

ISSN 1561-9125

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

№ 6 2017
Том 30
Vol. 30

Успехи ГЕРОНТОЛОГИИ

Advances in Gerontology

Пожилые и государство
Является ли старение болезнью
Биология старения
Психологические аспекты
старения

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ



**УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ
ADVANCES IN GERONTOLOGY**



«ЭСКУЛАП» • САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2017

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 6

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, № 6

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. Татаринова	(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. № 6. 146 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 О.В. Комарова, Н.Ю. Крамер

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

197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3, издательство «Эскулап»
Лицензия ИД № 04402 от 29.03.2001 г.

Подписано в печать 20.02.2018 г. Формат бумаги 60×90^{1/8}. Печать офсетная. Печ. л. 18,25.

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

<p><i>Первова И. Л., Келасев В. Н.</i> Пожилые и государство: специфика взаимоотношений в современной России на примере пожилых жителей Санкт-Петербурга</p>	794	<p><i>Pervova I. L., Kelasev V. N.</i> Elderly and state: specificity of relationships in contemporary Russia on the example of elderly residents of Saint-Petersburg</p>
<p><i>Войтенков В. Б., Екушева Е. В., Команцев В. Н., Скрипченко Н. В., Григорьев С. Г., Клишкин А. В., Аксёнова А. И.</i> Возрастная динамика функционального состояния сенсорной периферической нервной системы у здоровых людей</p>	802	<p><i>Voitenkov V. B., Ekusheva E. V., Komancev V. N., Skripchenko N. V., Grigoryev S. G., Klimkin A. V., Aksenova A. I.</i> Age-related changes of sensory peripheral nerve system in healthy subjects</p>
<p><i>Пальцев М. А., Зуев В. А., Кожевникова Е. О., Линькова Н. С., Кветная Т. В., Полякова В. О., Кветной И. М.</i> Молекулярные маркеры ранней диагностики болезни Альцгеймера: перспективы исследования в периферических тканях</p>	809	<p><i>Paltsev M. A., Zuev V. A., Kozhevnikova E. O., Linkova N. S., Kvetnaia T. V., Polyakova V. O., Kvetnoy I. M.</i> Molecular markers of Alzheimer disease early diagnostic: investigation perspectives of peripheral tissues</p>
<p><i>Мерабишвили В. М.</i> Возрастные риски возникновения рака (аналитические показатели учета и ранней диагностики)</p>	818	<p><i>Merabishvili V. M.</i> Age-related risks of cancer (analytical indicators of registration and early diagnosis)</p>
<p><i>Папанова Е. К., Школьников В. М., Андреев Е. М., Тимонин С. А.</i> Высокая продолжительность жизни москвичей после 80 лет — реальность или статистический артефакт?</p>	826	<p><i>Papanova E. K., Shkolnikov V. M., Andreev E. M., Timonin S. A.</i> High life expectancy of Muscovites at old ages: reality or statistical artifact?</p>
<p><i>Новосёлов В. М.</i> Является ли старение болезнью?</p>	836	<p><i>Novoselov V. M.</i> Is aging a disease?</p>
<p><i>Гаврилов Л. А., Гаврилова Н. С.</i> Является ли старение болезнью? Точка зрения биодемографов</p>	841	<p><i>Gavrilov L. A., Gavrilova N. S.</i> Is aging a disease? Biodemographers' point of view</p>
<p><i>Москалёв А. А.</i> Является ли старение болезнью? Точка зрения генетика</p>	843	<p><i>Moskalev A. A.</i> Is aging a disease? Geneticist' point of view</p>
<p><i>Голубев А. Г.</i> Является ли старение болезнью? Точка зрения биогеронтолога: старость ≠ болезнь</p>	845	<p><i>Golubev A. G.</i> Is aging a disease? Biogerontologist' point of view: the old age ≠ disease</p>
<p><i>Мякотных В. С.</i> Является ли старение болезнью? Точка зрения врача-гериатра</p>	848	<p><i>Myakotnykh V. S.</i> Is aging a disease? Geriatrician' point of view</p>
<p><i>Деркач К. В., Бондарева В. М., Шпаков А. О.</i> Совместное интраназальное введение инсулина и С-пептида проинсулина крысам с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа восстанавливает у них метаболические показатели</p>	851	<p><i>Derkach K. V., Bondareva V. M., Shpakov A. O.</i> Co-administration of intranasally delivered insulin and proinsulin C-peptide to rats with the types 1 and 2 diabetes mellitus restores their metabolic parameters</p>
<p><i>Костенко В. В., Колот Н. В.</i> Возраст-ассоциированные изменения репродуктивной функции потомков <i>Drosophila melanogaster</i></p>	859	<p><i>Kostenko V. V., Kolot N. V.</i> The age-dependent changes of reproductive function in offspring <i>Drosophila melanogaster</i></p>
<p><i>Ильинских Н. Н., Ильинских Е. Н., Ударцев Е. Ю.</i> Возрастные особенности цитогенетических нарушений в синовиальных клетках коленных суставов у жителей севера Сибири, больных артритом различной этиологии, в связи с полиморфизмом гена <i>GSTM1</i> глутатион-S-трансферазы</p>	868	<p><i>Ilyinskikh N. N., Ilyinskikh E. N., Udartsev E. Yu.</i> Age-related traits of cytogenetic abnormalities in synovial cells of knee-joint in residents of the north of Siberia with arthritis of different etiology depending on the <i>GSTM1</i> gene polymorphism of glutathion-S-transferase</p>

<i>Платицына Н. Г., Болотнова Т. В.</i> Дефицит витамина D как фактор риска хронических неинфекционных заболеваний	873	<i>Platitsyna N. G., Bolotnova T. V.</i> Vitamin D deficiency as a risk factor for chronic non-infectious diseases
<i>Negaresh R., Ranjbar R., Habibi A., Mokhtarzade M., Fokin A., Gharibvand M. M.</i> Влияние силовой тренировки на объем четырехглавой мышцы и некоторые ростовые факторы у пожилых и молодых людей	880	<i>Negaresh R., Ranjbar R., Habibi A., Mokhtarzade M., Fokin A., Gharibvand M. M.</i> The effect of resistance training on quadriceps muscle volume and some growth factors in elderly and young men
<i>Савельев Е. В., Федоряка Д. А., Селиверстова Н. А., Резникова Т. Н.</i> Психологические защитные механизмы у лиц пожилого возраста с умеренными когнитивными нарушениями	888	<i>Savelyev E. V., Fedoryaka D. A., Seliverstova N. A., Reznikova T. N.</i> Psychological defense mechanism of elderly people having mild cognitive impairments
<i>Остапчук Е. С., Мякотных В. С., Боровкова Т. А.</i> Формирование и динамика когнитивных нарушений острого периода инсульта у представителей разного возраста	893	<i>Ostapchuk E. S., Myakotnykh V. S., Borovkova T. A.</i> The formation and dynamics of cognitive disorders in acute period of stroke in representatives different ages
<i>Сигуа Б. В., Земляной В. П., Петров С. В., Рутенбург Г. М., Козобин А. А., Данилов А. М.</i> Стратегия хирургического лечения ущемленных паховых грыж у лиц пожилого и старческого возраста	901	<i>Sigua B. V., Zemlyanoy V. P., Petrov S. V., Rutenburg G. M., Kozobin A. A., Danilov A. M.</i> Strategy of surgical treatment of strangulated inguinal hernias in elderly and senile age
<i>Бельцева Ю. А., Залуцкая Н. М., Караваяева Т. А., Незнанов Н. Г.</i> Длительность заболевания как фактор риска развития госпитализма у пожилых пациентов с психическими расстройствами	905	<i>Beltceva I. A., Zalutskaya N. M., Karavaeva T. A., Neznanov N. G.</i> A study of the duration of the disease as a risk factor for the development of hospitalization in elderly psychiatric patients
<i>Соловьёв А. Г., ШUTOва А. А., Злоказова М. В., Ичитовкина Е. Г.</i> Динамика формирования психических расстройств у комбатантов-пенсионеров Министерства внутренних дел	912	<i>Soloviev A. G., Shutova A. A., Zlokazova M. V., Ichitovkina E. G.</i> The dynamics of formation of psychic disorders of combatants and pensioners of the Ministry of internal affairs
<i>Захарова Н. О., Булгакова С. В., Каторкин С. Е., Мельников М. А., Тренева Е. В., Николаева А. В.</i> Лечение пациентов пожилого и старческого возраста с венозными трофическими язвами и сахарным диабетом 2-го типа	917	<i>Zakharova N. O., Bulgakova S. V., Katorkin S. E., Melnikov M. A., Treneva E. V., Nikolaeva A. V.</i> The treatment of elderly and senile patients with venous trophic ulcers and type 2 diabetes mellitus
Авторский указатель к тому 30 (№ 1–6)	925	Authors' Index to Vol. 30 (№ 1–6)

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-R/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 $\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{8}$ 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 линейки (//), 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, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, чл.-кор. РАН 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 обозна- чении 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>

И. Л. Первова, В. Н. Келасьев

ПОЖИЛЫЕ И ГОСУДАРСТВО: СПЕЦИФИКА ВЗАИМООТНОШЕНИЙ В СОВРЕМЕННОЙ РОССИИ НА ПРИМЕРЕ ПОЖИЛЫХ ЖИТЕЛЕЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА*

Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9,
e-mail: pervovai@mail.ru

В статье представлены результаты социологического исследования специфики взаимоотношений государства с пожилыми в новых социально-экономических условиях. Исследование показало, что ранее сложившиеся патерналистские ожидания пожилых имеют определенную устойчивость и проявляются в большей мере в старшей возрастной группе (71–90 лет). Младшая возрастная группа пожилых (55–70 лет) под влиянием новых обстоятельств начинает дистанцироваться от опеки государства и в большей степени опирается на собственные ресурсы. Выявлены четыре типа пожилых, дифференцирующиеся по степени адекватности отражения социальной ситуации, собственной активности и опоре на ресурсы государства. Патернализм принимает новые формы, отражающиеся в менталитете граждан старшего поколения.

Ключевые слова: пожилые, государство, патернализм

Вопрос о «молодых стариках» на Западе широко обсуждался в научной литературе еще в конце прошлого века, было отмечено увеличение продолжительности жизни, высокий образовательный статус, относительно высокий уровень благосостояния [22–24] и др. В России именно в последние годы происходит не только рост численности пожилого населения, но и определенное повышенное внимания к нему со стороны государства и общества, появляется все большее число исследований и работ, посвященных данной проблеме [1, 3, 4, 18].

Пожилых как социальную группу рассматривают в рамках разных социальных теорий (активности, возрастной стратификации, меньшинств, освобождения, субкультуры и других), исходя из их социального положения. Эти теории с разной степенью соответствия определяют основные

принципы включения этой группы в общество [2, 5, 7, 11, 12, 19]. Важнейшим актором инклюзии пожилых является государство и проводимая им социальная политика. Традиционным для взаимоотношений с гражданами в социалистическом обществе был патернализм, который предполагал определенную пассивность, безынициативность пожилых как социального субъекта, выражавшиеся в ожидании решения государством всех возникающих жизненных проблем. Под патернализмом понимают отношения зависимости, подчинения, послушание и лояльность взамен на попечительство и заботу [8, 10, 14, 16]. Патернализм способствовал формированию иждивенческого отношения пожилых к предоставляемым услугам, минимизации собственной активности и инициативности. Ответственность со стороны государства обеспечивала социальную стабильность, гарантию удовлетворения базовых потребностей и уверенность в завтрашнем дне. Доминирующим направлением в поведенческих стратегиях являлись опекающие стратегии, выражающиеся в перекладывании ответственности за собственную судьбу на государство.

Однако в связи с переходом экономики на рыночные рельсы произошли существенные изменения в практике взаимоотношений государства и пожилых [6, 9, 13, 15]. Эти изменения связаны, прежде всего, с внедрением Федерального закона «Об основах социального обслуживания граждан в Российской Федерации» от 28.12.2013 № 442-ФЗ [5, 17, 20], вступившего в силу 01.01.2015. Ожидалось, что этот закон будет стимулировать активность пожилых и повлияет на ослабление привязки к государству, снизив патернализм

* Исследование выполнено в рамках гранта СПбГУ «Влияние неолиберализма на динамику социальной политики и формирование системы социального обеспечения в развивающихся странах (Российская Федерация, Республика Индия, Южно-Африканская Республика)», 10.37.224.2016.

и повысив социальную компетентность граждан старшего поколения. Ресурсы только дотаций и пособий в новых социально-экономических условиях для населения стали недостаточными. Сторонники неолиберальных реформ предполагали преобразовать пассивного потребителя социальных услуг, ожидавшего от государства помощи в решении всех своих проблем, в активного пользователя [21, 25], несущего персональную ответственность за свою судьбу. Реакция населения на эти изменения носила преимущественно негативный характер. К настоящему времени не выработана четкая социальная политика по отношению к пожилым, которые «мечутся» между капитализмом и социализмом, с трудом адаптируясь к новой социально-экономической реальности. Пожилые накопили большое число претензий к государству по медицинскому, социальному обслуживанию и социальной инфраструктуре. Естественно, что в большинстве своем пожилые склонны «цепляться» за привычные опекающие схемы, что учитывалось при разработке ФЗ № 442 и формировании современных социальных стратегий обслуживания пожилых. Последние считают себя жертвами шоковой терапии в результате радикальных социальных преобразований 1990-х гг. Попытки одномоментно изменить их менталитет под действием новых резких перемен во взаимодействии с государством приводят к ощущению обиды и потери внимания со стороны последнего. Пожилые в связи с десятилетиями работы на государство и выпавшими на их долю лишениями считают, что государство «им задолжало» и обязано обеспечить им достойную старость.

Несмотря на то, что имеется большое число исследований по проблематике пожилых, мониторинга, посвященного специфике взаимоотношений пожилых и государства, не проводилось. В связи с этим, гипотезой исследования является дифференцированность во взаимоотношениях пожилых с государством в зависимости от возрастной группы, адекватности отражения социальной реальности, собственной активности и предоставляемых государством ресурсов.

Цель данного социологического исследования — изучение специфики взаимоотношений пожилых с государством в новых социально-экономических условиях. В задачи исследования входило выявление тенденций изменения отношения пожилых к социальной политике государства и оценки их собственных возможностей в рамках этой политики на основе дифференциации двух воз-

растных групп и типизации пожилых в зависимости от адекватности отражения социальной ситуации, предоставляемых ресурсов государства и собственной активности.

Материалы и методы

Исследование пилотажного характера осуществляли методом анкетного опроса пожилых жителей Санкт-Петербурга, уточняющих глубинных полуструктурированных интервью (15 чел.) и включенного наблюдения. Эмпирическую базу составил 421 человек 55–90 лет (младшая возрастная группа 55–70 лет — 257 чел., старшая возрастная группа 71–90 лет — 164 чел.), проводили неслучайный отбор респондентов по заданным поведенческим критериям и социально-демографическим квотам. Уровень репрезентативности результатов определяли по диапазону колебания ответов на задаваемые вопросы. Анкетирование проводили магистранты отделения социальной работы факультета социологии СПбГУ в рамках учебного курса «Технологии формирования социальной компетентности» в феврале—марте 2017 г. в поликлиниках, на социальных мероприятиях, в социальных службах. Вопросы анкеты и гайды интервью были ориентированы на ожидания пожилых в отношении государства. Концептуализация патернализма осуществлялась в рамках социально-психологической парадигмы социальной установки.

В связи с тем, что прошло более четверти века с момента распада СССР, фактически образовались две группы пенсионеров: те, чья большая часть трудовой карьеры пришлась на СССР и ранние 1990-е гг., и те, кто подошел к пенсионному возрасту в настоящий момент. Представляется интересным выяснить возможные различия их позиций в отношении к государству, чем и обусловлено выделение двух возрастных групп в исследовании.

Результаты и обсуждение

Помощь государства пожилым

Данный блок опросника состоял из вопросов, касавшихся долженствования и существования оказания помощи пожилым со стороны государства.

Как видно из данных табл. 1, большинство респондентов полагают, что государство должно помогать пожилым. Эту позицию поддержали 84 % опрошенных, однако выявлена категория респондентов, которые не считают государство обя-

Таблица 1

Должно ли государство помогать пожилым людям?

Ответ	Группы, %		
	общая	младшая	старшая
Должно	84	79	98
Не должно	12	16	1
Затрудняюсь ответить	4	5	1

занным оказывать им помощь (12%), особенно в младшей возрастной группе (16%). Анализ статистических параметров этой группы показал, что в нее входят наиболее молодые респонденты (51 чел. — 55–63 года), большинство из которых работают, получают как пенсию, так и зарплату (47 чел.), с уровнем образования от среднего специального (27 чел.) до высшего (24 чел.), имеют полную семью (46 чел.), некоторые из них состоят в общественных организациях, включая политические партии (9 чел.). Гендерные различия не являются статистически значимыми. Все перечисленные показатели свидетельствуют об активности этой группы респондентов, опирающихся в основном на собственные ресурсы.

Как показали данные анкетного опроса, глубинных интервью и включенного наблюдения, для малочисленной части респондентов (6%) характерно сочетание адекватного понимания социальной ситуации с выраженной собственной активностью по отстаиванию своих интересов — участие в деятельности общественных организаций, политических партий, поддержание здорового образа жизни, для других — адекватное понимание социальной ситуации, но бездействие (64%).

Представители младшей возрастной группы и частично старшей высказывали критические замечания по имеющейся в настоящее время помощи государства: «С такой помощью лучше бы вообще не помогали», «смех один, а не помощь», «не помощь, а унижение». 1% опрошенных старшей возрастной группы, считавших, что государство не должно помогать пожилым, мотивировали свой ответ тем, что о них «и так дети неплохо заботятся». Конкретизация форм помощи при опросе показала, что пожилые ждут от государства материальной, социальной и информационной помощи (табл. 2).

Как можно видеть из полученных данных, для обеих возрастных групп на первом месте стоит именно материальная помощь со стороны государства. Однако респонденты обеих возрастных групп в целом удовлетворены качеством и количеством со-

Таблица 2

Чем государство должно обеспечивать пожилых людей?

Ответ	Группы, %		
	общая	младшая	старшая
Материальная помощь (пенсии, пособия, дотации, доплаты)	50	53	47
Расширение и улучшение качества социальной помощи	20	22	18
Информирование о льготных и социальных акциях	30	25	35

циальных акций и социальной помощи (80%), поскольку улучшений в этой сфере требуют только 20% опрошенных. Примечательно, что наиболее критические и даже радикальные оценки взаимодействия с государством звучали от представителей более молодой возрастной группы. В целом с государством пожилые люди связывают большие надежды.

Проведенный опрос, глубинные интервью и включенное наблюдение выявили наличие разных типов взаимоотношения пожилых с государством. В частности, определен гедонический тип поведения у части опрошенных (17%), которые стараются избегать любых затратных усилий, вплоть до выхода на улицу, поднимания и спуска по лестнице и т. п. У этого типа граждан страдает не только собственная активность, но и адекватное понимание социальной ситуации. Во взаимоотношениях с государством они ориентированы на традиционную опекающую стратегию.

В связи с полученными ответами возникла необходимость выяснения того, как респонденты оценивают свое здоровье, материальное положение и собственную активность.

**Оценка состояния здоровья,
материального положения и активности
исследуемых групп**

Очевидно, что в новых рыночных условиях все три компонента — здоровье, материальные возможности и социальная активность — тесно между собой переплетены. Так, достойный уровень материального положения создает соответствующую базу для поддержания здоровья, доступа к платным медицинским услугам, качественного отдыха и ведения здорового образа жизни. Как показали данные (табл. 3), более половины респондентов оценивают состояние здоровья неудовлетворительно (53%).

Таблица 3

Как Вы оцениваете состояние здоровья?

Ответ	Группы, %		
	общая	младшая	старшая
Хорошо	28	39	16
Удовлетворительно	20	14	26
Неудовлетворительно	53	47	58

Естественно, что с возрастом растет количество неудовлетворительных оценок (на 11 %) и снижается — хороших (на 23 %), однако 47 % для младшей возрастной группы является относительно высоким показателем. Полученные данные свидетельствуют о том, что необходим новый подход к медицинскому обслуживанию людей среднего возраста и пожилых с опорой на превенцию возрастных патологий и расширение деятельности геронтологических служб, в задачи которого должна войти профилактика гедонистических установок и ориентация на активную жизненную позицию.

Реальная поведенческая практика свидетельствует о проявлении неадекватных, агрессивных реакций у части пожилых в предъявлении требований к государству. Полученные в исследовании материалы позволили выделить еще один тип пожилых, неадекватно оценивающих социальную ситуацию, но проявляющих повышенную активность (2 %).

Одним из показателей удовлетворенности своим социальным положением в обществе является параметр материальной обеспеченности. Проведенный опрос по оценке собственного материального положения пожилых показал, что подавляющее большинство опрошенных оценивают свое материальное положение либо хорошо (28 %), либо удовлетворительно (55 %), табл. 4. Однако в старшей возрастной группе неудовлетворенность своим материальным благосостоянием существенно больше, чем в младшей (на 11 %). Данный результат может быть объяснен тем, что у старшей возрастной группы, как правило, отсутствует дополнительный источник дохода в виде работы, а затраты на медицинские услуги и лекарства растут в связи с ухудшением состояния здоровья с возрастом.

Тем не менее, именно респонденты старшей возрастной группы в своем большинстве (56 %) отмечают улучшение материального положения за последний год (табл. 5), что в первую очередь обусловлено как индексацией пенсий, так и единовременными пенсионными выплатами. В то же время, младшую возрастную группу представляют

Таблица 4

Как Вы оцениваете свое материальное положение?

Ответ	Группы, %		
	общая	младшая	старшая
Хорошо	28	35	20
Удовлетворительно	55	53	57
Неудовлетворительно	17	12	23

Таблица 5

Изменилось ли Ваше материальное положение за последние 12 мес?

Ответ	Группы, %		
	общая	младшая	старшая
Улучшилось	32	7	56
Ухудшилось	21	25	17
Не изменилось	47	68	27

в основном работающие пенсионеры, заработная плата которых не росла, а пенсии не индексировались.

Снижение материального положения отмечают $1/5$ от общего числа респондентов (21 %), причем в старшей возрастной группе в меньшей степени, чем в младшей (25 и 17 %, соответственно).

Ничто так не значимо для удовлетворенности собственной жизнью, как общественное признание, активная социальная роль и участие в общественной жизни. Оценка пожилыми своего участия в общественной жизни показала, что подавляющее большинство (78 %) опрошенных позитивно оценивают свою социальную активность (табл. 6). Выявленная позитивная самооценка социальной активности, тем не менее, не означает, что пожилые ее проявляют. Так, при отстаивании своих прав на снижение тарифов ЖКХ, транспортных расходов, дополнительных льгот (дети войны) принимает участие лишь небольшая часть пожилых. Таким образом, исходя из полученных данных, имеется диссонанс между заявленными самооценками и реальным участием пожилых в общественной жизни.

Далеко не все респонденты смогли ответить на вопрос о необходимости и формах активизации пожилых людей. Некоторые опрошенные отвечали, что их не нужно активизировать, они и так активные. Другие отмечали, что попытки активизации невозможны и не нужны («да уж теперь-то ничем нельзя активизировать», «если бы это было возможно», «это уже невозможно»). Из ответов следовало наличие достаточно выраженных

Таблица 6

Как Вы оцениваете свое участие в общественной жизни?

Ответ	Группы, %		
	общая	младшая	старшая
Хорошо	36	32	39
Удовлетворительно	42	50	35
Неудовлетворительно	22	18	26

Таблица 7

Как Вы оцениваете социальную политику государства в целом?

Ответ	Группы, %		
	общая	младшая	старшая
Хорошо	20	12	28
Удовлетворительно	36	38	35
Неудовлетворительно	44	50	37

Таблица 8

Ощущаете ли Вы снижение поддержки со стороны государства?

Ответ	Группы, %		
	общая	младшая	старшая
Да	42	34	50
Нет	33	36	30
Затрудняюсь ответить	25	30	20

Таблица 9

На кого Вы рассчитываете в трудной жизненной ситуации?

Ответ	Группы, %		
	общая	младшая	старшая
На себя	24	38	9
На семью	56	56	56
На друзей	1	1	2
На соседей / коллег	2	1	3
На государство	17	4	30

патерналистских настроений: в большинстве ответов «просвечивает» апелляция к государству по механизмам активизации и резкое неприятие других моделей отношений. Примечательно, что позитивное отношение к активизации в целом характерно для младшей возрастной группы, в то время как представители старшей группы встретили саму идею активизации в основном достаточно негативно.

Отношение пожилых к социальной политике государства

Значительное количество респондентов оценивают социальную политику неудовлетворительно (44%), причем в младшей возрастной группе неудовлетворенность охватывает половину респондентов («пенсия не успевает за ценами, за все приходится платить»), табл. 7. Тем не менее, в старшей возрастной группе в 2–3 раза больше хороших оценок, чем в младшей, что свидетельствует о большей удовлетворенности лиц более старшего возраста размерами пенсий и оказываемой им социальной помощью.

В связи с появлением частных акторов в социальном обслуживании населения, при введении в действие ФЗ № 442 в 2015 г. встал вопрос об оценке динамики государственной социальной поддержки пожилых. Как показали результаты (табл. 8), чуть более $\frac{1}{3}$ респондентов младшей возрастной группы отмечают уменьшение поддержки со стороны государства за последние два года. Вместе с тем, в старшей возрастной группе эта цифра доходит до 50%, что сочетается с предыдущими ответами этой группы на вопросы о социальной ответственности государства, то есть указывает на стойкость патерналистских взглядов.

Для прояснения того, насколько пожилые рассчитывают опереться на государство в трудной жизненной ситуации, в анкету были внесены такие дополнительные категории, как самость, семья, соседи/коллеги, друзья (табл. 9). Оказалось, что в трудной жизненной ситуации на государство готовы рассчитывать 17% респондентов. Основная нагрузка, по мнению ответивших, ляжет на семью (56%) и на самих себя (24%). При этом у старшей возрастной группы достоверно ($p=0,01$) снижается расчет на собственные силы (на 29%) и растет опора на государство (на 26%).

Глубинные интервью позволили выявить целый ряд объективных внешних детерминант, определяющих благополучие пожилых. Помимо очевидных претензий к уровню пенсий, очередям в поликлиниках и к узким специалистам, ростом тарифов ЖКХ, был выявлен целый ряд факторов, осложняющих жизнь пожилых в городе. Причем если для младшей возрастной группы на первый план выходят перенасыщенность городского пространства обилием транспорта, увеличивающаяся концентрация вредных веществ в воздухе, непрекращающаяся уплотнительная застройка, все более превращающая город в «че-

ловеческий муравейник», то для старшей возрастной группы более значимыми оказались сокращение зеленых зон города («городских легких»), некомфортность городской среды (недостаточное число пешеходных зон, скамеек, туалетов в общественных местах, низкопольного транспорта; поликлиник, аптек, магазинов в шаговой доступности и т. п.). Вместе с тем, многими пожилыми были отмечены и препятствия для собственной активизации: «практически нет средств коммуникаций для пенсионеров, все общение ограничивается уровнем родственников, подъезда, садового участка», «мы вынуждены просиживать днями в поликлиниках, доказывая врачам, что действительно нужна медицинская помощь», «просто ни времени, ни сил на что-то другое не остается».

Примером запроса государству со стороны пожилых явилось очередное отчетно-выборное собрание районного отделения общественной организации «Дети войны» 20.02.2017 г., на которое была приглашена администрация Колпинского района Санкт-Петербурга. Районные чиновники были атакованы большим числом вопросов, касавшихся жилищно-бытовых, медицинских, социально-правовых вопросов и различных аспектов социального обслуживания этой группы граждан. Прозвучало большое число претензий к работе администрации с выражением неудовлетворенности ее исполнения. Патернализм данной группы подкрепляется тем, что ее участники не имеют никаких выплат от государства, кроме пенсии по старости, и, являясь «детьми войны», требуют дополнительных льгот в качестве компенсации за тяготы войны, пережитые в детстве.

Участники данного собрания по преимуществу являлись представителями социально активной группы пожилых, которые достаточно адекватно отражают социальную ситуацию и артикулируют свои интересы, то есть они понимают социальную проблему и активно действуют.

На основе исследования по сочетанию адекватности социального отражения и активности была предложена следующая общая типология респондентов:

- социально адекватные и активно действующие — «гражданские активисты»: наименее многочисленная, но наиболее продвинутая и социально востребованная группа, ориентированная на равноправное взаимодействие с государством; они адекватно отражают современную рыночную ситуацию, видят не только минусы, но и плюсы в проводимой государственной политике, говорят

о необходимости синтеза возможностей рынка с социальными гарантиями социалистической системы, достаточно энергичны, участвуют в выборах, агитационных компаниях, общественных слушаниях, социально компетентны, обычно включены в социальные сети (6 %);

- социально адекватные, но пассивные — «пассивные адекватные» — все понимающие молчуны: достаточно многочисленная группа, которая недовольна проводимой социальной политикой, но ничего не предпринимает для ее изменения; эта группа адекватно отражает социальную ситуацию, однако не верит в возможность собственного влияния на ее улучшение, ее критицизм носит «кухонный» характер — ограничивается малым кругом общения, сочетает опасения возможных санкций за проявление активности со сосредоточенностью на себе и интересах семьи (64 %);

- социально неадекватные, но активные — «инициативные неадекватные»: немногочисленная группа, вступающая в конфликты с социальным окружением, пишущая необоснованные жалобы, склонная к радикальным идеям и действиям, отвергающая или абсолютизирующая социальную политику; представители этой группы подвержены нетерпимости, фанатизму, доминированию эмоций над разумом, могут нести угрозу для общества (2 %);

- социально неадекватные и пассивные — «пассивные неадекватные»: достаточно представительная группа, которая во взаимодействии с государством ориентирована на пассивно-опекающие стратегии; именно эта категория ориентирована на патернализм, постоянно рассчитывает на помощь государства, ее представители мало интересуются внешними событиями, замкнуты в своем мирке, часто отвергают общепринятые правила здорового образа жизни, не доверяют объективным реалиям, обладают повышенной ригидностью (17 %).

Не попадали ни под один из выявленных типов 11 % респондентов.

Таким образом, взаимоотношение пожилых с государством следует дифференцировать применительно к каждой из этих групп, и патернализм у них имеет свои формы. Если представители адекватных и активно действующих пожилых вышли за пределы традиционных форм патернализма, открыто выражают свои требования и рассчитывают на их удовлетворение, то представители второй группы пассивно принимают государственную помощь, не вынося свою позицию в широкую социальную среду. Третья группа, наоборот, старается

навязать свою крайнюю позицию, не ориентируясь на реалии социальной ситуации. Четвертая группа является пассивным реципиентом проводимой социальной политики и приверженцем патернализма. Ни одна из этих групп не отвергает помощь государства. На настоящий момент адекватные и активные — это достаточно малочисленная группа, но именно на нее государству следует опираться, налаживать связь и обратить активность ее представителей на пользу обществу, поскольку они ориентированы на конструктивное взаимодействие.

Заключение

В ходе исследования было обнаружено, что, несмотря на то, что у подавляющего числа респондентов в отношении социальной поддержки продолжает сохраняться четкая ориентация на государство, тем не менее имеется группа респондентов, не считающих, что государство обязано оказывать им помощь. Это свидетельствует о ростках альтернативного менталитета у пожилого населения. Однако в гипотетически сложной жизненной ситуации большая часть респондентов, особенно старшего возраста, рассчитывает, в первую очередь, именно на государство, поскольку оно является для них зачастую единственным ресурсом помощи. Представители группы молодых пенсионеров настроены по отношению к государству довольно скептически и стараются решать все свои проблемы самостоятельно, в крайних случаях рассчитывая на близких.

В принципе, претензии и требования пожилых не являются чем-то новым, они сформировались в постперестроечный период и пролонгируются до настоящего времени. Однако драматизм положения заключается в том, что и сами эти требования, и их репрезентация, как выявило исследование, носят достаточно ограниченный и односторонний характер. С одной стороны, они включают самые насущные нужды и проблемы, с другой — их презентация представляет собой преимущественно пассивный («кухонный») характер, с третьей — контент анализ ответов свидетельствует о том, что российские пожилые недостаточно активны и не ориентированы на новые формы взаимодействия с государством. Вместе с тем, на Западе активные группы населения артикулируют свои проблемы через прямое обращение к власти, лоббирование своих интересов, привлечение СМИ, организуясь в мощные инициативные группы. Нельзя полностью отрицать наличие активных

организованных групп среди российских пожилых, но они зачастую носят «карманный» характер и не могут полноценно отстаивать интересы пожилых.

Группа адекватных и активных людей среднего возраста и пожилых, способная наладить равноправное взаимодействие с государством, является пока малочисленной и государство ее особенно не жалуется, хотя именно она обладает потенциалом конструктивного взаимодействия.

Сами отношения данного контингента населения с государством могут быть дифференцированы в зависимости от выделенных групп на основе адекватности отражения социальной ситуации, собственной активности и ресурсов государства. Очевидно, что самопроизвольно пожилые не могут из пассивных потребителей услуг неким чудесным образом превратиться в активных социальных субъектов, несущих персональную ответственность за свою судьбу. Этот процесс необходимо программировать, создавать ему мощную социальную и информационную поддержку. Специфика патернализма в современном российском обществе состоит в том, что он по-разному преломляется в менталитете представленных дифференцированных групп. Таким образом, патернализм в старом его понимании трансформировался и предстает уже в новых формах. Предложенная по материалам исследования типология позволяет дифференцировать взаимоотношения данной категории граждан и государства, однако требует дальнейшего уточнения и более масштабной статистически достоверной проверки, поскольку носит относительный характер в связи с тем, что представители выявленных типов под действием различных обстоятельств могут переходить из одного типа в другой.

В качестве перспективы оптимизации взаимоотношений этой категории населения с государством может рассматриваться переориентация социальной политики на увеличение численности представителей социально адекватных и активно действующих людей старшей возрастной группы. Для этого необходимо стимулировать открытость проводимой социальной политики, поддерживать социальную инициативность данной категории граждан, налаживать практики взаимодействия поколений, расширять сеть образовательных программ для пожилых, способствовать развитию волонтерских движений среди них, приостановить выталкивание данного контингента из сфер образования, науки, культуры, создавать

экономические и социальные условия для активной старости и увеличения продолжительности жизни.

Литература

1. Бенберин В.В., Танбаева Г.З., Исакова С.А., Дусекеева Г.М. Изучение факторов, влияющих на биологический возраст долгожителей Алматы // Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 1. С. 27–30.
2. Бурко В.А., Волкова Ж.В. Социальное самочувствие пожилых людей в современном российском обществе (сравнительный анализ) // Вестн. ПНИПУ. Социально-экономические науки. 2017. № 1. С. 43–62.
3. Герасимова В. Формы социальной поддержки пожилых населения России // Гос. служба. 2016. Т. 3. С. 101–107.
4. Григорьева И.А., Видясова Л.А., Дмитриева А.В., Сергеева О.В. Пожилые в современной России. СПб.: Алетей, 2015.
5. Демина Э.Н., Портова Л.З. Формы социальной работы с пожилыми гражданами // Социальные аспекты здоровья населения. 2017. Т. 53. № 1. С. 5–9.
6. Захарова О.В. Официальный дискурс прав человека в посткоммунистической России: от либерализма к патернализму // Общественные науки и современность. 2016. № 2. С. 82–93.
7. Комарова Н.Ю. Социологический мониторинг в практике управления социальным обслуживанием населения мегаполиса // В сб.: Материалы междунар. науч. конф. «Факторы устойчивого развития экономики России на современном этапе: федеральный и региональный аспекты». Пенза: ПГУ, 2015. С. 42–46.
8. Константинова Л.В. Социальная политика как фактор конструирования неравенства // Власть. 2017. № 2. С. 16–21.
9. Малофеев И.В. Услуги в системе социального обслуживания населения в условиях модернизации социальной сферы, 2012. Режим доступа: <http://www.dissercat.com/content/uslugi-v-sistemeh-sotsialnogo-obsluzhivaniya-naseleniya-v-usloviyah-modernizatsii-sotsialnoi-ixzz3i3QiXpdY>.
10. Мясников С.А., Ротмистров А.Н. К измерению политического патернализма: методика и результаты её применения // Социол. исследования. 2014. № 5. С. 131–135.
11. Павлюк С.В., Рерух Е.В. Социальное положение пожилого человека в современной России // Kant. 2014. Т. 4. № 13. С. 82–85.
12. Перфильев Н.С. Зарубежные и отечественные подходы к изучению геронтологической дискриминации // В сб.: Матер. IX Междунар. конф. молодых ученых «Человек в мире. Мир в человеке?». Пермь, 2016. С. 652–659.
13. Рубинштейн А.Я. Социальный либерализм и консociативный патернализм // Общественные науки и современность. 2016. № 2. С. 5–38.
14. Синельников А.Б. Ценностные ориентации российской и европейской молодежи // Вестн. МГУ (сер. 18 «Социология и политология»). 2011. № 1. С. 148–158.
15. Сравнительный анализ структурных сдвигов в посткоммунистическом мире: социальная справедливость, равенство шансов, социальная солидарность: Материалы круглого стола // Мир России. 2011. № 4. С. 3–23.
16. Темницкий А.Л. Ориентации рабочих на патерналистские и партнёрские отношения с руководством // Экономическая социол. 2004. № 6. С. 26–37.
17. Федеральный закон «Об основах социального обслуживания граждан в Российской Федерации» от 28.12.2013 г. № 442-ФЗ.
18. Шмерлина И.А. Либерализация старения: теоретические иллюзии, эмпирические «аномалии» // В сб.: Старикам тут место: социальное осмысление старения. М.: ФАНО, Институт социологии РАН, 2016. С. 50–78.
19. Холостова Е.И. Социальная работа с пожилыми людьми. М.: Дашков и К., 2014.
20. Янцен М.А. К вопросу о социализации пожилых людей в процессе социального обслуживания: обзор работ российских ученых // Национальная ассоциация ученых (НАУ). Социологические науки. 2016. Т. 7. № 12. С. 121–124.
21. Harvey D.A. A brief history of neoliberalism. Oxford: Oxford University Press, 2005.
22. Laslett P. A fresh map of life: the emergence of the third age. London, 1990.
23. Laslett P. What is old age? Variation over the time and between cultures // In: G. Caselli and A. Lopez (Eds.) Health and mortality among elderly populations. Oxford, 1996.
24. Neugarten B.L. Age groups in American society and the rise of the young old // In: Political consequences of aging. Annals of the American Academy of Social and Political Science, 1974.
25. Spolander G., Engelbrecht L.K., Martin L. et al. The Implications of Neoliberalism for Social Work: Reflections from a Six Country International Research Collaboration // Int. Soc. Work. 2014. Vol. 57. № 4. P. 301–312.

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 6. P. 794–801

I. L. Pervova, V. N. Kelasev

ELDERLY AND STATE: SPECIFICITY OF RELATIONSHIPS IN CONTEMPORARY RUSSIA ON THE EXAMPLE OF ELDERLY RESIDENTS OF SAINT-PETERSBURG

Saint-Petersburg State University, 7–9, Universitetskaya emb., St. Petersburg, 199034; e-mail: pervovai@mail.ru

The article presents the sociological research results of paternalistic attitudes that determine relationships between the state and the elderly in the context of new socio-economic conditions. It was revealed that the previous paternalistic expectations of the elderly are stable and manifested more in the older age group (71–90 years old). The younger age group of the elderly (55–70 years old) begins to distance themselves from the guardianship of the state and relies more on their own resources under new circumstances. Four types of elderly persons were revealed that are differentiated by the degree of social situation reflection adequacy, the state resources reliance, and their own activity. Paternalism takes on new forms, reflected in older generation citizens' mentality.

Key words: elderly, state, paternalism

В. Б. Войтенков¹, Е. В. Екушева², В. Н. Команцев³, Н. В. Скрипченко¹,
С. Г. Григорьев¹, А. В. Климкин¹, А. И. Аксёнова¹

ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕНСОРНОЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ

¹ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства, 197022, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 9, e-mail: vlad203@inbox.ru; ² Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства, 125371, Москва, Волоколамское шоссе, 91;

³ Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

Цель исследования — оценка возрастной динамики функционального состояния периферических сенсорных путей у здоровых людей различного возраста на большой выборке обследуемых. В течение 9 лет (2009–2017 гг.) проводили обследование лиц в возрасте 1 мес — 90 лет. Данные лиц, у которых не было выявлено каких-либо неврологических нарушений, были включены в представленную работу. Методом электронейромиографии (ЭНМГ) проведено исследование срединного и локтевого нервов у 372 человек. Выявлены достоверные отличия показателей скорости проведения импульса и амплитуды сенсорных потенциалов у лиц разных возрастных групп. Показано, что с возрастом развивалось достоверно лучшее проведение импульса по исследуемым нервам. Анализ амплитуды вызванного ответа обнаружил нарастание её величины с наибольшим значением в подростковом и зрелом возрасте, тогда как после 40–50 лет у всех испытуемых наблюдали неуклонное снижение исследуемого показателя. Данный динамический паттерн был универсальным и отмечен в обоих нервах у всех обследуемых с возрастом. ЭНМГ сенсорного отдела периферической нервной системы можно применять в гериатрии для раннего обнаружения нейрофизиологических паттернов, характерных для физиологического старения. Также результаты проведенной работы можно применять для диагностики процесса ускоренного старения.

Ключевые слова: *возрастная динамика, возрастная нейрофизиология, сенсорная система, старение, электронейромиография*

Афферентация — это постоянный поток нервных импульсов, поступающих в ЦНС от органов чувств, воспринимающих информацию как от внешних раздражителей (экстерорецепция), так и от внутренних органов (интерорецепция). Она находится в прямой зависимости от силы разных раздражителей, а также от состояния активности индивидуума [4]. Периферический отдел афферентной системы предоставляет человеку инфор-

мацию о происходящих в окружающей среде событиях, обеспечивая надлежащее функционирование афферентно-эфферентного аппарата [14]. В частности, на сегментарном уровне тесное взаимодействие сенсорных и двигательных систем позволяет осуществлять простые рефлекторные акты без прямого вмешательства надсегментарных уровней, например рефлекс растяжения, внося в случае необходимости соответствующие изменения в зависимости от параметров специфического двигательного акта [16]. Существование афферентно-эфферентных кругов обеспечивает высшие центры набором элементарных паттернов, позволяя церебральным структурам контролировать достаточно сложные моторные паттерны относительно простыми нисходящими сигналами без детализации двигательного процесса [16, 17].

С момента рождения человека происходит постепенное развитие нервной системы, в том числе её афферентного звена [1]. С возрастом во всех системах организма происходят разнообразные физиологические изменения. Анатомические и функциональные перестройки в различных структурах нервной системы продемонстрированы во многих исследованиях [13, 18, 19, 22]. В частности, это снижение плотности серого вещества головного и спинного мозга, истончение белого вещества в области сенсорных церебральных полей, обусловленные апоптозом, дефицитом нейромедиаторных систем и другими процессами, уменьшение числа миелинизированных и немиелинизированных волокон, афферентных нейронов [13, 24].

