно (в пределах 10%). На 5-е сутки после операции количество лейкоцитов достоверно уменьшается у пациентов всех изучаемых групп ($p<0,02$), но более резкое падение этого показателя происходит у людей молодого и среднего возраста ($p<0,002$). Различия и колебания количества лейкоцитов в некоторой степени похожи на изменения со стороны сегментоядерных нейтрофилов (СЯН). Доля СЯН до оперативного вмешательства у людей старческого возраста была достоверно выше по сравнению с данным показателем у пациентов других групп ($p \leq 0,05$). Наиболее низкие значения СЯН отмечены у пожилых пациентов, что ярче всего проявляется на 5-е сутки после операции ($p<0,004$). В пожилом и старческом возрасте изменения СЯН на разных сроках госпитализации,

связанные с оперативным лечением, отсутствуют. В молодом и среднем возрасте прослеживается тенденция к увеличению доли СЯН с момента поступления больного в стационар до его выписки.

В этих возрастных группах наблюдается отчетливая динамика и в отношении процента палочкоядерных нейтрофилов (ПЯН), количество которых возрастает почти в 2 раза на 1-е сутки после операции ($p=0,067$; $p=0,04$) и также резко (в 2 раза) снижается на 5-е сутки ($p=0,015$; $p=0,0057$). Значительное увеличение количества ПЯН после оперативного вмешательства происходит и у людей пожилого возраста ($p=0,013$), однако уменьшается этот показатель на 5-е сутки не так резко ($p=0,024$). В старческом возрасте увеличение количества ПЯН после операции выражено наименее значительно ($p=0,137$), что может быть связано со снижением резервных возможностей и возрастными изменениями иммунной системы [1]. Тем не менее, на 5-е сутки доля ПЯН уменьшается и у лиц этой группы ($p=0,025$).

Наименьшее содержание лимфоцитов отмечено у людей старческого возраста, наибольшее — пожилого. Достоверные различия между группами выявлены только при сравнении показателей пациентов пожилого и старческого возраста ($p=0,03$). На 1-е сутки после операции у пациентов всех групп наблюдается снижение количества лимфоцитов, которое в наименьшей степени выражено у лиц старческого возраста. Это в очередной раз указывает на проблемы с иммунной системой в старческом возрасте.

Наибольшее количество моноцитов отмечено у пожилых людей до операции ($p=0,005$, $p=0,039$ и $p=0,002$ по сравнению с показателями у лиц молодого, среднего и старческого возраста, соответственно) и на 1-е сутки после неё ($p<0,05$). На 5-е сутки после оперативного вмешательства доля моноцитов увеличивается у пациентов старческого

Показатели лейкоцитарной формулы у больных четырех возрастных групп с острым холециститом, $M \pm m$

Показатель		Возраст			
		молодой	средний	пожилой	старческий
Лейкоциты, на 1л крови	до операции	9,45±1,10	9,07±1,57	8,14±0,94	10,41±1,42
	1-е сутки после операции	14,54±1,29	13,41±1,49	9,50±0,56	11,75±1,57
	5-е сутки после операции	8,68±0,54	8,03±0,89	7,58±0,31	7,91±0,90
Сегментоядерные нейтрофилы, %	до операции	55,07±1,87	54,00±2,69	53,40±2,11	60,40±2,75
	1-е сутки после операции	58,6±2,31	56,80±2,88	56,33±1,68	60,13±2,11
	5-е сутки после операции	62,20±2,01	61,47±2,46	53,07±1,70	60,93±2,35
Палочкоядерные нейтрофилы, %	до операции	9,47±3,16	8,47±3,13	6,80±1,43	8,40±1,60
	1-е сутки после операции	10,87±3,15	15,73±2,79	12,13±1,88	11,20±2,05
	5-е сутки после операции	8,80±1,88	6,73±2,01	7,87±1,02	6,60±1,14
Лимфоциты, %	до операции	28,53±2,88	26,67±2,72	30,40±2,12	23,20±3,17
	1-е сутки после операции	20,00±1,81	20,93±2,17	22,87±1,54	20,00±2,60
	5-е сутки после операции	27,33±1,76	27,53±2,06	28,40±1,37	26,27±2,16
Эозинофилы, %	до операции	1,00±0,29	1,40±0,33	1,13±0,36	1,67±0,41
	1-е сутки после операции	0,60±0,22	1,53±0,28	1,07±0,24	1,27±0,34
	5-е сутки после операции	0,80±0,38	1,93±0,60	1,40±0,22	0,80±0,25
Моноциты, %	до операции	6,20±0,82	8,87±1,84	10,67±1,49	5,20±0,99
	1-е сутки после операции	6,20±0,81	5,53±0,71	8,73±1,36	6,07±0,72
	5-е сутки после операции	5,57±0,65	6,13±0,73	9,47±1,24	7,80±0,96

возраста. В результате, этот показатель становится достоверно выше у пациентов пожилого и старческого возраста по сравнению с лицами молодого и среднего возраста ($p=0,004$, $p=0,01$, $p=0,014$, $p=0,049$). Количество моноцитов динамично изменяется у людей среднего и пожилого возраста. До операции доля моноцитов у больных этих групп самая высокая, после операции она уменьшается, на 5-е сутки отмечали некоторое повышение. Так как моноциты являются предшественниками макрофагов, эти данные могут свидетельствовать как о резком повышении миграции моноцитов в область послеоперационной раны, где они будут востребованы в качестве фагоцитирующих макрофагов, так и о недостаточности этого звена иммунитета в раннем послеоперационном периоде.

У пациентов всех изученных групп на всех сроках госпитализации количество эозинофилов не вышло за пределы нормы.

До оперативного вмешательства и на 5-е сутки после него самые низкие показатели общего белка — у лиц старческого возраста ($p=0,03$, $p=0,04$ и $p=0,02$ при сравнении с группами молодого и среднего возраста), табл. 3. Достоверных различий между показателями у пациентов пожилого и старческого возраста выявлено не было. Следует отметить отсутствие динамики этого показателя во

всех изученных группах на разных сроках госпитализации.

Достоверных различий между группами по амилазе обнаружено не было. Наиболее выраженную динамику наблюдали у людей среднего возраста, у которых активность этого фермента увеличивалась на 1-е сутки после операции ($p=0,048$) и снижалась на 5-е ($p=0,028$).

Уровень мочевины увеличивается прямо пропорционально возрасту (коэффициент корреляции Пирсона $r=0,678$, $r=0,628$, $r=0,701$ до операции и на 1-е и 5-е сутки после), рисунок. Наименьшие значения выявлены у людей молодого возраста, наибольшие — в старческом возрасте ($p<0,02$). Динамично этот показатель изменяется у лиц молодого и среднего возраста. После операции наблюдается повышение ($p=0,005$ — для молодого и $p=0,06$ — для среднего возраста), а на 5-е сутки после неё — достоверное снижение уровня мочевины в крови ($p=0,0003$ и $p=0,008$, соответственно). У пациентов пожилого и старческого возраста этот показатель на 1-е и 5-е сутки практически не меняется. Таким образом, в пожилом и старческом возрасте острый холецистит протекает на фоне повышенного уровня мочевины, который не снижается после оперативного лечения.

Содержание общего билирубина на всех сроках госпитализации достоверно выше в старческой возрастной группе. До операции этот показатель в 3–4 выше у пациентов молодого ($\rho=0,029$) и среднего ($\rho=0,034$) возраста (см. табл. 3). На 1-е и 5-е сутки содержание общего билирубина у людей старческого возраста значительно превышает показатели всех трёх оставшихся возрастных групп ($\rho\leq 0,05$). Значения общего билирубина у пациентов молодого и среднего возраста практически идентичны. Более того, на 5-е сутки госпитализации в этих группах происходит достоверное снижение этого показателя ($\rho\leq 0,05$), тогда как у людей пожилого и старческого возраста статистически значимой разницы нет ($\rho=0,078$). Таким образом, острый холецистит в старческом возрасте протекает на фоне резко увеличенного уровня билирубина, который, несмотря на некоторое снижение к 5-му дню после операционного вмешательства, остаётся повышенным к моменту выписки больных.

Оперативное лечение острого холецистита в старческом возрасте в короткие сроки практически не влияет и на уровень АЛТ (см. рисунок). Частично это может быть связано с возрастным повышением активности этого фермента. Самые низкие значения АЛТ — у пациентов моло-

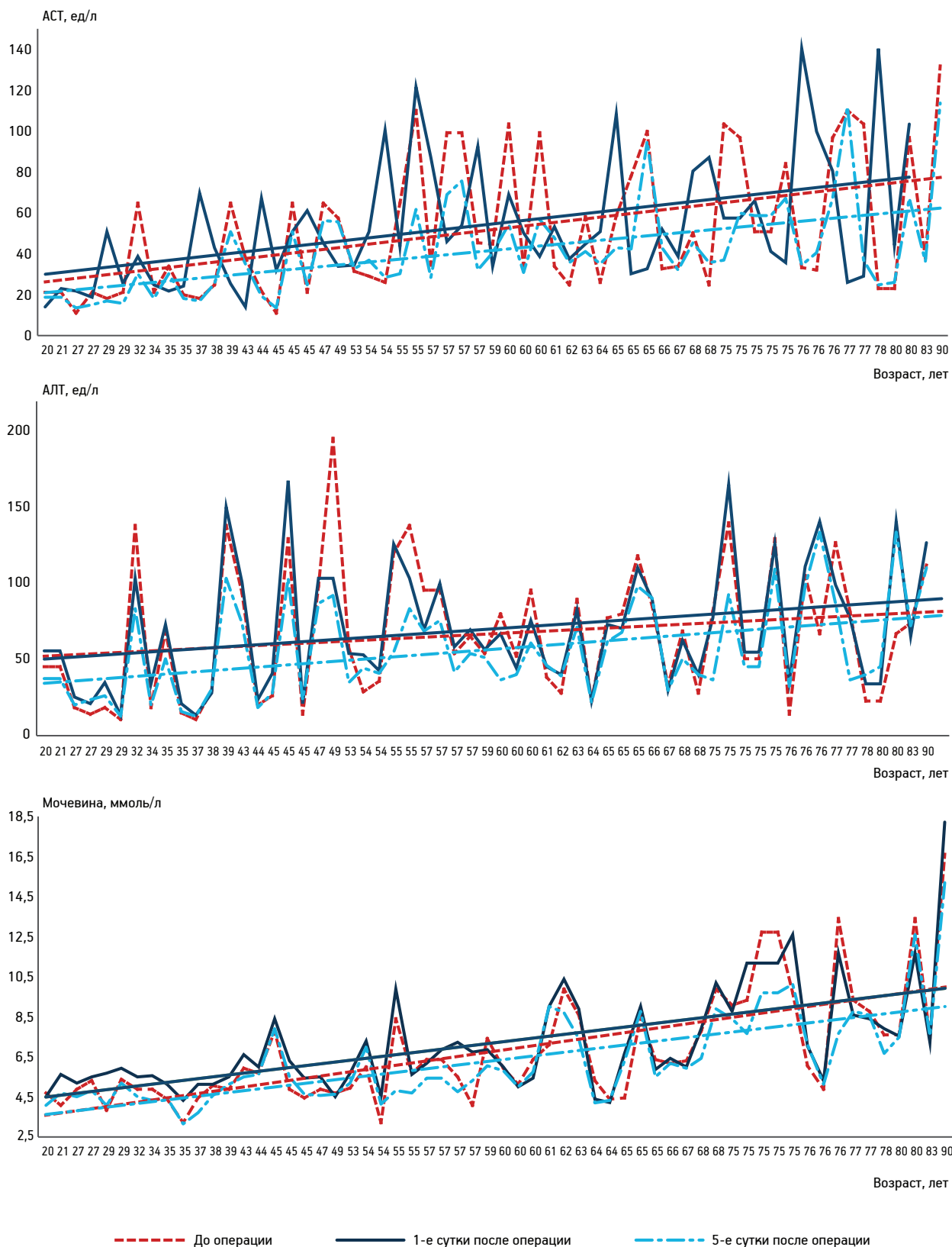
дого возраста ($\rho\leq 0,05$), высокие (увеличение в 2–2,5 раза) и соизмеримые между собой — у лиц среднего, пожилого и старческого возраста. На 1-е сутки после операции существенных изменений АЛТ не происходит ни в одной из исследуемых групп. На 5-е сутки наблюдали некоторое снижение, не являющееся достоверным. Наименьший сдвиг этого показателя зафиксирован в старческой возрастной группе.

Похожие изменения характерны и для АСТ. У молодых пациентов уровень АСТ на момент поступления и в течение всего пребывания в хирургическом отделении был в пределах нормы. Незначительное увеличение (в 1,5 раза) наблюдали у лиц среднего возраста. Наиболее выраженное (двухкратное) увеличение активности этого фермента выявлено у пациентов пожилого и старческого возраста. На всех сроках госпитализации уровень АСТ значительно ниже у молодых по сравнению с людьми среднего, пожилого и старческого возраста (до операции $\rho=0,004$, $\rho=0,024$, $\rho=0,00012$, на 1-е сутки $\rho=0,002$, $\rho=0,007$ и $\rho=0,0001$, на 5-е сутки $\rho=0,0005$, $\rho=0,004$ и $\rho=0,0005$, соответственно). Достоверных различий между группами среднего, пожилого и старческого возраста не выявлено. Несмотря на некото-

Таблица 3

Средние биохимические показатели крови у пациентов четырех возрастных групп, $M\pm m$

Показатель		Возраст			
		молодой	средний	пожилой	старческий
Общий белок, г/л	до операции	72,6±1,3	72,4±1,1	70,6±2,7	69,1±1,3
	1-е сутки после операции	71,3±1,3	72,5±1,1	70,9±1,4	69,9±1,4
	5-е сутки после операции	72,4±1,2	72,7±0,8	72,1±1,2	69,4±1,1
Мочевина, ммоль/л	до операции	4,7±0,1	5,6±0,3	6,8±0,4	9,9±0,8
	1-е сутки после операции	5,4±0,1	6,4±0,3	7±0,5	9,9±0,8
	5-е сутки после операции	4,5±0,1	5,3±0,2	6,5±0,4	8,8±0,6
Амилаза, ед/л	до операции	113,1±13,6	124,3±10,5	119,4±17,3	108,1±10,7
	1-е сутки после операции	139,6±26,1	178,4±30,9	101,5±10,9	132,7±20,7
	5-е сутки после операции	117±24,5	112,6±14,6	98,3±10,7	116,4±16,1
АСТ, ед/л	до операции	28±4,3	53,5±8,1	75,4±23,3	71,6±9,8
	1-е сутки после операции	29,9±3,9	56,1±7,5	63,1±12,7	72,5±9,8
	5-е сутки после операции	22,8±2,6	42,4±4,8	56,3±11,9	56±7,3
АЛТ, ед/л	до операции	45,7±11,8	80,5±13,4	79,4±17,5	76,5±10,7
	1-е сутки после операции	50,3±10,7	78±10,3	136,9±72,6	83±12,7
	5-е сутки после операции	37±7,4	59±6,6	62,8±10,8	74,7±9,8
Общий билирубин	до операции	15,9±1,3	17,7±1,3	47,2±27,5	63,5±25
	1-е сутки после операции	17,6±0,9	18,2±1,3	17,8±1,6	45,6±17,1
	5-е сутки после операции	13,6±0,6	14,5±1	15,4±0,9	26,8±7,5



*Возрастные изменения уровня АСТ, АЛТ и мочевины у пациентов с острым холециститом.
Достоверная положительная корреляция параметров с возрастом характерна для мочевины и АСТ*

рое снижение АСТ к 5-м суткам после операции, активность этого фермента в указанных трёх группах остаётся выше референсных значений. Во всех группах (60 пациентов с диагнозом острого холецистита) наблюдали положительную корреляционную зависимость АСТ с возрастом ($r=0,494$, $r=0,507$, $r=0,561$, соответственно, до операции, на 1-е и 5-е сутки после), см. рисунок.

Размеры желчного пузыря у пациентов пожилого (4,9×10,3) и старческого (5,3×8,8) возраста были больше, чем у лиц молодого (4,1×8,3) или среднего (4,8×8,3) возраста. Статистически достоверные различия выявлены в отношении его поперечного размера для молодых пациентов в сравнении с людьми пожилого ($p=0,05$) и старческого ($p=0,008$) возраста.

Итак, результаты исследования демонстрируют, что острый холецистит неодинаково протекает в разных возрастных группах. Наименее выраженные изменения лабораторных показателей — у пациентов молодого возраста, наибольшие — у людей пожилой и старческой групп. В старческой группе острый холецистит протекает на фоне сниженного количества эритроцитов и гемоглобина. Если принять во внимание слабовыраженную динамику со стороны лейкоцитов и, в частности, молодых палочкоядерных форм нейтрофилов, то можно с высокой степенью вероятности говорить о возрастном снижении резервных возможностей красного костного мозга. По мнению A. Lupescu и соавт. [10], анемия в старческом возрасте связана не со снижением эффективности эритропоэза в красном костном мозге, а с повышенным разрушением эритроцитов, вызванным дефицитом глутатиона и повышением окислительного стресса.

Согласно данным J. Busby и G. J. Caranasos (1985), пернициозная анемия при старении обусловлена увеличением аутоиммунной активности [8]. Пониженное количество лимфоцитов у людей старческой возрастной группы свидетельствует о недостаточности системы иммунитета, оно требует соответствующей коррекции. Следует отметить ряд различий между пациентами пожилой и старческой групп. У пожилых снижение показателей красной крови происходит после операции, тогда как больные старческого возраста изначально поступают в состоянии, пограничном с анемией. У пожилых больных до операции выявлено низкое, по сравнению с другими возрастными группами, содержание лейкоцитов, тогда как в старческом возрасте на всех сроках госпитализации — выраженный лейкоцитоз. В пожилой группе СЯН меньше,

а в старческой, напротив, больше, чем у других. Наличие нейтропении у пожилых людей при тяжёлых хронических инфекциях было отмечено в работе [7]. Повышенная, по сравнению с другими группами, концентрация циркулирующих СЯН в старческом возрасте может отражать серьёзное нарушение их функциональной активности. По данным ряда авторов, с возрастом наблюдается снижение фагоцитарной активности нейтрофилов, уменьшение продукции ими супероксид-ионов и пероксида водорода, что влечёт за собой повреждения реакций респираторного взрыва [7, 9].

Общим для старших возрастных групп можно считать слабо выраженную динамику лейкоцитов и молодых ПЯН на фоне оперативного вмешательства, являющегося триггером воспалительного процесса в области послеоперационной раны. При этом следует отметить чёткую динамику этих показателей у больных молодого и среднего возраста, проявляющуюся резким повышением лейкоцитов и ПЯН после операции и их достоверным снижением на 5-е сутки после неё. Количество моноцитов и лимфоцитов при остром холецистите выше у пожилых людей и ниже в старческой группе. По данным литературы, при нормальном старении концентрация циркулирующих моноцитов не меняется. Однако в костном мозге отмечается повышенный апоптоз предшественников моноцитов, снижение числа моноцитов и уменьшение количества макрофагов [9].

При анализе биохимических показателей наиболее выраженные изменения зафиксированы в старческой группе. Снижение общего белка, скорее всего, связано со снижением эритроцитов и гемоглобина. На всех сроках госпитализации у этих больных самые высокие уровни АЛТ, АСТ, билирубина и мочевины. Причём для АСТ и мочевины с возрастом установлена достоверная положительная корреляция. Значительное повышение АЛТ, АСТ и билирубина свидетельствует о более серьёзном поражении печени с выраженным цитолизическим синдромом. Повышенная концентрация мочевины — симптом нарушения функции почек. Совокупность приведенных данных указывает на высокий риск развития печёочно-почечной недостаточности.

Выводы

Таким образом, в настоящем исследовании выявлены возрастные особенности течения острого холецистита. Наиболее выраженные изменения

отмечены в старческой группе. Установленные отличия могут быть использованы для коррекции тактики ведения больных с острым холециститом в разных возрастных группах. Например, в старческой возрастной группе следует обратить внимание на низкие показатели красной крови и связанное с ними уменьшение концентрации общего белка. Предоперационная подготовка пациентов старших возрастных групп должна в обязательном порядке включать меры, направленные на улучшение состояния печени, сердечно-сосудистой и выделительной систем, что, в свою очередь, будет способствовать снижению анестезиологического риска и числа послеоперационных осложнений.

Литература

1. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2008. Т. 1.
2. Байжаркинова А.Б., Айбасов Н.Б., Тулеушова Л.Х., Орынбаева Э.А. Особенности диагностики и лечения остро-

го холецистита у лиц пожилого и старческого возраста // Мед. журн. Запад. Казахстана. 2010. № 1. С. 102–105.

3. Жидков С.А., Елин И.А. Влияние сопутствующей патологии на исходы острого холецистита у больных старше 60 лет // Новости хирургии. 2009. Т. 17. № 4. С. 16–22.

4. Иванов Ю.В., Воробьев В.Н. Особенности хирургического лечения острого холецистита у больных пожилого и старческого возраста // Вестн. новых мед. технологий. 2007. Т. 14. № 4. С. 180–182.

5. Ишунина Т.А. Размеры ядер и перикарионов нейронов базального ядра Мейнерта и заднего гипоталамуса в разных возрастных группах // Успехи геронтол. 2015. Т. 28. С. 37–41.