В пожилом и старческом возрасте наблюдают уменьшение восприятия и ухудшение функционирования всех видов анализаторов — зрительного, слухового, проприоцептивной чувствительности

и др. [1, 8]. Обсуждается снижение числа специфических периферических рецепторов в основе возраст-обусловленных изменений таких сенсорных функций, как слух, вкус, обоняние, зрение и осязание [13].

Происходит уменьшение числа и размера афферентных нейронов в ганглиях задних корешков, при этом данные процессы в периферических отделах нервной системы, наряду с уменьшением миелинизированных и немиелинизированных волокон и их валлеровским перерождением [23, 24], сопровождаются признаками демиелинизации и нейрогенного воспаления, что напоминает патологические изменения при полинейропатии [13, 15, 20]. Описанные процессы закономерно приводят к постепенному замедлению проведения по моторным и сенсорным нервам, конкретный темп развития которого зависит от нейроанатомических свойств периферических нервов. Поэтому снижение или отсутствие ахилловых рефлексов, как и уменьшение или отсутствие вибрационной чувствительности в стопах после 70 лет, считают нормой, в то время как у молодых и людей среднего возраста данный признак рассматривают как первое клиническое проявление полинейропатии. Все это позволяет рассматривать функциональное состояние афферентной системы как один из биомаркеров процесса старения [18].

Основным методом исследования периферической нервной системы является электронейромиография (ЭНМГ), при этом нормативные показатели и параметры вызванного сенсорного ответа у здоровых людей, как и динамика этих показателей с возрастом, остаются недостаточно изученными. Этим, вероятно, объясняется значительное расхождение нормативных данных по скорости проведения импульса (СПИ), полученных нейрофизиологами в разных клинических центрах. Например, референсные показатели СПИ по локтевому нерву в современных руководствах — 50–70 м/с [9]. Кроме того, достаточно редко учитывают возрастной фактор при определении нормы разных параметров вызванных ответов при исследовании сенсорной системы.

Показано, что величина амплитуды сенсорного вызванного потенциала икроножного нерва и СПИ по заднему кожному нерву предплечья с возрастом снижается с достоверными различиями между обследуемыми подросткового возраста и группой старческого возраста [21]. Вместе с тем, изучение данного вопроса как в отношении моторной,

так и сенсорной систем значительно ограничено исследованиями у лиц старше 75 лет [7].

Таким образом, имеющийся в настоящее время фактический материал показателей вызванного сенсорного ответа при исследовании периферических нервов отличается разбросанностью, неоднородностью изучаемых групп и, зачастую, небольшими выборками пациентов.

Цель исследования — оценка возрастной динамики функционального состояния периферических сенсорных путей при обследовании большой выборки здоровых людей.

Материалы и методы

В течение 9 лет (2009–2017 гг.) в Детском научно-клиническом центре инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства (ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России) проводили ЭНМГ-обследование лиц разного возраста. В ходе дальнейшего динамического наблюдения у части обследованных не были выявлены какие-либо неврологические нарушения. Данные именно этих испытуемых и были включены в представленную работу. Особо учитывали отсутствие у обследованных лиц эндокринных нарушений (сахарного диабета, гипо- и гипертиреоза), которые могут влиять на проведение по периферическим нервам (с развитием полинейропатии). Сердечно-сосудистые нарушения на проведение по периферическим нервам прямым образом не влияют [8], поэтому их наличие у лиц пожилого и старческого возраста не являлось критерием исключения.

Обследованы 372 человека, которые были разделены на семь групп разного возраста: <1 года — 23 человека; 2–5 лет — 23; 6–12 лет — 51; 13–17 лет — 39; 18–55 лет — 180; 56–79 лет — 52; 80–90 лет — 4 человека.

Следует отметить, что включение в одну группу лиц молодого (18–45 лет) и среднего (45–55 лет) возраста было сделано на основании сведений об отсутствии достоверных различий показателей проведения у здоровых испытуемых этого возраста, полученных с помощью методов стимуляционной миографии, по данным других исследователей [9]. Напротив, по результатам анализа полученных данных была выделена группа преклонного возраста (80–90 лет) из-за отличия их показателей от таковых у лиц 55–79 лет. Общая характеристика обследуемых нами здоровых людей представлена в табл. 1.

Всем пациентам проводили стимуляционную ЭНМГ по общепринятой методике [9]. При ис-

Таблица 1

Характеристика лиц, которым проводили
ЭНМГ-исследование сенсорных волокон
периферических нервов рук

Исследуемый периферический нерв	Число обследованных, <i>n</i>	Возраст	Пол, м/ж
<i>N. medianus</i>	372	1 мес–90 лет	148/224
<i>N. ulnaris</i>	267	6 мес–90 лет	99/168

следовании проведения по срединному нерву (*n. medianus*) применяли антидромную методику наложения периферических регистрирующих электродов: активный электрод накладывали на проксимальный межфаланговый сустав II пальца, референтный — на дистальную фалангу I пальца. Стимулирующий электрод накладывали на уровень запястья (катод в направлении кисти), а заземляющий — между отводящим и стимулирующим электродом. Исследование проведения по локтевому нерву (*n. ulnaris*) также выполняли по антидромной методике с наложением регистрирующих электродов: активный электрод — на проксимальный межфаланговый сустав V пальца, референтный — на дистальную фалангу V пальца, заземляющий — между отводящим и стимулирующим электродом [9].

Анализировали показатели вызванного сенсорного ответа — СПИ и амплитуды потенциала действия (ПД) периферического нерва. Исследования проводили на электронейромиографе «Нейро-МВП» («Нейрософт», Иваново, Россия).

Статистический анализ проводили с применением дисперсионного анализа (программа Statistica for Windows 7). Результаты обрабатывали с помощью программы Microsoft Excel для Windows 7.

Последующий анализ полученных данных позволил построить индивидуальные графики распределения величин амплитуд и латентностей сенсорного ответа с изображением полиномиальной линии тренда, коэффициент аппроксимации R^2 (рис. 1–4).

Сбор и накопление первичных данных проводили с помощью табличного редактора Excel. Данные выделенных групп были подвергнуты проверке на нормальность их распределения по критериям Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка, которая показала, что их распределение соответствует нормальному или близкому к нему. Статистический анализ проведен с применением однофакторного дисперсионного анализа [6] из программы Statistica for Windows 7. Результаты представлены в табличном и графическом виде в формате $M \pm m$.

Результаты и обсуждение

У обследованных здоровых людей были выявлены достоверные отличия по ряду параметров сенсорного ответа исследуемых периферических нервов с возрастом (амплитуды ПД и СПИ). Полиномиальная линия тренда для обоих нервов по показателю амплитуды сенсорного потенциала имела гауссовский вид. Указанная динамика величин амплитудных показателей представлена на рис. 1, 2.

Было обнаружено, что изменение с возрастом СПИ по обоим нервам носило закономерный характер: наблюдали постепенное увеличение данного показателя у обследуемых среднего возраста, однако степень изменения показателей сенсорного ответа по обоим нервам была менее выраженной (см. рис. 3).

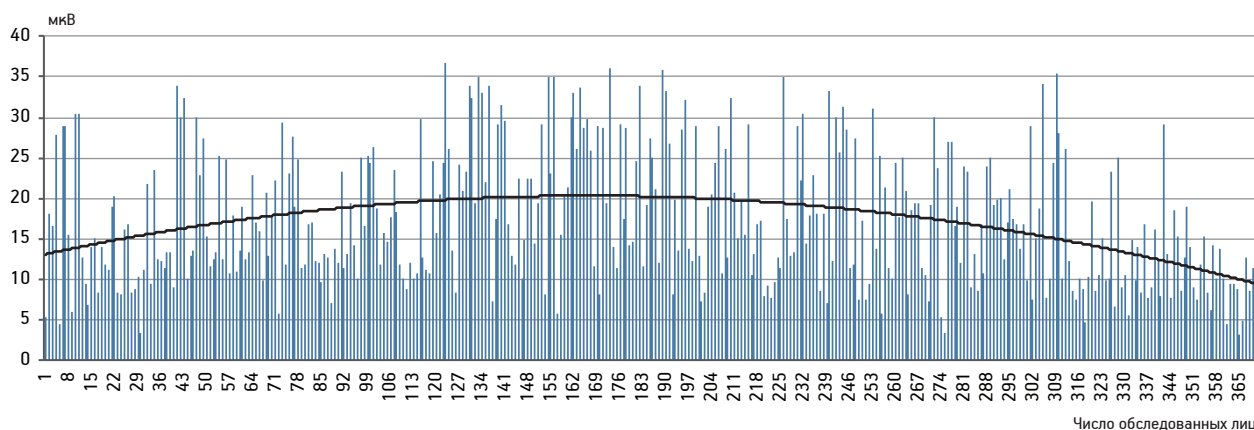


Рис. 1. Распределение амплитуд потенциала сенсорного ответа при исследовании срединного нерва с полиномиальной линией тренда у лиц обследованных групп.

По оси абсцисс — число лиц в возрастных группах: 1–23 — до 1 года, 24–45 — 2–5 лет, 46–95 — 6–12 лет, 96–132 — 13–17 лет, 133–315 — 18–55 лет, 316–368 — 56–79 лет, 369–372 — 80–90 лет

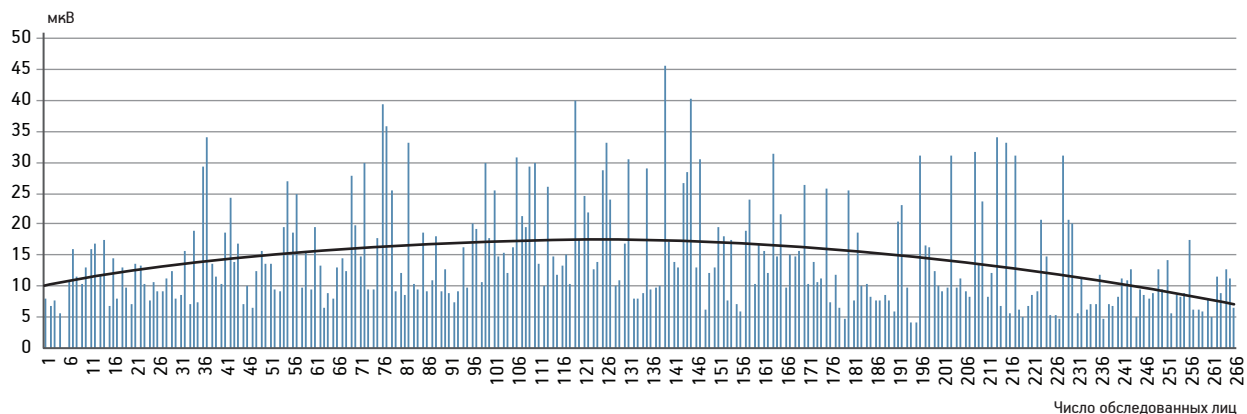


Рис. 2. Распределение амплитуд потенциала сенсорного ответа при исследовании локтевого нерва с полиномиальной линией тренда у лиц обследованных групп.

По оси абсцисс — число лиц в возрастных группах: 1–4 — до 1 года, 5–16 — 2–5 лет, 17–51 — 6–12 лет, 52–80 — 13–17 лет, 81–219 — 18–55 лет, 220–263 — 56–79 лет, 264–267 — 80–90 лет

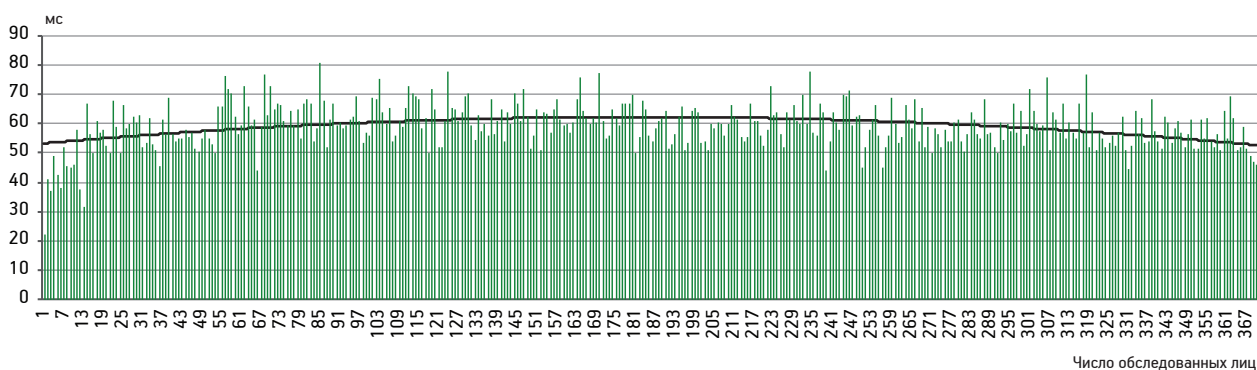


Рис. 3. Распределение скорости проведения импульса по сенсорным волокнам срединного нерва с полиномиальной линией тренда у лиц обследованных групп.

По оси абсцисс — число лиц в возрастных группах: 1–23 — до 1 года, 24–45 — 2–5 лет, 46–95 — 6–12 лет, 96–132 — 13–17 лет, 133–315 — 18–55 лет, 316–368 — 56–79 лет, 369–372 — 80–90 лет

Были зарегистрированы достоверные изменения СПИ по обоим периферическим нервам у испытуемых разных возрастных групп. По показателям амплитуды ПД при исследовании срединного нерва были получены достоверные отличия в группах 55–79 и 80–90 лет по сравнению с испытуемыми другого возраста; при исследовании локтевого нерва — в группах детей до 1 года и группах 55–79, 80–90 лет по сравнению с другими испытуемыми. По показателям СПИ сенсорного ответа достоверные отличия при ЭНМГ срединного нерва были обнаружены в группах детей до 1 года и 80–90 лет от всех остальных групп; при ЭНМГ локтевого нерва — в группах детей 6–12 лет от лиц 55–79 и 80–90 лет. Пример статистического анализа достоверности изменений исследуемых величин сенсорного ответа представлен на рис. 4, 5.

Сводные данные по показателям сенсорного ответа в исследованных нервах представлены в табл. 2.

Достоверных отличий по полученным параметрам СПИ между мужчинами и женщинами и в зависимости от исследуемой стороны тела не выявлено.

Проведенное исследование периферических нервов у здоровых лиц с помощью ЭНМГ показало постепенное увеличение показателей вызванного сенсорного ответа (средних амплитуд ПД и СПИ) с наибольшими средними значениями в возрастных группах 13–17 и 18–55 лет.

Наблюдали постепенное снижение линии тренда по исследуемым показателям (снижение средних амплитуд ПД и замедление СПИ), которое началось в возрастной группе 40–50 лет. У лиц старческого возраста (80–90 лет) были зарегистрированы показатели, ниже таковых у детей до 1 года жизни.

Таким образом, по данным исследования были выявлены достоверные отличия по СПИ и амплитуде сенсорного ответа при обследовании периферических нервов рук у здоровых людей разного

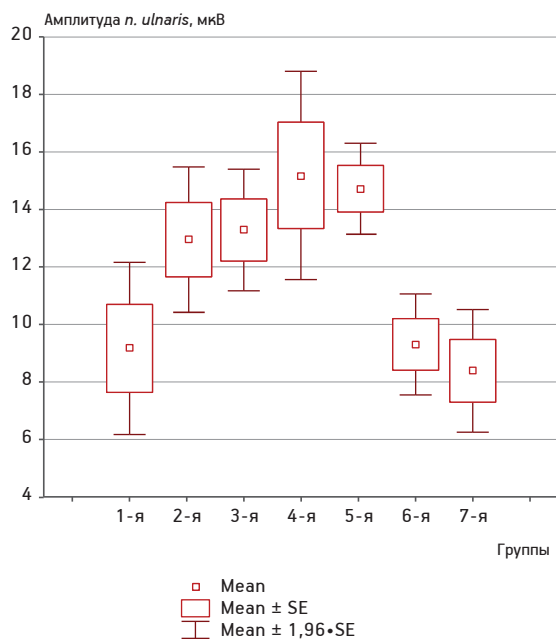


Рис. 4. Данные статистического анализа сравнения амплитуды сенсорного потенциала при исследовании локтевого нерва у лиц обследованных групп

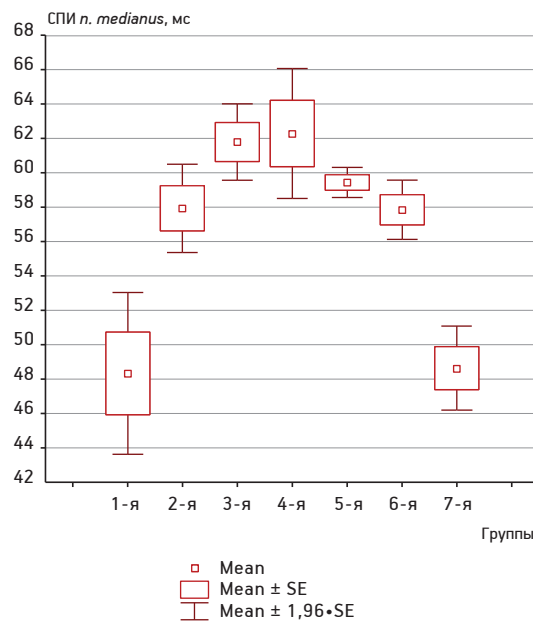


Рис. 5. Данные статистического анализа сравнения скорости проведения импульса по срединному нерву у лиц обследованных групп

Таблица 2

Показатели амплитуды и скорости проведения импульса (СПИ) по сенсорным волокнам периферических нервов рук у лиц обследованных групп

Возрастная группа, лет	<i>N. medianus</i>		<i>N. ulnaris</i>	
	СПИ, м/с	амплитуда, мкВ	СПИ, м/с	амплитуда, мкВ
< 1	48,33±11,25	16,14±8,49	57,11±9,45	9,17±3,74
1–5	57,94±5,71	14,74±8,38	62,48±5,62	12,95±3,64
6–12	61,22±7,71	16,69±6,26	64,15±9,28	13,19±6,09
13–17	62,51±7,22	18,54±7,31	62,55±8,44	16,86±8,63
18–55	59,92±5,92	18,67±8,35	60,97±7,04	14,73±7,95
56–79	57,84±6,11	12,09±7,83	58,78±6,16	9,39±6,72
80–90	45,77±5,12	8,75±4,14	48,44±5,92	9,34±5,87

возраста. Наибольшие значения сенсорного потенциала (амплитуда ПД и СПИ) наблюдали в подростковом и зрелом возрасте, а с 40–50 лет во всех анализируемых группах было отмечено неуклонное ухудшение функциональных показателей. Эта динамика носила универсальный характер и наблюдалась при ЭНМГ-исследовании как срединного, так и локтевого нерва.

Обращает на себя внимание аналогичная тенденция показателей моторного ответа при ЭНМГ периферических нервов, продемонстрированная в нашем исследовании [2], что позволяет предполагать сходный патофизиологический механизм процессов старения как моторной, так и сенсорной части нервной системы.

Вместе с тем, исследование проведения по сенсорным волокнам периферических нервов является технически более сложной нейрофизиологической методикой, поскольку при её проведении более вероятно возникновение артефактов, затрудняющих получение достоверного вызванного ответа. Относительно технически простым и часто используемым в клинической нейрофизиологии считается исследование периферической двигательной системы, когда электрод накладывается на мышцу, иннервируемую тем или иным нервом, и получаемый таким образом моторный ответ дает лишь смешанную информацию как о состоянии мышцы, так и о собственно исследуемом нерве. При ЭНМГ сенсорных волокон периферических нервов мы получаем так называемый «чистый»

невральный ответ, по параметрам которого и возможно судить о функциональном состоянии собственно нервного волокна на крайней периферии нервной системы.

Несмотря на то, что нейроанатомические и нейрофизиологические изменения в структурах афферентной системы в процессе физиологического старения описывались ещё в XVIII в. [19, 25], многие аспекты данного вопроса остаются не до конца понятными. Не так давно было показано, что биологический процесс старения каждой из афферентных систем (зрительной, слуховой, проприоцептивной) протекает уникально для каждой из них и имеет свои особенности [12], наступая в возрасте 70–79 лет, что сопровождается достоверным ухудшением показателей функционирования всех сенсорных систем. Иными словами, более молодые обследуемые имеют лучшие показатели функциональной активности афферентной системы, чем те, кому исполнилось более 80 лет. Проведенное нами исследование показало сходную динамику в отношении периферического отдела соматосенсорной системы.

Известно, что на всех уровнях ЦНС — от рефлекторной дуги до корковых полей — наблюдаются тесные афферентно-эфферентные взаимодействия. Афферентное звено является неотъемлемой частью единой системы произвольной двигательной активности, но именно сенсорная составляющая сенсомоторной интеграции в значительной мере определяет динамичность происходящих нейропластических изменений [3]. В связи с этим, нарушение поступающего афферентного потока закономерно приводит к снижению должного уровня функционирования эфферентных нейрональных структур, поскольку восходящий афферентный поток оказывает активизирующее влияние на центральные структуры нервной системы, обеспечивая уровень их тонического состояния [3]. В частности, показано, что для таких сложных, требующих взаимодействия большинства систем организма актов, как акт ходьбы, необходимо нормальное функционирование (при нормальном темпе физиологического старения) системы осуществления ходьбы до возраста 69 лет, затем постепенно также начинают проявляться её возрастные изменения [5, 22].

С возрастом наибольшие анатомические и функциональные изменения происходят в дистальных отделах миелинизированных афферентных волокон и ассоциированных с ними рецепторах, что клинически проявляется снижением и/или отсутствием сухожильных рефлексов, про-

приоцептивной, вибрационной и дискриминационной чувствительных модальностей [24]. Возраст-обусловленные функциональные изменения в сенсорных структурах возникают раньше аналогичных изменений в двигательных системах [24]. Обсуждаются патофизиологические (клеточные, молекулярные) механизмы, эволюционно-генетические факторы в основе нейропластических изменений нейрональных структур и систем, а также естественный процесс накопления повреждений в процессе биологического старения, в частности соматические мутации, окисление и изменение пространственной конфигурации белков, приводящие к ускорению процессов апоптоза, и другие [1, 10, 11].

В нашем исследовании группа преклонного возраста (старше 80 лет) отличалась немногочисленностью выборки — 4 человека. Эта незначительность является ограничением настоящего исследования. Тем не менее, учитывая однородность полученных в данной группе нейрофизиологических результатов (у всех лиц снижение скорости проведения по срединному и локтевому нервам ниже 50 м/с, что у людей более молодого возраста принято считать признаками развития демиелинизирующих нарушений) [9], нами было принято решение всё же выделить эту группу отдельно.

Более подробное рассмотрение изучаемого вопроса у лиц данной возрастной категории может составлять одно из направлений дальнейшей работы, с набором большего числа лиц старше 80 лет и обобщением полученных данных, равно как и изучение данного аспекта у детей младенческого возраста. Кроме того, существующие в настоящее время нейрофизиологические данные касаются преимущественно исследований возрастных аспектов физиологических изменений периферических моторных и сенсорных нервов верхних конечностей [6, 24]. Актуальными вопросами, требующими изучения, являются нарушение походки, неустойчивость и падения у лиц пожилого и старческого возраста, поэтому необходимо дальнейшее всестороннее исследование биологических процессов старения в периферических отделах нервной системы нижних конечностей.

Заключение

Таким образом, нейрофизиологическое исследование биологических процессов старения периферических отделов афферентной системы с помощью электронейромиографии позволяет изучить физиологическую перестройку сенсорных прово-

дящих структур системы. Результаты проведенной работы можно применять в гериатрии для раннего обнаружения паттернов, характерных для ускоренного старения сенсорной части периферической нервной системы, а также для дальнейшего анализа механизмов данного процесса и его возможного предотвращения.

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература

1. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2008.
2. Войтенков В.Б., Команцев В.Н., Скрипченко Н.В и др. Возрастная динамика состояния периферической нервной системы и мышц конечностей у здоровых людей // Успехи геронтол. 2017. Т. 30. №1. С. 78–84.
3. Екушева Е.В. Сенсомоторная интеграция при поражении центральной нервной системы: клинические и патогенетические аспекты: Автореф. дис. докт. мед. наук. М., 2016.
4. Лурья А.Р. Высшие корковые функции и их нарушение при локальных поражениях мозга. М.: Изд-во МГУ, 1969.
5. Мороз Т.П., Дёмин А.В., Грибанов А.В. Особенности динамических компонентов постурального контроля у женщин пожилого возраста с различным темпом старения // Вестн. САФУ (Серия «Медико-биологические науки»). 2015. № 3. С. 23–29.
6. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г., Резванцев М.В. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. СПб.: ВМедА, 2011.
7. Adamo D.E., Martin B.J., Brown S.H. Age-related differences in upper limb proprioceptive acuity // Percept Mot. Skills. 2007. Vol. 104. P. 1297–1309.
8. Agrawal Y., Zuniga M.G., Davalos-Bichara M. et al. Decline in semicircular canal and otolith function with age // Otol. Neurotol. 2012. Vol. 33. № 5. P. 832–839.
9. Aminoff M.J. Aminoff's electrodiagnosis in clinical neurology (6 ed.). Philadelphia: Saunders, 2012.
10. Hof P.R., Mobbs C.V. Fundamental neurobiology of aging. New York: Academic Press, 2001.
11. Hughes K.A., Reynolds R.M. Evolutionary and mechanistic theories of aging // Ann. Rev. Entomol. 2005. Vol. 55. P. 421–445.
12. Gadharee S.K., Sun D.Q., Li C. et al. Does sensory function decline independently or concomitantly with age? Data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging // J. Aging Res. Vol. 2016. Article ID: 1865038. P. 8. doi:10.1155/2016/1865038
13. Gagliese L., Farrell M.J. The neurobiology of aging, nociception and pain: An integration of animal and human experimental evidence // In: Gibson S.J., Weiner D.K., eds. Pain in Older Persons. Seattle W.A: IASP Press, 2005. P. 25–44.
14. Gendron C.M., Chung B.Y., Pletcher S.D. The sensory system: More than just a window to the external world // Commun. Integr. Biol. 2015. Vol. 29. № 8. P. 101–119.
15. Gibson S.J., Farrell M. A review of age differences in the neurophysiology of nociception and the perceptual experience of pain // Clin. J. Pain. 2004. Vol. 20. P. 227–239.
16. Gordon J., Ghez C. Muscle receptors and spinal reflexes: the stretch reflex. Motor system of the brain // In: F. Boller and J. Grafman (Eds.). Handbook of Neurophysiology. Amsterdam: Elsevier, 1997. P. 564–580.
17. Grabher P., Callaghan M.F., Ashburner J. Tracking sensory system atrophy and outcome prediction in spinal cord injury // Ann. Neurol. 2015. Vol. 78. P. 751–761.
18. Fischer M.E., Cruickshanks K.J., Schubert C.R. et al. Age-related sensory impairments and risk of cognitive impairment // J. Amer. Geriatr. Soc. 2016. Vol. 64. № 10. P. 1981–1987.
19. Fisher M.B., Birren J.E. Age and strength // J. Appl. Psychol. 1947. Vol. 31. P. 490–497.
20. Iwata K., Tsuboi Y., Shima A. Central neuronal changes after nerve injury: Neuroplastic influences of injury and aging // J. Orofac. Pain. 2004. Vol. 18. P. 293–298.
21. Katirji B. Clinical Electromyography // In: Bradley's Neurology in Clinical Practice, London: Elsevier, 2016.
22. Miles W.R. Correlation of reaction and coordination speed with age in adults // Amer. J. Psychol. 1931. Vol. 43. P. 377–391.
23. Ochoa J., Mair W.G. The normal sural nerve in man. II. Changes in the axons and Schwann cells due to ageing // Acta. Neuropathol. 1969. Vol. 13. P. 217–239.
24. Puh U. Age-related and sex-related differences in hand and pinch grip strength in adults // Int. J. Rehab. Res. 2010. Vol. 33. P. 4–11.
25. Quetelet A. A treatise on man and the development of his faculties. (Sur l'homme et le developpement de ses facultes). History of psychology series. Gainesville: Scholars' Facsimiles & Reprints, 1842.

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 6. P. 802–808

V. B. Voitenkov¹, E. V. Ekusheva², V. N. Komancev³, N. V. Skripchenko¹, S. G. Grigoryev¹,
A. V. Klimkin¹, A. I. Aksenova¹

AGE-RELATED CHANGES OF SENSORY PERIPHERAL NERVE SYSTEM IN HEALTHY SUBJECTS

¹ Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, 9, Prof. Popova str., St. Petersburg, 197022; e-mail: vlad203@inbox.ru; ² Advanced Training Institute of the Federal Medical Biological Agency, 91, Volokolamskoe str., Moscow, 125371; ³ V. M. Bekhterev Saint-Petersburg Psychoneurological Research Institute, 3, Bekhtereva str., St. Petersburg, 192019

Our aim was to present and evaluate age-related changes of peripheral nerves of limbs on a huge population of healthy subjects of different ages. In 2009–2016 subjects aged from 1 months to 90 years were studied by nerve conduction velocity studies (NCV). Data of those confirmed healthy was included in our study. In total there were 372 healthy subjects. NCV for *nn. Medianus et Ulnaris* was registered, with NCV and amplitude of compound sensory action potential (CSAP) being analyzed. There were significant differences on both these parameters between different age groups. Since the childhood the improvement of conduction (which was reflected in rising of CSAP amplitudes and NCV quickening) was registered; from 40–50 years steady decline of both these parameters were observed in both nerves. Conduction studies of peripheral nerves may be implemented in gerontology for early detection of neurophysiology patterns reflecting physiological aging. Also our results may be implemented for accelerated aging detection.

Key words: age-related dynamic, age neurophysiology, sensory system, aging, conduction studies

М. А. Пальцев¹, В. А. Зуев², Е. О. Кожевникова², Н. С. Линькова^{2,3}, Т. В. Кветная²,
В. О. Полякова^{4,5}, И. М. Кветной^{4,5}

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА: ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ТКАНЯХ

¹ Финансовый университет при Правительстве Российской Федерации, 125993 (ГСП-3), Москва, Ленинградский пр., 49;

² Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3;

e-mail: miayu@yandex.ru; ³ Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, 195251, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, 29; ⁴ Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта, 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3,

⁵ Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

Болезнь Альцгеймера (БА) является прогрессирующим нейродегенеративным заболеванием людей пожилого и старческого возраста. Для прижизненной диагностики экспрессии сигнальных молекул — маркеров БА используют спинномозговую жидкость (СМЖ) и периферические ткани: лимфоциты и тромбоциты крови, буккальный и обонятельный эпителий, фибробласты кожи. В СМЖ при БА выявлено изменение синтеза гиперфосфорилированной формы т-протеина, *VASE1* и пептида Аβ42, однако взятие СМЖ может иметь ряд побочных эффектов. Менее травматично получаемыми образцами тканей для диагностики БА являются биопсии эпителия и порции крови. В лимфоцитах крови при БА показано повышение экспрессии гиперфосфорилированной формы т-протеина. В тромбоцитах крови при БА выявлено повышение содержания высокомолекулярных форм фосфорилированного т-протеина и белка — предшественника амилоида — *APP*. В клетках крови за 1–5 лет до проявления клинических признаков БА выявлено изменение числа двух семейств *miRNA* — *miR-132 family* и *miR-134 family*. В фибробластах кожи при БА было обнаружено повышение концентрации связанного кальция, увеличение синтеза пептидов Аβ40 и Аβ42, т-протеина. В обонятельном и буккальном эпителии у пациентов с БА выявлено повышение экспрессии гиперфосфорилированной формы т-протеина и пептида Аβ. Выявление маркеров БА в периферических тканях, возможных для биопсии, имеет важное значение для прижизненной диагностики, профилактики и таргетного лечения БА.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, прижизненная диагностика, спинномозговая жидкость, эпителий, кровь, фибробласты

Термин «нейродегенеративные заболевания» (НДЗ) объединяет группу патологий, характерных преимущественно для людей пожилого и старческого возраста. Пациенты, страдающие НДЗ,

не способны обслуживать себя, нуждаются в постоянном наблюдении родственников или медицинских работников. Учитывая большую распространенность НДЗ и общемировую тенденцию к старению населения, патронаж подобных пациентов и симптоматические методы их лечения требуют значительных затрат, сравнимых с затратами на лечение и содержание онкологических больных [43]. В связи с этим, НДЗ являются актуальной медико-социальной и экономической проблемой.

В настоящее время для большинства НДЗ отсутствуют эффективные методы лечения, способные остановить развитие патологического процесса [7, 29, 31, 59]. Возможности симптоматического лечения для таких пациентов ограничены, причем на поздних стадиях лечение НДЗ затруднено и нередко сопровождается осложнениями [24]. Зачастую препараты, которые могут быть эффективными на ранней стадии заболевания, по мере его прогрессирования становятся неэффективными [37].

В связи с этим, большое значение в терапии НДЗ придается ранней диагностике патологического процесса [28]. Для НДЗ характерен длительный латентный период, в ходе которого появляются первые признаки дисфункции нервной системы на молекулярно-клеточном уровне. Данные клинических и экспериментальных исследований показывают, что в большинстве случаев НДЗ латентная фаза длится около 6–8 лет, а затем сравнительно быстро увеличивается интенсивность клинических симптомов [17]. Диагностика НДЗ осложняется отсутствием высокоинформа-

тивных биологических маркеров развивающегося патологического процесса. Кроме того, НДЗ, патогенетически и патоморфологически отличающиеся друг от друга, клинически могут маскировать друг друга [1, 32].

Болезнь Альцгеймера.

Классические молекулярные маркеры

Болезнь Альцгеймера (БА) — наиболее распространенное НДЗ, характерное для лиц старше 60 лет. Пожилой возраст является основным фактором риска развития БА: на каждые 5 лет после 65-летнего возраста показатель риска увеличивается вдвое, вырастая от 3 случаев в 65 лет до 69 случаев к 95 годам на 1 000 человек [18]. Существуют и половые различия — женщины чаще заболевают БА, особенно после 85 лет. По данным ВОЗ, в 2006 г. распространённость БА в мире составляла 26,6 млн человек, а к 2050 г. этот показатель вырастет в 4 раза [4].

Пути расщепления APP

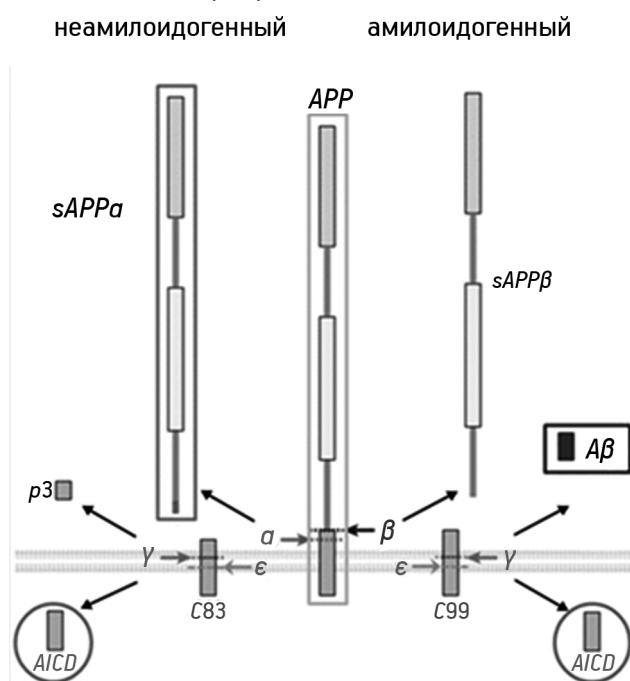


Рис. 1. Процессинг Aβ (адаптировано из [30]).

Функции APP: нейротрофическая; стимулирует образование синапсов; является молекулой клеточной адгезии; вовлечен в механизмы функционирования памяти и обучения.

Функции AICD: стимулирует экспрессию генов; при гиперэкспрессии наблюдается сходный с БА фенотип.

Функции Aβ: нейротрофическая; нейропротекторная; стимулирует нейрогенез; увеличивает ДВП.

Функции sAPPα: нейротрофическая; нейропротекторная; стимулирует нейрогенез; увеличивает ДВП;

при БА наблюдается снижение экспрессии, при аутизме — ее повышение

Основные признаки БА — прогрессирующее расстройство памяти, возникающее в результате гибели нейронов гиппокампа — области мозга, ответственной за формирование и хранение информации. БА сопровождается уменьшением размеров средних височных долей, теменной доли, некоторых участков фронтальной коры и поясной извилины головного мозга [56].

Основным гистологическим признаком БА является накопление в головном мозге сенильных бляшек и нейрофибрилярных клубков. Формирование последних связано с внутриклеточным накоплением в нейронах гиперфосфорилированного τ -протеина. Сенильные бляшки являются внеклеточными отложениями агрегатов различных гидрофобных пептидов, семантически объединенных под термином бета-амилоидов (Aβ) [21].

За несколько лет до появления первых клинических симптомов БА происходит снижение числа синапсов и нейронов. Это состояние определяется как умеренные когнитивные нарушения (mild cognitive impairment — MCI) и может быть связано, помимо БА, с множеством патогенетических факторов [48].

Известно, что белок-предшественник бета-амилоидного пептида (APP) подвергается расщеплению протеазами — α -, β - и γ -секретазами. β -секретаза расщепляет N-концевой домен APP, формируя фрагмент Aβ, состоящий из 99 аминокислотных остатков. Этот фрагмент расщепляется γ -секретазой, создающей внеклеточный фрагмент амилоидного белка Aβ и внутриклеточный домен APP. При расщеплении APP β - и γ -секретазами происходит формирование Aβ [50]. Этапы процессинга Aβ отражены на рис. 1.

Большинство мутаций в белке APP, приводящих к развитию наследственной формы БА, сосредоточены непосредственно в зонах, где APP «разрезается» β - и γ -секретазами. Эти мутации стимулируют протеолитическое расщепление APP, приводя к избыточной продукции Aβ. Мутации в генах PSEN 1 и PSEN2 увеличивают число Aβ при помощи γ -секретазы. Это обусловлено тем, что β -секретаза «работает неточно», «разрезая» трансмембранный домен APP [11, 15].

Наиболее распространенная форма Aβ — внеклеточный амилоидный пептид длиной 40 аминокислотных остатков, количество которого до 90 % в здоровом мозге и до 40 % — в мозге пациентов с БА [15]. Мутации в гене APP способствуют накоплению Aβ42, который является склонным к агрегации. Скопление Aβ42 приводит к форми-

рованию амилоидных олигомеров, агрегирующих и принимающих участие в формировании сенильных бляшек. Описанные выше данные послужили основой для формирования «амилоидной гипотезы» БА, которая утверждает, что накопление отложений $A\beta_{42}$ в головном мозге является причиной развития этого НДЗ [35, 58].

Вторым патологическим компонентом, приводящим к деструкции нервной ткани при БА, является гиперфосфорилированная форма τ -протеина [12, 52] — белка, ассоциированного с микротрубочками и необходимого для роста аксонов. В норме τ -протеин взаимодействует с тубулином, облегчает его сборку в микротрубочки и стабилизирует их структуру [57]. Гиперфосфорилированный τ -протеин способен самопроизвольно агрегировать в парные спиральные филаменты, которые формируют нейрофибрилярные клубки. При БА накапливается гиперфосфорилированный τ -протеин,

это вызывает его диссоциацию от микротрубочек, их дестабилизацию и приводит к нарушению нейронального транспорта (рис. 2) [34].

Перспективы дифференциальной диагностики болезни Альцгеймера по экспрессии пептида $A\beta_{42}$, τ -протеина, β -секретазы и изопропанов в спинномозговой жидкости

Для дифференциальной диагностики БА в стадии *MCI* представляет интерес СМЖ. Классическими маркерами, содержание которых определяется в СМЖ при БА, являются $A\beta_{42}$, общее число τ -протеина, а также его фосфорилированной формы [10, 46].

В исследовании на 2 000 пациентов с БА показано снижение уровня $A\beta_{42}$ в СМЖ примерно на 50% по сравнению со здоровыми людьми

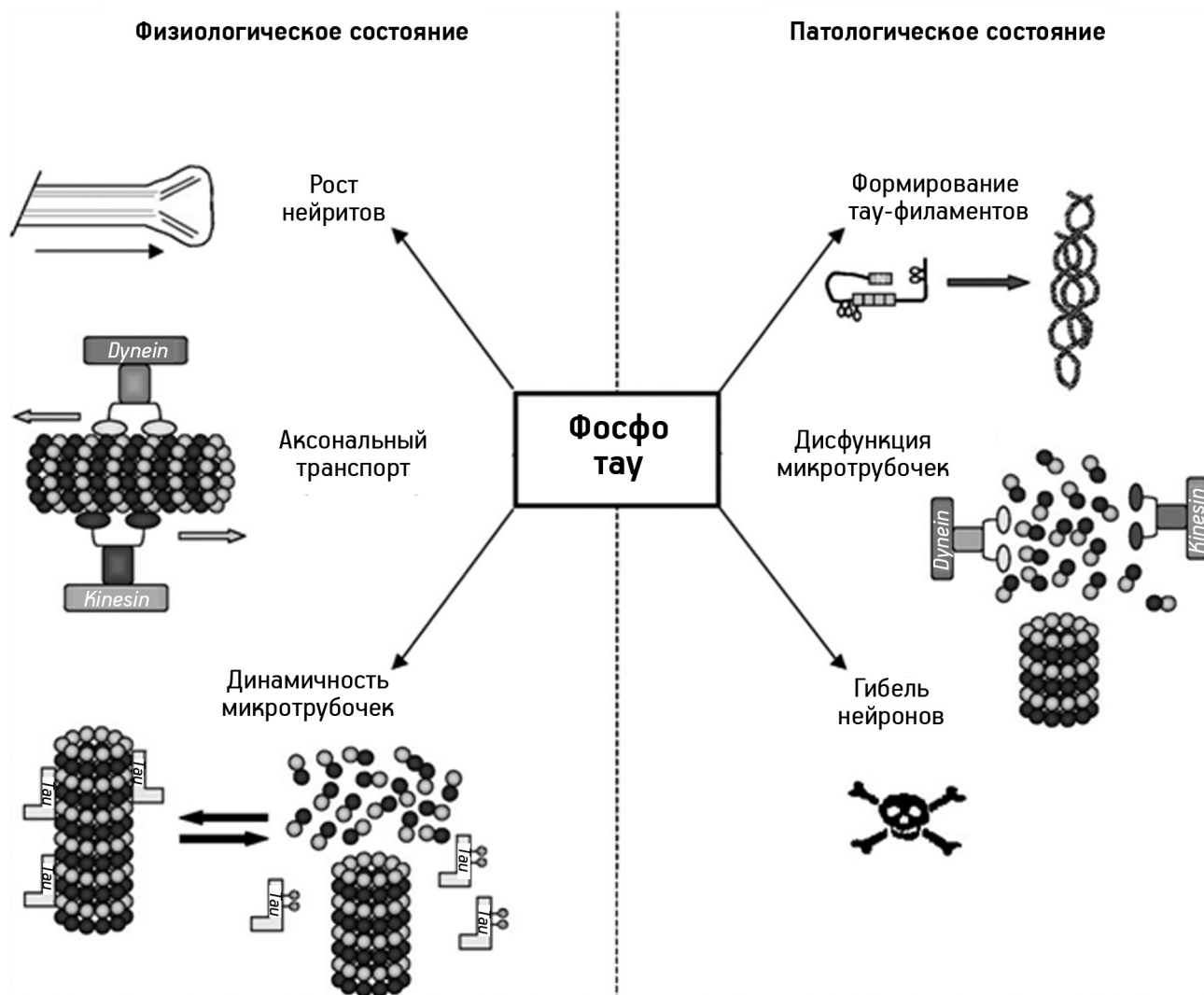


Рис. 2. Влияние патологического гиперфосфорилирования τ -протеина (адаптировано из [23])

ми. Диагностические уровни чувствительности и специфичности концентрации $A\beta_{42}$ в СМЖ варьируют в диапазоне 80–90 % по сравнению с лицами без нейропатологии. По сравнению с другими типами деменции, уровень специфичности исследования концентрации $A\beta_{42}$ в СМЖ достигал 60 % [5]. В настоящее время нет единого мнения, почему число $A\beta_{42}$ снижается в СМЖ у пациентов с БА. Аутопсийные исследования демонстрировали обратную корреляцию между уровнем $A\beta_{42}$ в СМЖ и числом амилоидных бляшек в головном мозге. Известно, что пациенты с БА с положительным сигналом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с использованием радиоактивно-меченого аналога флюоресцентной краски тиофлавина *T* для детекции $A\beta$ в тканях нервной системы (*Pittsburgh compound B*) имеют низкую концентрацию $A\beta_{42}$ в СМЖ [45].