6. Пальцев М.А., Кветной И.М., Полякова В.О. и др. Нейроиммуноэндокринные механизмы старения // Успехи геронтол. 2009. Т. 22. № 1. С. 24–36.

7. Breitbart E., Stoller B.D. Aging and the human immune system // IMAJ. 2000. Vol. 2. P. 703–707.

8. Busby J., Caranasos G.J. Immune function, autoimmunity, and selective immunoprophylaxis in the aged // Med. Clin. North Amer. 1985. Vol. 69. № 3. P. 465–474.

9. Butcher S., Chahel H., Lord J.M. Ageing and the neutrophil: no appetite for killing? // Immunology. 2000. Vol. 100. P. 411–416.

10. Lupescu A., Bissinger R., Goebel T. et al. Enhanced suicidal erythrocyte death contributing to anemia in the elderly // Cell Physiol. Biochem. 2015. Vol. 36. P. 773–783.

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 2. P. 291–297

M. B. Polyanskiy, D. P. Nazarenko, T. A. Ishunina

AGE-RELATED PECULIARITIES OF ACUTE CHOLECYSTITIS

Kursk State Medical University, 3, ul. Karla Marxa, Kursk, 305041; e-mail: ishunina@gmail.com

In the present study the analysis of dynamics of basic laboratory parameters of patients with acute cholecystitis (AC) in the four age groups subdivided according to the WHO classification into young, middle age, elderly and senile was carried out. The most pronounced changes were found in the senile age group in which the AC was accompanied by the decreased number of erythrocytes, low hemoglobin and total protein, leukocytosis, lower percentage of lymphocytes and the highest levels of ALT, AST, bilirubin and urea. Changes in the elderly and senile groups differed and in a number of cases were opposite. In the elderly and especially in the senile group the dynamics of the studied parameters related to surgery, was poorly expressed. These findings can be used in the preparation of the elderly and senile patients for AC surgery.

Key words: acute cholecystitis, erythrocytes, leukocytes, AST, ALT, bilirubin, urea, aging, age-related WHO classification

Т. В. Орлик, Н. В. Григорьева, В. В. Поворознюк

ОСОБЕННОСТИ ВЕРТЕБРАЛЬНОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА У ЖЕНЩИН СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ПЕРИОДА ПОСТМЕНОПАУЗЫ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ

Институт геронтологии им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины, Украина, 04114, Киев, ул. Вышгородская, 67;
e-mail: crystal_ng@ukr.net

Проанализирована частота вертебрального болевого синдрома (ВБС) у 2 844 женщин 40–89 лет в зависимости от периодов жизни (репродуктивный, перименопаузы и постменопаузы) и показателей минеральной плотности костной ткани. Установлено, что частота ВБС у женщин колеблется от 84,1% в позднем репродуктивном периоде до 94,4% в сенильном, при этом достоверное увеличение боли в грудном и поясничном отделах позвоночника начинается с 1–3 лет периода постменопаузы (ПМП) и удерживается на более высоком уровне в течение всей постменопаузы по сравнению с показателем в репродуктивном периоде. Относительный риск ВБС в грудном и поясничном отделах позвоночника у женщин в ПМП увеличивается в 1,3–1,4 раза. Частота ВБС в грудном отделе позвоночника достоверно выше у больных с остеопорозом, находящихся в ПМП в течение 1–3 лет, по сравнению с соответствующим показателем у лиц с остеопенией, а у больных, находящихся в ПМП в течение 7–9 лет, — по сравнению с показателями женщин с остеопенией и нормой. У лиц без вертебральных переломов и остеопороза частота ВБС в грудном отделе позвоночника достоверно выше в периоды 4–6 и 7–9 лет ПМП по сравнению с показателями у женщин в репродуктивном периоде и у лиц с нормальными показателями минеральной плотности костной ткани.

Ключевые слова: вертебральный болевой синдром, остеопороз, период постменопаузы, женщины

В настоящее время болевые синдромы представляют важную проблему здравоохранения в связи с большой своей распространенностью, влиянием на трудоспособность и качество жизни пациентов. Одним из наиболее распространенных вариантов боли при заболеваниях костно-мышечной системы является боль в спине, или вертебральный болевой синдром (ВБС) [1, 2].

Установлено, что наличие и выраженность ВБС связаны с полом, возрастом, социальными и профессиональными факторами, сопутствующими заболеваниями, однако данных о частоте ВБС у жен-

щин в течение периода перименопаузы (ПерМП) и постменопаузы (ПМП) на сегодняшний день недостаточно [1, 2]. В многочисленных исследованиях показано, что частота ВБС выше у женщин по сравнению с соответствующим показателем у мужчин, что связано со многими нейрогуморальными и гормональными факторами. Кроме того, установлено, что частота и выраженность боли в разных отделах позвоночника прогрессирующе увеличиваются с возрастом. Однако продолжают дискуссии относительно роли менопаузы и влияния уменьшенного в ПерМП и ПМП уровня женских половых гормонов на снижение порога болевой чувствительности и измененной реакции на боль при формировании климактерического синдрома с вегетососудистыми и психоневротическими его проявлениями [2, 5, 7, 8, 10, 14]. Также продолжают дискуссии относительно связи между развитием ВБС и показателями состояния костной ткани, особенно при отсутствии подтвержденных вертебральных переломов.

До недавнего времени полагали, что остеопороз протекает бессимптомно до момента возникновения перелома, однако за последние десятилетия установлено, что боль в спине при остеопорозе является одним из важных клинических проявлений заболевания [2, 3, 6]. В частности, боль в поясничном отделе позвоночника на фоне низких показателей минеральной плотности костной ткани (МПКТ) является наиболее распространенным вариантом болевого синдрома, особенно у пациентов старших возрастных групп. Проведенные к настоящему времени исследования подтверждают увеличенный риск болевых синдромов в спине у больных с вертебральными переломами (относительный риск — 1,2–4,2), однако, как отмечают авторы, только в $1/3$ случаев вертебральные

Характеристика обследованных женщин в зависимости от длительности репродуктивного периода или периода постменопаузы, $M \pm SD$

Группа	Возраст, лет	Возраст менопаузы, лет	Длительность постменопаузы, лет
1-я, n=91	45,4±2,19	–	–
2-я, n=115	51,3±3,56	51,3±3,56	–
3-я, n=362	52,4±3,65	50,3±3,62	2,1±0,81
4-я, n=377	55,0±4,24	50±4,12	5,1±0,80
5-я, n=342	57,1±4,15	49,3±4,07	7,9±0,79
6-я, n=913	63,2±5,54	49,2±4,75	14±2,83
7-я, n=547	71,4±5,33	47,9±4,89	23,5±2,65
8-я, n=144	78,4±5,09	44,5±5,10	33,9±3,66

переломы сопровождаются развитием болевых синдромов [2, 3, 9, 13]. При остеопорозе в ПМП 89% болевых синдромов в спине регистрируют у лиц без вертебральных переломов, и некоторые исследователи определяют боль без каких-либо признаков остеопороза как нетравматичную «боль при остеопорозе» [4, 11, 12]. В настоящее время продолжают дискуссии относительно механизмов формирования болевого синдрома при остеопорозе. Причинами возникновения ВБС при остеопорозе могут быть компрессионный перелом тела позвонка или частичный его надлом с периостальным кровоизлиянием, механическое сдавление связок и мышц, кифоз грудного отдела позвоночника и укорочение паравертебральной мускулатуры.

Цель исследования — изучение особенностей частоты и выраженности ВБС у женщин старших возрастных групп в зависимости от наличия менопаузы, продолжительности ПМП и показателей МПКТ.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе отдела клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата Института геронтологии им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины и Украинского научно-медицинского центра проблем остеопороза. Для достижения поставленной цели нами проанализированы данные опроса о наличии и особенностях ВБС у 2 844 женщин 40–89 лет, распределенных на группы: 1-я — женщины 40–44 лет в репродуктивном периоде; 2-я — женщины 47 лет и старше в ПерМП и/или с продолжительностью ПМП до 1 года; 3-я — женщины в ПМП продолжительностью 1–3 года; 4-я — женщины в ПМП продолжительностью 4–6 лет; 5-я — женщины в ПМП продолжительностью 7–9 лет; 6-я — женщины в ПМП продолжительностью 10–19 лет; 7-я — женщины в ПМП продолжительностью 20–29 лет; 8-я — женщины в ПМП продолжительностью 30 лет и более (табл. 1).

Анализировали характеристики ВБС как в зависимости от наличия менопаузы и длительности ПМП, так и в зависимости от показателей МПКТ и наличия вертебральных переломов. Наличие и интенсивность болевого синдрома в грудном и поясничном отделах позвоночника определяли с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) в баллах от 0 до 10, оценивая боль в течение последней недели перед обследованием.

Показатели МПКТ определяли на уровне поясничного отдела позвоночника (L_1-L_{IV}) с использованием двухэнергетического рентгеновского денситометра «Prodigy» («GE Medical systems», Lunar, model 8743, 2005). Распределение обследованных женщин в состоянии ПМП на группы в зависимости от показателей МПКТ (остеопороз (ОП), остеопения (ОПН), норма) проводили согласно рекомендациям ВООЗ (1994) для женщин в ПМП. Наличие или отсутствие вертебральных деформаций подтверждали данными анамнеза, а также при обследовании с помощью методики «Lateral Vertebral Assessment» (LVA), установленной в используемый денситометр.

Статистический анализ проводили с использованием пакетов программы Statistica 6.0 «Copyright © StatSoft Inc.» 1984–2001, Serial number 31415926535897. Изучали относительные и абсолютные частоты методом таблиц сопряженности. Относительный риск (ОР) вычисляли с помощью таблиц кростабуляции по формуле: $OP = (a/A)/(c/B)$, где a, c — число пациентов в основной группе и группе сравнения, соответственно, с болью в изучаемом отделе; A и B — общее число пациентов в основной группе и группе сравнения, соответственно; определяли доверительный интервал (ДИ 95%). Для оценки связей между переменными использовали корреляционный анализ Спирмена (r). Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез считали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При анализе общего показателя частоты ВБС с изменением физиологических периодов жизни женщины установлено ее достоверное увеличение с 84,1% в позднем репродуктивном периоде до 94,4% — в сенильном (рис. 1), однако достоверных различий показателей в периодах репродуктивном, ПерМП и ПМП продолжительностью до 19 лет в настоящем исследовании не установлено. Высокая частота болевых синдромов в позвоночнике у женщин в позднем репродуктивном периоде может быть связана как с наличием сопутствующей патологии, так и с нарушениями менструального цикла в пре- и перименопаузе, которые могут влиять на возникновение болевого синдрома.