Известно, что τ -протеин высвобождается во внеклеточное пространство в результате нейродегенеративного процесса [23, 55]. В 50 исследованиях выявлено увеличение концентрации τ -протеина в СМЖ у больных с БА в среднем на 300 % по сравнению с пожилыми людьми контрольной группы. Чувствительность и специфичность определения концентрации τ -протеина в СМЖ при БА составила 80–90 % [9]. У лиц до 50 лет концентрация τ -протеина в СМЖ была ниже 300 пг/мл, до 70 лет — ниже 450 пг/мл, старше 70 лет — ниже, чем 500 пг/мл [51].

Таким образом, группу пациентов с умеренными когнитивными нарушениями при БА можно отличить от группы здоровых людей того же возраста, используя оценку уровня τ -протеина и $A\beta_{42}$ в СМЖ. Однако этот метод недостаточно точен для дифференциальной диагностики БА и других типов деменции. В связи с этим ведется поиск более информативных маркеров для дифференциальной диагностики БА. Кроме того, процедура забора СМЖ является инвазивной и нередко сопряжена с рядом осложнений.

Известно около 30 эпитопов τ -протеина, подверженных гиперфосфорилированию при БА [20]. Большинство исследований посвящено изучению гиперфосфорилированию τ -протеина по треонину в 181-м и 231-м положениях, кроме того, имеется несколько работ по изучению гиперфосфорилирования τ -протеина по серину в 199-м положении. Повышение концентрации гиперфосфорилированной формы τ -протеина по треонину в 231-м положении в СМЖ коррелировало с накоплением нейрофибрилярных клубков при БА

[25]. Для гиперфосфорилированной формы τ -протеина по треонину в 181-м положении подобная корреляция не прослеживалась [13]. В 20 исследованиях более чем на 2 000 пациентов при БА было выявлено увеличение гиперфосфорилированной формы τ -протеина в СМЖ по сравнению с контрольной группой. Чувствительность и специфичность этих исследований составила 80–90 %. Установлено, что фосфорилирование τ -протеина по треонину в 181-м и 231-м положениях служит более надежным маркером для дифференциальной диагностики БА по сравнению с формой τ -протеина, в которой фосфорилирование происходит по серину в 199-м положении [14]. Высказывается предположение о том, что определение гиперфосфорилированной формы τ -протеина в СМЖ является перспективной стратегией при дифференциальной диагностике БА.

У пациентов с *MCI* высокая концентрация гиперфосфорилированной формы τ -протеина в СМЖ коррелирует со снижением когнитивных способностей и является предиктором перехода от стадии *MCI* к клинической форме БА [14]. Высокие концентрации гиперфосфорилированной формы τ -протеина при первичном обследовании коррелируют с прогрессированием БА, оцениваемой по скорости атрофии гиппокампа [19].

Исследование, проводимое в европейских медицинских центрах, показало, что прогнозирование риска развития БА у лиц с *MCI* по повышенному содержанию гиперфосфорилированной формы τ -протеина по треонину в 231-м положении в СМЖ является перспективным и информативным. В этом исследовании прогноз оказывался достоверен при коротком интервале наблюдений (1–2 года) [47].

Проведенное в Швеции шестилетнее исследование выявило прогностическую ценность сочетанного определения общего количества τ -протеина, $A\beta_{42}$ и отношения гиперфосфорилированной формы τ -протеина по серину в 181-м положении к общему количеству τ -протеина в СМЖ для диагностики БА в группе из 137 пациентов с *MCI*. Вероятность развития БА предсказывалась с чувствительностью 95 % и специфичностью 85 % [33]. Это говорит о том, что для повышения точности предсказания риска развития БА в более гетерогенной популяции лиц с *MCI* в течение более длительного периода наблюдения целесообразнее использовать комбинацию нескольких маркеров [8].

Перспективным также представляется новый подход, основанный на количественном определении в СМЖ β -секретазы (*BACE1*) для диагности-

ки БА. *VASE1* — один из ключевых ферментов, ответственных за патологическое амилоидогенное расщепление белка-предшественника амилоида (*APP*) [44]. Увеличение концентрации и активности *VASE1* было обнаружено в СМЖ у лиц с *MSI* по сравнению со здоровыми людьми. У лиц с аллелем *e4* гена *ApoE*, являющимся генетическим фактором риска развития БА, были обнаружены самые высокие концентрации *VASE1* в СМЖ, что может усиливать диагностическую ценность определения данного генетического маркера риска БА и применяться для ранней диагностики БА [60]. Сочетание визуализации отложений *Aβ* с помощью «*Pittsburgh compound B*» и количественного определения *Aβ42*, общего количества τ -протеина и его гиперфосфорилированной формы, количества *VASE1* в СМЖ было предложено в качестве одного из наиболее надежных способов для дифференциальной диагностики БА [60].

Согласно современным стандартам лечения, для правильной постановки диагноза БА рекомендуется проведение нейровизуализации отложений *Aβ* в головном мозге при помощи ПЭТ, МРТ — для выявления атрофии ассоциированных с БА отделов головного мозга и верификации молекулярных маркеров БА в СМЖ. Такой комплексный подход, с одной стороны, значительно повышает вероятность правильной постановки диагноза при БА, а с другой — требует проведения таких сложных инвазивных манипуляций, как забор СМЖ, особенно у пожилых пациентов, для которых велик риск развития осложнений. Кроме того, такая диагностика БА предполагает дополнительные затраты, связанные с дорогостоящими процедурами нейровизуализации, что затрудняет использование последних в повседневной клинической практике.

Поэтому на протяжении многих лет ведется поиск информативных маркеров в периферических тканях, доступных для прижизненной биопсии, которые можно использовать для диагностики БА и идентификации маркеров клеточной патологии, свидетельствующих о риске развития или ранней манифестации этого НДЗ.

В связи с этим, для ранней диагностики БА целесообразно использовать периферические ткани, позволяющие проводить диагностические минимально-инвазивные тесты высокой специфичности и чувствительности в сочетании с легкой доступностью для биопсии. В частности, недавние исследования свидетельствуют о том, что при БА наблюдаются существенные морфофункциональные

изменения в фибробластах кожи, лимфоцитах крови и эпителиальных тканях [6, 36, 49].

Перспективы дифференциальной диагностики болезни Альцгеймера по экспрессии *Aβ42* и τ -протеина в периферических тканях

Фибробласты кожи

Иммуноцитохимическое окрашивание выявило накопление *Aβ40* и *Aβ42* в фибробластах кожи, а также дисбаланс между эфирами холестерина и его свободной формой у пациентов с БА [39]. Кроме того, в фибробластах кожи пациентов с БА наблюдалось увеличение концентрации связанного кальция по сравнению с фибробластами контрольной группы [41]. При уменьшении концентрации свободного кальция в цитозоле способность фибробластов делиться в культуре у пациентов с БА также изменялась [42].

Было показано повышение площади экспрессии пептида *Aβ42* в фибробластах кожи в 4 раза у людей пожилого возраста с БА и в 3,3 раза — у людей старческого возраста с БА по сравнению с показателями контрольной группы. При исследовании экспрессии τ -протеина в фибробластах кожи статистически значимых различий между контрольной группой и группой с БА обнаружено не было. Однако исследование оптической плотности экспрессии τ -протеина в фибробластах кожи выявило повышение данного показателя у пациентов с БА по сравнению с контрольной группой: в 17 раз — у людей пожилого возраста и в 16,3 раза — у людей старческого возраста.

Лимфоциты и тромбоциты крови

В связи с тем, что кровь представляет собой легкодоступную для исследования ткань и при многих заболеваниях дает информацию о патологических процессах, протекающих в организме, ее также исследуют для диагностики БА [2]. В лимфоцитах крови с помощью иммуноцитохимии и вестерн-блоттинга был обнаружен τ -протеин и его гиперфосфорилированная форма. В лимфоцитах крови при БА выявлены двукратное увеличение количества τ -протеина по сравнению с показателями контрольной группы и прямая корреляция между накоплением фосфорилированной формы τ -протеина и стадией болезни [27]. Еще одним маркером в лимфоцитах, который в настоящее время исследуют в контексте диагностики БА, является мар-

кер генетической стабильности — длина теломер. Теломеры являются высококонсервативными вторыми последовательностями ДНК (TTAGGG), вовлеченные в механизмы поддержания стабильности генома. Длину теломер можно оценить с помощью проточной цитометрии, количественной флуоресцентной гибридизации *in situ*, количественной обратной транскрипции на основе ПЦР. При БА было выявлено уменьшение длины теломер в лимфоцитах крови, причем наблюдали сильную корреляцию со степенью когнитивных нарушений, выявленную при помощи Краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination — MMSE) [40].

Тромбоциты также были исследованы на предмет функциональных изменений при БА. Отношение двух изоформ продуктов процессинга APP с молекулярной массой 130 и 110 кДа уменьшалось в мембранах тромбоцитов пациентов с БА и MCI по сравнению с контрольной группой. Присутствие фосфорилированного и нефосфорилированного τ -протеина в тромбоцитах было выявлено при помощи иммунофлуоресцентного окрашивания, так же как и различные формы τ -протеина, выявленные при помощи метода вестерн-блоттинга. Различные фракции τ -протеина, разделенные по молекулярной массе при помощи вестерн-блоттинга, объединяли для получения отношения высокомолекулярных (> 80 кДа) и низкомолекулярных (<80 кДа) форм. При БА выявлено увеличение числа высокомолекулярных форм τ -протеина по сравнению с контрольной группой [38].

miRNA клеток крови

В качестве перспективного маркера для ранней диагностики БА в клетках крови в настоящее время рассматривают микро-РНК (*miRNA*), которые принадлежат к семейству коротких одноцепочечных некодирующих РНК длиной 21–22 нуклеотида, составляющих порядка 1% генома человека. *miRNA* экспрессируются в ЦНС на высоком уровне, причем характер экспрессии в большинстве случаев является специфичным для определенной области мозга и соответствующей молекулярной мишени. *miRNA* регулируют синаптическую пластичность и нейрогенез, направляя функциональную активность клеток-предшественников в сторону дифференцировки в нейроны, и стимулируют пролиферативную активность нейрональных стволовых клеток [16].

Дисфункцию *miRNA* наблюдают при многих нейропатологиях, в том числе при БА, причем сами *miRNA* обладают рядом преимуществ по сравнению с другими биомаркерами. Во-первых, экспрессия *miRNA* легко детектируется с высокой степенью специфичности. Во-вторых, в отличие от больших молекул РНК, *miRNA* хорошо сохраняются в тканях, зафиксированных в формалине, парафине, в замороженных образцах ткани. В качестве биомаркеров на основе *miRNA* в настоящее время рассматривают два семейства — *miR-132 family* и *miR-134 family*. Эти семейства *miRNA*, являющиеся специфичными для нейронов головного мозга, были выявлены в плазме крови у пациентов с БА, причем чувствительность и специфичность данных биомаркеров составила 79–100%. В недавно проведенном исследовании указанная пара диагностических маркеров на основе *miRNA* успешно выявила MCI у большинства пациентов на бессимптомной стадии за 1–5 лет до постановки клинического диагноза БА [30].

Обонятельный эпителий

Аносмия (обонятельная дисфункция) является частым симптомом при БА. Было обнаружено, что обонятельная дисфункция коррелирует с дефицитом памяти у трансгенных мышей с моделью БА [54]. В частности, в обонятельном эпителии при БА наблюдали повышение уровня экспрессии A β и гиперфосфорилированного τ -протеина, выявленное при помощи метода иммуногистохимии. Проведенное посмертное нейропатологическое исследование мозга пациентов с БА также выявило значительную корреляцию между количеством отложений пептида A β в обонятельном эпителии и количеством амилоидных бляшек в областях головного мозга, подверженных нейродегенерации при БА, таких как гиппокамп, энторинальная кора, миндалевидное тело, верхняя и средняя височные извилины. Кроме того, была установлена сильная корреляция между гиперфосфорилированной формой τ -протеина в обонятельном эпителии и числом нейрофибрилярных клубков в головном мозге [6]. Таким образом, наличие A β и гиперфосфорилированной формы τ -протеина в обонятельном эпителии, подтвержденное при помощи иммуноцитохимического окрашивания, можно рассматривать в качестве потенциальных биомаркеров для диагностики БА.

Буккальный эпителий

Буккальный эпителий также представляет собой привлекательную периферическую ткань для выявления потенциальных биомаркеров БА [3], поскольку, подобно клеткам мозга, происходит из дифференцированной эктодермальной ткани и поэтому потенциально может отражать основные патологических изменения, наблюдаемые при БА.

Было проведено исследование абсолютной длины теломер в клетках буккального эпителия у пациентов с БА и у здоровых доноров. У пациентов с БА было выявлено значительное укорочение длины теломер. Кроме того, у тех же пациентов наблюдали значительное уменьшение длины теломер в лейкоцитах крови [53]. Также было показано, что общее количество τ -протеина у пациентов с БА в буккальном эпителии было выше по сравнению с контрольной группой, причем наблюдали сильную корреляцию с общим количеством τ -протеина в СМЖ [22]. Данное исследование подтверждается полученными нами данными об увеличении количества τ -протеина в клетках буккального эпителия при БА. В частности, у людей пожилого возраста с БА площадь экспрессии τ -протеина возрастала в 5,6 раза, а у людей старческого возраста — в 5,2 раза по сравнению с нормой. Оптическая плотность экспрессии τ -протеина в буккальном эпителии повышалась при БА в 4,5 раза у людей пожилого возраста и в 5,5 раза — у людей старческого возраста [26].

Заключение

Одним из наиболее изученных методов прижизненной диагностики БА является исследование экспрессии сигнальных молекул (τ -протеина, его гиперфосфорилированной формы, *VACE1* и пептида *A β 42*) в СМЖ. Однако этот метод не дает необходимой точности для дифференциальной диагностики БА и других типов деменции. Кроме того, процедура забора СМЖ является инвазивной и нередко сопряжена с осложнениями, что ограничивает ее применение у лиц старших возрастных групп.

Менее инвазивной является верификация молекул в клетках крови — тромбоцитах и лимфоцитах. В лимфоцитах крови при БА было показано повышение экспрессии τ -протеина и его гиперфосфорилированной формы, что коррелировало со стадией развития заболевания. В тромбоцитах крови при БА выявлено повышение содержания высокомолекулярных форм фосфорилированного

τ -протеина и белка — предшественника амилоида — *APP*. Помимо сигнальных молекул в крови, за 1–5 лет до проявления клинических признаков БА выявлено изменение количества двух семейств *miRNA* — *miR-132 family* и *miR-134 family*. Чувствительность такого текста составила 79–100 %.

Для малоинвазивной диагностики БА также используют фибробласты кожи. Получение соскоба кожи из околоушной области является малотравматичным, однако последующее культивирование фибробластов кожи требует оборудования специальной лаборатории. В фибробластах кожи при БА было выявлено повышение концентрации связанного кальция, увеличение синтеза пептидов *A β 40* и *A β 42*, τ -протеина, дисбаланс между концентрацией эфиров холестерина и его свободной формой.

Буккальный эпителий также представляет собой многообещающую периферическую ткань для выявления потенциальных маркеров БА, поскольку, подобно клеткам мозга, происходит из дифференцированной эктодермальной ткани. В обонятельном эпителии у пациентов с БА выявлено повышение экспрессии гиперфосфорилированной формы τ -протеина и пептида *A β* . В буккальном эпителии при БА показано снижение длины теломер и повышение синтеза τ -протеина.

Несмотря на то, что проведенные исследования по изучению маркеров прижизненной диагностики БА в периферических тканях в большинстве случаев являются единичными, полученные данные свидетельствуют об их диагностической ценности, поскольку ранняя диагностика НДЗ имеет первостепенный приоритет для профилактики или лечения патологий головного мозга. Как показывают приведенные в обзоре данные, наиболее информативным и достоверным подходом является определение нескольких сигнальных молекул — маркеров БА в одной периферической ткани. На наш взгляд, возможен и другой подход — выявление одного маркера БА в нескольких периферических тканях. Кроме того, следует отметить, что исследование экспрессии сигнальных молекул в периферических тканях является лишь частью диагностической процедуры БА и должно быть дополнено другими методами.

Литература

1. Иллариошкин С.Н. Ранняя диагностика нейродегенеративных заболеваний // *Нервы*. 2008. № 1. С. 11–13.
2. Кветной И.М., Эрнандес-Яго Х., Кветная Т.В. и др. Диагностическое значение иммуноцитохимической иденти-

- фикации тау-протеина в лимфоцитах крови человека при болезни Альцгеймера // Иммунология. 2001. № 2. С. 46–48.
3. Пальцев М.А., Кветной И.М., Полякова В.О. и др. Сигнальные молекулы в буккальном эпителии: оптимизация диагностики социально значимых заболеваний // Молекулярная мед. 2012. № 4. С. 18–23.
4. *Alzheimer's Association*. 2016 Alzheimer's disease facts and figures // *Alzheimers Dement*. 2016. Vol. 12 (4). P. 459–509.
5. *Andreasen N., Blennow K.* Beta-amyloid (Abeta) protein in cerebrospinal fluid as a biomarker for Alzheimer's disease // *Peptides*. 2002. Vol. 23. P. 1205–1214.
6. *Arnold S.E., Lee E.B., Moberg P.J. et al.* Olfactory epithelium amyloid-beta and paired helical filament-tau pathology in Alzheimer disease // *Ann. Neurol*. 2010. Vol. 67. № 4. P. 462–469.
7. *Bezprozvanny I.* Calcium signaling and neurodegenerative diseases // *Trends Mol. Med*. 2009. Vol. 15. № 3. P. 89–100.
8. *Blennow K., Zetterberg H.* Cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease // *J. Alzheimers Dis*. 2009. Vol. 18. № 2. P. 413–417.
9. *Blennow K., Dubois B., Fagan A.M. et al.* Clinical utility of cerebrospinal fluid biomarkers in the diagnosis of early Alzheimer's disease // *Alzheimers Dement*. 2015. Vol. 11. P. 58–69.
10. *Blennow K., Hampel H.* CSF markers for incipient Alzheimer's disease // *Lancet Neurol*. 2003. Vol. 2. P. 605–613.
11. *Borchelt D.R., Thinakaran G., Eckman C.B. et al.* Familial Alzheimer's disease-linked presenilin 1 variants elevate Abeta1–42/1–40 ratio in vitro and in vivo // *Neuron*. 1996. Vol. 17. № 5. P. 1005–1013.
12. *Briou J.P.* The role of neurofibrillary tangles in Alzheimer disease // *Acta Neurol. Belg*. 1998. Vol. 98. № 2. P. 165–174.
13. *Buerger K., Alafuzoff I., Ewers M. et al.* No correlation between CSF tau protein phosphorylated at threonine 181 with neocortical neurofibrillary pathology in Alzheimer disease // *Brain*. 2007. Vol. 130. P. e82.
14. *Buerger K., Ewers M., Andreasen N. et al.* Phosphorylated tau predicts rate of cognitive decline in MCI subjects: a comparative CSF study // *Neurology*. 2005. Vol. 65. P. 1502–1503.
15. *Citron M., Westaway D., Xia W. et al.* Mutant presenilins of Alzheimer's disease increase production of 42-residue amyloid beta-protein in both transfected cells and transgenic mice // *Nat. Med*. 1997. Vol. 3. № 1. P. 67–72.
16. *Clark L.F., Kodadek T.* Advances in blood-based protein biomarkers for Alzheimer's disease // *Alzheimers Res. Ther*. 2013. Vol. 5. № 3. P. 1.
17. *Giannakopoulos P., Kövari E., Gold G. et al.* Pathological substrates of cognitive decline in Alzheimer's disease // *Front. Neurol. Neurosci*. 2009. Vol. 24. P. 20–29.
18. *Giau V.V., Bagyinszky E., An S.S., Kim S.Y.* Role of apolipoprotein E in neurodegenerative diseases // *Neuropsychiat. Dis. Treat*. 2015. Vol. 11. P. 1723–1737.
19. *Hampel H., Buerger K., Pruessner J.C. et al.* Correlation of cerebrospinal fluid levels of tau protein phosphorylated at threonine 231 with rates of hippocampal atrophy in Alzheimer disease // *Arch. Neurol*. 2005. Vol. 62. P. 770–773.
20. *Hampel H., Buerger K., Zinkowski R. et al.* Measurement of phosphorylated tau epitopes in the differential diagnosis of Alzheimer disease: a comparative cerebrospinal fluid study // *Arch. Gen. Psychiat*. 2004. Vol. 61. P. 95–102.
21. *Hardy J., Selkoe D.J.* The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics // *Science*. 2002. Vol. 297 (5580). P. 353–356.
22. *Hattori H., Matsumoto M., Iwai K. et al.* The tau protein of oral epithelium increases in Alzheimer's disease // *J. Geront. A. Biol. Med. Sci*. 2002. Vol. 57. № 1. P. 64–70.
23. *Johnson G.V., Stoothoff W.H.* Tau phosphorylation in neuronal cell function and dysfunction // *J. Cell Sci*. 2004. Vol. 117. № 24. P. 5721–5729.
24. *Kishi T., Matsunaga S., Iwata N.* The effects of memantine on behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis // *Neuropsychiat. Dis. Treat*. 2017. Vol. 13. P. 1909–1928.
25. *Kohnken R., Buerger K., Zinkowski R. et al.* Detection of tau phosphorylated at threonine 231 in cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease patients // *Neurosci. Lett*. 2000. Vol. 287. P. 187–190.
26. *Kventaia T.V., Zuev V.A., Kukanova E.O. et al.* Buccal epithelium as an object for early diagnostic of Alzheimer's disease // In: V International Symposium «Interaction of the nervous and immune systems in health and disease» (Saint-Petersburg, Russia). 2017. P. 44.
27. *Kvetnoy I.M., Hernandez-Yago J., Kvetnaia T.V. et al.* Tau-protein expression in human blood lymphocytes: promising marker and suitable sample for life-time diagnosis of Alzheimer's disease // *Neuroendocr. Lett*. 2000. Vol. 21. P. 313–318.
28. *Lawrence E., Vegvari C., Ower A. et al.* A Systematic Review of Longitudinal Studies Which Measure Alzheimer's Disease Biomarkers // *J. Alzheimers Dis*. 2017. Vol. 59. № 4. P. 1359–1379. doi: 10.3233/JAD-170261.
29. *Lee J.K., Kim N.J.* Recent Advances in the Inhibition of p38 MAPK as a Potential Strategy for the Treatment of Alzheimer's Disease // *Molecules*. 2017. Vol. 22. № 8. P. E1287. doi: 10.3390/molecules22081287.
30. *Leidinger P., Backes C., Deutscher S. et al.* A blood based 12-miRNA signature of Alzheimer disease patients // *Genome Biol*. 2013. Vol. 14. № 7. P. 78.
31. *Lin H., Li Q., Gu K. et al.* Design of Multi-Target Agents for the treatment of Alzheimer's Disease Based on Tacrine // *Curr. Top. Med. Chem*. 2017. Vol. 17. № 24. P. 2715. doi: 10.2174/1568026617666170717114944.
32. *Lo R.Y.* The borderland between normal aging and dementia // *Ci Ji Yi Xue Za Zhi*. 2017. Vol. 29. № 2. P. 65–71.
33. *Maddalena A., Papassotiropoulos A., Muller-Tillmanns B. et al.* Biochemical diagnosis of Alzheimer disease by measuring the cerebrospinal fluid ratio of phosphorylated tau protein to beta-amyloid peptide42 // *Arch. Neurol*. 2003. Vol. 60. P. 1202–1206.
34. *Mandelkow E.M., Stamer K., Vogel R. et al.* Clogging of axons by tau, inhibition of axonal traffic and starvation of synapses // *Neurobiol. Aging*. 2003. Vol. 24. № 8. P. 1079–1085.
35. *Morris G.P., Clark I.A., Vissel B.* Inconsistencies and controversies surrounding the amyloid hypothesis of Alzheimer's disease // *Acta Neuropath. Commun*. 2014. Vol. 2. № 135. P. 1–21.
36. *Neumann K., Farias G., Slachevsky A. et al.* Human platelets tau: a potential peripheral marker for Alzheimer's disease // *J. Alzheimers Dis*. 2011. Vol. 25. № 1. P. 103–109.
37. *Nguyen T.T., Giau V.V., Vo T.K.* Current advances in transdermal delivery of drugs for Alzheimer's disease // *Indian J. Pharmacol*. 2017. Vol. 49. № 2. P. 145–154.
38. *Padovani A., Borroni B., Colciaghi F. et al.* Abnormalities in the pattern of platelet amyloid precursor protein forms in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer disease // *Arch. Neurol*. 2002. Vol. 59. № 1. P. 71–75.
39. *Pani A., Dessi S., Diaz G. et al.* Altered cholesterol ester cycle in skin fibroblasts from patients with Alzheimer's disease // *J. Alzheimers Dis*. 2009. Vol. 8. № 4. P. 829–841.
40. *Panossian L.A., Porter V.R., Valenzuela H.F. et al.* Telomere shortening in T cells correlates with Alzheimer's disease status // *Neurobiol. Aging*. 2003. Vol. 24. № 1. P. 77–84.
41. *Peterson C., Goldman J.E.* Alterations in calcium content and biochemical processes in cultured skin fibroblasts from aged and Alzheimer donors // *Proc. nat. Acad. Sci. USA*. 1986. Vol. 83. № 8. P. 2758–2762.
42. *Peterson C., Ratan R.R., Shelanski M.L., Goldman J.E.* Cytosolic free calcium and cell spreading decrease in fibroblasts from aged and Alzheimer donors // *Proc. nat. Acad. Sci. USA*. 1986. Vol. 83. № 20. P. 7999–8001.
43. *Pouryamout L., Dams J., Wasem J. et al.* Economic evaluation of treatment options in patients with Alzheimer's disease: a systematic review of cost-effectiveness analyses // *Drugs*. 2012. Vol. 72. № 6. P. 789–802.

44. Prati F., Bottegoni G., Bolognesi M.L., Cavalli A. BACE-1 inhibitors: from recent single-target molecules to multitarget compounds for Alzheimer's Disease // *J. Med. Chem.* 2017. doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b00393.
45. Prince M., Bryce R., Albanese E. et al. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis // *Alzheimers. Dement.* 2013. Vol. 9. № 1. P. 63–75.
46. Prvulovic D., Hampel H. Amyloid beta (A β) and phospho-tau (p-tau) as diagnostic biomarkers in Alzheimer's disease // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2011. Vol. 49. № 3. P. 367–374.
47. Riemenschneider M., Lautenschlager N., Wagenpfeil S. et al. Cerebrospinal fluid tau and beta-amyloid 42 proteins identify Alzheimer disease in subjects with mild cognitive impairment // *Arch. Neurol.* 2002. Vol. 59. P. 1729–1734.
48. Ruan Q., D'Onofrio G., Sancar D. et al. Potential neuroimaging biomarkers of pathologic brain changes in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's disease: a systematic review // *BMC Geriatr.* 2016. Vol. 16. P. 104.
49. Schupf N., Tang M.X., Fukuyama H. et al. Peripheral A β 25 subtypes as risk biomarkers of Alzheimer's disease // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* 2008. Vol. 105. № 37. P. 14052–14057.
50. Sisodia S.S. Beta-amyloid precursor protein cleavage by a membrane-bound protease // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* 1992. Vol. 89. № 13. P. 6075–6079.
51. Sjögren M., Vanderstichele H., Agren H. et al. Tau and A β 42 in cerebrospinal fluid from healthy adults 21–93 years of age: establishment of reference values // *Clin. Chem.* 2001. Vol. 47. P. 1776–1781.
52. Spires-Jones T.L., Stoothoff W.H., de Calignon A. et al. Tau pathophysiology in neurodegeneration: a tangle disease // *Trends Neurosci.* 2009. Vol. 32. № 3. P. 150–159.
53. Thomas P., O'Callaghan N.J., Fenech M. Telomere length in white blood cells, buccal cells and brain tissue and its variation with ageing and Alzheimer's disease // *Mech. Ageing Dev.* 2008. Vol. 129. № 4. P. 183–190.
54. Trojanowski J.Q., Newman P.D., Hill W.D., Lee V.M. Human olfactory epithelium in normal aging, Alzheimer's disease, and other neurodegenerative disorders // *J. Comp. Neurol.* 1991. Vol. 310. № 3. P. 365–376.
55. Vigo-Pelfrey C., Seubert P., Barbour R. et al. Elevation of microtubule-associated protein tau in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease // *Neurology.* 1995. Vol. 45. P. 788–793.
56. Wenk G.L. Neuropathologic changes in Alzheimer's disease // *J. clin. Psychiat.* 2003. Vol. 64. № 19. P. 7–10.
57. Williams D.R. Tauopathies: classification and clinical update on neurodegenerative diseases associated with microtubule-associated protein tau // *Int. Med. J.* 2006. Vol. 36. № 10. P. 652–660.
58. Younkin S.G. Evidence that A β 42 is the real culprit in Alzheimer's disease // *Ann. Neurol.* 1995. Vol. 37. № 3. P. 287–288.
59. Yu E.Y., Liao Z.L., Tan Y.F. et al. Efficacy and tolerance of Memantine monotherapy and combination therapy with Reihardt And Sea Cucumber Capsule on agitation in moderate to severe Alzheimer disease // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2017. Vol. 97. № 27. P. 2091–2094.
60. Zhong Z., Ewers M., Teipel S. et al. Levels of beta-secretase (BACE1) in cerebrospinal fluid as a predictor of risk in mild cognitive impairment // *Arch. Gen. Psychiat.* 2007. Vol. 64. P. 718–726.

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 6. P. 809–817

M. A. Paltsev¹, V. A. Zuev², E. O. Kozhevnikova², N. S. Linkova^{2,3}, T. V. Kvetnaia²,
V. O. Polyakova^{4,5}, I. M. Kvetnoy^{4,5}

MOLECULAR MARKERS OF ALZHEIMER DISEASE EARLY DIAGNOSTIC: INVESTIGATION PERSPECTIVES OF PERIPHERAL TISSUES

¹ Financial University under the Government of the Russian Federation, 49, Leningradsky Prospekt, 125993, Moscow, GSP-3; ² Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3, Dynamo pr., St. Petersburg, 197110; e-mail: miayy@yandex.ru; ³ Peter the Great Saint-Petersburg Polytechnic University, 29, Polytechnicheskaya str., St. Petersburg, 195251; ⁴ D. O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, 3, Mendeleevskaya line, St. Petersburg, 199034; ⁵ Saint-Petersburg State University, 7–9, Universitetskaya emb., St. Petersburg, 199034

Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disorder of elderly and old age people. For intravital diagnosis of the expression of signaling molecules — AD markers, cerebrospinal fluid (CSF) and peripheral tissues are used: lymphocytes and blood platelets, buccal and olfactory epithelium, skin fibroblasts. There are several changes in the production of hyper phosphorylated form of τ -protein, BACE1 and peptide A β 42 in CSF in case of AD, but CSF taking may have a number of side effects. Less traumatic taking of sampling tissues for the diagnosis of AD is in use of epithelium biopsy and blood portion. An increase in the expression of the hyper phosphorylated form of τ -protein is shown in blood lymphocytes of AD patients. An increase in the content of high molecular weight forms of phosphorylated τ -protein and amyloid precursor protein-APP was also revealed in blood platelets of AD patients. Changes in the amount of 2 miRNA families — miR-132 family and miR-134 family were revealed in blood cells 1–5 years before the manifestation of clinical signs of AD. An increase in the concentration of bound calcium, synthesis of peptides A β 40 and A β 42, τ protein was observed in AD skin fibroblasts. In the olfactory and buccal epithelium an increase in the expression of hyper phosphorylated form of τ -protein and A β peptide was detected in patients with AD. Verification of AD markers in peripheral tissues for biopsy have the important significant for life diagnostics, prevention and target AD treatment.

Key words: Alzheimer's disease, intravital diagnosis, cerebrospinal fluid, epithelium, blood, fibroblasts

В. М. Мерабишвили

ВОЗРАСТНЫЕ РИСКИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ РАКА (АНАЛИТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ УЧЕТА И РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ)

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова,
197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; e-mail: mvm@nioncologgii.ru, bogdanova.k@mail.ru

Злокачественные новообразования (ЗНО) имеют особую специфику частоты в различных возрастных группах. Риск возникновения рака у лиц до 35-летнего возраста крайне низкий — 10–15 случаев на 100 тыс. населения каждой возрастной группы. После 35-летнего возраста с каждым возрастным годом вероятность возникновения рака увеличивается на 10%, а за пятилетку — на 50–70%, достигая у лиц старших групп 2–5 тыс. случаев на 100 тыс. населения. Зная эти закономерности и специфику локализационной структуры для каждого возраста, можно правильно спланировать проведение комплекса противораковых мер. Имеются определенные сложности при формировании государственной статистики ЗНО. Не все административные территории России с 2011 г. имели и имеют доступ к базе данных умерших, что приводит к накоплению в контингентах больных «мертвых душ». Искажаются и другие аналитические показатели. Существует также сложность в кадровом обеспечении специалистами территориальных раковых регистров. Несмотря на существенное улучшение показателей относительной пятилетней выживаемости онкологических больных, в старших возрастных группах этот процесс происходит заметно скромнее.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, старение, эффективность лечения, риск возникновения рака, аналитические показатели

Для получения закономерности распространенности злокачественных новообразований (ЗНО) у населения в различных возрастных группах прежде всего необходимо изучить демографическую структуру сравниваемых групп. Известно, что возникновение ЗНО у молодых и пожилых групп населения различается в сотни раз, что во многом и определяет величину грубого показателя онкологической заболеваемости и смертности.

В соответствии со шкалой демографического старения населения ООН, если доля населения 65 лет и старше [1] составляет 7% — это старое

население, 4–7% — население находится на пороге старости, <4% — молодое население.

Демография

Возрастно-половой состав населения России на 01.01.2015 г. представлен следующим образом: мужчин 65 лет и старше — 9,4% (старое население), женщин 65 лет и старше — 17,1% (более чем старое население). Это характерно и для многих европейских стран.

Важно обратить внимание на то, что старение населения развивается в двух возможных направлениях — сверху и снизу, то есть может увеличиваться удельный вес населения старших возрастных групп и уменьшаться доля молодых. На возрастно-половой пирамиде населения России за 2012 г. [10] видна глубокая демографическая яма из-за кризиса 90-х гг. XX столетия, но уже в 2014 г. видно, что мы постепенно начали из этой ямы выбираться. Однако ее последствия отражаются на новой демографической волне для лиц, достигших 30–35-летнего возраста. Оценивая динамику показателей заболеваемости детского населения по Санкт-Петербургу, мы столкнулись с тем, что его численность, составлявшая в 1990 г. почти 1 млн, в 2006 г. насчитывала всего 521 тыс. [4, 5].

Заболеваемость

Прежде всего рассмотрим динамику численности первичных случаев ЗНО у лиц 65 лет и старше по базе данных Популяционного ракового регистра Санкт-Петербурга (БД ПРР СПб) за два периода наблюдения — 1995–2000 и 2005–2009 гг. [6, 8–10, 12].

Общее число первичных больных 65 лет и старше в первый период составило 51 273 слу-

Динамика удельного веса случаев злокачественных новообразований у лиц 65 лет и старше (БД ПРР СПб)

Период наблюдения, гг.	Мужчины		Женщины		Оба пола	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
1995–2000	20 847	50,1	30 399	54,9	51 273	52,7
2005–2009	19 384	55,5	26 292	54,1	45 636	54,6

чая заболевания, или 52,7% от всех заболеваний. Во второй период учтено 45 636 случаев ЗНО, а удельный вес этой группы возрос до 54,6%. Причем у мужского населения удельный вес пожилых возрос с 50,1 до 55,5%, а у женского — снизился с 54,9 до 54,1% (табл. 1).

Пирамидальный график можно использовать не только для иллюстрации демографических явлений. Рассмотрим две возрастно-половые пирамиды распределения первичных случаев ЗНО в целом по России и Санкт-Петербургу. И в том, и в другом случае максимальные величины сконцентрированы в старших возрастных группах пирамиды (рисунки, а, б). Меньшее число первичных случаев ЗНО у лиц 70–74 лет отражает следствие демографической ямы поколения, родившегося в период Великой Отечественной войны.

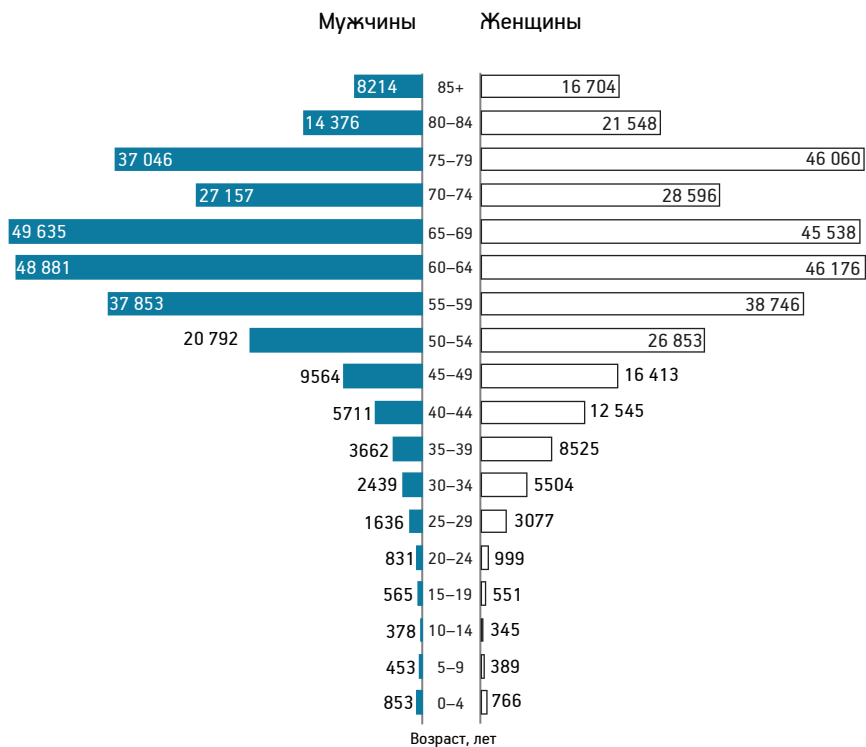
При изучении факторов риска возникновения ЗНО необходимо иметь в виду основополагающий фактор — возраст. Максимальные различия уровня по возрасту показателей онкологической заболеваемости населения России в 2015 г. превышают минимальные (на оба пола) почти в 160 раз (161,6) — 17,3 и 1632,9⁰/₀₀₀₀ — более чем в 235 раз для мужчин и в 130 раз для женщин [3]. Исследованиям возрастных особенностей развития ЗНО посвящено значительное число работ [1, 9, 12–19]. Для различных локализаций опухолей имеются свои особенности.

В Санкт-Петербурге различие в минимальном и максимальном уровне по возрасту показателей онкологической заболеваемости в последние годы составляет у мужчин более 180 раз, у женщин — более 150 раз (см. рисунок, б) [6, 7, 12].

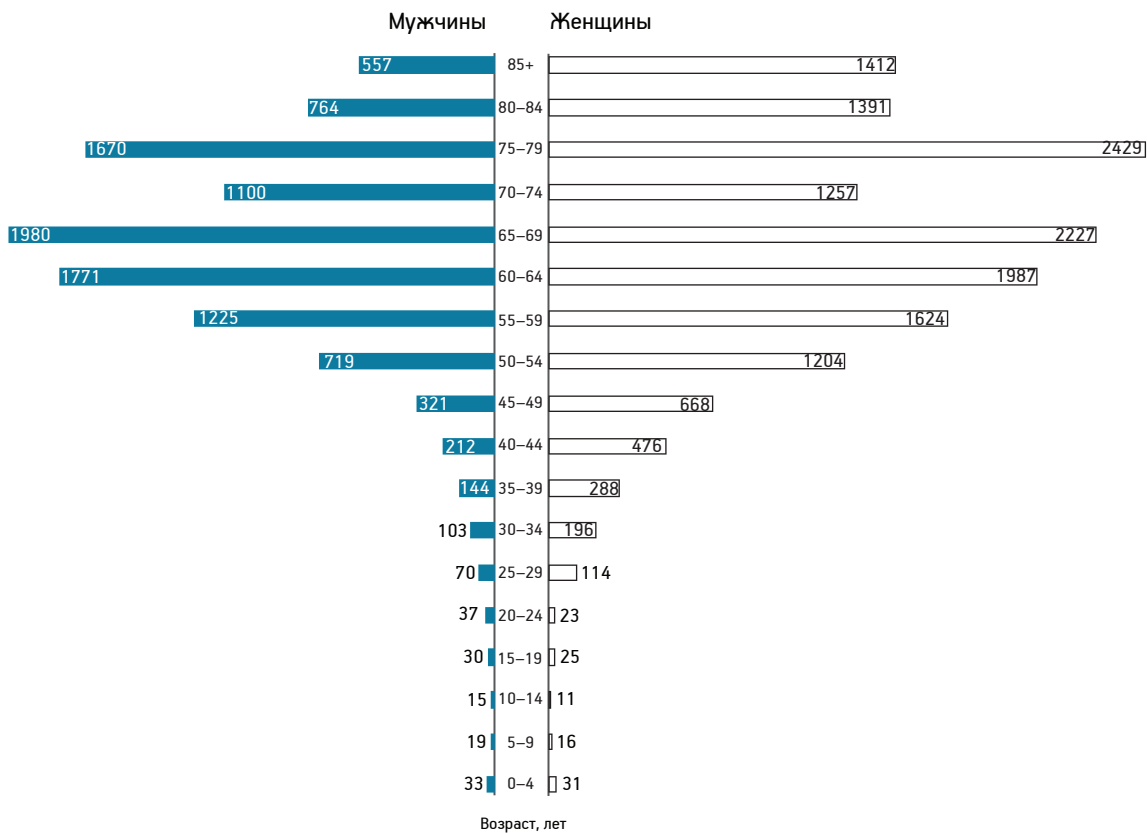
Следует обратить внимание на то, что высокий показатель онкологической заболеваемости, как правило, характерен для стран, имеющих высокий социально-экономический уровень развития, высокую среднюю продолжительность предстоящей жизни, низкий уровень детской смертности и смертности населения от устранимых причин (травмы, инфекционные, паразитарные и другие болезни).

Для устранения различий возрастного состава сравниваемых групп населения используется прямой метод стандартизации, который в значительной мере (но не полностью) решает эту проблему. При сравнении показателей заболеваемости и смертности, или рассмотрении этих процессов в динамике на одной территории, используется мировой стандарт распределения населения по основным возрастно-половым группам [11]. По материалам последнего 10-го тома монографии «Рак на пяти континентах» максимальный уровень стандартизованных показателей онкологической заболеваемости мужского населения выявлен в Бразилии (Goiania) — 631,9⁰/₀₀₀₀, 2-е место занимает Франция (Haut-Rhin) — 504,9⁰/₀₀₀₀, 3-е — США (Michigan, Detroit: Black) — 493,9⁰/₀₀₀₀. У женского населения максимальные показатели онкологической заболеваемости зарегистрированы также в Бразилии (Goiania) — 474,6⁰/₀₀₀₀, 2-е и 3-е места разделили Новая Зеландия (Maori) — 376,6⁰/₀₀₀₀ и США — (Oklahoma: American Indian) — 363,3⁰/₀₀₀₀ [17].

Рассмотрим распределение максимальных по возрасту показателей онкологической заболеваемости в России по основным локализациям ЗНО. Для разных локализаций ЗНО они имеют существенные различия. Совершенно очевидно, что подавляющее число ЗНО имеют максимальные по возрасту показатели в пожилом и старческом возрасте. Но есть и исключения, хотя их немного. Прежде всего это относится к системным новообразованиям лимфатической и кровяной ткани. Максимальные показатели заболеваемости в возрастной группе 0–4 года зарегистрированы для острого лимфобластного лейкоза (у мальчиков и девочек): на нее приходится практически 1/4 всех учтенных в России случаев ЗНО. Вторым исключением является болезнь Ходжкина (лимфогранулематоз) в женской популяции, максимальный показатель зарегистрирован в возрастной группе 25–29 лет. Для мужчин таким исключением являются ЗНО яичка, максимальный показатель зарегистрирован у мужчин 30–34-летнего возраста. В последние 20 лет резко помолодел рак



а



б

Возрастно-половая пирамида первичных случаев злокачественных новообразований в России (а) и Санкт-Петербурге (б) в 2015 году.

шейки матки: максимальный показатель заболеваемости в 2001 г. приходился на возрастную группу 75–79 лет — 29,72⁰/₀₀₀₀ [2], в 2015 г. максимальный показатель был выявлен в возрастной группе 40–44 года — 40,56⁰/₀₀₀₀ [3]. Максимальные показатели заболеваемости, регистрируемые в старческом возрасте (80 лет и старше), приходятся на такие локализации ЗНО, как рак губы, прямой кишки, почки, кожи (кроме меланомы), мочевого пузыря и некоторых других новообразований.

Всемирная история онкологической статистики насчитывает немногим более 50 лет. В 2015 г. Международная ассоциация раковых регистров (МАИР — IARC) отметила свое 50-летие. Первое десятилетие МАИР потратила на создание методологии объективной оценки распространенности рака, создание международных классификаторов. В 1953 г. и в СССР была введена обязательная регистрация всех случаев ЗНО [6].

Аналитические показатели

Индекс достоверности учета

Однако до настоящего времени ни в одной стране нет возможности получить абсолютно точные данные о числе первичных случаев рака. Для оценки достоверности учета используют индекс отношения числа умерших к числу первично зарегистрированных случаев ЗНО. Рассмотрим специфику этого процесса с учетом возрастных групп. Как видно из табл. 2, наихудшие показатели регистрируются в старших возрастных группах.

Значительный недоучет первичных больных связан с локализациями с высоким уровнем летальности. Так, в России индекс достоверности учета более 1,0 (смертность выше

Таблица 2

Индекс достоверности учета* онкологических больных в 2015 г. в России

Пол	Возрастные группы, лет														Всего			
	0–4	5–14	15–19	20–24	25–29	30–34	35–39	40–44	45–49	50–54	55–59	60–64	65–69	70–74		75–79	80–84	85+
Мужчины	0,2	0,3	0,3	0,4	0,3	0,4	0,4	0,5	0,4	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,7	0,8	0,6
Женщины	0,2	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5	0,7	0,8	0,4

* Индекс достоверности учета: отношение числа умерших к заболевшим.

Таблица 3

Динамика возрастного-полового показателей заболеваемости населения Ленинграда – Санкт-Петербурга злокачественными новообразованиями

Год	Возрастные группы, лет														85+				
	0	1–4	5–9	10–14	15–19	20–24	25–29	30–34	35–39	40–44	45–49	50–54	55–59	60–64		65–69	70–74	75–79	80–84
	<i>Всего (С00-96) мужчины</i>																		
1980	3,2	9,9	9,3	4,5	8,1	11,5	18,6	28,8	73,5	132,7	259,8	432,3	820,2	1162,8	1571,5	2218,4	2271,1	1775,0	1438,4
2000	19,0	18,7	7,1	8,1	14,7	23,2	23,3	23,6	61,2	118,1	238,2	448,5	788,7	1137,7	1634,2	2154,6	2255,7	2464,0	2197,6
2012	18,8	18,9	14,1	23,4	25,4	14,8	17,3	21,6	43,6	87,4	154,4	324,6	638,5	1061,1	1202,6	2416,9	1824,6	2424,1	1704,0
	<i>Всего (С00-96) женщины</i>																		
1980	–	10,6	9,8	5,6	12,4	18,3	23,8	66,7	101,4	191,0	315,9	391,2	514,0	686,8	877,2	1087,6	1172,8	1214,7	907,1
2000	13,7	11,6	5,3	7,8	14,4	24,8	32,1	72,3	106,8	186,5	307,2	464,0	617,8	758,7	930,7	1138,6	1428,0	1572,4	1570,4
2012	21,8	21,4	5,3	9,5	18,2	18,7	29,9	53,0	121,8	212,1	322,8	446,1	589,9	770,6	760,9	1436,9	1108,4	1350,9	1175,2

заболеваемости) регистрируется для всех возрастных групп по раку печени на 76 административных территориях, по раку легкого — на 15 и по раку желудка — на 9 [2, 3]. Намного больше локализаций ЗНО, где в пожилом и старческом возрасте смертность превышает заболеваемость.

В табл. 3 представлена динамика повозрастных показателей заболеваемости ЗНО мужчин и женщин Ленинграда—Санкт-Петербурга. До 2000 г. наблюдается существенное увеличение повозрастных показателей, затем наступила некоторая стабилизация, кроме ранних возрастных групп, относительно которых проводилась кампания по активному выявлению больных по всем стационарам города.

С детальной характеристикой динамики повозрастных показателей онкологической заболеваемости в Санкт-Петербурге с 1980 по 2012 г. по любой локализации ЗНО можно ознакомиться в монографии В. М. Мерабишвили «Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге (анализ базы данных ракового регистра по международным стандартам: заболеваемость, смертность, выживаемость)» [12].

Уровень морфологической верификации

Уровень морфологической верификации ЗНО в России несколько ниже, чем в ряде стран Европы и Северной Америке, однако отмечен ее рост к 2015 г., — он превысил 90 % (90,4 %) [15]. В Северо-Западном федеральном округе величина составляет 89,8 %, в Москве — 93,8 %, в Санкт-Петербурге — 87,6 %. Однако государственная отчетность не позволяет выяснить уровень морфологической верификации не только по возрастным группам, но и по полу, где имеются существенные различия. База данных раковых

регистров позволяет рассмотреть эти процессы более детально.

Рассмотрим особенности морфологической верификации ЗНО не только по возрастным группам, но и с учетом стадии заболевания. В 2001—2012 гг., как и в период 1996—2000 гг., сохранились те же закономерности, то есть наиболее высокий уровень морфологической верификации наблюдали у больных с I стадией заболевания и молодом возрасте, наихудшие (при отсутствии данных о стадии заболевания) — у лиц пожилого и старческого возраста (табл. 4).

Распределение больных по стадиям заболевания

Практически эти же процессы сохранились и для больных различных возрастных групп: чем старше возраст, тем меньше удельный вес больных, учтенных с I или II стадией ЗНО (табл. 5).

Удельный вес больных, подлежащих радикальному лечению и получивших его

Сохраняется и закономерность резкого уменьшения получения больными радикального лечения с увеличением их возраста. Так, если из всех больных, нуждающихся в радикальном лечении, его получили 75 %, то в возрастных группах старше 70 лет — немногим более 50 % [10].

Выживаемость онкологических больных разных возрастных групп

Наиболее объективным критерием оценки эффективности противораковых мероприятий является показатель пятилетней выживаемости.

Проведенные нами исследования выживаемости онкологических больных показали существенный рост пятилетней наблюдаемой и относительной выживаемости больных ЗНО в Санкт-Петербурге. Совершенно очевидно, что с возрастом

Таблица 4

Уровень морфологической верификации диагноза злокачественного новообразования у больных различных возрастных групп по стадиям опухолевого процесса (Санкт-Петербург, 2001–2012 гг., С00–96, БД ПРР)

Стадия	Возрастные группы, лет							Итого
	<30	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79	80+	
I	96,2	97,3	96,4	94,8	91,0	85,5	72,3	89,6
II	96,7	97,4	95,4	95,1	93,2	87,3	70,8	90,1
III	94,3	94,9	92,1	89,7	84,9	75,8	57,7	80,8
IV	87,2	76,4	70,4	66,5	61,7	53,1	38,3	58,8
Без указания стадии	81,3	65,2	55,4	46,8	40,5	35,3	26,3	39,3
Всего, %	92,3	91,9	88,0	84,7	79,8	71,4	53,9	76,6

Таблица 5

**Структура онкологической заболеваемости населения по стадиям опухолевого процесса
в пределах основных возрастных групп* (Санкт-Петербург, 2001–2012 гг., С00–96, БД ПРР)**

Стадия	Возрастные группы, лет							Итого
	<30	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79	80+	
I	20,0	23,6	20,0	17,8	15,9	15,0	12,5	16,2
II	29,9	31,5	29,2	26,6	26,4	25,3	22,0	26,0
III	20,1	25,8	28,4	30,2	30,0	30,4	31,8	30,0
IV	14,2	11,7	15,8	18,0	18,9	17,7	17,4	17,7
Без указания стадии	15,8	7,4	6,6	7,4	8,8	11,6	16,3	10,1
<i>Всего, %</i>	100	100	100	100	100	100	100	100
Абс. число	2 639	4 945	16 910	39 434	50 955	54 671	22 404	191 958

* Исключая лейкозы и ЗНО головного мозга.

Таблица 6

**Показатели пятилетней наблюдаемой, скорректированной и относительной выживаемости больных
в Санкт-Петербурге (С00–96, все стадии, 2000–2009 гг., БД ПРР)**

Выживаемость	Оба пола, возрастные группы (лет)								
	всего	0–14	15–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79	80+
Абс. число	167 002	659	2199	4337	15572	33371	45381	47357	18126
Наблюдаемая	44,7±0,1	72,8±1,8	71,3±1,0	65,6±0,7	57,5±0,4	49,2±0,3	44,6±0,2	39,5±0,2	30,1±0,4
Скорректированная	45,8±0,1	73,1±1,8	71,6±1,0	65,8±0,7	58±0,4	49,8±0,3	45,5±0,2	40,9±0,2	32,2±0,4
Относительная	55,3±0,2	73,0±1,8	72,1±1,0	66,9±0,8	59,8±0,4	53,2±0,3	52,4±0,3	55,5±0,3	63,9±0,7
<i>Мужчины</i>									
Абс. число	70310	367	959	1300	5127	14671	22220	20376	5290
Наблюдаемая	35,7±0,2	72,6±2,4	66,8±1,6	58,2±1,4	40,6±0,7	35,2±0,4	35,1±0,3	34,0±0,3	27,8±0,6
Скорректированная	36,9±0,2	72,6±2,4	67,1±1,6	58,6±1,4	41,1±0,7	36,0±0,4	36,1±0,3	35,6±0,4	30,1±0,7
Относительная	46,9±0,2	72,8±2,4	68,0±1,6	60,6±1,5	43,9±0,8	40,4±0,5	44,6±0,4	51,8±0,5	56,4±1,3
<i>Женщины</i>									
Абс. число	96692	292	1240	3037	10445	18700	23161	26981	12836
Наблюдаемая	51,3±0,2	73,1±2,7	74,8±1,3	68,8±0,9	65,9±0,5	60,1±0,4	53,8±0,3	43,7±0,3	31,1±0,4
Скорректированная	52,2±0,2	73,6±2,7	75,0±1,3	68,9±0,9	66,2±0,5	60,6±0,4	54,5±0,3	44,9±0,3	33,0±0,5
Относительная	61,2±0,2	73,2±2,7	75,3±1,3	69,6±0,9	67,5±0,5	63,1±0,4	59,6±0,4	58,2±0,4	67,0±0,9

Таблица 7

**Показатели пятилетней наблюдаемой, скорректированной и относительной выживаемости больных
в Санкт-Петербурге (С00–96, I и II стадии, 2000–2009 гг., БД ПРР)**

Выживаемость	Возрастные группы, лет								
	всего	0–14	15–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79	80+
<i>Мужчины</i>									
Абс. число	21 678	42	363	507	1 572	4 224	6 788	6 553	1 629
Наблюдаемая	65,2±0,3	88,0±5,1	89,4±1,6	83,8±1,7	74,8±1,1	67,2±0,8	65,9±0,6	60,9±0,6	53,1±1,3
Скорректированная	66,8±0,3	88,0±5,1	89,4±1,6	84,3±1,7	75,5±1,2	68,3±0,8	67,2±0,6	62,9±0,7	56,5±1,4
Относительная	86,0±0,4	88,3±5,1	91,2±1,7	87,3±1,8	80,8±1,2	77,2±0,9	83,8±0,8	92,7±1	107,0±2,7
<i>Женщины</i>									
Абс. число	42 729	42	624	1 682	5 502	9 412	10 629	10 721	4 117
Наблюдаемая	79,1±0,2	83,2±5,8	89,1±1,3	85,5±0,9	86,9±0,5	84,7±0,4	81,3±0,4	73,6±0,4	60,3±0,8
Скорректированная	80,0±0,2	85,3±6	89,3±1,3	85,6±0,9	87,2±0,5	85,1±0,4	81,9±0,4	74,9±0,5	63,2±0,8
Относительная	93,5±0,2	83,4±5,8	89,7±1,3	86,6±0,9	89,1±0,5	88,9±0,4	90,1±0,4	97,8±0,6	129,4±1,7

Показатели пятилетней наблюдаемой, скорректированной и относительной выживаемости больных в Санкт-Петербурге (С00-96, III и IV стадии, 2000–2009 гг., БД ПРР)

Выживаемость	Возрастные группы, лет								
	всего	0–14	15–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79	80+
<i>Мужчины</i>									
Абс. число	37 935	61	308	498	2 813	8 464	12 463	10 646	2 682
Наблюдаемая	21,0±0,2	63,9±6,2	49,3±2,9	38,5±2,2	23,0±0,8	20,5±0,5	20,8±0,4	20,4±0,4	16,3±0,7
Скорректированная	21,8±0,2	63,9±6,2	49,5±3,0	38,9±2,2	23,3±0,8	21,0±0,5	21,6±0,4	21,4±0,4	17,7±0,8
Относительная	27,5±0,3	64,1±6,2	50,2±3,0	40,2±2,3	25,0±0,9	23,6±0,5	26,5±0,5	31,0±0,6	33,0±1,5
<i>Женщины</i>									
Абс. число	40 949	50	348	1 027	3 931	7 351	9 694	12 225	6 323
Наблюдаемая	27,7±0,2	69,3±6,6	56,4±2,8	44,2±1,6	40,6±0,8	33,8±0,6	29,0±0,5	22,2±0,4	16,6±0,5
Скорректированная	28,4±0,2	69,3±6,6	56,6±2,8	44,3±1,6	41,0±0,8	34,2±0,6	29,6±0,5	23,1±0,4	17,8±0,5
Относительная	33,4±0,3	69,5±6,6	56,7±2,8	44,8±1,6	41,6±0,8	35,5±0,6	32,2±0,5	29,6±0,5	36,0±1,0

Таблица 9

Динамика пятилетней выживаемости больных со злокачественными новообразованиями младше 65 лет и старше с учетом пола (С00–96) в Санкт-Петербурге

Период, годы	Возрастные группы, лет			
	<65		65+	
	абс. число	наблюдаемая выживаемость, %	абс. число	наблюдаемая выживаемость, %
<i>Мужчины</i>				
1995–1999	17 789	30,3±0,3	17 486	25,1±0,3
2000–2004	16 647	34,7±0,4	18 487	30,2±0,3
2005–2009	15 633	41,8±0,3	19 543	36,9±0,4
<i>Женщины</i>				
1995–1999	21 008	55,4±0,3	25 482	35,4±0,3
2000–2004	21 293	59,4±0,3	26 359	40,0±0,3
2005–2009	22 595	63,2±0,4	26 445	45,7±0,3

больных пятилетняя выживаемость (наблюдаемая, скорректированная и относительная) существенно уменьшается, особенно для мужского населения, в структуре онкологической заболеваемости которых значительно бóльший удельный вес составляют локализации опухолей с высоким уровнем летальности (табл. 6).

В табл. 7, 8 эти процессы представлены отдельно для больных, учтенных на ранних и поздних стадиях, однако закономерности существенного снижения уровня выживаемости с возрастом сохраняются.

В табл. 9 можно точнее увидеть различия в уровнях показателей выживаемости молодого и старого населения. Для оценки различия уровней пятилетней выживаемости больных мы отобрали

50 069 мужчин и 64 896 женщин, учтенных в базе данных ракового регистра Санкт-Петербурга с 1995 по 2009 г. Прежде всего следует обратить внимание на то, что за три периода наблюдения для больных 65 лет и старше существенно возрос показатель пятилетней выживаемости: у мужчин — на 47 %, у женщин — на 29,1%. Вместе с тем, сохраняются различия в уровне пятилетней выживаемости у молодых и пожилых: для мужчин 65 лет и старше риск умереть почти на 12 % (11,8 %) выше, чем для молодых, а у женщин это различие еще больше — 21,7 %.

Заключение

Таким образом, исследование показало, что растет удельный вес больных злокачественными новообразованиями в пожилом и старческом возрасте и уменьшается удельный вес в структуре заболеваемости молодых. Исключение составляют больные раком шейки матки, что определено изменением экономической формации в 90-е гг. XX в., в этой группе максимальный уровень заболеваемости имеют больные молодого возраста. Существенно улучшилась диагностика злокачественных новообразований и распределение больных по стадиям заболевания во всех возрастных группах. Длительный период снижается смертность населения от злокачественных новообразований (в стандартизованных показателях).

Литература

1. Демографический энциклопедический словарь (старое население). М.: Сов. энциклопедия, 1985. С. 444.

2. Злокачественные новообразования в России в 2000 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В. И. Чиссова и др. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2002.
3. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А. Д. Каприна и др. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2017.
4. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России. Вып. 2 / Под ред. В. М. Мерабишвили и др. СПб.: Ладога, 2015.
5. Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге и других административных территориях Северо-Западного федерального округа России (заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость больных). Экспресс-информация. Вып. 2 / Под ред. А. М. Беляева и др. СПб.: Издательские технол., 2016.
6. Мерабишвили В. М. Материалы к истории онкологической статистики в России (к 50-летию повсеместной и обязательной регистрации онкологических больных) // *Вопр. онкол.* 2003. Т. 49. № 3. С. 407–421.
7. Мерабишвили В. М. Злокачественные опухоли у пожилых (статистика, организация онкологической помощи и ее эффективность) // В кн.: *Рак у пожилых* / Под ред. В. Н. Анисимова и др. СПб.: Н-Л, 2004. С. 37–52.
8. Мерабишвили В. М. Злокачественные новообразования в мире, России, Санкт-Петербурге. СПб.: КОСТА, 2007.
9. Мерабишвили В. М. Выживаемость онкологических больных. Вып. 2. Ч. 1 / Под ред. Ю. А. Щербука. СПб.: КОСТА, 2011.
10. Мерабишвили В. М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): Рук. для врачей. Ч. 1. СПб.: КОСТА, 2011. С. 115–125.
11. Мерабишвили В. М. Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге (анализ базы данных ракового регистра по международным стандартам: заболеваемость, смертность, выживаемость) / Под ред. А. М. Беляева. СПб.: Ладога, 2015.
12. Напалков Н. П. Рак и демографический переход // В кн.: *Рак у пожилых* / Под ред. В. Н. Анисимова и др. СПб.: Н-Л, 2004. С. 5–36.
13. *Рак у пожилых* / Под ред. В. Н. Анисимова и др. СПб.: Н-Л, 2004.
14. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году / Под ред. А. Д. Каприна и др. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2015.
15. *Age-Related Factors in carcinogenesis* / Ed. A. Likhachev et al. IARC Scientific Publication № 58. Lyon: Oxford University Press, 1985.
16. Anisimov V. N. Age as a risk factor in multi-stage carcinogenesis // In: *Comprehensive Geriatric Oncology* / Ed. L. Balducci et al. London: Harwood Academic Publishers, 1998. P. 157–178.
17. *Cancer incidence in five continents*. Vol. X. IARC Scientific Publication № 164 / Ed. by D. Forman et al. Lyon, 2014.
18. Napalkov N. P. Relation of human cancer morbidity to age: general patterns and exceptions in the USSR // In: *Age-Related Factors in carcinogenesis* / Ed. A. Likhachev et al. IARC Scientific Publication № 58. Lyon, 1985. P. 9–20.
19. Shabashova N. Y., Uzunova V. G., Merabishvili V. M., Serova L. S. Possibilities for rehabilitating cancer patients in old groups // In: *Age-Related Factors in carcinogenesis* / Ed. A. Likhachev et al. IARC Scientific Publication № 58. Lyon: Oxford University Press, 1985. P. 267–279.

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 6. P. 818–825

V. M. Merabishvili

AGE-RELATED RISKS OF CANCER (ANALYTICAL INDICATORS OF REGISTRATION AND EARLY DIAGNOSIS)

N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68, Leningradskaya str., Pesochny, St. Petersburg, 197758; e-mail: mvm@niioncologgii.ru, bogdanova.k@mail.ru

Malignant tumors have a particular specificity of the frequency of tumors in different age groups. The risk of cancer among people under 35 years of age is extremely low — 10–15 cases per 100 000 population of each age group. After 35 years of age with each age-related year the likelihood of cancer increases by 10% and for a five-year period by 50–70% reaching values of 2–5 thousand cases per 100 000 population in older groups. Knowing these patterns and details of localization structure for the each age it is possible to plan the implementation of a complex of anti-cancer measures correctly. There are certain difficulties in the formation of state statistics of malignant tumors. Not all administrative territories of Russia since 2011 had and have an access to database of deceased, which leads to the accumulation of «dead souls» in patient contingents. Also there are distorted other analytical indicators. There is a difficulty in staffing specialists of territorial cancer registries as well. Despite a significant improvement in relative 5-year survival rates of cancer patients this process is much more modest in older age groups.

Key words: malignant tumors, aging, treatment effectiveness, cancer risk, analytical indicators

Е. К. Папанова¹, В. М. Школьников^{1,2}, Е. М. Андреев¹, С. А. Тимонин¹

ВЫСОКАЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ МОСКВИЧЕЙ ПОСЛЕ 80 ЛЕТ — РЕАЛЬНОСТЬ ИЛИ СТАТИСТИЧЕСКИЙ АРТЕФАКТ?

¹ Международная лаборатория исследований населения и здоровья, Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», 123022, Москва, Большой Трёхсвятительский пер., 3; e-mail: epapanova@hse.ru;

² Институт демографических исследований Общества Макса Планка, Konrad Zuse Str. 1, 18057, Rostock, Germany

В течение нескольких десятилетий смертность населения России в старшем возрасте находилась на стабильно высоком уровне. Однако с середины 2000-х гг. происходит устойчивое увеличение ожидаемой продолжительности жизни, которое в значительной степени обеспечивается снижением смертности в пожилом возрасте. В этот период отмечено особенно резкое снижение смертности москвичей старше 80 лет. Мы показываем, что эта динамика систематически отклоняется от закономерностей, наблюдаемых в странах с надежной статистикой смертности. Исходя из предположения о применимости опыта этих стран к России, мы рассчитали скорректированные (на возможное занижение смертности) оценки продолжительности жизни населения Москвы, России и Центрального округа в возрасте 80 лет, возрасте выхода на пенсию и при рождении.

Ключевые слова: смертность, продолжительность жизни, пожилой возраст, качество статистических данных

На протяжении четырех десятилетий — между серединой 1960-х и серединой 2000-х гг. — стагнация и снижение ожидаемой продолжительности жизни (ОПЖ) в России и бывших коммунистических странах Восточной Европы контрастировали с ее непрерывным увеличением в других развитых странах [19]. Если в 1970-е гг. смертность населения в этих странах медленно увеличивалась, то в середине 1980-х гг. наступил период ее резких флуктуаций. В результате всех изменений к началу 2000-х гг. ОПЖ в России снизилась до экстремально низких значений — ниже 60 лет у мужчин и едва превышающих 70 лет у женщин [14].

Анализ изменений ОПЖ показал, что и в более ранний период постепенного увеличения смертности в 60-е и 70-е гг., и в период ее флуктуаций в конце 80-х и 90-е гг. основной вклад в динамику ОПЖ вносила смертность в трудоспособном возрасте, где основную роль играли алкогольно-зависимые и не-

естественные причины смерти, включая различные несчастные случаи — убийства и самоубийства, а также преждевременная сердечно-сосудистая патология [17]. При этом смертность в старшем возрасте изменялась относительно мало¹, оставаясь на уровне тех высоких значений, которые установились еще в 70-е гг.

Ситуация изменилась в середине 2000-х гг., когда в России началось наиболее длительное и устойчивое увеличение ОПЖ за последние полвека [10, 18]. В отличие от предшествующего периода, наблюдавшееся в 2004–2015 гг. увеличение ОПЖ обусловлено снижением смертности не только в трудоспособном возрасте, но и в пожилом [9, 18]. За этот период прирост ОПЖ при рождении российских мужчин составил 7,4 года, женщин — 4,9 года, при этом 25 % прироста у мужчин и 51 % у женщин было обусловлено снижением смертности в возрасте старше 60 лет.

Наряду с увеличением продолжительности жизни в России в целом, наблюдали неоднородную динамику смертности в регионах [23]. Было показано, что изменения смертности в трудоспособном возрасте сближают регионы между собой, в то время как изменения смертности в старшем возрасте, напротив, отдаляют регионы друг от друга. Анализ смертности в старшем возрасте по регионам показал, что дивергенция связана с более заметным снижением смертности пожилого населения в некоторых регионах. Среди этих регионов ведущую роль играет Москва как в силу необычайно быстрого снижения смертности в старшем возрасте, так и в силу своего большого популяционно-го веса в населении страны (около 8 %). В Москве прирост ОПЖ при рождении между 2003 и 2015 г.

¹ Исключение составляет середина 90-х гг., когда наблюдался заметный подъем, а затем и снижение смертности в старшем возрасте.

составил 12 и 7% (8 и 5,4 года) у мужчин и женщин, соответственно, причем снижение смертности в возрасте старше 60 лет определило 46 и 62% прироста ОПЖ у мужчин и женщин соответственно, а снижение смертности в возрасте старше 80 лет — 13 и 21% прироста ОПЖ у мужчин и женщин соответственно.

Таким образом, в России, и особенно в Москве, как и в экономически развитых странах, смертность в старшем возрасте становится все более значимой составляющей общей динамики продолжительности жизни. Кроме того, процесс демографического старения приводит не только к быстрому увеличению численности пенсионного населения, но и к повышению в нем доли лиц старше 80, 90 и даже 100 лет. Именно эти самые старшие возрастные группы в большой степени определяют нагрузку на системы здравоохранения и социального обеспечения. В этих условиях особенно важно быть уверенным в достоверности и точности оценок смертности и продолжительности жизни в старшем возрасте, получаемых из данных демографической статистики. От качества этих оценок зависит правильность прогнозирования дожития, старения населения, а также планирования в сфере медицины, служб и учреждений ухода за престарелыми и больными.

В силу многих причин, статистические данные о смертности в старшем возрасте оставляют желать лучшего в большинстве развитых стран [13, 15, 21, 22]. Проблемы часто связаны с неполной и неточной регистрацией рождаемости в конце XIX—начале XX вв., ошибками переписей населения и оценок миграции в периоды между переписями и выражаются в завышении численности людей старше 80 или 90 лет, завышении возраста живущих и умерших, искусственном сужении разрыва между смертностью мужчин и женщин, ошибочной концентрацией умерших или живущих в возрасте, заканчивающемся на 0 и на 5 [12]. Сомнительность оценок смертности в старшем возрасте в России, где полнота и охват демографической статистики достигли относительно приемлемого уровня лишь в конце 20-х—начале 30-х гг. XX в., издавна была предметом исследования российских демографов [3, 5]. В последние годы вопросы качества статистики смертности в старшем возрасте в России и Москве приобрели новую остроту [2, 4]. Среди наиболее вероятных причин ухудшения качества показателей — двойной учет населения в двух последних переписях, завышение возраста респондентов при переписном интервью-

ировании, неучтенные выезды в другие регионы и за рубеж и, в результате, появление так называемых «статистически бессмертных» людей, которые достигают мнимого рекордного долгожительства.

Достигнутые коэффициенты смертности в старшем возрасте в России, и особенно в Москве, выглядят слишком низкими в сочетании с высокой смертностью взрослого населения в более молодом возрасте. Сравнение между возрастными кривыми смертности у мужчин и женщин России обнаруживает их пересечение в возрасте 89 лет в 2015 г. В Москве возраст пересечения еще ниже — 85 лет [6]. Таких пересечений не наблюдается ни в одной стране с надежной демографической статистикой, и они ясно указывают на неадекватность данных смертности в старшем возрасте.

В настоящей работе мы проводим сравнение показателей смертности и продолжительности жизни населения Москвы и России с международными данными из Базы данных по смертности человека (Human Mortality Database — HMD), а затем вычисляем более реалистичные оценки ОПЖ в возрасте 80 лет для Москвы и России. Вычисление проводили с использованием данных HMD и простой регрессионной модели. Мы показываем, насколько заниженная смертность в возрасте старше 80 лет искажает значения ОПЖ при рождении и в возрасте выхода на пенсию (60 лет — у мужчин и 55 лет — у женщин).

Материалы и методы

Использованы данные Федеральной службы государственной статистики (Росстат) о распределениях умерших и населения по полу, однолетнему возрасту (до возраста 100+) и субъектам Российской Федерации за 1989–2015 гг. Также использованы возрастные коэффициенты смертности, рассчитанные на основе данных государственной статистики, представленные в Российской базе данных по рождаемости и смертности [6].

Для международных сравнений и построения регрессионной модели мы использовали также возрастные коэффициенты смертности и показатели полных таблиц смертности для ряда экономически развитых стран с надежной статистикой смертности из HMD [10], которая является наиболее авторитетным источником точных данных о смертности, сопоставимых по годам и странам [8] (табл. 1).

Метод оценки ожидаемой продолжительности жизни в возрасте 80 лет

По причинам, о которых частично говорилось во введении и которые будут наглядно продемонстрированы в разделе «Международные сравнения», можно говорить о занижении смертности в возрасте старше 80 лет в Москве и России. Заметим, что в своих классических работах по смертности в старшем возрасте В. Каннисто настаивал (применительно к экономически развитым странам) на необходимости уточнения оценок смертности именно в возрасте старше 80 лет [13]. Этой рекомендации следует НМД, применяя соответствующие алгоритмы для уточнения смертности в возрасте 80+ [24].

Для коррекции официальных оценок ОПЖ в Москве в возрасте 80 лет нами использован метод, основанный на сравнении с данными НМД, суть которого состоит в следующем. Мы используем данные НМД по ряду экономически развитых стран с качественной демографической статистикой для установления связи между ОПЖ в интервале 50–69 лет (${}_{20}e_{50}$) (ОПЖ между точным возрастом 50 и 70 лет) и ОПЖ в возрасте 80 лет (e_{80}). Выбор возрастного интервала

50–69 лет обусловлен особенностями более младших и более старших возрастных групп. Как известно, в возрасте 15–49 лет в России и ее регионах (включая Москву) смертность исключительно высока по международным меркам в результате действия внешних и алкогольно-зависимых причин смерти. В 70–79 лет возрастные коэффициенты смертности населения Москвы и России могут оказаться заниженными, хотя и в меньшей степени, чем в возрасте 80+.

В период 1989–2015 гг. ОПЖ в интервале 50–69 лет у мужчин в Москве и России изменялась в границах 14–17,7 и 14,2–16,2 года соответственно, у женщин — 17,8–19 и 17,7–18,5 года соответственно. Для построения регрессионной модели использовали значения ${}_{20}e_{50}$ и e_{80} из 1 872 таблиц смертности из НМД для 19 стран (см. табл. 1).

Мы предполагаем, что соотношение между ${}_{20}e_{50}$ и e_{80} в регионах России соответствует зависимости, наблюдаемой в экономически развитых странах с надежной статистикой смертности. Зависимость ОПЖ в возрасте 80 лет от ОПЖ в интервале 50–69 лет в выбранных странах у мужчин и женщин моделируется кубической полиномиальной регрессией (рис. 1). В соответствии с указанным выше предположением, мы оцениваем ОПЖ в старшем возрасте в Москве, используя полученные регрессионные модели (табл. 2). Также был рассчитан 95% интервал прогноза для оценок, полученных с помощью регрессии.

Были также рассчитаны скорректированные значения продолжительности жизни при рождении и при выходе на пенсию с учетом усредненной оценки продолжительности жизни в возрасте 80 лет по следующей формуле с использованием показателей таблиц смертности: $e_x^{adj} = e_x + (e_{80}^{adj} - e_{80}) \cdot l_{80} / l_x$, где e_x — ОПЖ в возрасте x лет; e_x^{adj} — скорректированная оценка ОПЖ в возрасте x лет; l_x — число доживающих до возраста x лет.

Выбор стран для сопоставления в разделе «Международные сравнения» обусловлен тем, что Чехия и Венгрия характеризовались похожими тенденциями в изменении ОПЖ в 1960–1980-е гг. Швеция выступает в качестве примера страны с высокой продолжительностью жизни и при этом сопоставима с Москвой по численности населения. При этом в этих странах данные о смертности имеют высокое качество.

Регрессионный анализ и другие расчеты проведены с помощью статистического пакета SPSS.

Таблица 1

Список таблиц смертности НМД, включенных в регрессионную модель

Страна	Период, годы
Австралия	1921–2011
Австрия	1947–2014
Англия и Уэльс	1900–2013
Бельгия	1900–1913, 1919–2015
Дания	1900–2014
Западная Германия	1956–2013
Испания	1908–2014
Италия	1900–2012
Канада	1921–2011
Люксембург	1960–2014
Нидерланды	1900–2012
Новая Зеландия (не маори)	1901–2008
Норвегия	1900–2014
Португалия	1940–2012
США	1933–2014
Финляндия	1900–2012
Франция	1900–2014
Швейцария	1900–2014
Швеция	1900–2014

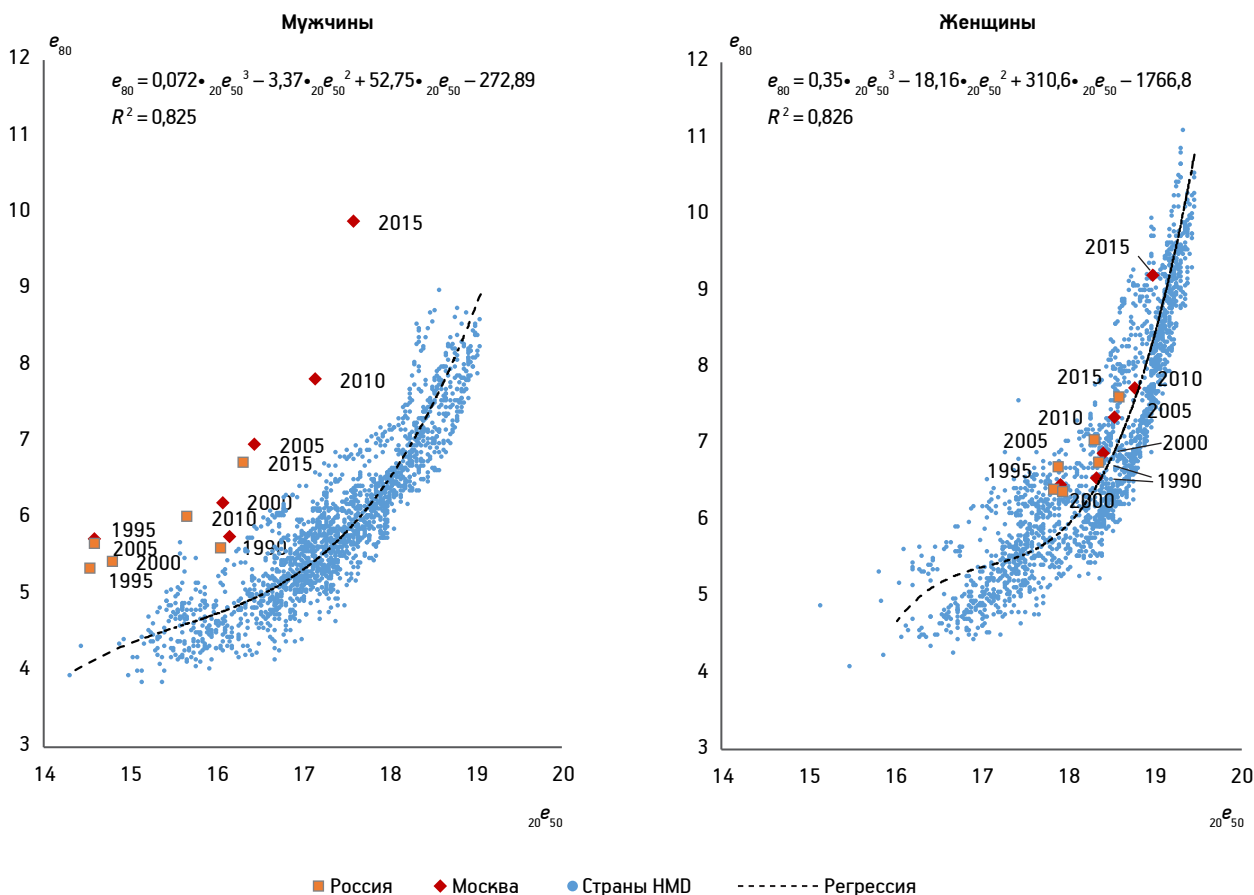


Рис. 1. Ожидаемая продолжительность жизни в интервале 50–69 лет и в возрасте 80 лет в некоторых странах НМД. Источник — НМД 2017

Таблица 2

Параметры регрессионной модели для мужчин и женщин

Скорректированный R-квадрат	$({}_{20}e_{50})^3$	$({}_{20}e_{50})^2$	${}_{20}e_{50}$	Константа
<i>Мужчины</i>				
0,825	0,0721 (0,0720; 0,0722)	-3,365 (-3,358; -3,372)	52,745 (52,608; 52,883)	-272,893 (-272,828; -272,958)
<i>Женщины</i>				
0,826	0,354 (0,357; 0,352)	-18,163 (-18,278; -18,049)	310,611 (312,609; 308,613)	-1766,832 (-1779,640; -1754,025)

Результаты и обсуждение

Международные сравнения

Соотношение между ${}_{20}e_{50}$ и e_{80} , наблюдаемое по данным статистики смертности в России, и особенно в Москве, у мужчин заметно отличается от зависимости, наблюдаемой в экономически развитых странах с надежной статистикой смертности: значениям ${}_{20}e_{50}$ соответствуют более высокие показатели e_{80} по сравнению с другими странами (см. рис. 1). Некоторые страны Восточной Европы

(такие как Венгрия, Эстония и Польша) также довольно заметно отклоняются от модельной кривой. У женщин подобных отклонений не наблюдается как в Москве и России, так и в странах Восточной Европы.

Продолжительность жизни пожилых мужчин и женщин в Москве начала быстро расти с 2003 г. и особенно резко увеличилась в 2011 г., что может быть объяснено компенсационным увеличением показателя после его кратковременного снижения

в результате жары 2010 г., которое, однако, было более выражено у женщин. После этого возобновилось более медленное увеличение продолжительности жизни (рис. 2). По состоянию на 2014–2015 гг., при сравнении Москвы по уровню ОПЖ при рождении со странами, входящими в НМД, Москва оказывается в конце рейтинга с опережением лишь Литвы, Латвии и Украины. Однако уже в возрасте 70 лет мужчинам в Москве предстоит прожить 14,8 года, что соответствует уровню первой десятки стран из НМД и выше, чем, например, в таких странах, как Бельгия, Дания и Германия. С 2011 г. в возрасте 80 лет продолжительность жизни московских мужчин оказывается выше, чем во всех странах, данные по которым представлены в НМД, что плохо согласуется с высокой смертностью в более младшем возрасте [6, 10].

Как уже упоминалось ранее, в Москве существеннее проявляется наблюдаемое в России по данным статистики смертности превышение смертности женщин над смертностью мужчин в пожилом возрасте. С 2011 г. в Москве ОПЖ мужчин 80 лет превысила показатель для женщин. При сравнении возрастных коэффициентов смертности в старшем возрасте в Москве с другими странами, например со Швецией, уровень смертности в возрасте старше 80–90 лет в Москве выглядит неправдоподобно низким (рис. 3). Особенно это заметно у мужчин, возрастные коэффициенты смертности которых в возрасте 80–82 лет ниже, чем в Швеции. Кроме того, после 90 лет для кривой смертности

в Москве характерны значительные флуктуации, также особенно заметные у мужчин.