У женщин с продолжительностью ПМП 20 лет и более (7-я и 8-я группы) показатель частоты ВБС был достоверно выше по сравнению с соответствующими показателями у женщин в репродуктивном возрасте (1-я группа) и в раннем ПМП (3-я группа) согласно результатам теста различия частот. Частота ВБС у женщин в ПерМП достоверно не отличалась от этих показателей у пациенток с длительностью ПМП 20 лет и более, что подтверждает данные некоторых литературных источников о достоверном увеличении частоты болевых синдромов у женщин в ПерМП [10].

При анализе частоты болевых синдромов в зависимости от его локализации в области позвоночника (грудной, поясничный отделы) установлено, что наличие боли в грудном отделе отмечали 68,7% (1 954/2 844), в поясничном отделе по-

звоночника — 84% (2 390/2 844) опрошенных женщин.

Показатель частоты боли в грудном отделе позвоночника у обследованных достоверно колебался от 27,7 до 72,1% и составлял в 1-й группе 50% (22/44), во 2-й — 48,4% (60/115; $\rho=0,01$), в 3-й — 68,2% (247/362; $\rho=0,01$), в 4-й — 72,1% (272/377; $\rho=0,001$), в 5-й — 70,5% (241/342; $\rho=0,003$), в 6-й — 69,6% (635/913; $\rho=0,003$), в 7-й — 68,4% (374/547; $\rho=0,01$), в 8-й — 71,5% (103/144; $\rho=0,004$).

Показатель частоты боли в поясничном отделе достоверно увеличивался с продолжительностью ПМП и был наибольшим в 8-й группе (ПМП более 30 лет): в 1-й группе — 72,7% (32/44), во 2-й — 78,5% (92/115), в 3-й — 81,2% (294/362; $\rho=0,04$), в 4-й — 82,8% (312/377; $\rho=0,05$), в 5-й — 83,9% (287/342; $\rho=0,03$), в 6-й — 84% (767/913; $\rho=0,02$), в 7-й — 87,6% (479/547; $\rho=0,003$), в 8-й — 88,2% (127/144; $\rho=0,01$), рис. 2.

По результатам анализа относительного риска развития болевого синдрома в грудном отделе позвоночника установлено достоверное его увеличение начиная от 1–3 лет ПМП: в 3-й группе — 1,37 (ДИ 95%: 1,01–1,84; $\rho=0,05$), в 4-й — 1,44 (ДИ 95%: 1,07–1,95; $\rho=0,02$), в 5-й — 1,41 (ДИ 95%: 1,04–1,91; $\rho=0,03$), в 6-й — 1,39 (ДИ 95%: 1,03–1,88; $\rho=0,03$), в 7-й — 1,37 (ДИ 95%: 1,01–1,85; $\rho=0,04$), в 8-й — 1,43 (ДИ 95%: 1,05–1,96; $\rho=0,03$).

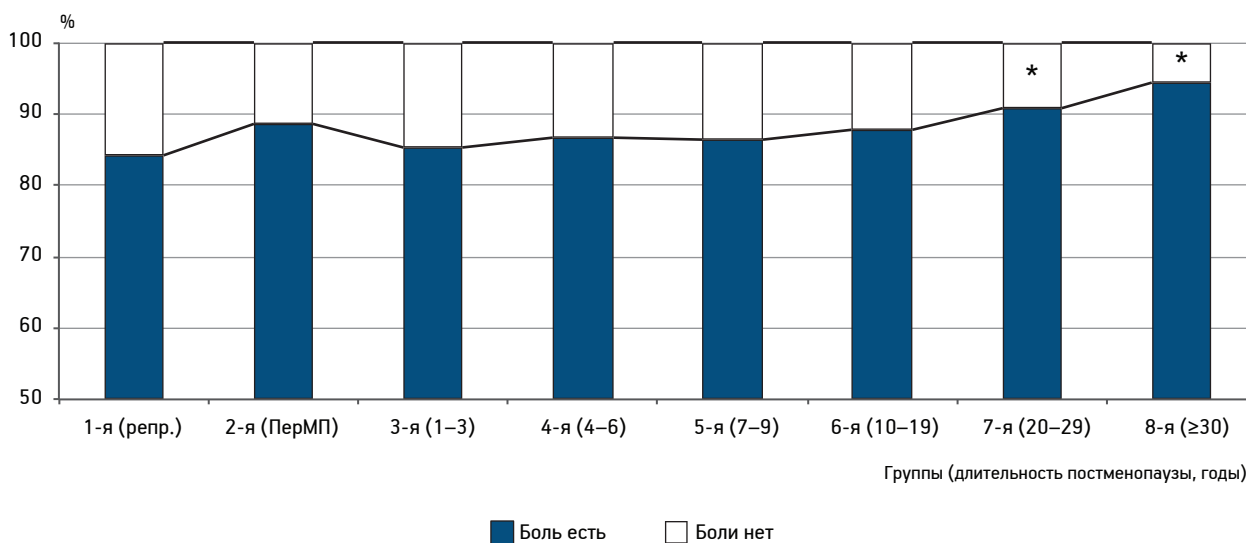


Рис. 1. Частота вертебрального болевого синдрома у женщин в зависимости от физиологических периодов.

Здесь и на рис. 2: репр. — репродуктивный период; ПерМП — период перименопаузы; * достоверные различия по сравнению с показателем у группы женщин репродуктивного возраста

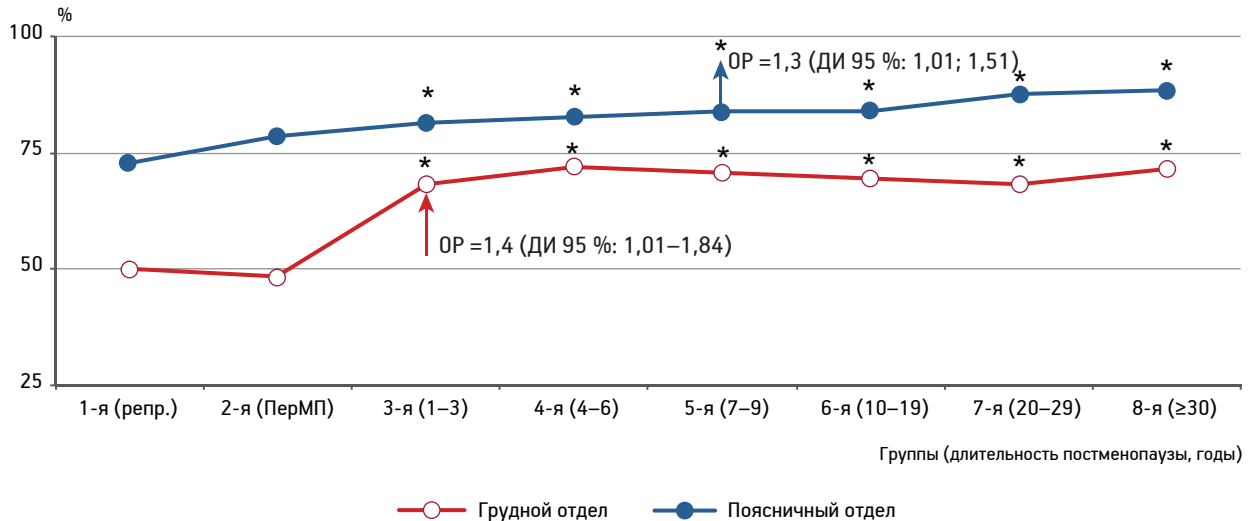


Рис. 2. Частота вертебрального болевого синдрома в грудном и поясничном отделах позвоночника у женщин в зависимости от физиологических периодов жизни

Относительный риск болевого синдрома в поясничном отделе позвоночника достоверно увеличивался с 7–9 лет продолжительности ПМП и составил по сравнению с 1-й группой репродуктивного периода в 5-й группе — 1,23 (ДИ 95 %: 1,01–1,51; $\rho=0,04$), в 6-й — 1,23 (ДИ 95 %: 1,01–1,50; $\rho=0,04$), в 7-й — 1,29 (ДИ 95 %: 1,06–1,57; $\rho=0,01$), в 8-й — 1,30 (ДИ 95 %: 1,06–1,59; $\rho=0,01$), см. рис. 2.

По результатам рангового корреляционного анализа установлена слабая, однако достоверная корреляционная связь между различными физиологическими периодами жизни женщины и частотой болевых синдромов в поясничном отделе позвоночника ($r=0,2$; $\rho=0,001$).

Таким образом, настоящее исследование подтверждает данные литературных источников [5, 7, 8, 10] о связи частоты болевых синдромов в позвоночнике с наличием менопаузы и длительностью ПМП.

В последующем нами изучена характеристика ВБС у женщин в ПМП в зависимости от сопутствующих нарушений состояния костной ткани. Для решения поставленной задачи показатели выраженности ВБС анализировали в зависимости от показателей МПКТ (ОП, ОПН, норма) и длительности ПМП. Пациенты были распределены на три группы: с ОП ($n=290$), с ОПН ($n=547$) и нормальными показателями МПКТ ($n=459$), в каждой из выделенных подгрупп обследованные достоверно не отличались по показателю длительности ПМП.

Анализ полученных результатов выявил, что у больных с ОП, находящихся в ПМП в течение 1–3 лет, частота боли в грудном отделе позвоночника была достоверно выше по сравнению с соответствующим показателем у женщин с ОПН ($\rho=0,05$), а у больных, находящихся в ПМП в течение 7–9 лет, — по сравнению с соответствующими показателями группы ОПН и нормы ($\rho<0,05$). Кроме того, у пациенток с установленным ОП, находившихся в ПМП в течение 7–9 лет, частота болевого синдрома в грудном отделе позвоночника была достоверно выше по сравнению с соответствующим показателем у женщин с ОП и длительностью ПМП 1–3 года ($\rho=0,04$), рис. 3, а.

У пациенток с ОПН частота ВБС в грудном отделе позвоночника была достоверно выше только для обследованных, находившихся в ПМП 4–6 лет ($\rho=0,01$), а у обследованных с нормальными показателями МПКТ частота ВБС в грудном отделе позвоночника достоверно не изменялась в течение всего ПМП.

При анализе частоты болевого синдрома в поясничном отделе позвоночника у больных с ОП она была достоверно выше в периоды 7–9 и 20–29 лет ПМП ($\rho<0,05$), в то время как у пациенток с ОПН — в период ПМП ≥ 30 лет, а у пациенток с нормальной МПКТ — в период 10–29 лет ПМП. Однако частота ВБС в поясничном отделе позвоночника у больных с ОП была достоверно выше только в период 7–9 лет ПМП ($\rho=0,01$), рис. 3, б.