Оценка продолжительности жизни в возрасте 80 лет на основе опыта стран с надежной статистикой смертности пожилых

На основе полученных коэффициентов регрессии и наблюдаемых значений продолжительности жизни в интервале 50–69 лет были рассчитаны оценки ОПЖ в возрасте 80 лет для Москвы и, для контроля полученных результатов, для России, Центрального федерального округа (ЦФО), а также Венгрии, Чехии и Швеции.

Полученные модельные оценки ОПЖ в возрасте 80 лет во всех включенных в анализ территориях России оказались ниже, чем наблюдаемые показатели, однако присутствуют существенные отличия в зависимости от пола и региона. В Чехии и Швеции продолжительность жизни мужчин и женщин находится в пределах 95 % доверительного интервала (ДИ) регрессионной модели. Для Венгрии и регионов России характерно превышение показателей для мужчин по отношению к верхней границе ДИ.

В Москве у мужчин с начала 2000-х гг. наблюдают более быстрый рост эмпирических показателей по сравнению с модельными, за счет чего разница между ними к концу периода значительно возрастает, особенно после 2011 г. (рис. 4). Уровень продолжительности жизни у мужчин в Москве значительно превышает верхнюю границу ДИ оценок по регрессионной модели, соответствующей

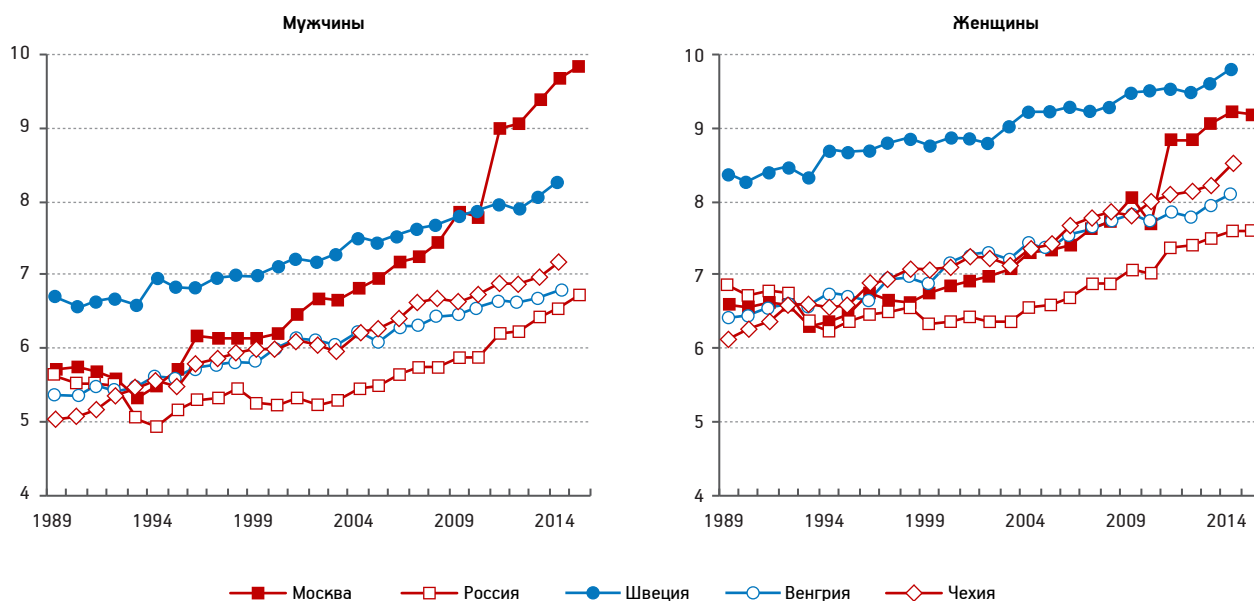


Рис. 2. Ожидаемая продолжительность жизни в возрасте 80 лет в Москве, России, Швеции, Венгрии, Чехии, 1989–2015 гг. Источник — НМД 2017, Росстат

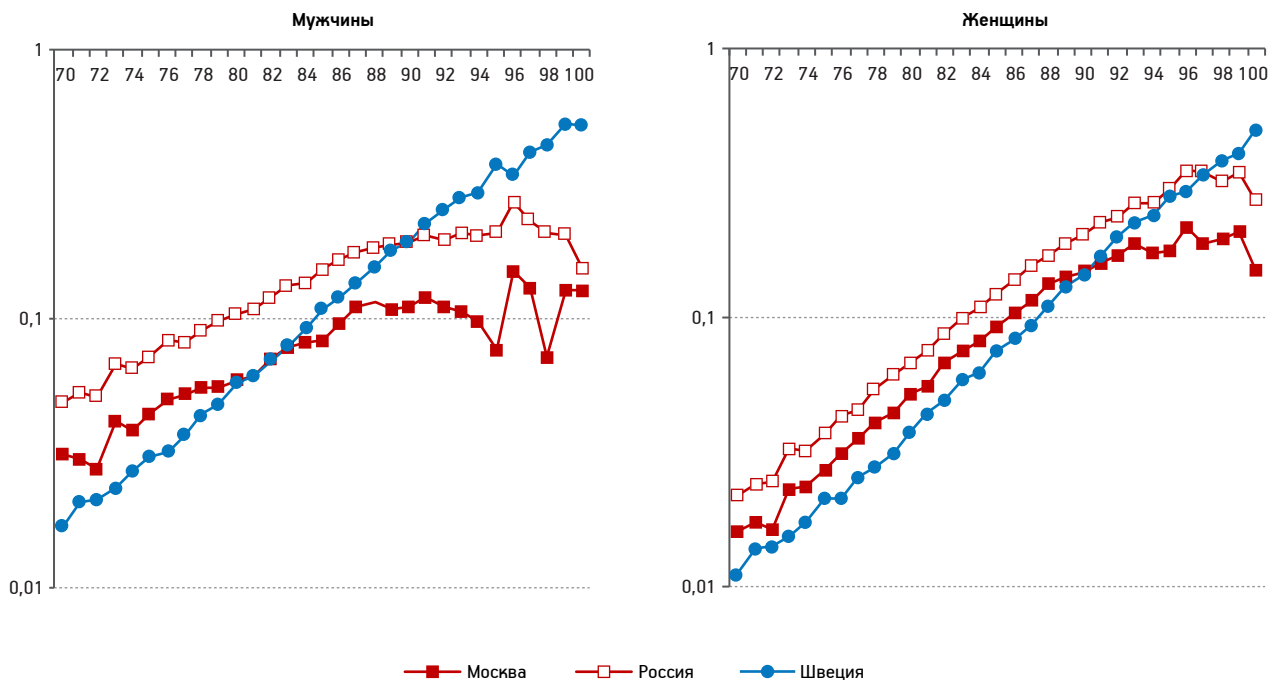


Рис. 3. Возрастные коэффициенты смертности в возрасте старше 70 лет, Москва, Россия и Швеция, 2015 г. Источник — Statistics Sweden, Росстат, HMD 2017, данные показаны в логарифмической шкале

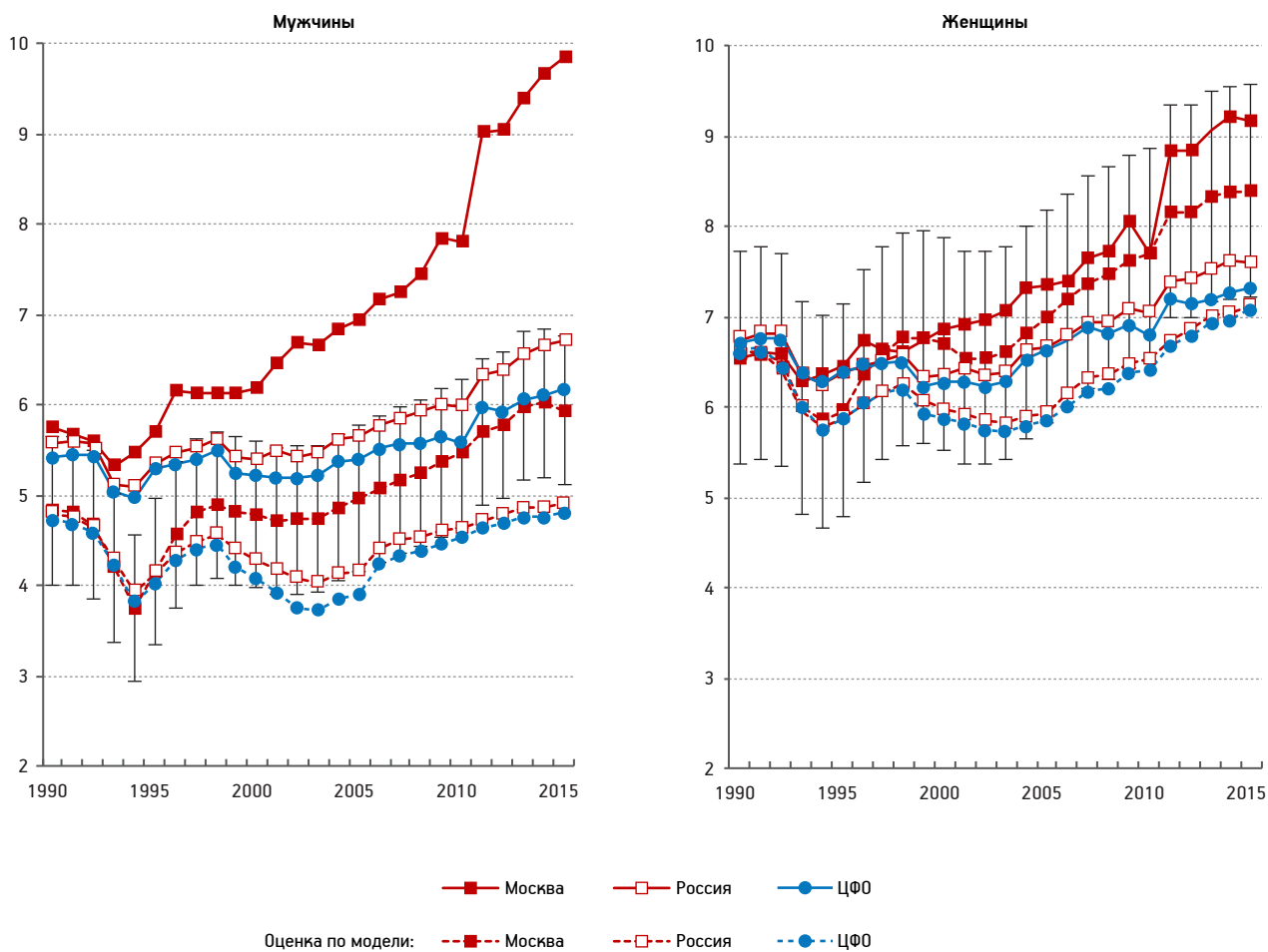


Рис. 4. Ожидаемая продолжительность жизни в возрасте 80 лет, эмпирические и модельные данные, 1990–2015 гг. Источник — расчеты по данным Росстата, результаты оценки по регрессионной модели

щих уровням ${}_{20}e_{50}$, наблюдаемых в экономически развитых странах. Если в 1989 г. продолжительность жизни мужчин 80 лет в Москве находилась на верхней границе ДИ, то в 2015 г. превышала ее на 46 % (на 3,1 года).

Модельные оценки продолжительности жизни у женщин также лежат существенно ниже, чем рассчитанные по данным статистики смертности, однако это различие, в том числе в Москве, не так велико, как у мужчин. При этом для женщин продолжительность жизни во всех рассмотренных регионах находится в пределах ДИ модельных значений (см. рис. 4). Тем не менее, до 2010 г. в Москве отклонение эмпирических значений ОПЖ у женщин от усредненных модельных оценок было относительно небольшим (в среднем 0,2 года), а в отдельные годы средние ожидаемые модельные оценки оказались даже выше наблюдаемых значений (табл. 3). С 2011 г. разрыв между эмпириче-

скими и модельными значениями резко увеличился, составив почти 0,7 года.

После коррекции e_{80} (замены эмпирических значений модельными) ОПЖ в возрасте выхода на пенсию в Москве снижается на 2 года у мужчин и на 0,6 года у женщин. В ЦФО и России (без учета Москвы) показатель у мужчин снижается менее заметно — на 0,4 и 0,5 года соответственно, и почти не снижается у женщин (табл. 4). Коррекция e_{80} приводит к снижению ОПЖ при рождении на 1,6 года у мужчин и на 0,4 года у женщин в Москве, и почти не влияет на показатели в ЦФО и России (за вычетом Москвы).

Заключение

В условиях старения населения качество статистических данных о пожилом населении, о его численности и смертности является важным не только с точки зрения анализа изменений смертности

Таблица 3

Ожидаемая продолжительность жизни в возрасте 80 лет по данным статистики смертности и оценки по регрессионной модели, лет

Параметр		Мужчины				Женщины			
		1990 г.	2005 г.	2010 г.	2015 г.	1990 г.	2005 г.	2010 г.	2015 г.
Москва	оценка по данным статистики	5,7	6,9	7,8	9,9	6,5	7,3	7,7	9,2
	оценка по модели	4,8	5,0	5,5	5,9	6,6	7,0	7,7	8,4
	верхняя граница 95 % ДИ	5,6	5,8	6,3	6,8	7,7	8,2	8,9	9,6
ЦФО без Москвы	оценка по данным статистики	5,4	5,3	5,6	6,2	6,7	6,6	6,8	7,3
	оценка по модели	4,7	3,9	4,5	4,8	6,6	5,9	6,4	7,1
	верхняя граница 95 % ДИ	5,5	4,7	5,3	5,6	7,9	7,1	7,6	8,3
Россия без Москвы	оценка по данным статистики	5,5	5,5	5,8	6,3	6,8	6,6	6,9	7,4
	оценка по модели	4,8	4,1	4,6	4,8	6,6	5,9	6,4	7,0
	верхняя граница 95 % ДИ	5,6	4,9	5,4	5,7	7,8	7,0	7,6	8,2
Россия	оценка по данным статистики	5,6	5,6	6,0	6,7	6,8	6,7	7,0	7,6
	оценка по модели	4,8	4,2	4,6	4,9	6,6	5,9	6,5	7,1
	верхняя граница 95 % ДИ	5,6	5,0	5,4	5,7	7,8	7,1	7,7	8,3
Венгрия*	оценка по данным статистики	5,4	6,1	6,6	6,8	6,5	7,3	7,7	8,1
	оценка по модели	4,8	4,9	5,1	5,4	6,3	6,8	7,0	7,3
	верхняя граница 95 % ДИ	5,6	5,8	5,9	6,2	7,5	8,0	8,2	8,5
Чехия*	оценка по данным статистики	5,1	6,3	6,7	7,2	6,3	7,4	8,0	8,5
	оценка по модели	5,0	6,0	6,4	6,9	6,9	8,2	8,7	9,1
	верхняя граница 95 % ДИ	5,8	6,9	7,2	7,7	8,1	9,3	9,8	10,3
Швеция*	оценка по данным статистики	6,6	7,4	7,9	8,2	8,3	9,2	9,5	9,8
	оценка по модели	7,2	8,3	8,6	8,9	8,7	9,4	10,0	10,2
	верхняя граница 95 % ДИ	8,0	9,1	9,4	9,7	10,0	10,6	11,2	11,4

* Чехия, Венгрия, Швеция — 2014 г.

Примечание. Источник: расчеты по данным Росстата, НМД, результаты оценки по регрессионной модели.

**Ожидаемая продолжительность жизни при рождении и при выходе на пенсию
по данным статистики смертности и оценки, рассчитанные по результатам коррекции e_{80} , лет***

Параметр		Мужчины				Женщины			
		1990 г.	2005 г.	2010 г.	2015 г.	1990 г.	2005 г.	2010 г.	2015 г.
<i>Продолжительность жизни при рождении</i>									
Москва	оценка по данным статистики	64,9	66,7	69,9	73,0	74,0	76,3	78,1	80,3
	скорректированная оценка	64,7	66,2	69,1	71,4	74,0	76,1	78,1	79,9
ЦФО без Москвы	оценка по данным статистики	63,6	57,8	62,2	65,5	74,8	72,6	74,7	76,7
	скорректированная оценка	63,5	57,7	62,0	65,2	74,8	72,2	74,6	76,6
Россия без Москвы и Санкт-Петербурга	оценка по данным статистики	63,7	58,3	62,4	65,2	74,1	74,3	76,8	78,4
	скорректированная оценка	63,5	58,1	62,2	64,9	74,0	74,0	76,5	78,1
Россия	оценка по данным статистики	63,8	58,9	63,1	65,9	74,3	72,5	74,9	76,7
	скорректированная оценка	63,6	58,7	62,8	65,5	74,2	72,1	74,6	76,4
<i>Продолжительность жизни при выходе на пенсию (мужчины — 60 лет, женщины — 55 лет)</i>									
Москва	оценка по данным статистики	14,9	16,8	18,5	20,7	23,3	25,2	26,4	28,3
	скорректированная оценка	14,6	16,0	17,4	18,7	23,2	25,0	26,3	27,7
ЦФО без Москвы	оценка по данным статистики	14,5	12,7	13,9	15,3	23,8	22,8	24,0	25,4
	скорректированная оценка	14,3	12,4	13,6	14,9	23,8	22,5	23,8	25,3
Россия без Москвы и Санкт-Петербурга	оценка по данным статистики	14,7	12,9	14,2	15,5	23,7	22,6	24,0	25,3
	скорректированная оценка	14,4	12,6	13,9	15,0	23,6	22,2	23,7	25,1
Россия	оценка по данным статистики	14,7	13,3	14,6	16,0	23,6	22,8	24,2	25,6
	скорректированная оценка	14,4	12,9	14,2	15,3	23,5	22,5	23,9	25,3

* Продолжительность жизни при рождении и при выходе на пенсию скорректирована с учетом усредненной модельной оценки для e_{80} .

как таковой, но и с точки зрения государственного планирования во всех социально-экономических сферах, в том числе пенсионной системы и системы медицинской помощи. Для России это имеет особенно важное значение и на региональном уровне, особенно учитывая дифференциацию между регионами по продолжительности жизни, в том числе в старшем возрасте [23].

Для оценки продолжительности жизни в пожилом возрасте в Москве нами была построена регрессионная модель по ряду стран НМД с надежной статистикой смертности. Похожий подход используется в Human Life Table Database для определения соответствия между уровнем продолжительности жизни при рождении и продолжительности жизни в последней возрастной группе [16]. При использовании данного подхода мы исходим из предположения, что закономерности, характерные для других стран, применимы и к России. Однако используемый подход не ставит своей целью установление общих закономерностей соотношения смертности в возрасте старше 80 лет и в более младшем возрасте, — полученные результаты

применимы только в рамках решения указанной нами проблемы.

В России длительное время отмечалась высокая смертность населения, особенно возрастающая в периоды социально-экономических кризисов. В связи с этим, можно предположить, что относительно низкая смертность населения в пожилом возрасте может объясняться селективностью в результате вымирания наиболее уязвимых индивидов в более раннем возрасте. Однако многочисленные исследования показывают положительную связь смертности в молодом и старшем возрасте, тогда как отрицательная связь отсутствует или очень слаба [7, 20].

Для оценки смертности в старшем возрасте, в тех случаях, когда статистические данные являются ненадежными, часто применяются методы экстраполяции возрастных коэффициентов смертности. Нами была использована модель Гомпертца для оценки продолжительности жизни в старшем возрасте в Москве на основе возрастных коэффициентов смертности в возрасте 50–69 лет, однако результаты таких оценок, вопреки ожиданиям, завышают продолжительность жизни, особенно для

женщин. Это может быть связано с тем, что в возрасте 50–69 лет действуют факторы как завышающие смертность в трудоспособном возрасте (внешние и обусловленные алкоголем причины смерти), так и занижающие смертность в пожилом возрасте (вероятно, в результате завышения численности пожилого населения). Можно допустить, что в целом в интервале 50–69 лет эти факторы компенсируют друг друга, однако отдельные возрастные коэффициенты смертности ведут себя непредсказуемо, что не позволяет воспользоваться экстраполяцией для оценки смертности в старшем возрасте.

Модель, построенная нами на основе данных НМД по странам с надежной статистикой смертности, показывает систематический уход показателей от ожидаемых значений и непропорционально высокую продолжительность жизни в пожилом возрасте по сравнению с более младшей возрастной группой в Москве у мужчин. Было показано, что смертность пожилого населения Москвы особенно занижена у мужчин, и степень этого занижения увеличивается с середины 2000-х гг., наряду с увеличением ожидаемой продолжительности жизни. Эти проблемы усугубляются после 2011 г. В этот период также резко увеличивается продолжительность жизни пожилых женщин в Москве, и уровень отклонения от ожидаемого показателя увеличивается. Несмотря на это, на протяжении всего рассматриваемого периода в Москве (как и во всех рассмотренных странах и регионах) продолжительность жизни женщин не выходит за пределы доверительного интервала, тогда как продолжительность жизни мужчин 80 лет в 2015 г. на 3 года выше его верхней границы.

Таким образом, в Москве дисбаланс между полами наблюдается не только в уровне смертности, но и в степени ее вероятного занижения в пожилом возрасте. При этом, если рассчитанная по данным статистики смертности продолжительность жизни мужчин 80 лет в Москве выше, чем женщин, то при сравнении модельных оценок заметно преимущество женщин почти на 2,5 года. Это указывает на то, что факторы, определяющие занижение показателей смертности пожилого населения Москвы, более характерны для мужчин, нежели для женщин.

Исследователи сходятся во мнении, что расхождения между численностью отдельных групп населения по результатам текущих оценок и переписей населения могут являться следствием следующих основных факторов: недоучет мигрантов при текущем учете населения, двойной счет населения при

переписи населения, завышение возраста респондентами [2, 4]. По отношению к пожилому населению, основным фактором завышения называется именно двойной учет, при этом отмечается, что «большая доля “перечтенного” переписью пожилого населения приходится на Москву, Московскую область, Санкт-Петербург и Ленинградскую область» [4]. В случае превалирования этого фактора можно было бы ожидать, что степень занижения показателей смертности для мужчин и женщин являлась бы сопоставимой.

Учитывая дисбаланс между полами по уровню занижения смертности, в Москве на двойной учет пожилого населения, которое могло быть переписано по месту фактического проживания и месту регистрации, могла повлиять большая миграционная подвижность мужчин. Это касается как фактически проживающих в других регионах, так и проживающих в пределах Москвы при различии фактического места жительства и места жительства по регистрации. Важно отметить, что данный фактор может оказывать влияние не только на численность населения, но и на число смертей, которые регистрируют в регионах фактического проживания умершего, учтенного переписью населения проживающим в Москве.

Как уже отмечалось выше, проблема завышения численности пожилого населения характерна не только для России. Общепринятым подходом является коррекция данных о пожилом населении: так, База данных по смертности человека опирается не на данные официальной статистики о численности населения старше 80 лет, а на оценки по методу исчерпанных поколений [12, 24], кроме того, данные о численности пожилого населения Германии корректировали с использованием данных Пенсионного фонда [15]. Показанные нами противоречия в статистических данных указывают на целесообразность корректировки результатов переписи населения для отдельных пологовозрастных групп.

Исследование финансировалось в рамках программы государственной поддержки ведущих университетов Российской Федерации «5-100».

Литература

1. Андреев Е.М. Метод компонент в анализе продолжительности жизни // Вестн. стат. 1982. № 3. С. 42–47.
2. Андреев Е.М. О точности результатов российских переписей населения и степени доверия к разным источникам информации // Вопр. стат. 2012. № 11. С. 21–35.

3. Андреев Е.М., Дарский Л.Е., Харьковская Т.Л. Демографическая история России: 1927–1959. М.: Информатика, 1998.
4. Мкртчян Н.В. Проблемы учета населения отдельных возрастных групп в ходе переписи населения 2010 г.: причины отклонений полученных данных от ожидаемых // В сб.: Демографические аспекты социально-экономического развития / Под ред. М.Б. Денисенко. Вып. 22. М.: МАКС Пресс, 2012. С. 197–214.
5. Новосельский С.А., Паевский В.В. Смертность и продолжительность жизни населения СССР 1926–1927 гг. Таблицы смертности. М.—Л.: Планхозгиз, 1930.
6. Российская база данных по рождаемости и смертности (РосБРИС). Центр демографических исследований Российской экономической школы, Москва (Россия). URL: http://demogr.nes.ru/index.php/ru/demogr_indicat/data. Данные скачаны (10.12.2016).
7. Barbi E., Caselli G. Selection effects on regional survival differences in Italy // *Genus*. 2003. Vol. LIX. № 2. P. 37–61.
8. Barbieri M., Wilmoth J.R., Shkolnikov V.M. et al. Data Resource Profile: The Human Mortality Database (HMD) // *Int. J. Epidemiol.* 2015. Vol. 44. № 5. P. 1549–1556. doi: 10.1093/ije/dyv105.
9. Grigoriev P., Meslé F., Shkolnikov V.M. et al. The Recent Mortality Decline in Russia: Beginning of the Cardiovascular Revolution? // *Popul. Dev. Rev.* 2014. Vol. 40. P. 107–129. doi:10.1111/j.1728-4457.2014.00652.x.
10. *Human Mortality Database*. University of California, Berkeley (USA), and Max Planck Institute for Demographic Research (Germany). <http://www.mortality.org>. Accessed 15.12.2016.
11. Jdanov D.A., Jasilionis D., Soroko E.L. et al. Beyond the Kannisto-Thatcher Database on Old Age Mortality: An Assessment of Data Quality at Advanced Ages. MPIDR Working Paper WP 2008–013. Rostock: Max Planck Institute for Demographic Research, 2008. URL: <http://www.demogr.mpg.de/papers/working/wp-2008-013.pdf>
12. Jdanov D. A., Scholz R. D., Shkolnikov V.M. Official population statistics and the Human Mortality Database estimates of populations aged 80+ in Germany and nine other European countries // *Demograph. Res.* 2005. Vol. 13. P. 335–362. doi: 10.4054/DemRes.2005.13.14.
13. Kannisto V. Development of oldest-old mortality, 1950–1990. Evidence from 28 developed countries: Monographs on Population Aging. Vol. 1. Odense: Odense University Press, 1994. P. 1–108.
14. Meslé F. Mortality in Central and Eastern Europe: long-term trends and recent upturns // *Demograph. Res.* 2004. Vol. 2. № 3. P. 45–70.
15. Scholz R. D., Jdanov D.A. About mortality data for Germany / *Human Mortality Database: background and documentation*. 2005. URL: <http://www.mortality.org/>
16. Shkolnikov V.M. Methodology Note on the Human Life-Table Database (HLD) URL: <http://www.lifetable.de/methodology.pdf>.
17. Shkolnikov V. M., Andreev E. M., Leon D. A. et al. Mortality reversal in Russia: the story so far // *Hygiea Int.* 2004. Vol. 4. № 4. P. 29–80.
18. Shkolnikov V.M., Andreev E.M., McKee M., Leon D.A. Components and possible determinants of decrease in Russian mortality in 2004–2010 // *Demograph. Res.* 2013. Vol. 28. № 32. P. 917–950. doi:10.4054/DemRes.2013.28.32.
19. Shkolnikov V. M., Meslé F., Vallin J. Health crisis in Russia // *Popul. Engl. Select.* 1996. Vol. 8. P. 123–190.
20. Smith G.D., Gunnell D., Ben-Shlomo Y. Life-course approaches to socio-economic differentials in cause-specific mortality / In: D. Leon et al. (eds.). *Poverty, Inequality and Health*. Oxford: Oxford University Press, 2000. P. 88–124. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/acprof:oso/9780192631961.003.0005>
21. Thatcher A. R., Kannisto V., Andreev K.F. The survivor ratio method for estimating numbers at high ages // *Demograph. Res.* 2002. Vol. 6. № 1. P. 1–16.
22. Thatcher A. R., Kannisto V., Vaupel J.W. The force of mortality at ages 80 to 120: Monographs on Population Aging. Vol. 5. Odense: Odense University Press, 1998. URL: <http://www.demogr.mpg.de/Papers/Books/Monograph5/start.htm>
23. Timonin S.A., Danilova I.A., Andreev E. M., Shkolnikov V.M. Recent mortality trend reversal in Russia: are regions following the same tempo? // *Europ. J. Popul.* 2017. Vol. 33. № 1 (in press).
24. Wilmoth J.R., Andreev K.F., Jdanov D.A., Gleij D.A. Methods protocol for the Human Mortality Database (version 5). 2007. URL: <http://www.mortality.org/Public/Docs/MethodsProtocol.pdf>.

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 6. P. 826–835

E. K. Papanova¹, V. M. Shkolnikov^{1,2}, E. M. Andreev¹, S. A. Timonin¹

HIGH LIFE EXPECTANCY OF MUSCOVITES AT OLD AGES: REALITY OR STATISTICAL ARTIFACT?

¹ International Laboratory for Population and Health, National Research University Higher School of Economics, 3, Bolshoy Tryokhsvyatel'skiy lane, Moscow 123022; e-mail: epapanova@hse.ru; ² Max Planck Institute for Demographic Research, 1, Konrad Zuse Str., Rostock 18057

Since the mid-2000s, after a few decades of negative trends and fluctuations, Russia has experienced the longest and most stable period of life expectancy increasing for the entire period of observation which was determined not only by a decrease in mortality at the middle ages, but also at the old ages. This period has been marked by a very fast increase in life expectancy of Muscovites. The paper shows that the mortality at old ages in Moscow systematically deviates from the patterns observed in economically developed countries with reliable mortality statistics. We assume that experience of these countries is applicable to regions of Russia. Based on this assumption the adjusted estimates of life expectancy at old ages in Moscow and Russia were calculated, as well as effect of the underestimation of mortality over age 80 on life expectancy at birth and at the age of retirement.

Key words: mortality, life expectancy, old age, quality of statistical data

*В. М. Новосёлов***ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ СТАРЕНИЕ БОЛЕЗНЬЮ? ***Автономная некоммерческая организация «Научно-медицинский геронтологический центр»,
143005, Одинцово, ул. Кутузовская, 33; e-mail: valery@novoselov.org

В статье обсуждаются философский, деонтологический, нозологический, патофизиологический, клинический, биологический аспекты данной проблемы и взгляд автора на данный вопрос.

Ключевые слова: старение, болезнь, здоровье, патология, этиология, патофизиология, нозологическая форма, ятрогения, полипрагмазия

Ускоренное старение населения планеты, затрагивающее практически все стороны жизни современного общества, ставит все новые и новые вопросы. Человек стал жить не просто дольше, но и одновременно стал намного активнее даже в «третьем» возрасте. Если мы посмотрим акты вскрытия тела Ф. Э. Дзержинского от 1926 г. или тела В. И. Ленина от 1924 г., написанные академиком Алексеем Ивановичем Абрикосовым, то первое, что мы увидим, это будут фразы «труп пожилого человека». При этом известно, что первому персонажу отечественной истории на момент смерти было лишь 48 лет, а второму — 53 года, тем не менее, выдающийся патологоанатом XX в. пишет именно так. Обе комиссии, в составе которых, наряду с врачами и организаторами здравоохранения, есть и антрополог, и анатом, соглашались с данной формулировкой в обоих случаях и подписывают данные акты. И таких примеров много как в отечественной, так и мировой литературе, когда люди называются старыми либо пожилыми еще в том возрасте, в котором нам сегодня даже в голову не придет так характеризовать человека.

Современное изменение эмоционального восприятия и смыслового наполнения понятий «старение» и «старость» предопределило появление дискуссии о возможности признания процесса самого старения болезнью. Последнее время у биogerонтологов и научного сообщества, близкого к ним по взглядам, вспыхнул ряд острых дискуссий (как пример — одна из дискуссий в социальных сетях https://www.facebook.com/leonid.gavrilov.90/posts/305758633137288?comment_id=466306187082531&reply_comment_id=466387930407690¬if_t=mentions_comment¬if_id=1502143771995638) на тему необходимости признания процесса старения болезнью.

Данный эпистемологический спор со схоластическим компонентом, имеющий свои начала еще во времена от Цицерона до И. И. Мечникова, получил новое оформление на современном этапе знания о старении. Причина возникновения подобных дискуссий сегодня — это предположение одной из высказывающихся сторон, что если старение признать болезнью в рамках отдельной нозологической формы, то потоки финансирования со стороны правительственных организаций на геронтологические исследования будут резко увеличены. Авторы статьи «Настало время классифицировать биологическое старение как болезнь» [1] так подводят итог своего труда: «Мы считаем, что старение должно рассматривать как болезнь, при том как болезнь многосистемная и универсальная. Наша нынешняя система здравоохранения не рассматривает старение как причину хронических заболеваний..., поэтому она реакционно настроена».

Если приравнять феномен старения к понятию болезни, то, по мнению автора, мы вторгаемся в сферу гносеологии и эпистемологии как философских дисциплин, изучающих взаимодействие субъекта (ученого), объекта (процесса старения) и самого знания (науки о старении).

Вот как о том, что старение есть болезнь, говорит профессор Гарварда Джордж Чёрч (George M. Church): «... not just for curing rare diseases like cystic fibrosis, but diseases that everyone has, like aging». Именно постановка вопроса о признании процесса старения болезнью (а об этом говорили и на Международном конгрессе по геронтологии и гериатрии в 2017 г. в Сан-Франциско (IAGG) и Нир Барзилай, и Брайан Кеннеди), то есть па-

* Статья публикуется в порядке дискуссии.

тологией, закрепленной в рамках отдельной нозологической единицы, представляется абсолютно ненадежным шагом на пути изучения механизмов процессов старения.

Вот мнение выдающегося философа современности К. Р. Поппера, обосновывающего возможную гносеологическую позицию по данному вопросу. «С той точки зрения, которую мы здесь выработали, мы должны отвергнуть как совершенно неосновательную любую субъективистскую эпистемологию, предлагающую выбирать в качестве исходного пункта то, что представляется ей не вызывающим никаких сомнений, а именно наши „прямые” или „непрямые” переживания. Конечно, эти переживания в общем хороши и успешны, но они не являются ни „прямыми”, ни „непосредственными”, ни „абсолютно надежными”» [2].

Конечно, грани между патологическими и физиологическими процессами очень тонки, тем более в старости, но они есть, и они в самом понятии «патология», обозначающем науку о страдании, так как *патоσ* в переводе с греческого обозначает именно страдание, состояние, которое так характерно для болезни. И принципиальное отсутствие этого компонента в процессе закономерно наступающего индивидуального процесса старения, начинающегося, по мнению всех геронтологов, задолго до самого проявления старости, не позволяет признать естественное старение патологией.

Сегодня чаще всего во всем мире для определения понятия старения используется формулировка, утверждающая, что это процесс увеличения вероятности гибели организма, связанный с возрастом. То есть несмотря на тот факт, что на сегодня точно неясны механизмы старения как такового, в самом понятии процесса старения организма заложен смысл постепенного снижения его жизнеспособности. Неизвестен и момент начала данных процессов, которые, возможно, дебютируют еще в самом эмбриогенезе, или в момент рождения, или сразу после полового созревания и т. д. На сегодня не только не существует единой теории старения, но и разнообразие самих теорий таково, что явно говорит об отсутствии ясности в данном вопросе. Для сравнения: существует с десятков теорий атеросклероза, которые продолжают уточняться и развиваться, тогда как теорий старения к середине 60-х гг. прошлого века насчитывалось около уже двух сотен, в середине 80-х их было три сотни, а точный подсчет теорий и гипотез старения на сегодня фактически невозможен.

Наоборот, в отличие от старения, для понятия болезни заложен временной смысл начала процесса даже на уровне бытового восприятия термина. Также понятие болезни подразумевает её причинность, обозначаемую в клинической практике как этиологическое начало, тогда как на сегодня этиология процесса старения неизвестна. Можно привести обратный логический пример: не признать ли тогда, что и «болезнь есть старение», так как для понятия болезни также характерны повышение риска смерти организма и снижение его жизнеспособности? Но тут также нет ни рационального, ни продуктивного компонента в смене терминологии.

Философский подход

Можно ли сравнивать или приводить к единому понятийному аппарату такие разные явления, как старение и болезнь, с такой разной семантикой слов? Взаимосвязанные, первое из которых даже часто является основой для формирования возрастзависимой патологии, но в корне различные? Приведение понятия совершенно другого уровня, присущего не только живой материи, но и неживым предметам, к понятийному аппарату болезни уверенно ведет нас во времена схоластики, то есть к временам отвлеченных рассуждений.

В споре на тему «Является старение болезнью или нет?» сторонам дискуссии рекомендуется обратить внимание на принцип прагматической целесообразности, который больше склоняет к реалистичности подхода и к тому, что «старение не есть болезнь», даже в общепринятом понимании социума. Патология позднего возраста дает множество оснований предполагать связь данных процессов с инволюцией организма или с онтогенетической закономерностью их возникновения, но из этого не следует эвристического решения признать сам процесс онтогенеза или его поздней части, называемой старостью, ограниченную только рамками неизбежного физиологического старения, отдельной нозологической формой.

Признание болезнью неизвестных процессов без имеющихся на сегодня методов влияния на них с целью активизации исследований ставит профессиональное сообщество врачей в неудобное положение, так как именно исследования, возможно на каком-то этапе развития общества, приведут к возможной трансформации понятия старения. А вот приравнивание понятия старения к понятию болезни, наоборот, вряд ли приве-

дет к увеличению числа исследований. Если целью дискуссии «Является старение болезнью или нет?» признать поиск механизмов, которые приведут к увеличению здоровой продолжительности жизни человека, то это никак не связано с изменением гносеологии термина старения.

Деонтологические аспекты

С точки зрения медицинской этики, понятие «болезнь» является противоположностью понятия «здоровье», или нормы, так как норма и патология — это качественно различные проявления жизнедеятельности организма. Признание самого явления процесса старения не нормой, то есть болезнью, фактически исключает понятие «здоровье» из обихода. Получается, что если мы признаем все живые организмы стареющими и только поэтому больными, то это исключает не только понятие здоровья, но и само понятие болезни, так как в них существует большой сравнительный аспект, который может быть виден только на фоне друг друга.

Медицинская этика также не позволяет врачам называть молодого, зрелого или просто не имеющего патологию современного человека любого возраста, психически, физически и социально благополучного, но, без сомнения, стареющего, больным без каких-либо клинических на то оснований. Сами врачи, особенно гериатры, прекрасно осознают относительность понятия «здоровье» в старости, но это опять же не является основанием для изменения смысловой оценки понятия «старение».

Биологам не следует вмешиваться в сферы медицинской деонтологии, так как размывание понятий «болезнь» и «здоровье» затрагивает практически все профессиональные аспекты деятельности многочисленного цеха врачей, которые и так на сегодня столкнулись с новыми задачами в рамках быстро постаревшей популяции. Это лишь усилит проявления таких широко распространенных явлений современного быстро постаревшего мира, как ятрогения и полипрагмазия, когда назначение препаратов носит уже и так явно избыточный характер, а вред, наносимый неоправданными действиями врача или медицинского персонала, уже слишком велик.

Предложение признать процессы старения болезнью приведет к увеличению рекомендаций со стороны восторженной части биогеронтологов, и без того раздающих избыточное количество советов только на основе модельных

исследований, без каких-либо клинических исследований, что само по себе нарушает современный тренд доказательной медицины и приведет только к увеличению полипрагмазии.

Нозологический подход

Учение о болезнях (нозология), несмотря на конкретный характер, связанный с изучением отдельной болезни, тем не менее, за последний век претерпело значительные изменения и продолжает эволюционировать. В случае признания старения болезнью остается непонятным, будет ли признано старение отдельной нозологической единицей или множеством «болезней старения», исходя из принципов гетерохронности, гетеротопности и гетерокатефтенности процесса старения? Ведь рамки отдельной болезни «старение» не исключают многообразия патологии старости. Если же биологи предлагают выделение отдельных нозологических единиц, так как одна единица не может включать все клиническое разнообразие старости, то смысловой нагрузки в этом нет в силу того, что множество нозологических единиц предполагает много заболеваний, тогда как новаторы предлагают только одно — признать «старение» одной и единой болезнью.

Предложение приравнять старение к отдельной нозологической единице основано на механистическом подходе, тогда как клиническое мышление носит слишком многофакторный характер, даже с учетом использования международным сообществом врачей статистических кодов.

Патофизиологические аспекты

Рядом с нозологической стороной данного спора стоят вопросы патологии. Переход от частной патологии [3] к общей произошел, когда стало ясно, что большинство болезней имеют общие структурно-морфологические изменения — как на макро-, так и на микроуровне. На смену изучению механизмов отдельной болезни перешли к подходу, когда изучаются структурно-морфологические и функционально-системные механизмы, единые при различной патологии. Тем не менее, под этим не подразумевали и не подразумевают до настоящего времени, что мезенхимальная дистрофия, гликогеноз или некроз, приведенные здесь как примеры и свойственные многим заболеваниям, надо выделять в отдельные болезни [4]. Это внесло бы только сумятицу в понимание

основ патологической анатомии и патофизиологии. Характер упомянутых выше наук, изучающих конкретные проявления болезней человека, в силу множественности проявлений процесса старения на всех уровнях организации живой материи, от клетки и субклеточных структур до органного уровня и системной организации, не предполагает большего понимания процессов формирования возрастзависимой патологии при смене терминологии. Понятие патогенеза, сложных причинно-следственных отношений, которые начинаются после начала действия причины и применимы к механизмам развития, течению болезни и ее исхода, не может использоваться при приравнивании процессов нормального, естественного либо физиологического старения к болезни. И наоборот, без понимания патофизиологии невозможно разработать конкретные клинические рекомендации. Что касается патологии, которая проявляется в основном в пожилом и старческом возрасте (болезни Альцгеймера, Маршана—Аничкова, Паркинсона, онкопатология, диабет 2-го типа и так далее), то внесение терминологии «старость есть болезнь» не требуется, так как указанные заболевания и есть патология.

Клинический подход

В последнее время врачебное сообщество все больше внимания уделяет возрастзависимой патологии. Именно с этим связано появление в Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ) 10-го пересмотра в XVIII классе кода R54 «старость», под которой подразумевается, конечно же, не старость в бытовом представлении, а конкретный синдром старческой астении (старческая хрупкость, или старческая дряхлость). С этим же связано введение, при очередном пересмотре, синдрома саркопении, начало использования которого планируется на 2018 г. И это не обозначает, что врачи ранее не знали или не видели данного явления. Именно широкое распространение саркопении в ускоренно стареющей популяции привело к закономерному шагу по выделению этого синдрома в отдельное заболевание. Что даст врачам внесение общепатологического понятия старения в клиническую практику как отдельного заболевания? Ничего, так как механизмы старения неизвестны не только врачам, но и биологам, работающим в теме продолжительности жизни или старения. Будет ли сформирован дополнительный рынок для производи-

телей готовых лекарственных средств или БАД? Скорее всего, да, что также не даст ничего ни клиническому сообществу, ни пациентам, если за этим не будут стоять конкретные научные исследования и лабораторные эксперименты. А это, опять же, никак не связано с изменением терминологии.