В многочисленных исследованиях показано, что наличие ВБС может быть связано с наличием пе-

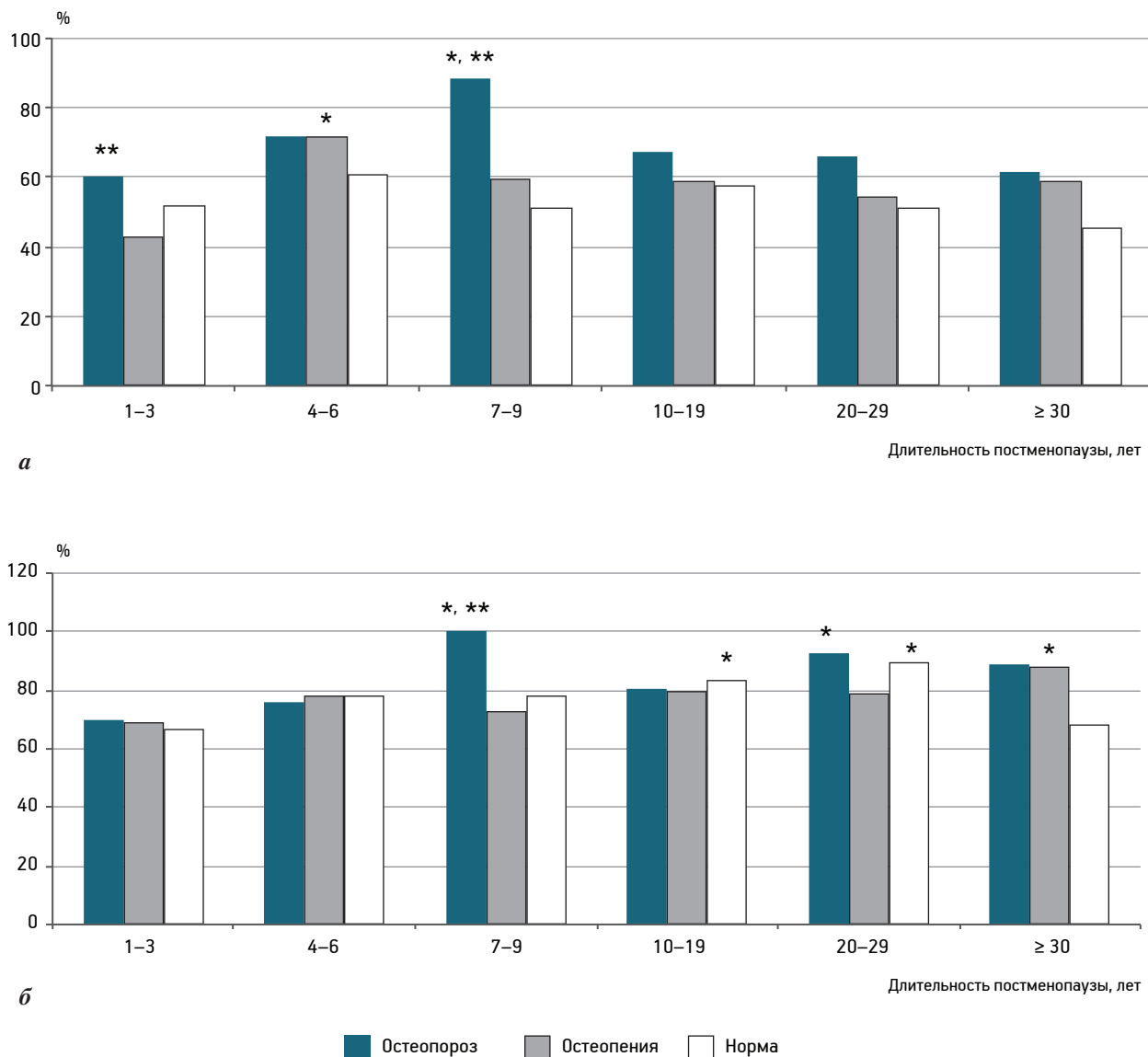


Рис. 3. Частота боли в грудном (а) и поясничном (б) отделах позвоночника у женщин в периоде постменопаузы в зависимости от его продолжительности и показателей минеральной плотности костной ткани.

* Достоверные различия по сравнению с группой 1–3 года длительности постменопаузы; ** достоверные различия между показателями у женщин с остеопорозом по сравнению с другими группами (остеопения и норма)

реломов тел позвонков, которые не всегда вовремя диагностируют у больных с ОП. При этом следует отметить, что они являются типичными остеопоротическими переломами, ведут к инвалидизации пациентов и повышению риска смертности. Однако в литературе существует и другое мнение о том, что ВБС у пациентов с ОП может возникать и при отсутствии вертебральных переломов [12, 13], а костная ткань имеет болевые рецепторы, которые реагируют на механические, термические и химические раздражители и микроповреждения при системном ОП с последующим развитием воспаления вокруг места повреждения. Это приводит к высвобождению разных химических медиаторов

(например, простагландинов, цитокинов, факторов роста), которые не только стимулируют активность остеокластов, но и активируют болевые рецепторы и снижают порог их активации [2, 6, 15]. Изменения в костной ткани приводят к возникновению микротрещин костных трабекул, что может быть также одной из возможных причин возникновения боли при ОП. Учитывая эти сведения в литературных источниках, нами проанализирована частота ВБС у женщин в разные физиологические периоды жизни без вертебральных переломов в зависимости от показателей МПКТ.

Анализ полученных результатов у пациенток без вертебральных переломов показал, что часто-

та ВБС в грудном отделе позвоночника у больных с ОП была достоверно выше в периоды 4–6 и 7–9 лет ПМП ($p \leq 0,05$), и в эти же периоды она была достоверно больше по сравнению с соответствующей у женщин с нормальными показателями МПКТ, что подтверждает важную роль ухудшения МПКТ в развитии ВБС даже без наличия переломов тел позвонков.

При анализе частоты ВБС в поясничном отделе позвоночника у обследованных без вертебральных переломов в большинстве из обследуемых групп она не отличалась в зависимости от длительности ПМП и показателей МПКТ. Только в группе женщин, находившихся в ПМП 7–9 и 20–29 лет, данные показатели были достоверно выше в группе

с ОП по сравнению с соответствующими в группе с ОПН (*рис. 4, а, б*).

При изучении выраженности ВБС у женщин в периоде ПМП без вертебральных переломов в зависимости от показателей МПКТ установлено, что с течением ПМП уровень боли в поясничном отделе позвоночника был достоверно выше у пациентов во всех группах (ОП, ОПН, норма) с длительностью ПМП 20 лет и более ($p \leq 0,05$), а уровень боли в грудном отделе позвоночника достоверно больше только у пациенток с ОПН в период 4–6 лет ПМП ($p = 0,05$). Однако у больных с ОП выявлен достоверно более высокий показатель уровня боли в грудном отделе в период 7–9 лет ПМП, а в поясничном — в период ПМП 20 лет и более ($p = 0,05$), *табл. 2*.

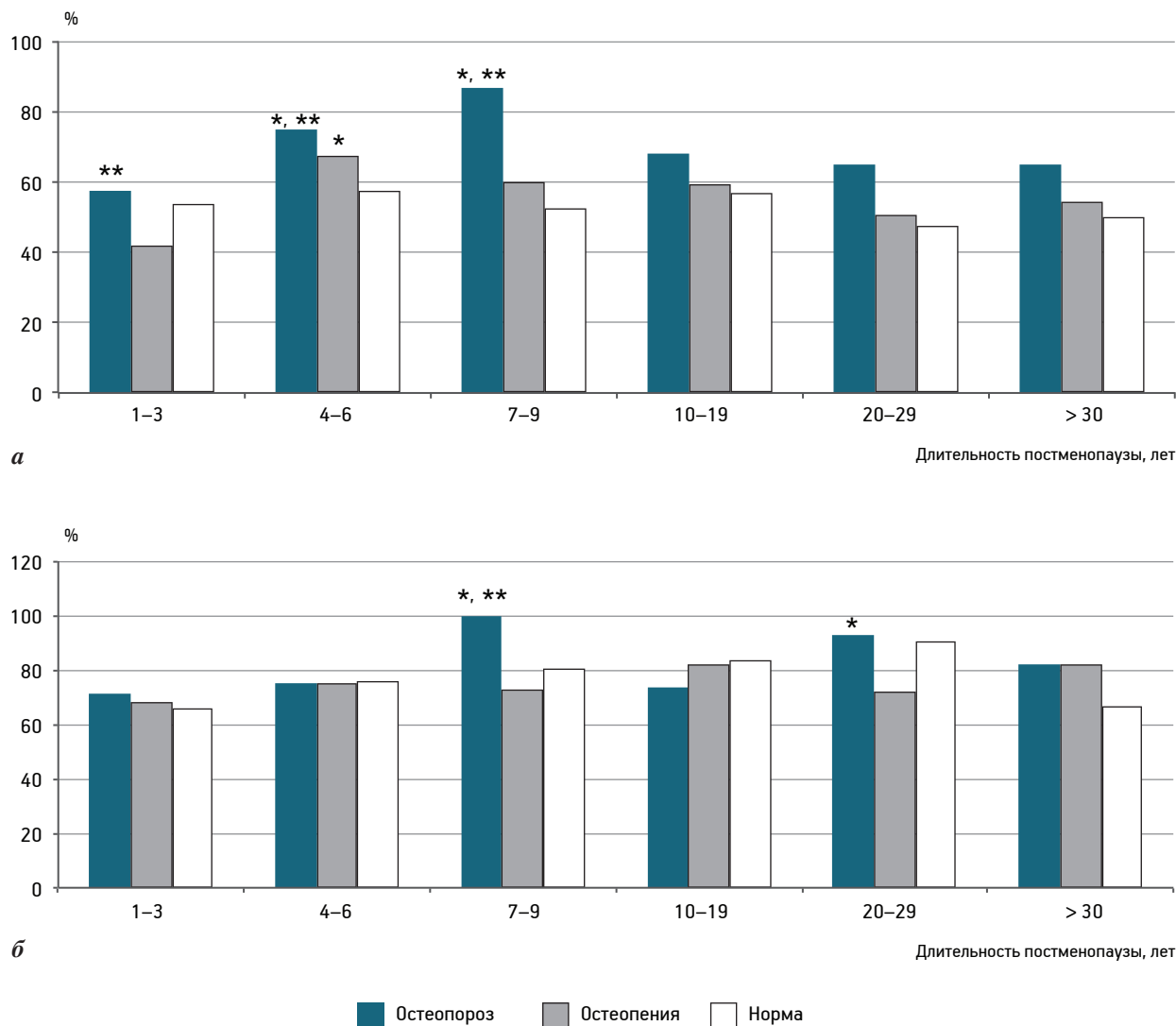


Рис. 4. Частота боли в грудном (а) и поясничном (б) отделах позвоночника у женщин без вертебральных переломов в периоде постменопаузы в зависимости от его продолжительности и минеральной плотности костной ткани.