Хотелось бы упомянуть и один из врачебных принципов «не навреди», который объясняет осторожный прагматический подход к внедрению любых новых лекарственных средств, в том числе и «подозреваемых» в геропротекции, а также «революционных» предложений в смене терминологии. На сегодня приходится признать, что не прием БАД или лекарств, влияющих на процессы старения организма, а сугубо достижения в области общественного здоровья, со времен введения асептики врачом Земмельвайсом и заслуги клинической медицины, были тем продуктивным и движущим компонентом непрерывного увеличения продолжительности жизни современного человека на протяжении всего последнего столетия.

Биологический аспект

С точки зрения биологии, изучающей механизмы всего живого, в том числе и стареющей материи, не имеет никакого значения как называть процессы, очевидно, множественные и жестко закрепленные в эволюции [5]. Как пример — цикл Ганса Кребса. Как мы его не назовем, смысл от этого не изменится.

Триумф идей должен состояться не в споре о терминологии, а в реальных научных исследованиях по данной теме. Это обозначает необходимость уделять больше внимания изучению старения в лабораториях, а не в эпистемологической революции в терминологии. На сегодня высокоразвитые страны имеют почти предельные уровни продолжительности жизни своих граждан, и именно здесь биологи должны дать инструмент врачам, которые, в результате, приведут к формированию активного долголетия современного человека. Но это никак не соотносится с изменением семантики слов или понятийного аппарата к уравнению «старость есть болезнь».

Заключение

Хотя данный короткий обзор не позволяет развернуть многообразие мысли по каждому из аспектов гносеологических различий между «старением» и «болезнью», здесь показана невозможность при-

ведения понятия «старения» к термину «болезнь», и тем более представить процесс старения как нозологическую единицу в МКБ.

Внесение субъективных переживаний на тему персонального старения как абсолютного знания в смену терминологии, как исходной точки в эпистемологии самого термина «старение», является абсолютно ненадежным на пути эволюции знаний в геронтологии. Сегодня предложение признать старение болезнью без практического содержания данного шага не находит поддержки в клинических кругах именно в силу отсутствия рациональности и практических целей для улучшения общественного здоровья.

Что старение — это не болезнь, а неизвестные или малоизвестные на сегодня механизмы снижения жизнеспособности организма, и что они тесно связаны с формированием возрастной патологии, — это ясно участвующим в споре сторонам [6]. Именно в силу этого не стоит вносить сумятицу в понятия, тем более, что речь идет уже даже не о термине «болезнь» (*pathos, morbus*), а о нозо-

логической единице в международном классификаторе (*nosos*).

Наряду с этим, выделение в МКБ следующих пересмотров группы зависимых от возраста нозологических форм было бы желательно с прагматической позиции, в основе которой лежит необходимость большего внимания со стороны общественных институтов к проблемам быстро стареющего общества.

Литература

1. *Bulterijs S., Hull R. S., Björk V. C.* It is time to classify biological aging as a disease // *Front. Genet.* 2015. Vol. 6. <https://doi.org/10.3389/fgene.2015.00205>
2. *Поппер К. Р.* Объективное знание. Эволюционный подход. М.: Эдиториал УРСС, 2002.
3. *Струков А. И., Серов В. В., Саркисов Д. С.* Общая патология человека: Рук. для врачей. М.: Медицина, 1990.
4. *Абрикосов А. И.* Частная патологическая анатомия. М.: Медгиз, 1947.
5. *Шмальгаузен И. И.* Организм как целое в индивидуальном и историческом развитии: Избр. тр. М.: Наука, 1982.
6. *Gavrilov L. A., Gavrilova N. S.* Reliability Theory of Aging and Longevity // In: E. Masoro, S. Austad (eds.). *Handbook of the Biology of Aging, Sixth Edition.* Academic Press. San Diego, CA, USA, 2006. P. 3–42.

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 6. P. 836–840

V. M. Novoselov

IS AGING A DISEASE?

Autonomous non-profit organization «Scientific Medical Gerontological Center»,
33, Kutuzovskaya str., Odintsovo, 143005; e-mail: valery@novoselov.org

Recently, among gerontologists and the community, adjoining them for scientific interests, an acute discussion has arisen about the need to recognize the aging as a disease. The author discusses the philosophical, deontological, nosological, pathophysiological, clinical and biological aspects of this issue.

Key words: *aging, disease, health, pathology, etiology, pathophysiology, nosological form, iatrogenesis, polypharmacy*

Л. А. Гаврилов, Н. С. Гаврилова

ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ СТАРЕНИЕ БОЛЕЗНЬЮ? ТОЧКА ЗРЕНИЯ БИОДЕМОГРАФОВ *

NORC at the University of Chicago, 1155 East 60th Street, Chicago, IL 60637-2745; e-mail: gavrilov@longevity-science.org

В последние годы в геронтологию пришло новое поколение исследователей, не обременённое грузом традиционных взглядов. При этом некоторые представители нового поколения пришли с убеждением, что старение — это болезнь. По их мнению, необходимо официально признать старение болезнью и выделить для него специальный код в Международной классификации болезней (МКБ). В основе этой инициативы лежит уверенность, что официальное признание старения болезнью позволит радикально увеличить финансирование разработок новых эффективных лекарств от старости.

В настоящее время ими предпринимаются усилия включить старение в список болезней в новой версии МКБ-11, которая будет выпущена в 2018 г. Эти попытки могут оказаться успешными при их лоббировании заинтересованными фармацевтическими фирмами.

В то же время, по мнению других, более опытных геронтологов эта новая инициатива больше напоминает рекламно-коммерческую акцию, а не научную революцию в наших представлениях о старении. Для старости уже существует специальный код в МКБ — R54. Справедливости ради следует отметить, что код старости R54 относится некоторыми международными экспертами к группе так называемых «мусорных» (garbage) категорий, формируемых по остаточному принципу при исключении всех остальных более специфичных синдромов [5]. Тем не менее, в России этот код старости R54 используется в методической рекомендации по ведению пациентов с синдромом старческой астении [3].

При разработке новых геропротекторов и их испытаний через Food and Drug Administration (FDA) американские геронтологи с успехом используют термин «adult [geriatric] failure to thrive»

(ICD код R62.7), что можно перевести на русский язык как «синдром психофизического увядания», или «апатия старшего возраста». Эта тема подробно и публично обсуждалась на конгрессе Международной ассоциации геронтологов и гериатров (IAGG) в Сан-Франциско в июле 2017 г. с участием известного американского геронтолога James L. Kirkland (Mayo Clinic, Rochester, Minnesota) и авторов данной публикации. Таким образом, на самом деле нет необходимости объявлять старение болезнью.

На наш взгляд, старение отличается от болезни так же, как причина отличается от следствия. Старение является причиной многих возрастзависимых заболеваний. Соответственно, эти возрастзависимые заболевания являются следствием старения. Объявлять старение болезнью — чрезмерное упрощение (отождествление причины и следствия).

Не всякая болезнь связана со старением, но к нему имеет отношение любое прогрессирующее заболевание с возрастом: старение — это «созревание» болезней с возрастом [4].

Старение — это собирательный термин для всей совокупности процессов, каждый из которых вносит свой вклад в разрушение организма с возрастом. Иными словами, любой процесс, вносящий свою лепту в возрастные разрушения, выступает как компонент процесса старения.

Старение — это слишком широкое понятие, чтобы сводить его к одной конкретной патологии. Старение существует даже в неживой природе, и оно определяется в теории надежности как процесс увеличения интенсивности отказов изучаемой системы с возрастом [1, 4]. В контексте теории надежности, болезни представляют собой лишь частные формы отказов системы (нездоровья). При этом само старение не является отказом си-

* Комментарий к статье В. М. Новосёлова «Является ли старение болезнью?». Данная работа была частично поддержана Национальным институтом старения США (NIA/NIH грант R21 AG054849).

стемы (болезнью), а лишь процессом увеличения интенсивности этих отказов с возрастом.

В то же время, мы согласны с мнением клинического геронтолога В. М. Новосёлова [2], что следует приветствовать дальнейшее включение возрастзависимых заболеваний в МКБ, как это уже сделано для саркопении.

Литература

1. Гаврилов Л.А., Гаврилова Н.С. Биология продолжительности жизни. М.: Наука, 1991. С. 280.

2. Новосёлов В.М. Является ли старение болезнью? // Успехи геронтол. 2017. № 6. С. 836–840.

3. Рунихина Н.К., Остапенко В.С., Шарашкина Н.В. и др. Методические рекомендации по ведению пациентов со старческой астенией для врачей первичного звена здравоохранения. М.: РГНКЦ, 2016.

4. Gavrilov L.A., Gavrilova N.S. Reliability Theory of Aging and Longevity // In: E. Masoro, S. Austad. (eds.). Handbook of the Biology of Aging, Sixth Edition. Academic Press. San Diego. CA. USA, 2006. P. 3–42.

5. Stambler I. Recognizing degenerative aging as a treatable medical condition: Methodology and policy // Aging Dis. 2017. Vol. 8. № 5. P. 583–589.

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 6. P. 841–842

L. A. Gavrilov, N. S. Gavrilova

IS AGING A DISEASE? BIODEMOGRAPHERS' POINT OF VIEW

NORC at the University of Chicago, 1155 East 60th Street, Chicago, IL 60637-2745;

e-mail: gavrilov@longevity-science.org

А. А. Москалёв

ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ СТАРЕНИЕ БОЛЕЗНЬЮ? ТОЧКА ЗРЕНИЯ ГЕНЕТИКА*

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

Старение — это ускоряющийся с возрастом спад возможностей организма поддерживать постоянство внутренней среды, приводящий к возникновению возрастных заболеваний, которые приводят к смерти. Согласно данным ВОЗ, среди 10 ведущих причин смертности в настоящее время лидируют возрастзависимые заболевания — ИБС, инсульт и другие цереброваскулярные болезни, рак, сахарный диабет. Старение является главным фактором риска для этих и многих других социально значимых хронических заболеваний, включая некоторые виды рака (рак молочной железы, простаты, толстой кишки, легких и др.), диабет 2-го типа, почечную и легочную недостаточность, сердечно-сосудистые заболевания (ИБС, инфаркт миокарда, инсульт), нейродегенерацию (сосудистую деменцию, болезнь Альцгеймера и Паркинсона). Если к 50 годам у человека в среднем два хронических заболевания, то к 70 их уже семь. В то время как повышенный уровень «плохого» холестерина в несколько раз увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний, старение увеличивает риск в десятки раз. Поэтому я рассматриваю старение как скрытый, доклинический этап возникновения и протекания этих заболеваний. Старение, как и болезнь, не привносит ничего принципиально нового в организацию нашего тела (нет специализированных генов, гормонов или органов, нацеленных эволюцией на реализацию программы старения), а является лишь следствием разрегулировки механизмов самоподдержания живой системы.

В экспериментах на животных вмешательства, замедляющие старение, приводят к отсрочке или отмене возникновения возрастзависимых заболеваний. Люди с наследственной предрасположенностью к долгожительству имеют меньше хронических

заболеваний и обретают их на 20–30 лет позже. Долгожители становятся нетрудоспособными в среднем в 93 года, тогда как среднестатистические граждане — в возрасте около 70 лет.

В то же время, в отличие от известных ученых-биогеронтологов (Дэвид Гемс, Браян Кеннеди, Нир Барзилай, Михаил Благодосклонный), которые признают старение болезнью, представители медицинских специальностей и гериатрии, как правило, возражают. Они считают, что старение «нормально» и «физиологично», так как присуще всем, в то время как конкретные заболевания возникают лишь у некоторых людей. У отдельных заболеваний есть четкие симптомы, тогда как у старения таких симптомов нет. И наконец, старение неизлечимо.

Наши расчеты показали, что с возрастом экспоненциально ускоряется смертность примерно от 200 заболеваний. Тот факт, что эти старческие болезни не приходят к каждому, объясняется тем, что практически любая из них способна стать летальной. Например, человек, умерший от инсульта, просто не дожил до рака простаты или болезни Альцгеймера. Отсюда следует важный вывод: если не бороться целенаправленно со старением как с причиной этих заболеваний, избавиться от болезней старости невозможно, можно, в лучшем случае, перевести их на некоторое время в хроническую форму. Устранение симптомов одного заболевания лишь дает отсрочку до возникновения других заболеваний.

У старения тоже есть свои симптомы, или признаки. Например, таким признаком является истощение запаса стволовых клеток в красном костном мозге, гиппокампе, мышцах, криптах кишечника, волосяном фолликуле. Отсюда нарушения кроветворения и иммунитета, мышеч-

* Комментарий к статье В. М. Новосёлова «Является ли старение болезнью?».

ная слабость, проблемы с памятью, поседение, замедление заживления ран. Старение сопровождается характерные изменения спектра гормонов и факторов роста; нарушение регуляции определенных внутриклеточных сигнальных путей, связанных с реагированием клетки на наличие питательных веществ (аминокислот, глюкозы); нарушение функции энергетических станций клетки (митохондрий); накопление старых неделящихся клеток; нестабильность генома (повышенный уровень мутагенеза и поломок хромосом, укорочение концов хромосом — теломер); нарушение регуляции жизненно важных генов (эпигенетическое старение); гликирование, перекрестные сшивки и агрегация белков при одновременном ослаблении уничтожения поврежденных белков; системное воспаление; хронический стресс (повышенный уровень стресс-гормонов, гиперактивация внутриклеточных систем стресс-ответа); качественные и количественные изменения спектра симбиотических микроорганизмов (в кишечнике, на коже, в ротовой полости, мочеполовой системе). Кроме того, на уровне организма признаками старения являют-

ся инволюция тимуса и эпифиза, жесткость сосудистой стенки. На основе этих изменений уже сейчас разработаны наборы биомаркеров старения, позволяющие определять биологический возраст человека, то есть то, насколько быстро или медленно стареет конкретный человек относительно среднестатистических показателей, характерных для его возраста. Это важно знать для того, чтобы персонально подходить к выбору интервенций, замедляющих старение.

Что касается подходов к лечению старения, то в модельных экспериментах и в лабораториях уже сейчас удастся замедлить старение при помощи сбалансированного питания и образа жизни (режим сна и приема пищи, интеллектуальной и двигательной активности), фармакологических препаратов (геропротекторов), генной и клеточной терапии, гипоксической тренировки, периодического голодания, терапии факторами роста. Признание старения болезнью с последующими клиническими испытаниями разных подходов и их сочетаний позволит радикально продлить здоровый период жизни человека.

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 6. P. 843–844

A. A. Moskalev

IS AGING A DISEASE? GENETICIST' POINT OF VIEW

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; Pitirim Sorokin Syktyvkar State University, 55, Oktyabrskij pr., Syktyvkar, 167001; Moscow Institute of Physics and Technology (state university), 9, Institutskiy per., Dolgoprudny, Moscow Region, 141701; Vavilov Institute of General Genetics RAS, 3, Gubkina ul., Moscow, 119333

А. Г. Голубев

ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ СТАРЕНИЕ БОЛЕЗНЬЮ? ТОЧКА ЗРЕНИЯ БИОГЕРОНТОЛОГА: СТАРОСТЬ ≠ БОЛЕЗНЬ*

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова Минздрава РФ,
197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; e-mail: lxglbv@rambler.ru

... Ах, обмануть меня нетрудно:
Я сам обманываться рад.

А. С. Пушкин

Позиция по вопросу о том, считать ли процесс старения болезнью, зависит от того, какой смысл вкладывается в слова «старение» и «болезнь», да и в слово «процесс» тоже (если относиться к терминологии столь щепетильно, как это следует из самого факта дискуссий на эту тему). Кроме того, с учетом пересечений между русскоязычными и англоязычными участниками дискуссии, которые ссылаются одни на других, преимущественно первые на вторых, приходится принимать во внимание еще и специфические для разных языков нюансы смыслового наполнения тех слов (словосочетаний), между которыми ставится знак равенства, хотя на самом деле смысловые поля могут совпадать далеко не полностью.

Для начала надо отметить, что слово «старение» — это соответствующее глаголу «стареть» существительное, обозначающее процесс, а не состояние (иначе в общеупотребительном сочетании «скорость старения» не было бы смысла). «Процесс старения» — калька с английского словосочетания «aging process» («старения процесс»), которое, строго говоря, следует переводить «процесс, представляющий собой старение». С другой стороны, болезнь, грамматически, — это состояние. Болеть — быть в этом состоянии, проходить через него. Соответствующее отглагольное существительное должно быть «болевание» (болеть — боление — болезнь, vs. стареть — старение — старость). Таким образом, строго по грамматике русского языка вопрос следует ставить так: «Можно ли считать старость болезнью?» И тогда — с какого возраста наступает «старость»?

Вообще, тут много нюансов. Если стареть — значит становиться все более старым, то болеть

значит становиться все более больным? Второе необязательно: можно поболеть-поболеть, да и выздороветь, даже стать здоровее прежнего. А насчет постареть—постареть, да и омолодиться, стать молодым — это сомнительно. Вот тут-то собака и зарыта. Если считать старость болезнью, тогда: стареем — болеем → выздоравливаем = молодеем. Вообще-то так нельзя, но, если очень хочется, то можно? И если очень хочется привлечь интерес спонсоров, а именно такая мотивировка подмены понятий дается открытым текстом [1, 12], то почему бы и нет?

В этом смысле интересна история русского слова «больной», как она описана В. В. Колесовым (Мир человека в слове Древней Руси. Л.: ЛГУ, 1987. С. 93). В данном контексте есть смысл привести пространную выдержку из этой книги.

«Древний человек не признавал боли, боялся, избегал ее. Слово, обозначающее болезнь или болезненное состояние, было под запретом. Оно и не дошло до нас: мы не знаем, каким именно словом обозначали это состояние древние славяне. Наоборот, к больному нужно было привлечь добрые силы, убедить его самого, что он здоров или, по крайней мере, выздоравливает, что он ничем не отличается от остальных членов племени.

Страдающему человеку говорили, что он болен, что он болеет, и называли его самого словом боль. Корень этого слова передавал значение силы, мощи, а значит, и здоровья. У слова здоровье еще не было известного нам значения; в далекие времена оно произносилось иначе (сѣдорвѣ) и значило “крепкий, как дерево”; употребление его по отношению к человеку было не более чем метафорой. Древним казалось, что если в ритуальном действе назвать человека сильным — он станет сильным. До сих пор

* Комментарий к статье В. М. Новосёлова «Является ли старение болезнью?».

в русском языке корень *боль-* сохранил первоначальное значение в словах *большой*, *больше*; *большенький* — говорит женщина о старшем сыне, указывая на то, что он самый сильный и крепкий из ее детей; *болярин* — говорил князь о старшем своем помощнике, подчеркивая его особую роль в дружинной среде (ср. другую этимологию: Фасмер, I, с. 203). Когда-то этот корень был в составе многих слов: *больма* “больше, сильнее”; *больство* “превосходство, преимущество”; *болеждь* или *боледина* наряду с равнозначным им *больной*, а в другой форме и *балий* “врач”, *бальство* “лекарство”.

Но вот *болети* выражает уже какое-то новое качество: этот глагол образован от прилагательного и выражает побуждение к действию, в результате которого и приобретает здоровье. Лингвисты называют такие глаголы фактивными. Поэтому у слова *болети* мы можем определить и тот смысл его, который был связан со значением корня, и тот, который стал обобщенно грамматическим: *болети* значит “получать силу, выздоравливать”. И само прилагательное *боль*, обозначавшее сильного, здорового, впоследствии породило два слова с усложнившимся морфемным составом, но прямо противоположных значений — сильного (*большой*) и слабого (*больной*). В переводах Кирилла и Мефодия (во второй половине IX в.) *боль* еще сохраняется как синоним слова *больной*. Но древняя магия слова уже исчезла, «внутреннее словом» получило иные формы. На пути к IX в. славяне в ходе дальнейшего общественного развития получили новые термины для обозначения болезни; нерасчлененность синкреты “боль” сменилась двумя самостоятельными понятиями.

Появились слова *недугъ*, а вслед за ним и *немошь* (в русском произношении *немочь*). В старославянских переводах *немошь* отмечается позже слова *недугъ*.»

Справедливости ради, в «Историко-этимологическом словаре современного русского языка» (П. Я. Черных. М.: Рус. язык, 1994) сближение слов «болеть» и «большой» сочтено неубедительным.

Однако же есть и другие свидетельства склонности людей верить в то, что на вещи (процессы, явления) можно влиять, называя их соответствующим образом. Вот еще одна цитата:

«Вы, может быть, думаете, что название роли не играет? Ошибаетесь, молодой человек!

... Назовите судно „Геркулес” или „Богатырь” — перед ним льды расступятся сами, а попробуйте назвать свое судно „Корыто” — оно и плавать будет, как корыто, и непременно перевернется где-нибудь при самой тихой погоде» (А. С. Некрасов «Приключения капитана Врунгеля»).

Более того, библейский сюжет о том, как Бог наделил Адама правом давать названия «всякой твари» трактуется как обретение Адамом власти над оной: «Творческое Слово стало делом, и благословение, действительно, исполнилось: человек в тот же день соделан владыкой всего сущего» (Преподобный Ефрем Сирин: «Толкование на Священное Писание. Книга Бытия, гл. 2. Православная библиотека. http://azbyka.ru/otechnik/Efrem_Sirin/tolkovanie-na-knigu-bytija/2). Так-то вот...

В итоге, нынешняя тенденция ставить равенство между «процессом старения» и болезнью [1–3, 5, 11–13] оказывается ничем иным, как рецидивом упования на магические способы приобретения власти над природными явлениями. В данном случае — над создающими движущую силу старения неотъемлемыми физико-химическими свойствами молекул, участвующих в обмене веществ и/или входящих в состав биополимеров [6–8]. Препятствовать всему тому и/или избегать всего того, что дополняет эту силу и/или способствует ей, — можно. А вот существенно ослабить, тем более свести эту силу к нулю — вряд ли. Но можно облегчать некоторые конкретные последствия ее действия — болезни, тем самым существенно улучшая качество и продуктивность жизни, едва ли сильно увеличивая ее количество.

Проявлениями (диагностическими признаками) болезней считаются определенные сочетания отклонений измеряемых характеристик за пределы диапазонов, принятых за норму. В этом смысле больным можно считать любого, кто достиг возраста, когда некоторые характеристики обычно выходят за пределы, считающиеся нормой для, скажем, возраста 25 лет (когда смертность минимальна и, стало быть, состояние организма оптимально). Но тогда почему не считать болезнью состояние тех, у кого эти же признаки еще не дошли до такой нормы — детство? Никакую норму у живых организмов нельзя рассматривать в статике. Нормой для количественного показателя является определенный диапазон траекторий его возрастных изменений. Тогда проявлением болезни является выход траектории за этот диапазон. А сама бо-

лезнь — это не только набор отклонений количественных характеристик, имеющих и у здоровых (иначе не с чем сравнивать), это состояние, которое способно к самосохранению или саморазвитию по своим внутренним закономерностям. Такое саморазвитие может выводить количественные признаки из диапазона траекторий их нормальных изменений и достигать степени, приводящей организм к смерти. Примеры — рост раковой опухоли, атеросклеротической бляшки, экземы. В ряде случаев показано, что механизмы развития патологических состояний включают формирование вполне конкретных положительных обратных связей (порочных кругов), отсутствующих в норме (например [10, 14]), и именно это может отличать развитие болезни от нормального (успешного, здорового — как кому угодно) старения.

В число функций организма, направленных на его самосохранение, входят и те, что препятствуют формированию такого рода порочных кругов. По мере старения максимальные способности к выполнению любых функций снижаются (хотя выполнение некоторых функций может фактически усиливаться, пусть даже в пределах их все более ограниченных максимальных возможностей). Соответственно, возрастает вероятность формирования порочных кругов, лежащих в основе болезней, в том числе приводящих к смерти. Старение само по себе не ведет к смерти, а «все-го лишь» повышает ее вероятность, включая вероятность возникновения болезней, способных привести к смерти. Можно замедлить развитие болезни и отсрочить смерть по болезни. Всякий раз, когда это удастся, продолжительность жизни возрастает. Но это не значит, что замедляется старение. Анализ статистических данных по смертности показывает, что с начала и до середины XX в., когда в развитых странах ожидаемая при рождении продолжительности жизни возросла

почти в 2 раза, сколько-нибудь существенного замедления демографического старения не было [9]. Нет его и сейчас. Зато появляются все новые свидетельства предела человеческого долголетия [2, 4]. Но существование и оценка этого предела — отдельная тема.

Литература

1. Bulterijs S., Hull R.S., Björk V.C.E., Roy A.G. It is time to classify biological aging as a disease // *Front. Genet.* 2015. Vol. 6. P. 205.
2. Dong X., Milholland B., Vijg J. Evidence for a limit to human lifespan // *Nature.* 2016. Vol. 538. P. 257–259.
3. Faragher R.G.A. Should we treat aging as a disease? The consequences and dangers of miscategorisation // *Front. Genet.* 2015. Vol. 6. P. 171.
4. Finch C.E., Pike M.C. Maximum life span predictions from the Gompertz mortality model // *J. Geront. A Biol. Sci. Med. Sci.* 1996. Vol. 51. P. B183–194.
5. Gems D. The aging-disease false dichotomy: understanding senescence as pathology // *Front. Genet.* 2015. Vol. 6. doi: 10.3389/fgene.2015.00212
6. Golubev A. How could the Gompertz-Makeham law evolve // *J. theor. Biol.* 2009. Vol. 258. P. 1–17.
7. Golubev A., Hanson A.D., Gladyshev V.N. Non-Enzymatic Molecular Damage as a Prototypic Driver of Aging // *J. Biol. Chem.* 2017. Vol. 292. P. 6029–6038.
8. Golubev A., Hanson A.D., Gladyshev V.N. A tale of two concepts: Harmonizing the free radical and antagonistic pleiotropy theories of aging // *Antioxidants & Redox Signaling.* 2017. doi: 10.1089/ars.2017.7105
9. Golubev A.G. The issue of the feasibility of a general theory of aging. III. Theory and practice of aging // *Adv. Geront.* 2012. Vol. 2. P. 109–119.
10. Sethi S., Mallia P., Johnston S.L. New paradigms in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease II // *Proc. Amer. Thorac Soc.* 2009. Vol. 6. P. 532–534.
11. Stambler I. Recognizing Degenerative Aging as a Treatable Medical Condition: Methodology and Policy // *Aging Dis.* 2017. P. 583–589.
12. Zhavoronkov A., Bhullar B. Classifying aging as a disease in the context of ICD-11 // *Front. Genet.* 2015. Vol. 6. doi: 10.3389/fgene.2015.00326
13. Zhavoronkov A., Moskalev A. Editorial: Should We Treat Aging as a Disease? Academic, Pharmaceutical, Healthcare Policy, and Pension Fund Perspectives // *Front. Genet.* 2016. Vol. 7. doi: 10.3389/fgene.2016.00017
14. Zilberter Y., Zilberter M. The vicious circle of hypometabolism in neurodegenerative diseases: Ways and mechanisms of metabolic correction // *J. Neurosci. Res.* 2017. Vol. 11. P. 2217–2235.

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 6. P. 845–847

A. G. Golubev

IS AGING A DISEASE? BIOGERONTOLOGIST' POINT OF VIEW: THE OLD AGE ≠ DISEASE

N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68, Leningradskaya str., Pesochny, St. Petersburg, 197758; e-mail: lxglbv@rambler.ru

В. С. Мякотных

ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ СТАРЕНИЕ БОЛЕЗНЬЮ? ТОЧКА ЗРЕНИЯ ВРАЧА-ГЕРИАТРА *

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

Тема, поднимаемая автором в упомянутой статье, далеко не нова и обсуждается, по существу, с древних времен. Объяснение этому очень простое: человек всегда стремился прожить как можно дольше и как можно более комфортно. Поэтому стремление рассматривать процесс старения в качестве некоей болезни, а не просто структурно-физиологического износа человеческого организма, находит свое «философское» объяснение в том, что болезнь можно лечить и победить, а износ — никогда. При таком подходе к проблеме желаемое, казалось бы, выдавалось за действительное. Отсюда — масса предлагаемых «лечебных» омолаживающих процедур: от «магических» сборов многих трав до принятия ванн из свежей крови молодых и красивых девушек [7].

Но былые времена, наполненные фантазиями и мистикой, закончились, сейчас XXI в. — наукоёмкая эпоха технократии и, к сожалению, цинизма и нигилизма. Но стремление к благополучному долголетию осталось в умах людей, в том числе самых просвещенных, как и остался спор о том, что же такое старение — болезнь или неизбежный процесс износа того не самого прочного организма, который представлен в образе современного человека. И вполне ожидаемым явился факт опубликования очередной статьи, посвященной этой давней дискуссии.

Очень разумным и логичным, как мне кажется, является подход автора обсуждаемой публикации к проблеме старения с различных позиций — именно позиций, а не отдельных точек зрения. Данные позиции представлены философскими, деонтологическими, нозологическими, патофизиологическими, клиническими, биологическими аспектами. Поэтому представленная в статье полемика ведется не по отношению к проблеме в целом, а в связи с её многоаспектностью.

В этой связи, пожалуй, наиболее интересными представляются рассуждения автора в рамках философской составляющей проблемы. Эти рассуждения приводят, в конце концов, к отрицанию признания процесса старения в качестве некоего заболевания. Автор буквально пишет следующее: «Признание болезнью неизвестных процессов без имеющихся на сегодня методов влияния на них с целью активизации исследований ставит профессиональное сообщество врачей в недоуменное положение, так как именно исследования, возможно, на каком-то этапе развития общества приведут к возможной трансформации понятия старения». Слишком сложно! С чисто философской позиции можно было бы просто вспомнить известнейший закон единства и борьбы противоположностей, экстраполировав его на два понятия — болезни и здоровья. Другими словами, если считать процесс старения болезнью человека, то на основании данного закона философии должны быть люди, совершенно не стареющие, то есть не страдающие заболеванием под названием старение. Но такого не наблюдается — процесс старения человека всеобъемлющий. А вот люди, никогда не болевшие, например пневмонией, артериальной гипертензией и иными патологиями, существуют. Таким образом, с философской точки зрения процесс старения болезнью быть не может.

Совершенно прав автор публикации и с деонтологической точки зрения, высказывая мнение о том, что «признание самого явления процесса старения не нормой, то есть болезнью, фактически исключает понятие “здоровья” из обихода». Получается, что здоровых людей, в особенности после 30 лет, практически нет, так как именно начиная примерно с этого возраста человеческий организм в целом начинает стареть, и это признано международным научным сообществом. Налицо нонсенс, заключающийся в том, что после

* Комментарий к статье В. М. Новосёлова «Является ли старение болезнью?».

30 лет всё человечество смертельно больно, и всех нужно лечить, причем — с учетом профилактического направления медицины — начинать лечение необходимо как можно раньше! В случае признания старения неким заболеванием полная путаница ожидает два совершенно неоднозначных процесса — лечения, с одной стороны, и поддержание здорового образа жизни, с другой. А вот это может привести только к необоснованному применению массы «омолаживающе-оздоравливающих» лекарств, и позитивными от этого сделаются только доходы разного рода фармацевтических фирм-производителей такого рода «медикаментов». Наконец, представим себе ситуацию, в которой врач заявляет пациенту примерно следующее: «Вы, дорогой мой, заболели старением, и Вам необходимо начать лечение!» Более чем странно!

С позиций нозологического подхода также возникает масса проблем, о которых заявляет автор статьи. И это, в первую очередь, вопрос о клинической полиморфности или же мономорфности патологического процесса под названием старение. Исходя из известных принципов гетерохронности, гетеротопности и гетерокатефтенности процесса старения, можно ожидать появления многих, клинически разнообразных заболеваний в рамках одного патологического процесса. Это опять же можно сравнить с различными клиническими, патофизиологическими, патоморфологическими вариантами инсульта, пневмонии, например, или многих иных заболеваний. Но старение — процесс единый, просто у разных индивидуумов он изначально поражает разные органы-мишени и протекает с разной скоростью. И это известно! Что нового мы внесем в изучение старения, превратив этот процесс даже не в одно заболевание, а в группу заболеваний? Мы просто в таком случае отойдем от понятия старения и придем к понятию многих возраст-ассоциированных заболеваний, в том числе, и во-первых, к старческой астении.

Патофизиологический аспект старения как таковой не может иметь место в принципе, так как старение — процесс физиологический, но никак не патофизиологический. Для того, чтобы говорить о патофизиологии процесса старения, нужно вначале признать само старение болезнью с совершенно особой этиологией, клинической картиной и возможностью лечения. А все существующие на сегодняшний день якобы патофизиологические подходы к старению на самом деле являются рассуждениями по поводу возраст-ассоциированных заболеваний, в процессе развития которых не-

сомненную патофизиологическую роль играет временной фактор, фактор износа человеческого организма [1, 3, 6]. То же самое — в отношении процесса так называемого ускоренного, преждевременного, патологического старения, которое развивается как следствие существования «порочного круга», в котором присутствуют два главных «действующих лица» — заболевание, с одной стороны, и старение, с другой. Заболевание при этом провоцирует процесс ускоренного старения, а старение способствует развитию и утяжелению клинических проявлений заболевания [4, 5].

Клинические характеристики процесса старения по отношению именно к человеческому организму до сего времени не имеют четкого очертания, а описанные признаки, как правило, совпадают с таковыми, имеющими место при различных заболеваниях, в том числе связанных именно с возрастом. Поэтому при отсутствии же этиологической и патофизиологической конкретики процесса старения врач-клиницист неизбежно столкнется с непониманием направленности как диагностики (а что искать?), так и лечения (что же и как лечить?). Но зато расширятся возможности для использования разного рода БАДов и «лекарств от старения». А нужно ли это?

С общебиологической точки зрения можно, конечно, привести примеры якобы нестареющих организмов, и эти вопросы нередко обсуждают на научных форумах. Приводят примеры морских ежей, медуз *Turritopsis Nutricula*, голых землекопов и др. [2]. Но, во-первых, абсолютная «вечность» этих живых существ не доказана, во-вторых, молекулярное строение некоторых аминокислот этих организмов не позволяет приравнивать их к человеку с биологических позиций. Хотя исследования в области возможного изменения молекулярного «кода» человека следует проводить и поддерживать хотя бы с целью профилактики онкологических заболеваний, в значительной степени сокращающих именно человеческую жизнь. Но это все-таки не приводит нас к рассмотрению процесса старения в качестве болезни.

Таким образом, автор обсуждаемой публикации в целом прав по отношению к сегодняшнему пониманию процесса старения, отрицая возможность рассмотрения этого процесса в качестве некоей болезни. Но именно по отношению к сегодняшнему пониманию! Трудно сказать, что принесет нам завтра. Возможно, удастся вмешаться в сам процесс кодирования человеческого старения и на этой основе разработать методики предотвра-

щения или даже обратного развития этого процесса. И вот тогда мы сможем вернуться к обсуждению представленной темы, но уже с совершенно других позиций, при других «вводных». Но это завтра, в перспективе, и этого очень хотелось бы.

Литература

1. Анисимов В.Н. Старение и ассоциированные с возрастом болезни // Клин. геронтол. 2005. Т. 11. № 1. С. 42–49.

2. Зюганов В.В. Нестареющие животные. Почему они живут долго, но не вечно? // Использование и охрана природных ресурсов в России (информ.-аналит. бюл.). 2008. № 2 (98). С. 30–36.

3. Калинченко С.Ю., Гусакова Д.А., Ворслов Л.О. и др. Окислительный стресс и старение. Роль витамина D в генезе ассоциированных с возрастом заболеваний // Эффективная фармакотер. 2016. № 2. С. 8–14.

4. Мякотных В.С., Торгашов М.Н., Боровкова Т.А. Стресс и возраст. Екатеринбург: УГМУ, 2016. С. 320.

5. Мякотных В.С., Торгашов М.Н., Боровкова Т.А. Жизнь — старение — стресс. СПб.: ООО «Издательский дом Сатори», 2017. С. 218.

6. Чукаева И.И., Ларина В.Н. Возраст-ассоциированные состояния (гериатрические синдромы) в практике врача-терапевта поликлиники // Леч. дело. 2017. № 1. С. 6–15.

7. Kimberly L. Infamous Lady: The True Story of Countess Erzsebet Batory: Second Edition. Create Space Independent Publishing Platform., 2009. P. 340.

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 6. P. 848–850

V. S. Myakotnykh

IS AGING A DISEASE? GERIATRICIAN' POINT OF VIEW

Ural State Medical University, 3, Repin str., Yekaterinburg, 620028; e-mail: vmaykotnykh@yandex.ru

К. В. Деркач, В. М. Бондарева, А. О. Шпаков

СОВМЕСТНОЕ ИНТРАНАЗАЛЬНОЕ ВВЕДЕНИЕ ИНСУЛИНА И С-ПЕПТИДА ПРОИНСУЛИНА КРЫСАМ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО И 2-ГО ТИПА ВОССТАНАВЛИВАЕТ У НИХ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ *

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, 194223, Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44;
e-mail: alex_shpakov@list.ru

С-пептид, продукт протеолиза проинсулина, не только сам является сигнальной молекулой, но и, образуя комплекс с инсулином, способен модулировать сигнальные функции инсулина. Одной из мишеней инсулина являются чувствительные к нему сигнальные системы гипоталамуса и других отделов мозга. Нами высказано предположение, что в условиях системного дефицита инсулина и С-пептида при сахарном диабете (СД) 1-го типа и при тяжелых длительно текущих формах СД 2-го типа повышение уровня С-пептида в ЦНС будет улучшать центральные эффекты инсулина, в том числе его влияние на периферический метаболизм. Для проверки этого было изучено влияние отдельного и совместного интраназального введения инсулина (ИИ) и С-пептида проинсулина (ИП) на метаболические показатели и чувствительность к инсулину у крыс с острым и мягким СД 1-го типа, который вызывали обработкой животных стрептозотоцином в дозах 60 и 35 мг/кг, и у крыс с неонатальным СД 2-го типа, соответствующим тяжелой форме СД 2-го типа человека. Обработку животных ИИ и ИП проводили в течение 7 сут в суточных дозах 20 и 10 мкг на крысу, соответственно. Совместное введение ИИ и ИП, повышающее уровень инсулина и С-пептида в мозгу, было наиболее эффективным. У крыс с СД 1-го типа, получавших комбинацию ИИ+ИП, ослаблялась гипергликемия и предотвращалось снижение массы тела. У крыс с СД 2-го типа совместное введение ИИ и ИП приводило к нормализации глюкозного гомеостаза и повышению чувствительности к инсулину, как показали результаты глюкозотолерантного и инсулиноглюкозотолерантного тестов, улучшался липидный обмен, на что указывает снижение индекса атерогенности. Эффективность монотерапии с ИИ была ниже, чем в случае комбинации ИИ+ИП, в то время как монотерапия с С-пептидом слабо влияла на изучаемые показатели. Таким образом, одновременное повышение внутримозгового уровня инсулина и С-пептида в условиях их дефицита при диабетической патологии может рассма-

триваться как один из перспективных подходов для восстановления центральной инсулинзависимой регуляции периферического метаболизма и улучшения утилизации глюкозы при различных формах СД.

Ключевые слова: С-пептид проинсулина, инсулин, интраназальное введение, сахарный диабет, гипергликемия, толерантность к глюкозе, дислипидемия

Важную роль в регуляции периферического гомеостаза и чувствительности периферических тканей к инсулину играют гипоталамические сигнальные системы, в том числе инсулиновая система [11, 20, 24]. В условиях острого дефицита инсулина при экспериментальном сахарном диабете (СД) 1-го типа, а также в условиях инсулиновой резистентности при СД 2-го типа активация инсулиновой системы в ЦНС с помощью интраназально вводимого инсулина приводит к улучшению гликемического контроля, когнитивных функций, частично восстанавливает функции эндокринной и сердечно-сосудистой систем, что было установлено как нами [3, 7–9, 19], так и другими авторами [10, 12, 16, 17]. Значительный вклад в эти эффекты интраназально вводимого инсулина вносит восстановление интегративных взаимодействий инсулиновой и других сигнальных систем в гипоталамических нейронах, нарушенных в условиях СД 1-го и 2-го типа.

В процессе протеолитического расщепления проинсулина в β -клетках поджелудочной железы, наряду с инсулином, генерируется С-пептид, который важен для правильной укладки молекулы инсулина, а также сохранения инсулина в биологически активном состоянии в секреторных везикулах

* Работа поддержана средствами НИР 12.38.220.2015 (Санкт-Петербургский государственный университет).

β -клеток [13, 14]. Однако в последние годы стали накапливаться данные о том, что С-пептид сам является сигнальной молекулой и контролирует ряд важных физиологических и биохимических процессов в организме. Его мишенями в различных типах клеток и тканей являются 3-фосфоинозитидные сигнальные пути, эндотелиальная NO-синтаза, каскад митоген-активируемых протеинкиназ [5, 6, 26].

Сравнительно недавно был идентифицирован рецептор *GPR146*, который специфично связывается с С-пептидом и, как полагают, способен опосредовать некоторые его регуляторные эффекты на клетку [28]. В то же время предполагается, что важную роль в реализации эффектов С-пептида играет его функциональное взаимодействие с инсулином. Оно может осуществляться как на уровне зависимых от инсулина и С-пептида сигнальных каскадов, тем более что многие их компоненты (фосфатидилинозитол-3-киназа, Akt-киназа, эндотелиальная NO-синтаза) являются мишенями одновременно для инсулина и С-пептида, так и на структурном уровне вследствие формирования молекулами инсулина и С-пептида прочных комплексов. Такие комплексы выявлены не только в секреторных везикулах β -клеток [13, 14], но и после секреции инсулина и С-пептида в кровотоке.

Способность С-пептида образовывать гетероолигомерные комплексы с инсулином приводит к дезагрегации олигомерных комплексов инсулина, что генерирует мономерные формы гормона, обладающие более выраженной гипогликемической активностью [15, 18]. Образование гетерокомплексов между С-пептидом и инсулином способно существенно влиять на регуляторные свойства и терапевтический потенциал инсулина. Установлено, что ЦНС является одной из основных мишеней действия С-пептида проинсулина, на что указывают данные о регуляции С-пептидом функциональной активности ЦНС, нейрогенеза и выживаемости нейронов, а также о способности С-пептида, как и интраназально вводимого инсулина, восстанавливать когнитивные функции, ослабленные у крыс с СД 1-го типа [3, 22, 23, 26].