* Достоверные различия по сравнению с группой 1–3 года длительности постменопаузы; ** достоверные различия между группами с разным состоянием минеральной плотности костной ткани

Выраженность вертебрального болевого синдрома (баллы) у женщин в периоде постменопаузы в зависимости от его продолжительности и минеральной плотности костной ткани (без вертебральных переломов), $Me (LQ; UQ)$

Группа	Длительность периода постменопаузы, лет					
	1–3	4–6	7–9	10–19	20–29	≥30
<i>Уровень вертебрального болевого синдрома в грудном отделе позвоночника</i>						
Остеопороз	3 [0; 4]	3 [1; 4]	4 [2; 4]**	3 [0; 4]	3 [0; 4]	3 [0; 5]
Остеопения	0 [0; 4]	3 [1; 4]*	2 [0; 4]	3 [0; 4]	1 [0; 4]	3 [0; 8]
Норма	1,5 [0; 5]	2 [0; 4]	1 [0; 4]	3 [0; 4]	0 [0; 4]	1 [0; 3]
<i>Уровень вертебрального болевого синдрома в поясничном отделе позвоночника</i>						
Остеопороз	3 [0; 4]	3 [1; 5]	4 [2; 5]	4 [0; 5]	4 [3; 7]*.**	5 [4; 7]*.**
Остеопения	3 [0; 5]	3 [1; 4]	3 [0; 5]	4, 0 [3; 5]	4 [1; 6]	6 [4; 8]*.**
Норма	3,5 [0; 5]	4 [1; 5]	4 [2; 6]	4 [3; 5]	5 [3; 7]*	3 [0; 4]

* Достоверные различия по сравнению с группой 1–3 года (длительность периода постменопаузы); ** достоверные различия между группами с разным состоянием МПКТ.

Таблица 3

Корреляционные связи между длительностью периода постменопаузы и характеристиками вертебрального болевого синдрома (ВБС) в зависимости от показателей минеральной плотности костной ткани (МПКТ), r

Характеристика	Остеопороз	Остеопения	Норма
ВБС в грудном отделе позвоночника	-0,15	-0,02	-0,00
ВБС в поясничном отделе позвоночника	0,13	0,14	0,22
Уровень ВБС в грудном отделе позвоночника	0,00	0,06	-0,03
Уровень ВБС в поясничном отделе позвоночника	0,20	0,18	0,11
Наличие переломов	0,10	0,24	0,28
МПКТ на уровне L_1-L_{IV}	0,00	-0,13	-0,07

Примечание. Достоверные связи выделены жирным шрифтом.

По результатам корреляционного анализа установлены достоверные связи между продолжительностью ПМП и выраженностью ВБС в поясничном отделе у пациенток всех исследуемых групп (ОП, ОПН, норма), $\rho \leq 0,05$. Кроме того, длительность ПМП достоверно коррелировала с наличием боли в грудном отделе у больных с ОП и наличием ВБС в поясничном отделе у больных с ОПН и нормой. Следует отдельно отметить, что в группе больных с ОПН наличие переломов и МПКТ поясничного отдела позвоночника достоверно коррелировали с длительностью ПМП (табл. 3).

Заключение

Таким образом, в результате исследования установлено, что общий показатель частоты болевых синдромов в позвоночнике у женщин старших возрастных групп колеблется в пределах 84,1–94,4 %, достоверно возрастая при увеличении длительности периода менопаузы до 20 лет и более по сравнению с соответствующими показателями у женщин в репродуктивном периоде и раннем периоде постменопаузы. Увеличение частоты вертебрального болевого синдрома в грудном и поясничном отделах позвоночника начинается с 1–3 лет периода постменопаузы и удерживается на более высоком уровне в течение всех последующих периодов жизни женщины. Достоверное увеличение риска развития вертебрального болевого синдрома установлено для частоты боли в грудном отделе, начиная с 1–3-го года периода постменопаузы, в 1,37–1,43 раза, для поясничного — с 7–9-го года периода постменопаузы — в 1,23–1,3 раза.

У больных без вертебральных переломов при наличии остеопороза частота вертебрального болевого синдрома в грудном отделе позвоночника достоверно выше в периоды 4–6 и 7–9 лет постменопаузы по сравнению с данными у женщин в репродуктивном периоде и по сравнению с соответствующими показателями у женщин с нормальными показателями минеральной плотности ткани. Выявленные особенности вертебрального болевого синдрома следует учитывать при планировании лечебных мероприятий у женщин старших возрастных групп.

Литература

1. *Боль: Практич. рук. для врачей / Под ред. Н.Н. Яхно, М.Л. Кукушкина. М.: Изд-во РАМН, 2011.*
2. *Поворознюк В.В., Григорьева Н.В., Орлик Т.В. и др. Остеопороз в практике врача-интерниста. Киев: Экспрес, 2014.*
3. *Шостак Н.А., Правдюк Н.Г. Боль в спине, ассоциированная с остеопорозом, — алгоритм ведения, подходы к терапии // Клиницист. 2012. Т. 6. № 1. С. 86–90.*
4. *Briggs A.M., Straker L.M., Wark J.D. Bone health and back pain: what do we know and where should we go? // Osteoporos. Int. 2009. Vol. 20. P. 209–219.*
5. *Dugan S.A., Powell L.H., Kravitz H.M. et al. Musculoskeletal pain and menopausal status // Clin. J. Pain. 2006. Vol. 22. P. 325–331.*
6. *Hayashi Y. Bone diseases with Pain // Osteoporosis Clin. Calcium. 2007. Vol. 17. № 4. P. 606–612.*
7. *G K P, Arounassalame B. The quality of life during and after menopause among rural women // J. clin. Diagn. Res. 2013. Vol. 7. № 1. P. 135–139.*
8. *Kozinoga M., Majchrzycki M., Piotrowska S. Low back pain in women before and after menopause // Prz. Menopauzalny. 2015. Vol. 14. № 3. P. 203–207.*
9. *McCarthy J., Davis A. Diagnosis and management of vertebral compression fractures // Amer. Fam. Physic. 2016. Vol. 94. № 1. P. 44–50.*
10. *Mitchell E.S., Woods N.F. Pain symptoms during the menopausal transition and early postmenopause // Climacteric. 2010. Vol. 13. P. 467–478.*
11. *Park J.J., Shin J., Youn Y. et al. Bone mineral density, body mass index, postmenopausal period and outcomes of low back pain treatment in Korean postmenopausal women // Europ. Spine J. 2010. Vol. 19. № 11. P. 1942–1947.*
12. *Paulis W.D., Silva S., Koes B.W., Van Middelkoop M. Overweight and obesity are associated with musculoskeletal complaints as early as childhood: a systematic review // Obes. Rev. 2014. Vol. 15. № 1. P. 52–67.*
13. *Perović D., Boric I. Diagnostics and treatment of osteoporotic vertebral fractures // Reumatizam. 2014. Vol. 61. № 2. P. 75–79.*
14. *Wáng Y.X., Wáng J.Q., Káplár Z. Increased low back pain prevalence in females than in males after menopause age: evidences based on synthetic literature review // Quant. Imaging Med. Surg. 2016. Vol. 6. № 2. P. 199–206.*
15. *Haegerstam G.A.T. Pathophysiology of bone pain // Acta Orthop. Scand. 2001. Vol. 72 № 3. P. 308–317.*

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 2. P. 298–305

T.V. Orlyk, N.V. Grygorieva, V.V. Povoroznyuk

**FEATURES OF VERTEBRAL PAIN SYNDROMES IN OLDER WOMEN
DEPENDING ON THE DURATION OF POSTMENOPAUSAL PERIOD AND BONE MINERAL DENSITY INDICES**

D.F. Chebotarev Institute of Gerontology NAMS Ukraine, 67, ul. Vyshgorodskaya, Kyiv, 04114, Ukraine;
e-mail: crystal_ng@ukr.net

We have analyzed the vertebral pain syndrome (VPS) rate in 2 844 women aged 40–89 years, divided into groups according to the period of life (reproductive, perimenopausal and postmenopausal (PMP)) and evaluated the relationship between VPS frequency and indices of bone mineral density (BMD). It was found that the frequency of VPS during different physiological periods of woman life ranges from 84,1 to 94,4%, with significant increase when the PMP period is more than 20 years compared with women in reproductive and early postmenopausal periods. The significant increase of the VPS frequency in thoracic and lumbar spines starts from 1–3 years of PMP and is retained at higher level for all subsequent periods of PMP. In postmenopausal women, a significant increase of the relative risk of VPS in the thoracic (in 1,3–1,4 times) and the lumbar (1,2–1,3 times) spines was found. In patients with osteoporosis with duration of PMP for 1–3 years, the frequency of VPS in thoracic spine was significantly higher than the indices in women with osteopenia, while patients with duration of PMP of 7–9 years had significantly higher frequency comparing to groups with osteopenia and norms. In patients without vertebral fractures and osteoporosis VPS frequency in the thoracic spine was significantly higher during periods of 4–6 and 7–9 years of PMP compared with women in reproductive period and compared with the women with normal BMD indices. The revealed features of the VPS should be considered while planning therapeutic interventions in women of older age groups.

Key words: *vertebral pain, osteoporosis, postmenopausal period, women*

А. А. Урста^{1,2}, Е. И. Харьков¹, М. М. Петрова¹, О. В. Урста³, А. Р. Котиков⁴, А. Н. Киселев²

КОНТРАСТ-ИНДУЦИРОВАННАЯ НЕФРОПАТИЯ У ПАЦИЕНТОВ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

¹ Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1А; e-mail: harkov-50@mail.ru; ² Филиал №2 Федерального государственного казенного учреждения «425 Военный госпиталь» Минобороны России, 660017, Красноярск, ул. Горького, 2, ³ Дорожная клиническая больница на ст. Красноярск ОАО «РЖД», 660058, Красноярск, ул. Ломоносова, 47; ⁴ Красноярское краевое патологоанатомическое бюро, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3Д

Представлен обзор литературы по актуальной теме, которая находится на пересечении кардиологии, нефрологии и рентгенологии. Контраст-индуцированная нефропатия (КИН) — значимая клиническая проблема, которая стала чаще встречаться в клинической практике, наличие данной патологии может привести к серьезным осложнениям в виде стойкого нарушения функции почек или летального исхода. Приведены последние данные об эпидемиологии, этиологии, факторах риска, патогенезе, диагностических критериях, элементах лечения и профилактике КИН.

Ключевые слова: контраст-индуцированная нефропатия, пациенты старших возрастных групп

Контраст-индуцированная нефропатия (КИН) — ятрогенная патология, которая возникает после введения контрастного вещества с диагностической целью. Вероятность КИН резко возрастает в группах пациентов с исходной патологией почек, сахарным диабетом и пожилых, в то время как в основной популяции она встречается редко [3].