Основываясь на приведенных выше фактах, нами была высказана гипотеза о том, что действие инсулина на центральную регуляцию энергетического гомеостаза усиливается в присутствии С-пептида. Для проверки этой гипотезы было предпринято настоящее исследование,

цель которого состояла в сравнительном изучении влияния отдельного и совместного интраназального введения инсулина (ИИ) и С-пептида проинсулина (ИП) крысам с экспериментальными моделями СД 1-го и 2-го типа на их метаболические показатели и чувствительность к инсулину. Выбор моделей СД определялся тем, что при этих моделях, соответствующих различным по тяжести формам СД 1-го типа, а также тяжелой декомпенсированной форме СД 2-го типа, отмечается дефицит инсулина, а также функционально связанного с ним С-пептида не только на периферии, но и в ЦНС. Последнее обуславливает нарушение в ЦНС сигнальных путей, активируемых как инсулином, так и С-пептидом.

Материалы и методы

В работе использовали самцов крыс линии *Wistar*. Эксперименты проводили в соответствии с правилами, разработанными и утвержденными этическим комитетом ИЭФБ РАН (30.12.2015 г.), и требованиями, предусмотренными Директивой 1986 г. Европейского парламента (European Communities Council Directive, 1986) и изложенными в Руководстве по уходу и использованию лабораторных животных (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, 2010).

Для моделирования острого СД 1-го типа трехмесячным самцам крыс однократно в дозе 60 мг/кг вводили стрептозотцин (СТЗ) («Sigma», США), растворенный в охлажденном 0,1 М цитратном буфере (рН 4,5). Мягкую форму СД 1-го типа вызывали однократной инъекцией крысам СТЗ в дозе 35 мг/кг. Через 10 сут после инъекции СТЗ отбирали животных с уровнем глюкозы выше 20 мМ для модели острого СД 1-го типа и 12 мМ для модели мягкого СД 1-го типа и рандомизировали их на группы по 5 крыс в каждой. Для индукции неонатальной модели СД 2-го типа, крысят в возрасте 4–5 сут однократно обрабатывали с помощью СТЗ в дозе 70 мг/кг. Ранее нами и другими авторами было показано, что у обработанных таким образом крыс в возрасте 3 мес развиваются признаки СД 2-го типа — умеренная гипергликемия и сниженная толерантность к глюкозе [19]. По результатам глюкозотолерантного теста (ГТТ) в возрасте 4 мес крысы с уровнем глюкозы выше 11 мМ через 120 мин после глюкозной нагрузки были отобраны и разделены на группы по 5 крыс

в каждой. Контрольным животным вместо СТЗ вводили 0,1 М цитратный буфер (pH 4,5).

Обработку крыс ИИ («Sigma», США) и ИП («Bachem», Швейцария) в суточных дозах 20 и 10 мкг на крысу, соответственно, проводили в течение 7 сут. При совместном применении использовали те же дозы, что и при введении препаратов по отдельности. Для интраназального введения препаратов крысу переворачивали на спину и вводили в каждую ноздрю по 10 мкл раствора препарата (по две капли объемом 5 мкл). В случае СТЗ-моделей СД 1-го типа были сформированы следующие группы ($n=5$): крысы с острым и мягким СД 1-го типа, получавшие вместо препаратов физиологический раствор (До1, Дм1), контрольные крысы для этих же групп (соответственно, Ко1 и Км1), диабетические крысы, которых в течение 7 сут обрабатывали ИИ (ДоИ1, ДмИ1), ИП (ДоП1, ДмП1) или совместно ИИ+ИП (ДоИП1, ДмИП1). В случае неонатальной модели СД 2-го типа также было сформировано 5 групп животных ($n=10$): контрольная (К2), диабетические крысы, получавшие физиологический раствор (Д2), диабетические крысы, которых обрабатывали ИИ (ДИ2), ИП (ДП2) или ИИ+ИП (ДИП2).

Уровень глюкозы в цельной крови, полученной из хвостовой вены крыс, измеряли с помощью тест-полосок One Touch Ultra (США) и глюкометра Life Scan («Johnson & Johnson», Дания). Уровень инсулина в крови измеряли с помощью иммуноферментного анализа, используя наборы «Rat Insulin ELISA» («Merckodia AB», Швеция). Уровень триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХ) и его комплексов с ЛПНП (Х-ЛПНП) и ЛПВП (Х-ЛПВП) в крови у крыс с СД 2-го типа оценивали, используя наборы «Olvex Diagnosticum» (Россия). Для расчета индекса атерогенности использовали соотношение Х-ЛПНП/Х-ЛПВП. Для оценки толерантности к глюкозе у животных с СД 2-го типа в конце эксперимента (перед декапитацией) проводили ГТТ, для чего пяти животным из каждой экспериментальной группы внутрибрюшинно вводили раствор глюкозы (2 г/кг). Для оценки зависимой от инсулина утилизации глюкозы у крыс с СД 2-го типа в конце эксперимента проводили инсулин-глюкозотолерантный тест (ИГТТ), для чего другим пяти животным из каждой группы одновременно вводили глюкозу (2 г/кг, внутрибрюшинно)

и инсулин («Хумалог», 0,8 МЕ/кг, подкожно). Концентрацию глюкозы в крови животных измеряли на протяжении 2 ч после глюкозной нагрузки.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программы Microsoft Office Excel 2007. Данные представляли как среднее значение $\pm SD$. Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро—Уилка. Для сравнения двух выборок с нормальным распределением использовали t -критерий Стьюдента, для сравнения трех групп и более — дисперсионный анализ с поправкой Бонферрони. Статистически значимыми считали отличия при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При совместном, в течение 7 сут, введении ИИ и ИП крысам с острым и мягким СД 1-го типа отмечали достоверное снижение уровня глюкозы натощак в сравнении с диабетическими животными ($p < 0,05$). В группе ДоИП1 уровень глюкозы снизился на 24 %, в группе ДмИП1 — на 41 %. В обоих случаях комбинированная обработка была более эффективной, чем введение одного ИИ, который у крыс с острым и мягким СД 1-го типа снижал уровень глюкозы на 19 и 31 %, соответственно. В группах ДоИП1 и ДмИП1 отмечали тенденцию к нормализации массы тела, которая была в значительной степени снижена в диабетических группах, в большей степени у крыс с острым СД 1-го типа. Так, масса тела у животных групп ДоИП1 и ДмИП1 статистически значимо не отличалась от таковой у контрольных крыс. Сходная тенденция к восстановлению массы тела, хотя и менее выраженная, отмечалась при обработке диабетических крыс с помощью ИИ (табл. 1). Заметного влияния на уровень инсулина в кровотоке обработка диабетических крыс ИИ и совместно ИИ+ИП не оказывала, вследствие чего у животных, получавших эти препараты, сохранялся абсолютный (острый СД 1-го типа, концентрация инсулина составила менее 0,1 нг/мл) или относительный (мягкий СД 1-го типа, концентрация инсулина около 0,2 нг/мл) дефицит инсулина. Обработка одним ИП была неэффективной и не влияла на уровень глюкозы и массу тела диабетических крыс. Полученные нами данные указывают на то, что обработка крыс с различными моделями СД 1-го типа с помощью комбинации ИИ+ИП существенно ослабляет гипергликемию,

Таблица 1

Масса тела, уровень глюкозы и инсулина у крыс с СД 1-го и 2-го типа и влияние на них обработки интраназально вводимыми инсулином и С-пептидом совместно и по отдельности

Группа	Масса тела, г	Уровень глюкозы, ммоль/л	Уровень инсулина, нг/мл
<i>Сахарный диабет 1-го типа, острая форма</i>			
Ко1	261±14	4,5±0,5	0,54±0,17
До1	216±22*	23,8±2,5*	<0,10*
ДоИ1	231±20*	19,4±1,4*	<0,10*
ДоП1	215±16*	23,0±2,7*	<0,10*
ДоИП1	238±24	18,2±1,9***	<0,10*
<i>Сахарный диабет 1-го типа, мягкая форма</i>			
Км1	272±16	4,4±0,3	0,68±0,20
Дм1	233±17*	14,8±1,8*	0,16±0,09*
ДМИ1	249±19	10,2±1,5***	0,20±0,08*
ДМП1	236±12*	14,0±1,7*	0,24±0,08*
ДМИП1	253±14	8,7±1,3***	0,19±0,07*
<i>Сахарный диабет 2-го типа</i>			
К2	289±19	4,3±0,3	0,64±0,18
Д2	310±22	6,8±0,6*	0,44±0,14
ДИ2	302±21	6,0±0,4***	0,34±0,19*
ДП2	299±24	6,9±0,5*	0,39±0,12*
ДИП2	307±18	5,7±0,4***	0,35±0,15*

Примечание. Данные представлены как $M \pm SD$; * различия между контрольными и диабетическими группами достоверны при $p < 0,05$; ** различия между группой До1 и ДоИП1, Дм1 и ДМИ1, Дм1 и ДМИП1, Д2 и ДИ2, Д2 и ДИП2 достоверны при $p < 0,05$.

препятствует снижению массы тела животных и по эффективности превосходит обработку животных одним ИИ.

Ранее нами было показано, что длительная обработка ИИ крыс с различными моделями СД 1-го типа не только улучшает их гликемические показатели, но и приводит к частичному восстановлению гормональной регуляции в миокарде и различных отделах мозга, нормализует функции тиреоидной и репродуктивной систем, улучшает ослабленные в условиях СД 1-го типа когнитивные функции [3, 9, 21]. Одной из основных причин этого является вызываемое ИИ восстановление функционирования гормональных и нейромедиаторных систем в гипоталамических нейронах, активность и взаимодействие которых в значительной степени нарушаются в условиях остро выраженного дефицита инсулина в ЦНС, характерного для СД 1-го типа. Повышение уровня инсулина в мозгу вследствие его интрана-

зального введения активирует инсулиновую сигнальную систему в гипоталамических нейронах, что приводит к восстановлению функциональной активности дофаминергической, серотонинергической, лептиновой и меланокортиновой систем, которые тесно связаны с инсулиновой системой и вовлечены в центральную регуляцию нервной, сердечно-сосудистой, эндокринной и других систем организма.

При этом введение ИИ не компенсирует острого дефицита С-пептида проинсулина в мозге, продукция которого в условиях СД 1-го типа снижается в той же степени, что и продукция инсулина. В последние годы установлено, что С-пептид наделен функциями регулятора нервной системы. В настоящее время рассматривают два возможных механизма его действия. Первый механизм состоит в рецептор-опосредуемой активации С-пептидом эффекторных систем нервных и глиальных клеток, которые вовлечены в контроль пролиферации, дифференцировки, апоптоза. В этом случае сигнальный каскад запускается вследствие взаимодействия С-пептида со специфичным к нему рецептором, функции которого может выполнять недавно открытый рецептор *GPR146*, который относится к суперсемейству сопряженных с G-белками рецепторов серпантинного типа [28]. В основе второго механизма лежит повышение биодоступности инсулина вследствие образования им гетероолигомерного комплекса с С-пептидом, что усиливает специфическое связывание инсулина с инсулиновыми рецепторами. Следствием этого является усиление нейропротекторного эффекта инсулина и повышение эффективности его влияния на нейрогенез и нейродифференцировку. Полученные нами данные о способности С-пептида потенцировать воздействие ИИ на массу тела и глюкозный гомеостаз у крыс с СД 1-го типа с полным или относительным дефицитом инсулина при отсутствии заметного эффекта на эти показатели введения одного С-пептида свидетельствуют в большей степени в пользу второго механизма. Однако нельзя исключить и того, что первый механизм также вносит определенный вклад в усиление эффектов инсулина на ЦНС в присутствии С-пептида. Это может быть обусловлено тем, что внутриклеточные каскады, которые запускаются инсулином и С-пептидом, имеют общие сигнальные звенья, как это показано для 3-фосфоинозитидного пути (фосфатидилинозитол-3-киназа, Akt-ки-

наза), вследствие чего усиление активации этих звеньев С-пептидом способно приводить к усилению их активации инсулином.

Лечение крыс с неонатальной моделью СД 2-го типа комбинацией ИИ+ИП приводило к снижению как уровня глюкозы натощак на 16 % (см. табл. 1), так и индекса инсулиновой резистентности на 33 %, который рассчитывали как произведение концентраций глюкозы и инсулина натощак. С помощью ГТТ было показано, что в группе ДИП2 частично восстанавливается нарушенная в условиях СД 2-го типа толерантность к глюкозе, о чем свидетельствует сниженный на 42 % в сравнении с диабетическими крысами уровень глюкозы через 120 мин после глюкозной нагрузки, а также статистически значимое снижение значения AUC_{0-120} для глюкозной концентрационной кривой (интегрированная площадь под этой кривой в течение 120 мин после введения глюкозы), рис. 1. Так, в группе ДИП2 значение AUC_{0-120} было на 22 % ниже в сравнении с группой Д2 (1628 ± 179 против 2079 ± 173 , $p=0,037$). С помощью ИГТТ было установлено, что утилизация глюкозы, вызываемая экзогенным инсулином, у крыс группы ДИП2 повышается в сравнении с необработанными диабетическими крысами и сопоставима с таковой в контрольной группе (рис. 2). На это указыва-

ет то, что значение AUC_{0-120} для глюкозной кривой в группе ДИП2 (650 ± 55) достоверно ниже, чем в группе Д2 (875 ± 88 ; $p=0,0012$), и слабо отличается от значения AUC_{0-120} в контрольной группе (583 ± 85 ; $p=0,18$).

Наряду с этим, в группе ДИП2 снижался уровень ОХ и атерогенного холестерина, что иллюстрируется снижением на 27 % индекса атерогенности, рассчитываемого по соотношению Х-ЛПНП/Х-ЛПВП, в группе ДИП2 в сравнении с необработанными диабетическими крысами (табл. 2). Введение ИИ диабетическим крысам также улучшало у них метаболические показатели (см. табл. 1). Эффекты ИИ на липидный обмен не отличались от таковых при совместном введении ИИ и ИП (см. табл. 2). В то же время, значения AUC_{0-120} для глюкозных кривых в ГТТ и ИГТТ для животных группы ДИ2, которые составили 1754 ± 70 и 757 ± 47 соответственно, были заметно выше, чем в группе ДИП2 (см. рис. 1, рис. 2). При этом, однако, различия между значениями AUC_{0-120} в группах ДИ2 и Д2 были статистически значимыми ($p < 0,05$), как и в случае AUC_{0-120} в группах ДИП2 и Д2. Введение одного С-пептида крысам с неонатальной моделью СД

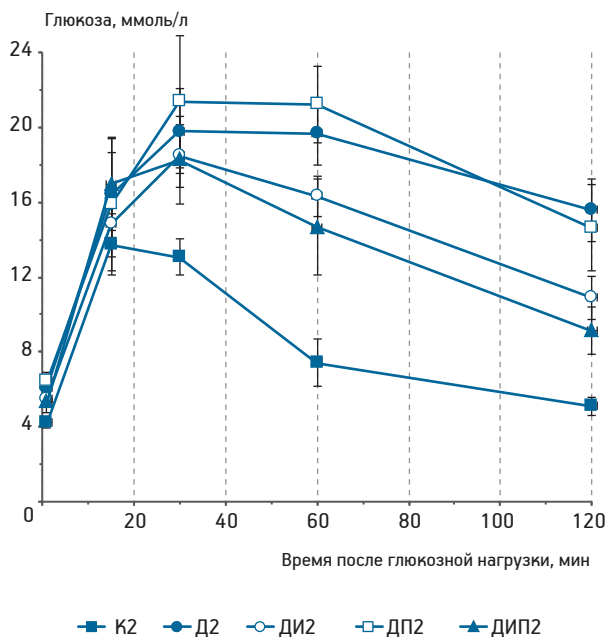


Рис. 1. Изменение уровня глюкозы в глюкозотолерантном тесте у крыс с неонатальным СД 2-го типа и влияние на них обработки интраназально вводимыми инсулином и С-пептидом; данные представлены как $M \pm SD$; в каждой группе по пять животных

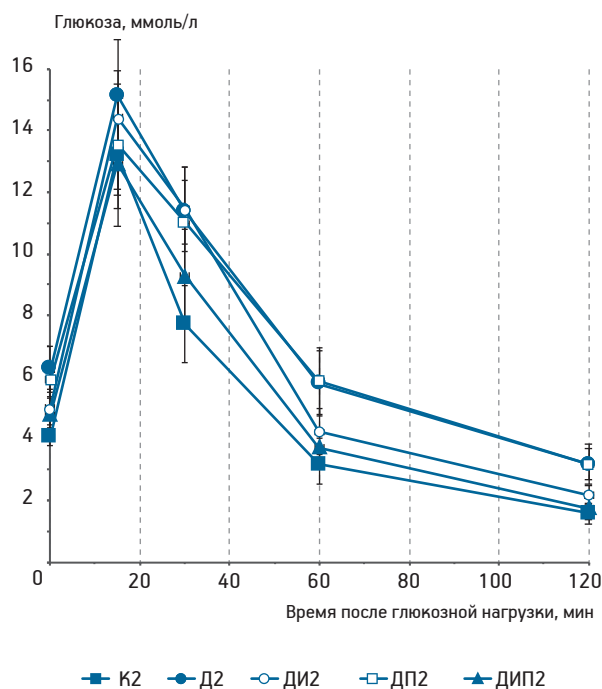


Рис. 2. Изменение уровня глюкозы в инсулиноглюкозотолерантном тесте у крыс с неонатальным СД 2-го типа и влияние на них обработки интраназально вводимыми инсулином и С-пептидом; данные представлены как $M \pm SD$; в каждой группе по пять животных

Показатели липидного обмена у самцов крыс с неонатальной моделью СД 2-го типа и влияние на них обработки интраназально вводимыми инсулином и С-пептидом

Группа	ТГ, ммоль/л	ОХ, ммоль/л	Х-ЛПНП, ммоль/л	Х-ЛПВП, ммоль/л	Х-ЛПНП/Х-ЛПВП
К2	0,95±0,16	4,34±0,24	1,37±0,17	2,82±0,34	0,489±0,053
Д2	1,41±0,15*	6,11±0,42*	2,72±0,19*	2,42±0,17*	1,129±0,097*
ДИ2	1,16±0,17*.*	5,36±0,27*.*	2,21±0,19*.*	2,71±0,23**	0,816±0,060*.*
ДП2	1,44±0,18*	6,30±0,38*	2,80±0,28*	2,47±0,21	1,159±0,102*
ДИП2	1,18±0,13*.*	5,38±0,37*.*	2,20±0,21*.*	2,69±0,24**	0,821±0,071*.*

Примечание. Данные представлены как $M \pm SD$; * различия между контрольными и экспериментальными диабетическими группами достоверны при $p < 0,05$; ** различия между группами Д2 и ДИ2 и группами Д2 и ДИП2 достоверны при $p < 0,05$.

2-го типа было неэффективным. Таким образом, совместное введение ИИ и ИП в наибольшей степени нормализовало глюкозный гомеостаз и чувствительность к инсулину у крыс с неонатальным СД 2-го типа и превосходило по этому показателю монотерапию ИИ.

Имеются основания полагать, что в условиях тяжелого продолжительного СД 2-го типа, характерными особенностями которого являются периферическая инсулиновая резистентность, приводящая к нарушению рецептор-опосредованного транспорта инсулина через гематоэнцефалический барьер, и нарушение продукции инсулина панкреатическими β -клетками, уровень инсулина в ЦНС существенно снижается. Результатом этого является ослабление инсулиновых сигнальных путей в гипоталамусе и в других отделах мозга, вовлеченных в центральную регуляцию энергетического обмена. Возможно, этим объясняется способность ИИ и его комбинации с ИП улучшать метаболические и гормональные показатели, что было продемонстрировано в настоящей работе и ранее показано нами при длительном лечении ИИ крыс с различными экспериментальными моделями СД 2-го типа [1, 2, 4, 7, 8, 19].

Необходимо отметить, что у пациентов с ранними стадиями СД 2-го типа, для которых характерна гиперпродукция инсулина, уровень С-пептида в крови также повышен, что является следствием сопряженного синтеза инсулина и С-пептида из проинсулина в панкреатических β -клетках. Повышенная продукция С-пептида может приводить к развитию атеросклероза и нарушению микро- и макроциркуляции крови [25, 27]. В то же время, даже в этом случае интраназальный способ введения С-пептида может быть эффективен для восстановления функций ЦНС и гипоталамической регуляции энергетического гомеостаза, поскольку

повышение концентрации С-пептида в периферическом кровотоке не означает повышения его уровня в мозге. Однако это требует экспериментальной проверки с использованием моделей СД 2-го типа с повышенным уровнем инсулина — моделей СД 2-го типа и метаболического синдрома, вызванных высокожировой и/или высокоуглеводной диетой.

Выводы

Таким образом, нами впервые показано, что совместное интраназальное введение инсулина и С-пептида проинсулина крысам с различными моделями сахарного диабета, вызывающее одновременное повышение в мозгу уровня как инсулина, так и С-пептида, приводит к отчетливо выраженному улучшению метаболических показателей, нарушенных в условиях диабетической патологии. При этом комбинация интраназального введения инсулина и С-пептида проинсулина была более эффективной, чем обработка животных одним интраназальным введением инсулина, что указывает на потенцирующее влияние С-пептида на центральные эффекты инсулина. Необходимо отметить, что введение только одного С-пептида почти не влияло на исследуемые метаболические показатели. Установлено, что обработка комбинацией интраназально вводимого инсулина и С-пептида проинсулина крыс со стрептозотоциновыми моделями сахарного диабета 1-го типа, для которых характерна абсолютная или относительная инсулиновая недостаточность, вызывала отчетливо выраженное ослабление гипергликемии, а также предотвращала резкое снижение массы тела.

В свою очередь, при одновременном интраназальном введении инсулина и С-пептида проинсулина крысам с сахарным диабетом 2-го типа отме-

чали улучшение глюкозного гомеостаза. Причиной этого было повышение чувствительности периферических тканей к инсулину, на что указывает сравнимая с контрольными животными динамика изменения уровня глюкозы в инсулино-глюкозотолерантном тесте у диабетических крыс, обработанных интраназальным введением инсулина и С-пептида проинсулина. В группе ДИП2 также отмечали значительное улучшение липидных показателей, в том числе снижение индекса атерогенности, что может вносить существенный вклад в ослабление периферической инсулиновой резистентности.

Полученные нами данные являются первым свидетельством в пользу перспективности совместного применения инсулина и С-пептида при их центральном (интраназальном) введении для улучшения метаболического статуса у пациентов с формами сахарного диабета, для которых характерен дефицит инсулина и С-пептида.

Литература

- Кузнецова Л.А., Шарова Т.С., Перцева М.Н., Шпаков А.О. Бета-адренергическая регуляция аденилатциклазной системы в миокарде и мозге крыс с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа и влияние на нее длительной обработки с помощью интраназально вводимого инсулина // Журн. эволюц. биохим. физиол. 2015. Т. 51. № 3. С. 170–180.
- Сухов И.Б., Деркач К.В., Чистякова О.В. и др. Функциональное состояние гипоталамических сигнальных систем у крыс с сахарным диабетом 2-го типа, леченных интраназальным инсулином // Журн. эволюц. биохим. физиол. 2016. Т. 52. № 3. С. 184–194.
- Сухов И.Б., Шпилов В.Н., Чистякова О.В. и др. Длительное интраназальное введение инсулина улучшает пространственную память у крыс-самцов с пролонгированным сахарным диабетом 1-го типа и у здоровых крыс // Докл. АН. 2013. Т. 453. № 5. С. 577–580.
- Чистякова О.В., Бондарева В.М., Шпилов В.Н. и др. Интраназальное введение инсулина устраняет дефицит долговременной памяти у крыс с неонатальным сахарным диабетом // Докл. АН. 2011. Т. 440. № 2. С. 275–278.
- Шпаков А.О. Механизмы действия и терапевтический потенциал С-пептида проинсулина // Журн. эволюц. биохим. физиол. 2017. Т. 53. № 3. С. 161–169.
- Шпаков А.О., Гранстрем О.К. С-пептид: структура, функции и молекулярные механизмы действия // Цитология. 2013. Т. 55. № 1. С. 16–27.
- Шпаков А.О., Деркач К.В., Чистякова О.В. и др. Влияние интраназального инсулина и серотонина на функциональную активность аденилатциклазной системы в миокарде, яичниках и матке крыс с пролонгированной неонатальной моделью сахарного диабета // Журн. эволюц. биохим. физиол. 2013. Т. 49. № 2. С. 118–127.
- Шпаков А.О., Чистякова О.В., Деркач К.В. и др. Активность рецепторных гуанилатциклаз у крыс с неонатальным стрептозотоциновым диабетом и влияние на нее интраназального введения инсулина и серотонина // Цитология. 2011. Т. 53. № 7. С. 591–599.
- Derkach K. V., Bogush I. V., Berstein L. M., Shpakov A. O. The influence of intranasal insulin on hypothalamic-pituitary-thyroid axis in normal and diabetic rats // *Horm. Metab. Res.* 2015. Vol. 47. № 12. P. 916–924.
- Heni M., Kullmann S., Ketterer C. et al. Nasal insulin changes peripheral insulin sensitivity simultaneously with altered activity in homeostatic and reward-related human brain regions // *Diabetologia.* 2012. Vol. 55. № 6. P. 1773–1782.
- Inoue H. Central insulin-mediated regulation of hepatic glucose production // *Endocr. J.* 2016. Vol. 63. № 1. P. 1–7.
- Kullmann S., Fritsche A., Wagner R. et al. Hypothalamic insulin responsiveness is associated with pancreatic insulin secretion in humans // *Physiol. Behav.* 2017. Vol. 176. P. 134–138.
- Landreh M., Alvelius G., Willander H. et al. Insulin solubility transitions by pH-dependent interactions with proinsulin C-peptide // *FEBS J.* 2012. Vol. 279. № 24. P. 4589–4597.
- Landreh M., Johansson J., Jörnvall H. C-peptide: a molecule balancing insulin states in secretion and diabetes-associated depository conditions // *Horm. Metab. Res.* 2013. Vol. 45. № 11. P. 769–773.
- Nerelius C., Alvelius G., Jörnvall H. N-terminal segment of proinsulin C-peptide active in insulin interaction/desaggregation // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010. Vol. 403. № 3–4. P. 462–467.
- Novak V., Milberg W., Hao Y. et al. Enhancement of vasoreactivity and cognition by intranasal insulin in type 2 diabetes // *Diabetes Care.* 2014. Vol. 37. № 3. P. 751–759.
- Ott V., Benedict C., Schultes B. et al. Intranasal administration of insulin to the brain impacts cognitive function and peripheral metabolism // *Diabetes Obes. Metab.* 2012. Vol. 14. № 3. P. 214–221.
- Shafiqat J., Melles E., Sigmundsson K. et al. Proinsulin C-peptide elicits disaggregation of insulin resulting in enhanced physiological insulin effects // *Cell. Molec. Life Sci.* 2006. Vol. 63. № 15. P. 1805–1811.
- Shpakov A. O., Chistyakova O. V., Derkach K. V. et al. Intranasal insulin affects adenylyl cyclase system in rat tissues in neonatal diabetes // *Central Europ. J. Biol.* 2012. Vol. 7. № 1. P. 33–47.
- Shpakov A. O., Derkach K. V., Berstein L. M. Brain signaling systems in the type 2 diabetes and metabolic syndrome: promising target to treat and prevent these diseases // *Future Sci. OA (FSO).* 2015. Vol. 1. № 3. FSO25. doi: 10.4155/fso.15.23.
- Shpakov A., Derkach K., Moyseyuk I., Chistyakova O. Alterations of hormone-sensitive adenylyl cyclase system in the tissues of rats with long-term streptozotocin diabetes and the influence of intranasal insulin // *Dataset Papers Sci.* 2013. Vol. 2013. P. 698435. <http://dx.doi.org/10.7167/2013/698435>.
- Sima A. A., Zhang W., Muzik O. et al. Sequential abnormalities in type 1 diabetic encephalopathy and the effects of C-peptide // *Rev. Diabet. Stud.* 2009. Vol. 6. № 3. P. 211–222.
- Sima A. A., Li Z. G. The effect of C-peptide on cognitive dysfunction and hippocampal apoptosis in type 1 diabetic rats // *Diabetes.* 2005. Vol. 54. № 5. P. 1497–1505.
- Thon M., Hosoi T., Ozawa K. Possible integrative actions of leptin and insulin signaling in the hypothalamus targeting energy homeostasis // *Front. Endocr. (Lausanne).* 2016. Vol. 7. P. 138.
- Vasic D., Walcher D. Proinflammatory effects of C-peptide in different tissues // *Int. J. Inflam.* 2012. Vol. 2012. P. 932725.
- Wahren J., Kallas A., Sima A. A. The clinical potential of C-peptide replacement in type 1 diabetes // *Diabetes.* 2012. Vol. 61. № 4. P. 761–772.
- Walcher D., Marx N. C-Peptide in the vessel wall // *Rev. Diabet. Stud.* 2009. Vol. 6. № 3. P. 180–186.
- Yosten G. L., Kolar G. R., Redlinger L. J., Samson W. K. Evidence for an interaction between proinsulin C-peptide and GPR146 // *J. Endocr.* 2013. Vol. 218. № 2. P. B1–B8.

K. V. Derkach, V. M. Bondareva, A. O. Shpakov

CO-ADMINISTRATION OF INTRANASALLY DELIVERED INSULIN AND PROINSULIN C-PEPTIDE TO RATS WITH THE TYPES 1 AND 2 DIABETES MELLITUS RESTORES THEIR METABOLIC PARAMETERS

I. M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, RAS, 44, Toreza pr., St. Petersburg, 194223;
e-mail: alex_shpakov@list.ru

The C-peptide, the product of proinsulin proteolysis, not only is a signal molecule, but also, forming a complex with insulin, is able to modulate the signaling functions of insulin. The signaling systems sensitive to insulin in the hypothalamus and other brain areas are among the targets of insulin. We hypothesized that in systemic deficiency of insulin and C-peptide in the type 1 diabetes mellitus (DM) and in severe forms of the type 2 DM, the increase in the level of C-peptide in the CNS will improve central effects of insulin, including its influence on peripheral metabolism. To verify this, the influence of separate and co-administration of intranasal insulin (II) and C-peptide (IP) on their metabolic parameters and sensitivity to insulin in rats with acute and mild type 1 DM induced by the treatment with streptozotocin at the doses of 60 and 35 mg/kg and in rats with neonatal type 2 DM corresponding to severe long-term form of type 2 DM in human was studied. The treatment of animals with II and IP was carried out for 7 days in the daily doses of 20 and 10 µg/rat, respectively. The co-administration of II and IP leading to an increase of insulin and C-peptide levels in the brain was most effective. In rats with type 1 DM treated with the combination of II plus IP, hyperglycemia was decreased and weight loss was prevented. In rats with type 2 DM, co-administration of II and IP led to the normalization of glucose homeostasis and the increase in insulin sensitivity, as shown by glucose-tolerance and insulin-glucose tolerance tests, and to improvement of lipid metabolism, as demonstrated by the decrease in the atherogenic index. The effectiveness of monotherapy with II was lower than in the case of a combination of II+IP, while monotherapy with C-peptide had little effect on the indicators studied. Thus, the simultaneous increase of insulin and C-peptide levels in the brain in the conditions of their deficiency in diabetic pathology can be considered as one of the promising approaches to restore the central insulin-dependent regulation of peripheral metabolism and to improve the utilization of glucose in different forms of DM.

Key words: *proinsulin C-peptide, insulin, intranasal administration, diabetes mellitus, hyperglycemia, glucose tolerance, dyslipidemia*

В. В. Костенко¹, Н. В. Колот²

ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ ПОТОМКОВ *DROSOPHILA MELANOGASTER*

¹ Институт фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета, 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18; e-mail: vvkostenko1@gmail.com; ² Харьковский национальный университет им. В. Н. Каразина, Украина, 61022, Харьков, пл. Свободы, 4

Проведен сравнительный анализ возраст-ассоциированных изменений параметров репродуктивной функции и эмбрионального развития потомков имаго *D. melanogaster* в мутантных линиях $w^{1_{c-s}}$, $w^{1_{Or}}$ и линиях дикого типа *Canton-S* и *Oregon-R*. В эксперименте использовали имаго дрозофилы трех возрастных групп — 3-, 10- и 20-дневного возраста. Для выявления влияния материнского и/или отцовского возраста на параметры репродуктивной функции потомков были проведены реципрокные скрещивания молодых 3-дневных имаго с каждой возрастной группой. Показано, что на различные признаки репродуктивной функции у потомков F_1 в линиях дикого типа и мутантных линиях $w^{1_{c-s}}$, $w^{1_{Or}}$ возраст матери и отца имеет различный характер влияния, который связан с генетическими различиями между линиями. Мутация *white* самостоятельно и/или в комбинации с возрастом родителей вызывает у потомков F_1 уменьшение показателей плодовитости, жизнеспособности и рост доминантных летальных мутаций, гибели на стадии куколки, препятствуя появлению менее приспособленных и жизнеспособных потомков в популяции.

Ключевые слова: старение, репродуктивная функция, приспособленность, ген *white*, дрозофила

Несмотря на современные открытия и достижения в области биологии и медицины, до конца неизученными остаются вопросы, касающиеся механизмов старения многоклеточных организмов и влияния возраста родителей на репродуктивную функцию их потомков. Старение является случайным и необратимым процессом, который сопровождается снижением репродуктивной функции, плодовитости потомков и увеличением вероятности развития возраст-ассоциированных заболеваний и гибели организма [7]. При этом механизмы старения и продолжительности жизни организмов различаются как между популяциями, так и внутри одного вида. Кроме того, для некоторых насекомых, в том числе и *Drosophila melanogaster*, несмотря на угасание репродуктив-

ной функции, характерной особенностью является способность воспроизводить потомков на поздних стадиях онтогенеза. Это усложняет изучение закономерностей и установления причин и механизмов старения.

Появление потомков от «стареющих» родителей *D. melanogaster*, особенно материнского организма, оказывает негативное влияние на развитие потомков в эмбриогенезе и на их репродуктивную функцию, включая половое поведение, перемещение эякулята в половых путях самки [16], оплодотворение и плодовитость [18], а также продолжительность жизни на постэмбриональных стадиях онтогенеза [12, 19]. Возможно, это связано со снижением пула и пролиферативной активности зародышевых и овариальных стволовых клеток и образованием ооцитов [22], а также с накоплением в ооцитах повреждений [11], которые передаются их потомкам. Кроме того, с возрастом у животных и человека изменяется активность генов материнского эффекта, сегментации, гомеозисных генов и снижается концентрация морфогенов в цитоплазме ооцитов и др. [13].

Механизмы, лежащие в основе дифференциальной экспрессии генов развивающегося организма, связаны с изменением эпигенетического паттерна (например, геномный импринтинг), влиянием цитоплазматических факторов (например, транскрипционных факторов, мРНК и др.) и факторов окружающей среды (например, место яйцекладки, наличие питательных веществ) [8]. Материнские эффекты передаются от родителей к потомкам, что обуславливает, во-первых, влияние возраста на скорость и степень эволюционных изменений в естественных популяциях, приводя к фенотипической вариации, а во-вторых, они отражают вклад возраста матери на демографию вида [5]. На сегодня остается недостаточно изученным, существует ли

«отцовский» эффект и какое влияние оказывает возраст обоих родителей на репродуктивную функцию потомков. *Canton-S* и *Oregon-R* являются чаще всего используемыми линиями дикого типа, а линии с мутациями в гене *white* представляют собой удобную модель в качестве генетического фона для создания инсерционных линий, содержащих *P*-элемент, включая широко используемую систему *GAL4/UAS* [10, 14]. Это дает основание для проведения дополнительных исследований.

Цель работы — исследование в сравнительном аспекте возраст-ассоциированных изменений репродуктивной функции и эмбрионального развития потомков имаго *Drosophila melanogaster* в линиях дикого типа *Canton-S* и *Oregon-R* и переведенных на соответствующий генетический фон линии *white*.

Материалы и методы

Эксперимент был выполнен на мутантной линии *white*¹ ($n=3500$), которая характеризуется отсутствием пигментации фасеточных глаз; в качестве контроля (w^+) использовали аутбредные неселектируемые линии дикого типа *Canton-S* (CS), $n=1750$, и *Oregon-R* (OR), $n=1750$. Поскольку мутантная линия *white*¹ и линии дикого типа в своем генотипе имеют различия по генетическому фону, мы предварительно провели шесть циклов насыщающих скрещиваний (в условиях отбора на маркерную мутацию), которые привели к замещению генетического фона исследуемой мутации на фон линий дикого типа. В результате были получены выровненные по генотипу линии w^1_{cs} и w^1_{or} , что позволило корректно оценивать влияние данной мутации на репродуктивную функцию потомков и проявление адаптивно важных признаков приспособленности. Культивирование мух проводили в сахарных стаканчиках (высота 10 см, диаметр 2 см, объем питательной среды в каждом стаканчике 5 мл) на стандартной сахарно-дрожжевой среде в термостате при температуре $24 \pm 0,5^\circ\text{C}$. В эксперимент брали только виргинных особей. Для наркотизации использовали диэтиловый эфир.

Для определения влияния возраста родителей на репродуктивную функцию (яйцепродукция, плодовитость и жизнеспособность потомков) и эмбриогенез, самок и самцов вышеуказанных линий отдельно содержали на питательной среде до достижения 3-, 10- и 20-дневного возраста. Потомки от родителей 3-дневного возраста служили в ка-

честве контрольной группы. Для 10- и 20-дневных имаго скрещивания проводили отдельно. Были сформированы следующие экспериментальные группы: К×К (скрещивание 3-дневных ♀ и ♂); О×О (скрещивание 10-дневных ♀ и ♂; 20-дневных ♀ и ♂); К×О (скрещивание 3-дневных ♀ и 10-дневных ♂; скрещивание 3-дневных ♀ и 20-дневных ♂); О×К (скрещивание 10-дневных ♀ и 3-дневных ♂; скрещивание 20-дневных ♀ и 3-дневных ♂).

Яйцепродукцию определяли как общее число яиц, полученных от пяти родительских пар. Для этого виргинных имаго разделяли по полу в течение 1 сут после вылета и выдерживали отдельно до достижения 3-, 10- и 20-дневного возраста на временной среде. Затем самцов и самок помещали вместе на 12 ч для спаривания. Осеменённых самок помещали в чашки Петри ($d=4$ см) с временной средой по пять особей на чашку на 8 ч для получения кладок яиц. По истечении заданного времени подсчитывали яйцепродукцию при помощи бинокля МБС-10.

Плодовитость определяли как среднее число пупариев в потомстве исследуемых родительских пар. Для этого виргинных самок ($n=5$) и самцов ($n=5$) каждой экспериментальной группы помещали в пробирки с питательной средой. Период яйцекладки составил 7 сут. Затем родительских особей изымали и фиксировали общее число потомков на стадии куколки.

Жизнеспособность линий определяли как вероятность дожития особей до репродуктивного возраста. Для этого виргинных самок ($n=5$) и самцов ($n=5$) каждой экспериментальной группы помещали в пробирки с питательной средой. Период яйцекладки составил 7 сут. Затем родительских особей изымали и фиксировали общее число потомков на стадии имаго. Для каждой экспериментальной группы параллельно было поставлено по 20 пробирок, данные по которым усредняли. Родительские особи были выбраны из коллекции случайным образом. Полученные результаты по всем трем критериям оценки репродуктивной функции пересчитывали на одну родительскую пару.

Для определения изменений, происходящих в гаметех стареющих родителей, учитывали возникновение доминантных летальных мутаций (ДЛМ) в ходе эмбриогенеза. Оценивали частоту ранних ($0-5^1/2$ и $5^1/2-17$ ч развития) и поздних ($17-22$ ч развития) доминантных леталей (рДЛМ и пДЛМ) и определяли её как соотношение нераз-

вившихся яиц к общему числу отложенных яиц. Еще одним критерием оценки влияния возраста родителей на развитие организма служил анализ возникновения гибели на стадии метаморфоза (ГСМ). В каждой исследуемой группе оценивали частоту мертвых куколок и определяли соотношение леталей к общему числу пупариев.

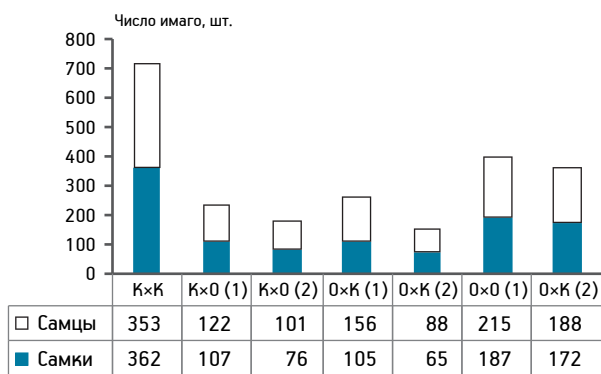
Полученные в ходе эксперимента данные были обработаны статистически. Для оценки влияния особенностей генотипа и возраста родителей на исследуемые показатели приспособленности использовали дисперсионный анализ (Factorial Anova). Для статистической обработки данных использовали программу Statistica 8.0. В работе принят уровень значимости не ниже $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

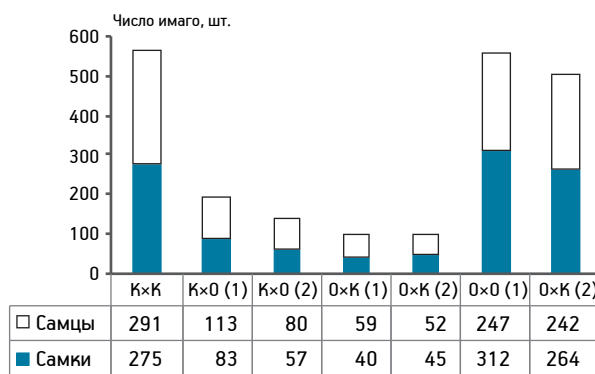
Старение сопровождается возраст-ассоциированными изменениями в репродуктивной системе всех многоклеточных организмов, но момент наступления данных изменений отличается между индивидуумами как внутри одного вида, так

и между разными популяциями [7, 13]. Поэтому в данной работе мы проводили сравнительное исследование влияния возраста обоих родителей на репродуктивную функцию и эмбриогенез потомков *D. melanogaster* линий *CS*, *Or* и переведенных на соответствующий генетический фон линии *white*.