Существуют некоторые особенности у пациентов старших возрастных групп. Их можно соотносить с попытками разделения на нормальное и патологическое старение, которые основаны на следующих соображениях:

- любая болезнь в течение жизни индивида может дать дополнительные повреждения или толчок старению;
- некоторые заболевания весьма распространены в популяции пожилых и старых людей, поскольку агрессивная внешняя среда вызывает эти болезни после длительного латентного периода или потому что необходимы многократные воздействия (эффект дозы);
- наиболее частые болезни пожилого возраста являются следствием возрастного ослабления критических защитных механизмов, что, в конечном

счете, позволяет реализоваться действию экзогенных факторов [1].

Клиническое течение КИН зависит от исходной функции почек, сопутствующих факторов риска, степени гидратации и других факторов. Обычное течение КИН проявляется преходящим бессимптомным повышением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в течение 24–48 ч после введения йодсодержащего рентгенконтрастного препарата и достигает максимума через 3–5 дней, возвращается к исходному уровню через 7–10 дней [12, 26].

Диагностическими критериями КИН являются повышение сывороточного креатинина хотя бы на 0,3 мл/дл (26,5 мкмоль/л) в течение 48 ч либо в 1,5 раза в течение предшествующих 7 дней и/или снижение диуреза < 0,5 мл/кг в ч за 6 ч после введения контрастного вещества [17].

Число пожилых людей неуклонно возрастает. По обоснованным научным прогнозам, к 2030 г. в мире предполагается увеличение количества людей старше 75 лет до 12 %, а к 2050 г. — до 20 % [7]. К пациентам пожилого и старческого возраста часто не применяют инвазивные методы обследования в связи с мнением о высокой вероятности осложнений. Но ангиографические методы исследования являются «золотым стандартом» в диагностике стенотического поражения артерий различных бассейнов. Эндovasкулярные вмешательства у пациентов старших возрастных групп с частой тяжелой сопутствующей патологией малоинвазивны и менее травматичны по сравнению с открытым хирургическим вмешательством. В то же время, любое вмешательство у лиц пожилого возраста чаще сопровождается осложнениями по сравнению с лицами молодого и среднего возраста. Перед обследованием такого рода должно быть проанализировано состояние других систем и органов.

Необходимо принимать во внимание функциональное состояние почек, поскольку наличие ХПН, особенно в сочетании с сахарным диабетом, повышает риск развития КИН [7, 33]. Применение коронарографии и ангиопластики со стентированием у пациентов старших возрастных групп с острым коронарным синдромом и подъемом сегмента *ST* является предпочтительным, поскольку альтернативный метод тромболитика у таких больных достоверно чаще вызывает осложнения, связанные с кровотечением [7, 20].

Эпидемиология

КИН занимает третье место среди случаев внутрибольничной острой почечной недостаточности, уступая состояниям, приводящим к гипоперфузии почек, и случаям острой почечной недостаточности, обусловленных лекарственной нефротоксичностью [23]. Частота встречаемости случаев КИН составляет около 2%. Однако в так называемой группе риска вероятность развития острой почечной недостаточности на введение контрастного вещества возрастает до 20–30% [15]. В мире ежегодно регистрируют около 150 тыс. случаев КИН, из которых только для 1% пациентов требуется проведение гемодиализа и пролонгированное пребывание в стационаре [16]. На основании имеющихся литературных данных, уровень смертности пациентов с КИН составляет 22–45,2%, при этом многие исследователи отмечают тенденцию к снижению случаев смерти от КИН в последние 10 лет [18, 19, 28].

Нарушение функции почек у пациентов пожилого возраста отмечают в 1,7–3 раза чаще, чем у лиц моложе 60 лет [4, 6].

Факторы риска

Сахарный диабет 1-го и 2-го типа и состояния, связанные со снижением фильтрационной функции почек, являются главными факторами риска развития КИН. Среди других факторов риска выделяют периферические поражения артерий, ХСН, возраст старше 75 лет, анемию, использование диуретиков и нестероидных противовоспалительных препаратов [10, 29]. Градация факторов риска развития КИН — группа высокого риска и группа низкого риска.

Группа высокого риска. СКФ < 60 мл/мин и сахарный диабет; СКФ 45–60 мл/мин и как минимум два из нижеперечисленных факторов риска: болезни периферических артерий, ХСН, возраст

≥ 75 лет, гематокритное число < 39% у мужчин и < 36% у женщин, дегидратация и использование диуретиков и нестероидных противовоспалительных препаратов; СКФ < 45 мл/мин.

Группа низкого риска. СКФ > 60 мл/мин; СКФ 45–60 мл/мин и менее двух факторов риска [10, 29]. В литературе имеется оценка риска КИН у пациентов пожилого и старческого возраста (средний возраст 68,4±6,4 года) при коронароангиографии и ангиопластике без первичной почечной патологии по методу R. Mehran и соавт. (2004) [24]. Ни у одного пациента факта ее развития зарегистрировано не было. Показатели функции почек в течение суток возвращались к исходному уровню [8].

Кроме того, существуют данные о динамике СКФ у пациентов пожилого и старческого возраста в первые сутки после рентгеноэндоваскулярных вмешательств [2].

Проведено исследование СКФ у пациентов пожилого и старческого возраста с ИБС, подвергшихся рентгеноэндоваскулярному вмешательству. Пациенты были разделены на три возрастные группы: 1-я (контрольная) — 35 человек 34–59 лет (средний возраст 49,7±7,8 года), 2-я — 38 человек 60–74 лет (средний возраст 65,5±4,1 года); 3-я — 12 человек 75–82 лет (средний возраст 77,5±2,5 года). Сопоставлены методы скринингового подсчета СКФ. Сделан вывод, что, вне зависимости от методики определения СКФ и ее исходного уровня, данный параметр снижается у всех больных после коронарографии, но в большей степени — у пациентов старческого возраста. Целесообразно использовать формулу Кокрофта—Гальта для скринингового определения СКФ у людей пожилого и старческого возраста, в частности у больных ИБС при рентгеноэндоваскулярных вмешательствах [2].

Этиология

Возможность разных классов рентгеноконтрастных средств вызывать КИН объясняется такими свойствами, как осмолярность, степень ионизации и молекулярная структура. Существуют четыре класса современных рентгеноконтрастных средств: высокоосмолярные ионные мономеры (торговые марки «Урографин», «Гипак»), низкоосмолярные ионные димеры («Гексабрикс»), низкоосмолярные неионные мономеры («Оптирей», «Омнипак», «Ультравист», «Ксенетикс»), высокоосмолярные неионные димеры («Визипак») [5].

Контрастирующие свойства всех этих препаратов определяются концентрацией йода. При одинаковых концентрациях йода и равных параметрах введения, контрастирование сосудов и тканей препаратами всех этих классов примерно одинаково. При условиях одинаковой контрастирующей способности, основное влияние на выбор препарата оказывают параметры, определяющие безопасность рентгеноконтрастных средств. Среди них важнейшими являются нефротоксичность препарата и риск аллергических и анафилактических реакций, связанных с его введением. Нефротоксичность определяется согласно рекомендациям Рабочей группы по безопасности контрастных средств при Европейском обществе урогенитальной радиологии (ESUR) и трактуется как состояние, при котором признаки нарушения функции почек (повышение креатинина сыворотки более чем на 25 % от исходного уровня или, в абсолютных значениях, более чем на 44 мкмоль/л — эквивалент 0,5 мг/дл) отмечают в течение трех дней, следующих за внутрисосудистым применением контрастного средства при отсутствии альтернативных причин [5].

Таким образом, низкоосмолярные рентгеноконтрастные вещества являются более предпочтительными в использовании, даже у пациентов высокой группы риска.

Диагностические критерии

- Факт применения рентгеноконтрастного средства;
- увеличение уровня креатинина > 25 % выше нормы;
- увеличение уровня креатинина в промежутке 48–72 ч после введения рентгеноконтрастного вещества и сохраняющееся на протяжении 2–5 дней;
- исключение других этиологических факторов [23].

Патогенез

В настоящее время нет достаточно четкого представления о патогенезе КИН. На основании лабораторных и экспериментальных исследований можно выделить два патогенетических фактора, которые могут определять повреждение эпителиоцитов канальцев при введении в организм контрастного вещества — токсический и ишемический. Токсический механизм объясняется прямым воздействием контрастного вещества на эпителий проксимальных и дистальных канальцев, в результате чего клетки канальцев некроти-

зируются. Ишемический механизм гипотетически связан с развитием вазоконстрикции почечных артерий и гипоксией мозгового вещества почек [18, 28]. Некоторыми исследователями отмечена возможность повреждения эпителиоцитов канальцев свободными радикалами кислорода [19]. Протяженность контакта с контрастным агентом определяет степень цитотоксического эффекта и число поврежденных клеток эпителиоцитов канальцев [28].

Токсический механизм повреждения. Механизмы токсического повреждения эпителиоцитов канальцев объясняются перераспределением мембранных протеинов, редукцией уровня экстрацеллюлярного кальция, фрагментацией ДНК, нарушением межклеточных контактов, подавлением клеточной пролиферации, активизацией апоптоза и нарушением функции митохондрий [15]. Как уже было упомянуто, токсический эффект высокоосмолярных контрастных средств сравнительно выше, чем низкоосмолярных. Описаны механизмы цитотоксического воздействия контрастных веществ на мезангиальные клетки почечных клубочков, ассоциированные с активацией апоптоза и внутриклеточным повышением уровня свободных радикалов кислорода [15].

Ишемический механизм повреждения. Реакция почечной гемодинамики на интраартериальное введение контрастного вещества характеризуется двухфазностью: кратковременное увеличение почечного кровотока сменяется пролонгированным снижением на 10–25 % ниже уровня нормального почечного кровотока [16, 19]. Среди патогенетических механизмов, которые могут вызвать представленные гемодинамические изменения, выделяют вазоконстрикцию и повышение вязкости внутривисцерального кровотока.

Вазоконстрикция афферентных артериол понижает давление внутри капилляров клубочков, что, естественно, снижает СКФ. Продолжительная вазоконстрикция артериол приводит к ишемическому повреждению и некрозу эпителиоцитов проксимальных и дистальных канальцев. Пациенты с сахарным диабетом и с ХПН имеют более высокий риск развития КИН по причине дефицита эндогенных вазодилататоров, таких как оксид азота и простагландины.

В исследованиях показано, что высокоосмолярные рентгеноконтрастные вещества, особенно при внутриаартериальном введении, повышают вязкость крови и снижают пластичность эритроцитов, что способствует снижению эффективности по-

чечного капиллярного кровотока [29]. В экспериментальных исследованиях на моделях животных, которым интраартериально вводили высокоосмолярные контрастные вещества, в капиллярах почек выявлены плотно расположенные эритроциты в сочетании с признаками истинного стаза [10].

В условиях гипоксии немаловажную роль играют вазоактивные субстанции, такие как аденозин, оксид азота и эндотелин. Введение контрастных агентов может способствовать высвобождению аденозина и эндотелина, которые оказывают вазоконстрикторный эффект в афферентных артериолах почек и подавляют выделение простагландинов [27].

Патоморфологические изменения в почках при контраст-индуцированной нефропатии

Патоморфологические изменения в почках при КИН не имеют специфических особенностей. Результатом прямого токсического эффекта контрастного вещества, как правило, является вакуолизация эпителиоцитов, некроз эпителиоцитов, отек внеклеточного матрикса с воспалительной инфильтрацией, при этом изменений в клубочках не отмечается [25]. В экспериментальной модели на крысах, помимо выше указанных изменений, отмечены явления выраженного застоя крови в мозговом веществе почек, а при помощи электронно-микроскопического исследования обнаружена десквамация эпителия канальцев с обструкцией просветов, разреженность микроворсинок, неровность цитоплазматической мембраны, отек, фрагментация и исчезновение митохондрий эпителиоцитов, отек базальной мембраны [14].

Лечение

Специального лечения КИН не существует. Лечебные меры проводятся в объеме терапии острой почечной недостаточности. В исследованиях показано, что гемодиализ непосредственно после рентгеноконтрастного исследования не оказывает значимого положительного эффекта. Это объясняется тем, что повреждение эпителия почечных канальцев развивается остро после введения рентгеноконтрастного вещества в сочетании с редуцированием капиллярного почечного кровотока и активизации провоспалительных медиаторов [9]. В отличие от гемодиализа, гемофильтрация оказывает положительное влияние на функцию почек в условиях проведения рентгеноконтрастных исследований [13].

Профилактика

Исходя из особенностей патогенеза КИН, можно выделить три основных фактора в фокусе стратегии профилактики: снижение вазоконстрикции почечных сосудов, обеспечение капиллярного кровотока, максимально возможное устранение гипоксии медулярного слоя почки. Весьма важно с патогенетической точки зрения максимально снизить время взаимодействия контрастного вещества с эпителием канальцев почек. Профилактические меры у пациентов с анурией и в терминальной стадии ХПН не имеют смысла по причине утраты почечной функции.

Многочисленные исследования показали, что внутривенная гидратация — наиболее эффективный способ профилактики КИН [11, 18, 30, 32]. Введение инфузионных растворов перед и после рентгеноконтрастной коронароангиографии способствует увеличению СКФ, что естественно, определяет ее благоприятный исход.

Объем и частота введения контрастного вещества должны быть минимизированы. Как уже упоминалось, использование изо- и низкоосмолярных рентгеноконтрастных веществ значительно снижает риск развития КИН [11, 23, 31]. Применение потенциально нефротоксичных лекарственных веществ, в частности аминогликозидов и нестероидных противовоспалительных препаратов, должно быть минимизировано [21].

Ацетилцистеин значимо снижает риск развития КИН, механизм действия которого объясняется нейтрализующим эффектом в отношении свободных радикалов кислорода [22].

Литература

1. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения (в 2-х т.). Т. 1. СПб.: Наука, 2008.
2. Арьев А.Л., Чесноков А.А., Дзахова С.Д. Динамика скорости клубочковой фильтрации у пациентов пожилого и старческого возраста в первые сутки после рентгеноэндоваскулярных вмешательств // Успехи геронтол. 2016. Т. 29. № 1. С. 173–176.
3. Белопухов В.М., Якупов И.Ф., Айнутдинова И.А., Иванова А.Ю. Нарушение функции почек у больных с инфарктом миокарда и чрескожными коронарными вмешательствами в до- и послеоперационном периоде // Мед. альманах. 2013. Т. 28. № 4. С. 55–56.
4. Горелик С.Г., Мудраковская Э.В., Колпакова Н.А. Характерные особенности хронических прогрессирующих нефропатий в пожилом и старческом // Фундаментальные исследования. 2012. № 7. С. 283–288.
5. Мынкина Н.Ю. Безопасность рентгеноконтрастных средств: фокус на нефротоксичность // Rus. Electr. J. Radiol. 2012. Т. 2. № 1. С. 68–70.
6. Серов В.А., Шутов А.М., Хитева С.В. и др. Хроническая сердечная недостаточность, ассоциированная с хро-

- нической болезнью почек у пожилых // *Клин. геронтол.* 2010. № 5–6. С. 11–15.
7. Хубулава Г.Г., Козлов К.Л., Седова Е.В. и др. Значение и роль рентгеноэндоваскулярных методов в диагностике и лечении генерализованного атеросклероза у пациентов пожилого и старческого возраста // *Клин. геронтол.* 2014. № 5–6. С. 35–40.
8. Чесноков А.А., Арьев А.Л., Козлов К.Л. Риск развития контраст-индуцированной нефропатии у больных пожилого и старческого возраста при коронарной ангиопластике // *Клин. геронтол.* 2013. № 9–10. С. 91–92.
9. Benko A., Fraser-Hill M., Magner P. et al. Canadian Association of Radiologists: consensus guidelines for the prevention of contrast-induced nephropathy // *Canad. Ass. Radiol. J.* 2007. Vol. 58. № 2. P. 79–87.
10. Choudhury D. Acute kidney injury: current perspectives // *Postgrad. Med.* 2010. Vol. 122. № 6. P. 29–40.
11. Ellis H.E., Cohan R.H. Prevention of contrast-induced nephropathy: an overview // *Radiol. Clin. North Amer.* 2009. Vol. 47. P. 801–811.
12. *European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guidelines on Acute Kidney Injury: Part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy.* The ad-hoc working group of ERBP: Fliser D., Laville M., Covic A. et al. // *Nephrol. Dial Transplant.* 2012. Vol. 27. № 12. P. 4263–4272.
13. Fishbane S. N-Acetylcysteine in the Prevention of Contrast-Induced Nephropathy // *Clin. J. Amer. Soc. Nephrol.* 2008. Vol. 3. P. 281–287.
14. Fu Xianghua, Jia Xinwei, Wang Yanbo et al. Establishment of contrast induced nephropathy model in rats intervention // *Heart.* 2010. Vol. 96. P. 142.
15. Haller C., Hizoh I. The cytotoxicity of iodinated radiocontrast agents on renal cells in vitro // *Invest. Radiol.* 2004. Vol. 39. P. 149–154.
16. Heyman S.N., Rosen S., Rosenberger C. Renal parenchymal hypoxia, hypoxia adaptation and the pathogenesis of radiocontrast nephropathy // *Clin. J. Amer. Soc. Nephrol.* 2008. Vol. 3. P. 288–296.
17. *Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group // KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury.* *Kidney Int. (Suppl.).* 2012. Vol. 2. P. 1–164.
18. Jorgensen A.L. Contrast-Induced Nephropathy: Pathophysiology and Preventive Strategies *Crit Care // Nurse.* 2013. Vol. 3. № 1. P. 37–46.
19. Katzberg R.W. Contrast medium-induced nephrotoxicity; Which pathway? // *Radiology.* 2005. Vol. 235. P. 752–755.
20. Keeley E.C., Boura J.A., Grines C.L. et al. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials // *Lancet.* 2003. Vol. 361. P. 13–20.
21. Lewington A., MacTier R., Hoefield R. et al. Prevention of contrast induced acute kidney injury (CI-AKI) in adult patients. 2013. http://www.renal.org/docs/default-source/guidelines-resources/joint-guidelines/Prevention_of_Contrast_Induced_Acute_Kidney_Injury_CI-AKI_In_Adult_Patients.pdf.
22. Marenzi G., Marana I., Lauri G. et al. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration // *New Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349. № 14. P. 1333–1340.
23. McCullough P.A. Contrast induced acute kidney injury // *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2008. Vol. 51. № 15. P. 1419–1428.
24. Mehran R., Aymong E.D., Nikolsky E. et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation // *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2004. Vol. 44. P. 1393–1399.
25. Moreau J.F., Noel L.H., Droz D. Proximal renal tubular vacuolization induced by iodinated contrast media, or so-called «osmotic nephrosis» // *Invest. Radiol.* 1993. Vol. 28. № 2. P. 187–190.
26. Newhouse J.H., Kho D., Rao Q.A., Starren J. Frequency of serum creatinine changes in the absence of iodinated contrast material: implications for studies of contrast nephrotoxicity // *Amer. J. Roentgenol.* 2008. Vol. 191. № 2. P. 376–382.
27. Nunag M., Brogan M., Garrick R. Mitigating contrast-induced acute kidney injury associated with cardiac catheterization // *Cardiol. Rev.* 2009. Vol. 17. № 6. P. 263–269.
28. Pakfetrat M., Nikoo M.H., Malekmakan L. et al. Risk factors for contrast-related acute kidney injury according to risk, injury, failure, loss, and end-stage criteria in patients with coronary interventions // *Iran J. Kidney Dis.* 2010. Vol. 4. № 2. P. 116–122.
29. Persson P.B., Hansell P., Liss P. Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy // *Int. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 68. P. 14–22.
30. Sterling K.A., Tehrani T., Rudnick M.R. Clinical significance and preventive strategies for contrast-induced nephropathy // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2008. Vol. 17. P. 616–623.
31. Tomsen H.S., Morcos S.K. Contrast media and kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) Guidelines // *Brit. J. Radiol.* 2003. Vol. 76. P. 513–518.
32. Vashghani-Farahani A., Sadigh G., Kassaian S.E. et al. Sodium bicarbonate plus isotonic saline versus saline for prevention of contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized controlled trial // *Amer. J. Kidney Dis.* 2009. Vol. 54. № 4. P. 610–618.
33. Windecker S., Kolh P., Alfonso F. et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: web addenda The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // *Europ. heart J.* 2014. doi:10.1093/eurheartj/ehu278b.

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 2. P. 306–310

A. A. Ursta^{1,2}, E. I. Kharkov¹, M. M. Petrova¹, O. V. Ursta³, A. R. Kotikov⁴, A. N. Kiselev²

CONTRAST INDUCED NEPHROPATHY IN THE OLDER AGE GROUP PATIENTS

¹ Prof. V. F. Voyno-Jasenzky Krasnoyarsk State Medical University, 1, ul. Partizana Zheleznyaka, Krasnoyarsk, 660022; e-mail: harkov-50@mail.ru; ² Branch-2 of Federal State Treasury Institution «425 Military hospital», Ministry of Defense of the Russian Federation, 2, ul. Gorkogo, Krasnoyarsk, 660017; ³ Railway clinical hospital on Krasnoyarsk station, 47, ul. Lomonosova, Krasnoyarsk, 660058; ⁴ Krasnoyarsk regional bureau of pathology, 3D, ul. Partizana Zheleznyaka, Krasnoyarsk, 660022

This review devoted to actual medical problem that exists at a crossroad of cardiology, nephrology and radiology. Contrast induced nephropathy (CIN) is an important medical issue and its frequency is increasing last years. This disease may account for severe complications, including renal failure and even fatal outcome. We investigated contemporary sources to present epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment and prophylaxis of CIN.

Key words: contrast induced nephropathy, older age group patients