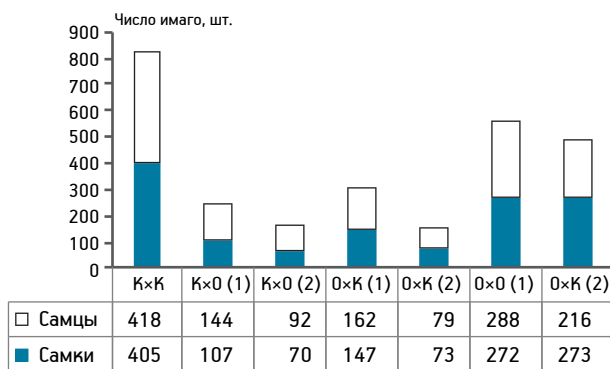
Число жизнеспособных потомков *D. melanogaster* экспериментальных групп и показатели соотношения полов между ними представлены на рис. 1. Максимальное число жизнеспособных потомков было получено после скрещивания 3-дневных родителей линии *Or* (см. рис. 1, в), а минимальное — линии w^1_{CS} (см. рис. 1, б). Скрещивание 3-дневных самок с 10- и 20-дневными самцами и, наоборот, молодых самцов и старых самок способствует уменьшению числа жизнеспособных потомков во всех изучаемых линиях *D. melanogaster*. При этом между группами дикого типа и линиями *white*, переведенными на соответствующий генетический фон, наблюдалась сходная динамика уменьшения числа жизнеспособных потомков. Это со-



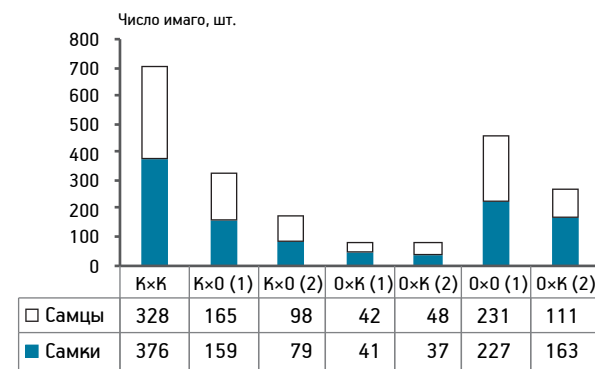
а



б



в



г

Рис. 1. Число жизнеспособных самок и самцов исследуемых линий *D. melanogaster*.

Здесь и на рис. 2 и 3 — *CS* (а), w^1_{CS} (б), *Or* (в), w^1_{Or} (г); в вариантах опытов цифрами (1) и (2) указан, соответственно, 10- и 20-дневный возраст родителя

гласуется с литературными данными, по которым возраст матери оказывает негативное влияние на жизнеспособность их потомков на разных стадиях онтогенеза [7]. Результаты дисперсионного анализа межлинейных различий жизнеспособности потомков подтвердили наличие достоверного влияния возраста матери на данный показатель (2,53 %; $F=4,38$; $p<0,05$) и комбинации влияния генетического фона и возраста матери (5,59 %; $F=10,01$; $p<0,05$). Но данное влияние было установлено только для 20-дневных родителей.

Вопрос о влиянии возраста отца на показатель жизнеспособности потомков до настоящего времени оставался открытым. В нашем исследовании показано, что возраст отца при скрещивании с молодыми самками оказывает также отрицательное влияние на показатель жизнеспособности потомков всех изучаемых линий. Так, анализ числа жизнеспособных потомков после скрещивания 3-дневных самок с 10- и 20-дневными самцами линий *CS* (см. рис. 1, а) и *Or* (см. рис. 1, в) показал уменьшение данного показателя в 3,2 и 4,1 раза соответственно по сравнению с контрольными значениями. Известно, что при старении во всех клетках многоклеточного организма, в том числе гаметях, происходит накопление молекулярных повреждений, которые передаются потомкам в ходе оплодотворения, вызывая снижение жизнеспособности потомков [15]. В ходе дисперсионного анализа нами было установлено достоверное влияние возраста отца (6,19 %; $F=11,15$; $p<0,05$), а также более существенное комбинированное действие мутации *white* и возраста отца, сила которого составила 12,92 % ($F=25,07$; $p<0,05$) для варианта опыта с 10-дневными имаго, на показатель жизнеспособности потомков. Однако при исследовании групп 20-дневных имаго полученное значение силы влияния комбинированного фактора мутации и возраста отца было существенно ниже, чем для 10-дневных имаго, и составило 2,85 % ($F=4,96$; $p<0,05$).

В варианте опыта О×О при скрещивании 10- и 20-дневных обоих родителей линий *CS* (см. рис. 1, а), *Or* (см. рис. 1, в) и w^1_{Or} (см. рис. 1, г) также наблюдали уменьшение числа жизнеспособных потомков, хотя данный показатель был выше относительно значений, полученных при скрещиваниях в вариантах О×К. Показано, что при скрещивании 10- и 20-дневных имаго линии w^1_{CS} число жизнеспособных потомков достоверно не отличалось от контрольных значений, полученных при скрещивании молодых мух. Данный эффект,

возможно, связан с индивидуальными видоспецифическими или межлинейными особенностями *D. melanogaster* в скорости накопления разных повреждений в репродуктивных клетках. В работе [6] описано, что у разных линий *D. melanogaster* накопление повреждений, вызванных внутриклеточным накоплением АФК, происходит с разной скоростью. Кроме того, в работах [1–3] описаны генетически детерминированные дискретные фазы изменения жизнеспособности самцов *D. melanogaster* линии *Canton-S*. Первая, или стартовая, фаза характеризуется медленной гибелью особей и соответствует 9–12-дневному возрасту мух, а вторая — кратковременная переходная фаза характеризуется интенсивной гибелью когорт и соответствует 19–22-дневному возрасту.

В нашем эксперименте обнаружено наличие дискретных фаз в изменении жизнеспособности потомков линий *CS* (см. рис. 1, а), *Or* (см. рис. 1, в) и w^1_{Or} (см. рис. 1, г). При этом возрастная динамика дисперсии жизнеспособности также характеризуется дискретностью. У вышеперечисленных линий скрещивание 10-дневных особей как между собой, так и с молодыми особями независимо от пола сопровождается постепенным снижением жизнеспособности потомков, тогда как скрещивание 20-дневных вызывает интенсивное уменьшение данного показателя. Но при скрещивании 10- и 20-дневных имаго линии w^1_{CS} не было обнаружено дискретных фаз. Возможно, это связано с индивидуальными наследственно детерминированными особенностями особей определённой линии. Изучаемая популяция мух была генетически гетерогенной, а возрастная гибель особей данной популяции обусловлена стохастическими факторами, поэтому разброс данных связан со стохастическим попаданием в когорт особей с разной жизнеспособностью и другими показателями приспособленности. Авторами работ [1, 2] показано, что амплитуда разброса кривых дожития мух неодинакова на разных фазах и отражает генетически детерминированную норму реакции морфофизиологических показателей тканей-мишеней организма.

Анализ соотношения полов потомков в контрольных группах при скрещивании 3-дневных родителей не показал достоверно значимых отличий между изучаемыми линиями. Однако после скрещивания молодых родителей в линиях *Or* (см. рис. 1, в) и w^1_{CS} (см. рис. 1, б) было обнаружено незначительное преобладание потомков-самцов над самками, а в линиях *CS* (см. рис. 1,

а) и w^1_{Or} (см. рис. 1, г) — преобладание самок над самцами.

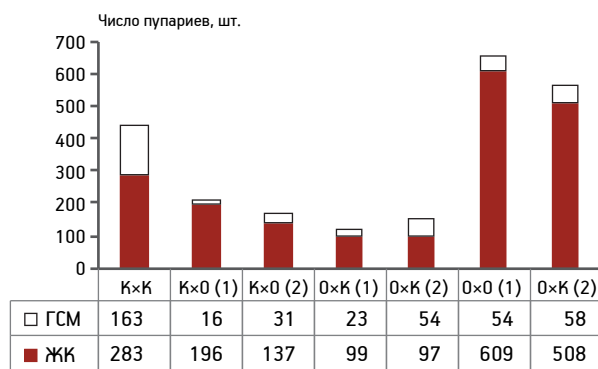
В ходе скрещиваний молодых самцов со старыми самками и наоборот, отмечается сдвиг в соотношении полов у потомков с преобладанием числа жизнеспособных самцов над самками. Повышенное число самцов по сравнению с самками наблюдается в ходе скрещиваний 10- и 20-дневных родителей только для линии CS. Скрещивание 10-дневных родителей линии w^1_{CS} способствует увеличению числа потомков-самок, а в остальных изучаемых линиях — самцов. Преобладание потомков-самок над самцами наблюдается после скрещиваний 20-дневных родителей линий Or и w^1_{Or} . Это подтверждает то, что соотношение полов потомков зависит не только от возраста родителей, но и от их генетического фона и аллелей.

Старение родителей может оказывать негативное влияние не на один, а на несколько компонентов репродуктивной функции их потомков [12]. Поэтому в работе мы изучали зависимость между возрастом родителей и показателями реальной

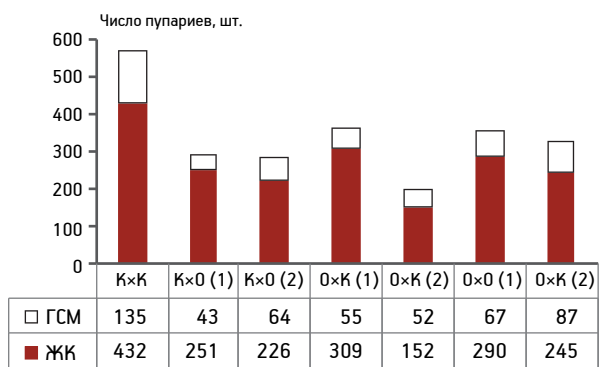
плодовитости (ГСМ и число жизнеспособных куколок) всех групп (рис. 2). В контрольной группе при скрещивании имаго линий дикого типа число потомков, доживших до стадии куколки, было в 1,3 раза выше у линии Or (см. рис. 2, в) по сравнению с линией CS (см. рис. 2, а). Переведение мух линии *white* на генетический фон CS не оказывало влияния на их плодовитость, а генетический фон Or способствовало уменьшению данного показателя в 1,6 раза. Скрещивание старых самцов с молодыми самками в линиях CS (см. рис. 2, а), w^1_{CS} (см. рис. 2, б) и Or (см. рис. 2, в) вызывало статистически значимое снижение плодовитости. Исключение составила только линия w^1_{Or} (см. рис. 2, г), так как после скрещивания 10-дневных самцов с 3-дневными самками показатель плодовитости достоверно не отличался от контрольных значений. Кроме того, число жизнеспособных куколок в данной группе превышало в 1,8 раза контрольные значения. При этом показатель ГСМ в варианте опыта К×О (1) в 4,6 раза ниже по сравнению с контрольными группами.



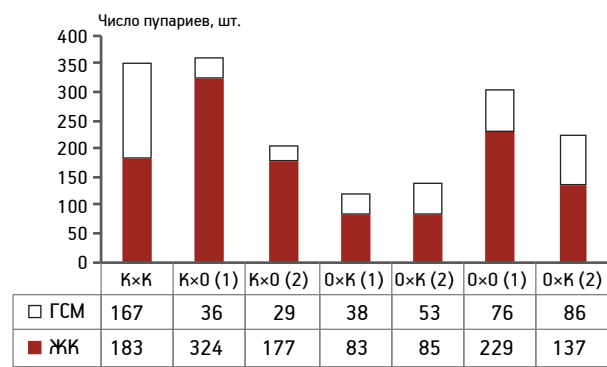
а



б



в



г

Рис. 2. Реальная плодовитость исследуемых линий *D. melanogaster*. ГСМ — гибель на стадии метаморфоза (мертвые куколки); ЖК — жизнеспособные куколки

Скрещивание старых самок с молодыми самцами способствовало уменьшению показателя плодовитости во всех изучаемых линиях. Необходимо отметить, что снижение плодовитости в линиях дикого типа *CS* (см. рис. 2, а) и *Or* (см. рис. 2, в) имело сходную динамику.

Увеличение показателя плодовитости в опытных вариантах скрещиваний 10- и 20-дневных родителей (*OxO*) при сравнении с контрольными значениями наблюдали только у линии w^1_{CS} (см. рис. 2, б), в то время как для остальных линий данный показатель оставался на уровне контрольных значений либо был снижен. Однако при исследовании реальной плодовитости в вариантах скрещиваний *OxO* данный показатель был выше, чем в вариантах *KxO* как для 10-, так и для 20-дневных родителей.

Проведенный дисперсионный анализ для установления факта влияния 10-дневного возраста родителей на показатель плодовитости показал статистически значимое действие следующих факторов: мутация, возраст отца, комбинированное влияние мутации и возраста отца, мутации и возраста матери, а также совместное влияние возраста обоих родителей. Сила действия установленных факторов различна, но наиболее выраженный эффект наблюдали для комбинаций мутация и возраст отца (11,9%; $F=22,83$; $\rho<0,05$) и совместное влияние возраста обоих родителей (12,25%; $F=23,59$; $\rho<0,05$). При исследовании влияния 20-дневного возраста родителей дисперсионный анализ подтвердил зависимость показателя плодовитости *D. melanogaster* только для комбинаторного влияния генетического фона и возраста материнского организма (4,05%; $F=7,14$; $\rho<0,05$).

При скрещивании 3-дневных родителей наименьший показатель ГСМ наблюдали в линии *CS* (см. рис. 2, а), а наибольший — в линиях w^1_{CS} (см. рис. 2, б) и w^1_{Or} (см. рис. 2, г). Установлена зависимость между возрастом родителей и показателем ГСМ. При этом во всех группах число жизнеспособных потомков было выше, а показатель ГСМ был ниже относительно значений, полученных от 3-дневных родителей. В эксперименте с 10-дневными имаго нами не было установлено статистически значимого влияния мутации на признак ГСМ, а было показано действие таких факторов, как генетический фон (4,48%; $F=7,92$; $\rho<0,05$) и возраст отца (7,84%; $F=14,38$; $\rho<0,05$). В ходе дисперсионного анализа для всех групп 20-дневных имаго было показано, что ГСМ зависит от возраста отца на 3,91%

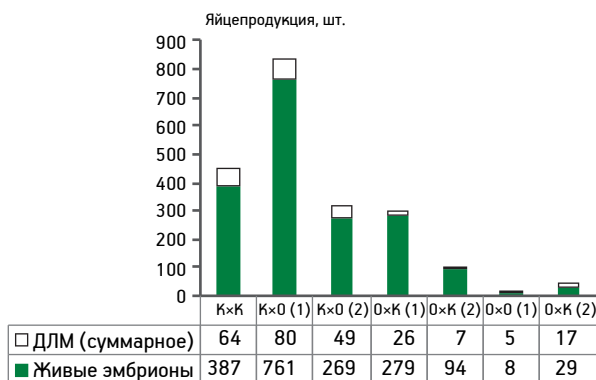
($F=6,88$; $\rho<0,05$) и от комбинации мутации и возраста отца — на 2,32% ($F=4,02$; $\rho<0,05$).

Следовательно, можно говорить о зависимости между числом потомков, доживших до стадии куколки, и возрастом обоих родителей, которая увеличивается в экспериментальных группах *KxO* и *OxO* как для 10-, так и для 20-дневных имаго. Очевидно, наблюдаемый нами эффект связан с особенностями сперматогенеза и оогенеза, поскольку пик созревания сперматозоидов наблюдается на 3-, 11- и 18–19-е сутки имагинального развития [4].

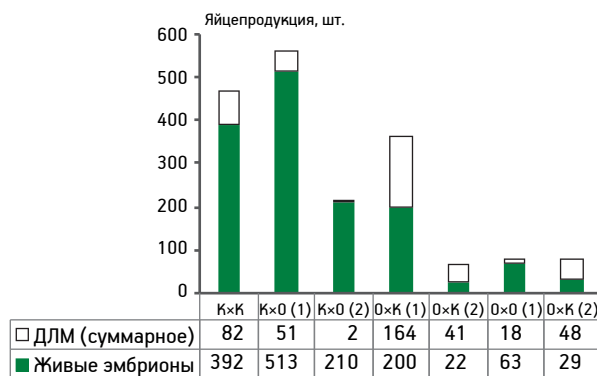
В ходе анализа яйцепродукции (рис. 3) в контрольных группах *D. melanogaster* максимальные значения были получены для линии *Or*, а минимальные — для линии w^1_{Or} . Во всех исследуемых контрольных линиях число ДЛМ было незначительным по сравнению с числом живых эмбрионов, при этом наименьшее число ДЛМ было в линии w^1_{Or} , а наибольшее — в линии w^1_{CS} .

Число яиц, отложенных после скрещивания молодых самок с 10-дневными самцами, увеличивалось в линиях *CS* (см. рис. 3, а), w^1_{CS} (см. рис. 3, б) и w^1_{Or} (см. рис. 3, г), тогда как в линии *Or* (см. рис. 3, в) увеличения яйцепродукции не было обнаружено. Скрещивание молодых самок с 20-дневными самцами приводило к снижению яйцепродукции во всех изучаемых линиях, кроме линии w^1_{Or} (см. рис. 3, г), у которой наблюдалось увеличение данного показателя относительно контрольных. Дисперсионный анализ факторов, влияющих на число ДЛМ потомков F_1 10-дневных имаго, показал достоверное влияние возраста материнского организма (14,15%; $F=11,38$; $\rho<0,05$) и более значительное влияние в комбинации возраста матери с генетическим фоном (22,23%; $F=18,42$; $\rho<0,05$). В группах 20-дневных имаго установлена также зависимость признака ДЛМ от возраста материнского организма, сила которой составила 15,3% ($F=11,38$; $\rho<0,05$), а также совместное действие мутации и материнского возраста (8,89%; $F=6,15$; $\rho<0,05$).

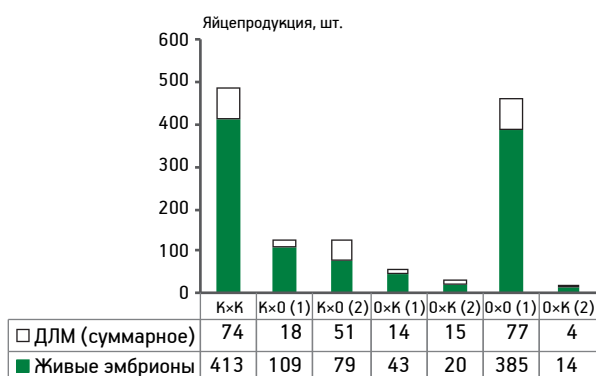
Во всех линиях возраст материнского организма оказывал более выраженный эффект на уменьшение показателя яйцепродукции (см. рис. 3). Так, после скрещивания 10- и 20-дневных самок с 3-дневными самцами во всех линиях показатель яйцепродукции был ниже контрольных значений. Кроме этого, во всех линиях после скрещивания старых самок с молодыми самцами уровень ДЛМ был ниже относительно числа живых эмбрионов. Исключение составила линия w^1_{CS} (см.



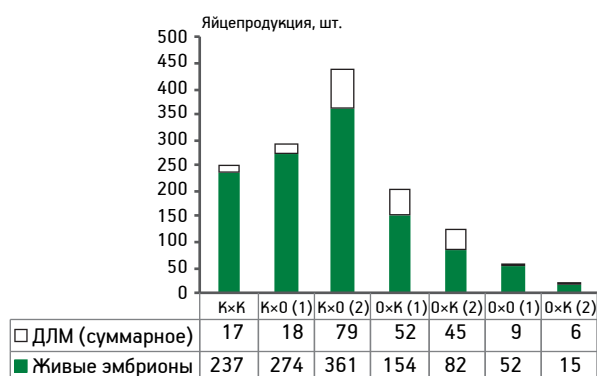
а



б



в



г

Рис. 3. Показатели яйцепродукции и суммарного числа ранних и поздних доминантных летальных мутаций (ДЛМ) в исследуемых линиях *D. melanogaster*

рис. 3, б), у которой после скрещивания 20-дневных самок с молодыми самцами уровень ДЛМ в 1,2 раза превышал число живых эмбрионов, хотя число яиц у них было выше по сравнению с другими линиями.

Показатель яйцепродукции резко снижался после скрещивания обоих стареющих родителей 10- и 20-дневных возрастных групп во всех линиях. Исключение составила группа 10-дневных родителей линии *Or* (см. рис. 3, в), у которых данный показатель достоверно не отличался от контрольных. Подобный эффект был описан в работе [7], при этом потомки от старых матерей линии *Or* имели большие показатели яйцепродукции и жизнеспособности на всех стадиях развития, чем потомки от молодых матерей. Возможно, данный эффект связан с наличием в ооцитах старых матерей эпигенетических модификаций и/или транскрипционных факторов, регулирующих дифференциальную экспрессию генов в организме потомков. Для линии *CS* характерно накопление в клетках

зародышевой линии возрастзависимых мутаций, которые снижают жизнеспособность их потомков во все периоды онтогенеза. Дисперсионный анализ позволил установить, что на показатель яйцепродукции для группы 10-дневных имаго достоверно влияет мутация *white* (6,85 %; $F=124,00$; $p<0,05$) и возраст матери (38,59 %; $F=40,23$; $p<0,05$). Для группы 20-дневных имаго было показано влияние отцовского (18,14 %; $F=13,96$; $p<0,05$) и материнского возраста (66,31 %; $F=124,00$; $p<0,05$), а также их комбинация с мутацией гена *white* и генетическим фоном (23,34 %; $F=19,18$; $p<0,05$).

На количественные (показатель яйцепродукции, плодовитости и другие) и качественные (наличие жизнеспособных эмбрионов и имаго) характеристики на всех стадиях онтогенеза *D. melanogaster* оказывают влияние материнские гаметы или ооциты. С увеличением материнского возраста в ооцитах происходит накопление возрастзависимых мутаций и аномалий в митохондриальной

ДНК, которые вызывают образование соответствующих транскрипционных факторов и других белков и эпигенетические модификации (например, в ооцитах повышается уровень карбонилированных белков, изменяется метилирование ДНК и др.). В ходе оплодотворения ооцитов, имеющих возрастзависимые мутации и модификации, наблюдается трансгенерационный эффект, то есть эти мутации и модификации переносятся потомкам. Это приводит к увеличению числа ДЛМ в эмбриогенезе, гибели потомков на постэмбриональных стадиях и снижению у потомков формирования показателей приспособленности, устойчивости к стрессам разной этиологии (например, к патогенам, диете, температуре и др.) [11].

В ходе изучения зависимости компонентов репродуктивной функции в линиях дикого типа и линии *white*, переведенных на генетический фон *CS* и *Or*, наблюдается различная зависимость от материнского и отцовского возраста, которая связана с генетическими различиями между популяциями. Наиболее изученным является зависимость между материнским возрастом и компонентами репродуктивной функции потомков (плодовитость, жизнеспособность, особенность хранения спермы) [17]. Однако нельзя исключать дифференцированной роли возраста отца на формирование репродуктивной функции потомков. На репродуктивную функцию потомства оказывают влияние некоторые компоненты эякулята: число сперматозоидов, отсутствие в них мутаций и структурных аномалий [16], наличие белков в семенной жидкости [20, 21]. Эти факторы оказывают влияние на фертильность, плодовитость, сексуальную восприимчивость и половое поведение женского организма. Изменение в ответах материнского организма на белки семенной жидкости отца изменяют репродуктивные функции их потомков. Так, ответы самок на белок семенной жидкости *Sex Peptide* (стимулирует яйцепродукцию) снижаются с увеличением их возраста [9, 12]. В нашем эксперименте установлена зависимость как отцовского, так и материнского возраста и показателя яйцепродукции, что, возможно, связано с невосприимчивостью старых самок к белкам семенной жидкости, а также со снижением продукции данных белков у стареющих самцов, что требует дальнейших исследований.

Отмеченные нами изменения формирования репродуктивной функции у потомства, полученного от стареющих родителей, могут свидетельствовать о существенном влиянии возраста родителей

на физиолого-биохимические процессы гаметогенеза. А влияние мутации *white*, которое характеризуется плейотропным действием гена на множество биологических процессов, в комбинации с возрастом родителей приводит к появлению менее адаптивно приспособленных и, что не менее важно, жизнеспособных потомков на всех этапах развития дрозофилы, о чем свидетельствуют низкие значения плодовитости и жизнеспособности и высокие значения ДЛМ и ГСМ, полученные в нашем исследовании.

Заключение

В данном исследовании показана различная динамика возраст-ассоциированных изменений репродуктивной функции и эмбриогенеза потомков имаго *D. melanogaster* в линиях дикого типа *Canton-S* и *Oregon-R* и переведенных на соответствующий генетический фон линии *white*. Эти различия связаны с генетическими особенностями исследуемых линий мух, а также с возрастом родителей, которые модулируют репродуктивные функции и формирование признаков приспособленности к факторам окружающей среды. Это экспериментальное исследование показало, что на репродуктивную функцию потомков оказывает влияние не только возраст материнского организма, но и отцовского.

Установлено наличие репродуктивного старения у разных линий *D. melanogaster*. В работах [1–3] описано две формы изменчивости у мух линии *Canton-S*: первая — стабильная, или «пластичная», форма изменчивости наблюдается в гомогенной популяции, при этом у всех индивидуумов когорты одновременно в определённые периоды онтогенеза возникает последовательная возрастная деградация тканей-мишеней. Это дает возможность предположить, что возрастные изменения на клеточном и тканевом уровне связаны с определёнными периодами онтогенеза всех особей популяции. Но в большинстве случаев популяции гетерогенные, поэтому даже при стандартных условиях культивирования мух могут наблюдаться спонтанные вариации как продолжительности жизни, так и показателей репродуктивной функции дрозофил в разных поколениях. Следовательно, межлинейные различия в изучаемых показателях (жизнеспособность, соотношение полов, плодовитость, яйцепродукция, показатели гибели на стадии метаморфоза и доминантных летальных мутаций) связаны не только с возрастом родителей, но и с ин-

дивидуальными особенностями генотипа. Поэтому необходимы дальнейшие исследования молекулярных механизмов влияния возраста обоих родителей (появление возраст-ассоциированных мутаций, эпигенетических модификаций и других факторов) на репродуктивную функцию потомков.

Литература

1. Бычкова И.Б., Мильников С.В. О дискретности кривых дожития. Сообщение 2. Анализ изменчивости формы кривых дожития линии *Canton-S Drosophila melanogaster* // Успехи геронтол. 2016. Т. 29. № 1. С. 39–43.
2. Бычкова И.Б., Мильников С.В., Можаяев Г.А. О дискретности кривых дожития. Сообщение 3. Две формы изменчивости жизнеспособности у *Drosophila melanogaster* // Успехи геронтол. 2016. Т. 29. № 4. С. 541–547.
3. Мильников С.В., Опарина Т.И., Бычкова И.Б. О дискретности кривых дожития. Сообщение 1. Отклонения от закона Гомперта у линии *Canton-S Drosophila melanogaster* // Успехи геронтол. 2015. Т. 28. № 4. С. 624–628.
4. Проблемы генетики в исследованиях на дрозофиле / Под ред. В.В.Хвостовой и др. Новосибирск: Наука, 1977. С. 277.
5. Benton T.G., St Clair J.J., Plaistow S.J. Maternal effects mediated by maternal age: from life histories to population dynamics // J. Animal Ecol. 2008. Vol. 77. P. 1038–1046.
6. Blagosklonny M.V. Aging: ROS or TOR // Cell Cycle. 2008. Vol. 7. P. 3344–3354.
7. Bloch Qazi M.C., Miller P.B., Poeschel P.M. et al. Transgenerational effects of maternal and grandmaternal age on offspring viability and performance in *Drosophila melanogaster* // J. Insect Physiol. 2017. Vol. 100. P. 43–52.
8. Bonduriansky R., Day T. Nongenetic inheritance and its evolutionary implications // Annual Rev. Ecol. Evolut. Systematics. 2008. Vol. 40. P. 103–125.
9. Ducatez S., Baguette M., Stevens V.M. et al. Complex interactions between paternal and maternal effects: parental experience and age at reproduction affect fecundity and offspring performance in a butterfly // Evolution. 2012. Vol. 66. P. 3558–3569.
10. Duffy J.B. GAL4 system in *Drosophila*: a fly geneticist's Swiss army unify // Genesis. 2002. Vol. 34. P. 1–15.
11. Fredriksson A., Johansson K.E., Hernebring M. et al. Effects of aging and reproduction on protein quality control in soma and gametes of *Drosophila melanogaster* // Aging Cell. 2012. Vol. 11. P. 634–643.
12. Fricke C., Green D., Mills W.E. et al. Age-dependent female responses to a male ejaculate signal alter demographic opportunities for selection // Proc. roy Soc. Med. 2013. Vol. B 280. P. 4–28.
13. Hercus M.J., Hoffmann A.A. Maternal and grandmaternal age influence offspring fitness in *Drosophila* // Proc. roy Soc. Med. 2000. Vol. B 267. P. 2105–2110.
14. Kain J.S., Stokes C., De Bivort B.L. Phototactic personality in fruit flies and its suppression by serotonin and white // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2012. Vol. 109. P. 19834–19839.
15. Kirkwood T. B., Austad S.N. Why do we age? // Nature. 2000. Vol. 408. P. 233–238.
16. Lüpold S., Manier M.K., Ala-Honkola O. et al. Male *Drosophila melanogaster* adjust ejaculate size based on female mating status, fecundity, and age // Behav. Ecol. 2011. Vol. 22. P. 184–191.
17. McGraw L.A., Gibson G., Clark A.G. et al. Strain-dependent differences in several reproductive traits are not accompanied by early postmating transcriptome changes in female *Drosophila melanogaster* // Genetics. 2009. Vol. 181. P. 1273–1280.
18. Miller P., Obrik-Uloho O., Phan M. et al. The song of the old mother: reproductive senescence in female *Drosophila* // Fly. 2014. Vol. 8. P. 127–139.
19. Nussey D.H., Froy H., Lemaitre J.F. et al. Senescence in natural populations of animals: widespread evidence and its implications for bio-gerontology // Ageing Res. Rev. 2013. Vol. 12. P. 214–225.
20. Sirot L.K., Wolfner M.F., Wigby S. Protein-specific manipulation of ejaculate composition in response to female mating status in *Drosophila melanogaster* // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2011. Vol. 108. P. 9922–9926.
21. Wigby S., Perry J.C., Kim Y.H. et al. Developmental environment mediates male seminal protein investment in *Drosophila melanogaster* // Functional Ecol. 2016. Vol. 30. № 3. P. 410–419.
22. Zhao R., Xuan Y., Li X. et al. Age-related changes of germline stem cell activity, niche signaling activity and egg production in *Drosophila* // Aging Cell. 2008. Vol. 7. P. 344–354.

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 6. P. 859–867

V. V. Kostenko¹, N. V. Kolot²

THE AGE-DEPENDENT CHANGES OF REPRODUCTIVE FUNCTION IN OFFSPRING *DROSOPHILA MELANOGASTER*

¹ Institute of Fundamental Medicine and Biology of Kazan (Volga Region) Federal University, 18, Kremlevskaya str, Kazan, 420008; e-mail: vvkostenko1@gmail.com; ² V. N. Karazin Kharkiv National University, 4, Svobody sq., Kharkov, 61022, Ukraine

It was analyzed a comparative study of age-dependent changes in the parameters of reproductive function and embryonic development of offspring from adults $w^{1_{c-s}}$, $w^{1_{Or}}$ mutant strains and *Canton-S*, *Oregon-R* wild-type strains *D. melanogaster*. In investigation three age groups of adult *Drosophila*: 3, 10 and 20-days old were used. Reciprocal crosses between young and aging parents enable to define the influence of age of the maternal and/or paternal organism on the parameters of reproductive function. It is shown that the various features of reproductive function in F_1 offspring of mutants and wild-type strains are forming differently by the different influence of the age of parents. The established effect of the *white* mutation, either as an independent factor or in combination with the parental age, is reflected in the low values of the fertility and viability and high values of dominant lethal mutations and mortality on the metamorphosis stage and consequently the appearance of less adapt and viable offspring in the population.

Key words: aging, reproductive function, adaptability, gene *white*, *Drosophila*

Н. Н. Ильинских^{1,2,3}, Е. Н. Ильинских^{1,2}, Е. Ю. Ударцев⁴

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В СИНОВИАЛЬНЫХ КЛЕТКАХ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ У ЖИТЕЛЕЙ СЕВЕРА СИБИРИ, БОЛЬНЫХ АРТРИТОМ РАЗНОЙ ЭТИОЛОГИИ, В СВЯЗИ С ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНА *GSTM1* ГЛУТАТИОН-S-ТРАНСФЕРАЗЫ*

¹ Национальный исследовательский Томский государственный университет, 634050, Томск, пр. Ленина, 36; e-mail: nauka-tomsk@yandex.ru; ² Сибирский государственный медицинский университет, 634050, Томск, Московский тракт, 2; ³ Томский государственный педагогический университет, 634061, Томск, ул. Киевская, 60; ⁴ Санаторий «Алтай-West», 659900, Белокуриха, Алтайский край, ул. Славского, 39

Проведено исследование частоты клеток с цитогенетическими нарушениями в клетках синовиальной жидкости коленных суставов у пациентов различных возрастных групп, страдающих хроническим артритом, ассоциированным с иксовым клещевым боррелиозом (ХААИКБ) или посттравматическим артритом (ПТА), в зависимости от полиморфизма гена *GSTM1* глутатион-S-трансферазы. В исследование были включены 135 жителей севера Томской и Тюменской областей, 68 из которых страдали ХААИКБ, а у остальных 67 больных, составивших контрольную группу, был выявлен ПТА. Полученные нами результаты исследования свидетельствуют о наличии существенных возрастных отличий в частоте цитогенетических нарушений клеток синовиальной жидкости коленных суставов между группами молодых и пожилых больных ХААИКБ. Интегративная оценка клинических и цитогенетических показателей в группе пожилых больных ХААИКБ, носителей мутантного аллеля *GSTM1* (0/0), в сравнении с другими группами позволяет сделать вывод о наличии значимых положительных корреляционных связей между тяжестью нарушения локомоторной функции суставов и числом клеток синовиальной жидкости с трисомией хромосомы 7.

Ключевые слова: артрит, иксовый клещевой боррелиоз, цитогенетические нарушения, трисомия, хромосома 7, возраст, полиморфизм генов, *GSTM1*

Хронический артрит — тяжелое заболевание, особенно характерное для лиц старшей возрастной группы и нередко сопровождающееся инвалидизацией. В последнее время иксовый клещевой боррелиоз (ИКБ) стал одной из наиболее частых этиологических причин хронического артрита на севере Сибири [2]. Ранее нами было показано, что

ИКБ вызывает у некоторых больных увеличение числа клеток с цитогенетическими нарушениями кластогенного и анеугенного типа, то есть мутаций в структуре и числе хромосом [1, 5]. Установлено, что при артритах и артрозах значительно повышено число синовиальных клеток с трисомией хромосомы 7, с чем, возможно, связаны этиология и патогенез болезни [6, 11].

Поскольку боррелии прямо или опосредованно способны индуцировать цитогенетические нарушения, то закономерно возникает предположение об их роли в риске развития и тяжести клинического течения артрита. Кроме того, установлена связь между риском развития хронического артрита и наличием в геноме человека определенных аллелей гена *GSTM1* фермента глутатион-S-трансферазы, играющего значимую роль в состоянии цитогенетической нестабильности [10].

Цель настоящей работы заключалась в оценке частоты клеток синовиальной жидкости с цитогенетическими нарушениями, в особенности с трисомией хромосомы 7, у различных возрастных групп жителей севера Сибири, больных хроническим артритом, ассоциированным с иксовым клещевым боррелиозом (ХААИКБ) или посттравматическим артритом (ПТА), в зависимости от наличия в их генотипе определенных аллелей гена *GSTM1* фермента глутатион-S-трансферазы.

Материалы и методы

Обследованы 135 больных хроническим артритом, жителей севера Томской и Тюменской

* Работа выполнена при финансовой поддержке грантов РФФИ (№ 16-40-700149) и РГНФ (№ 06-15-10190).

областей, из которых у 68 был диагностирован ХААИКБ на основании клинико-эпидемиологических и лабораторных данных. Заболевание у всех больных ИКБ возникло в течение 1–3 лет после укуса клещем. У остальных 67 обследованных лиц, составивших контрольную группу, был выявлен ПТА. В анамнезе у этих пациентов не было зарегистрировано какой-либо связи с клещевыми и какими-либо иными инфекциями, которые могли бы вызвать возникновение этого заболевания.

Всех больных хроническим артритом условно разделили на две возрастные подгруппы — 20–45 лет (подгруппа 1) и 55–78 лет (подгруппа 2). Материал для исследования у всех обследуемых был получен на базах санаториев Белокурихи (Алтайский край). Больные до поступления в санаторий и взятия материала на исследование не получали лекарственной терапии и не подвергались рентгенологическим методам обследования. Диагноз ХААИКБ был поставлен медицинскими учреждениями по месту жительства на основе данных эпидемиологического анамнеза, клинической картины заболевания и подтвержден лабораторными исследованиями с помощью иммуноферментного анализа. Больных для исследования отбирали методом случайной выборки при условии подписания добровольного письменного согласия и в полном соответствии с правилами «О порядке проведения биомедицинских исследований у человека» (2002 г.) и «Правилами клинической практики» (Приказ МЗ РФ № 266 от 19.06.2003). У всех больных проведен хромосомный анализ клеток синовиальной жидкости коленных суставов. Методы получения клеток синовиальной жидкости, приготовление и анализ препаратов хромосом для цитогенетического исследования не отличались от изложенных нами ранее [3].

Для анализа аллелей гена *GSTM1* использовали ПЦР в режиме реального времени. Нормальные аллели гена характеризуются присутствием ПЦР-продуктов: мутантный генотип *GSTM1(0/0)* означает отсутствие на электрофореграмме фрагмента, соответственно, и данный индивидуум гомозиготен по делеции. Знак «+» означает присутствие фрагмента и данный донор либо гетерозиготен, *GSTM1(+/0)*, либо гомозиготен, *GSTM1(+/+)*, по отсутствию делеции в указанных генах.

Клиническое обследование включало анализ жалоб больных, длительности и интенсивности болевого синдрома, оцениваемых ими по визуальной аналоговой шкале и врачом по трехбалльной

шкале, а также определение времени прохождения больным лестничного пролета в максимально возможном темпе. Кроме того, было оценено влияние физической нагрузки на болевой синдром. Гониометрически также учитывали степень ограничения подвижности суставов.

Статистическую обработку осуществляли с использованием пакета статистических программ Statistica 10. Частоты различных типов цитогенетических нарушений рассчитывали с помощью программы The EN Software Program (Rockefeller University, США). Все количественные показатели обрабатывали с применением Anova и *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок, поскольку тестирование закона распределения при помощи критерия Колмогорова—Смирнова не выявило отличий от нормального. Различия сравниваемых результатов ($X \pm m$, где X — выборочное среднее арифметическое, m — ошибка среднего арифметического) считали достоверными при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о существенных различиях в показателях частоты нескольких типов цитогенетических нарушений в клетках синовиальной жидкости у больных подгруппы 2 с ХААИКБ и ПТА (табл. 1). Особенно значительные различия были отмечены между группами больных пожилого возраста с ХААИКБ и ПТА, имеющих мутантные аллели гена *GSTM1(0/0)*. У носителей нулевой аллели *GSTM1(0/0)* в группе больных ХААИКБ общее количество клеток с цитогенетическими нарушениями составило $19,09 \pm 3,46$ %, что было существенно выше, чем у больных ПТА — $5,24 \pm 1,26$ % ($p < 0,01$). У больных ХААИКБ чаще всего встречали клетки с хроматидными структурными aberrациями и измененным числом хромосом (анеуплоидией), в основном с трисомией хромосомы 7. В то же время, у больных ПТА клеток с трисомией хромосомы 7 обнаружено не было.

Сравнительный анализ частоты клеток с цитогенетическими нарушениями между группами больных-носителей нормального аллеля *GSTM1(+)* с ХААИКБ и ПТА не показал значимых различий по большинству показателей, за исключением увеличенного числа клеток с трисомиями у пожилых больных хроническим ИКБ.

Частота клеток синовиальной жидкости с разными типами хромосомных нарушений ($X \pm m$) в зависимости от полиморфизма гена *GSTM1* в возрастных подгруппах 1 и 2 больных хроническим артритом, ассоциированным с оксодовым клещевым боррелиозом (ХААИКБ), или посттравматическим артритом (ПТА), %

Тип цитогенетических нарушений	Возрастная подгруппа	ХААИКБ		ПТА	
		<i>GSTM1</i> (0/0)	<i>GSTM1</i> (+)	<i>GSTM1</i> (0/0)	<i>GSTM1</i> (+)
	1 (20–45 лет)	<i>n</i> =15	<i>n</i> =21	<i>n</i> =16	<i>n</i> =14
	2 (55–78 лет)	<i>n</i> =18	<i>n</i> =14	<i>n</i> =17	<i>n</i> =20
Всего клеток с абберациями хромосом, включая клетки	1	1,85±0,19	1,00±0,24	1,90±0,45	0,63±0,18
	2	5,29±0,82***	2,19±0,21**	2,44±0,51	1,04±0,16
с одиночными фрагментами	1	1,48±0,21	0,80±0,23	1,02±0,34	0,33±0,07
	2	3,45±0,38***	1,82±0,30*	1,38±0,24	1,58±0,39
с хроматидными обмeнами	1	0,18±0,05	0,08±0,03	0,14±0,09	0,08±0,02
	2	0,95±0,17**	0,15±0,05	0,18±0,07	0,12±0,04
с двойными фрагментами	1	0,14±0,04	0,12±0,04	0,26±0,13	0,14±0,07
	2	0,41±0,16	0,11±0,09	0,32±0,09	0,23±0,08
с хромосомными обмeнами	1	0,15±0,02	0,03±0,01	0,14±0,05	0,08±0,03
	2	0,48±0,18	0,12±0,05	0,26±0,04	0,11±0,03
клетки с моносомиями	1	2,21±0,61	1,40±0,12	1,08±0,18	1,22±0,05
	2	5,33±0,22***	1,35±0,15	2,08±0,23*	1,31±0,12
клетки с трисомиями	1	3,34±0,62	1,24±0,10	0,28±0,12	0,14±0,07
	2	6,62±0,38***	3,19±0,11***	0,44±0,08	0,19±0,04
клетки с полиплоидным набором хромосом	1	0,23±0,12	0,11±0,04	0,11±0,12	0,22±0,05
	2	1,24±0,21***	0,19±0,06	0,28±0,11	0,29±0,08
Всего клеток с цитогенетическими нарушениями	1	7,63±2,48	3,75±0,21	3,57±1,71	2,21±0,23
	2	19,09±3,46***	6,92±1,09**	5,24±1,26	3,83±0,36

Примечание. Значимые отличия уровня цитогенетических нарушений отмечены одним символом при $p < 0,05$ и двумя символами при $p < 0,01$: * между группами больных ХААИКБ и ПТА; * между больными подгрупп 1 и 2.

Больные ХААИКБ, являющиеся носителями гомозиготного мутантного генотипа *GSTM1* (0/0), имели более существенные цитогенетические нарушения клеток синовиальной жидкости, чем больные хроническим ИКБ с нормальным аллелем *GSTM1* (+), как по числу клеток с некоторыми типами структурных аббераций хромосом, так и с измененным числом хромосом. У больных ПТА такой особенности не наблюдали.

Сравнительный анализ частоты клеток с цитогенетическими нарушениями между подгруппами 1 и 2 у больных ХААИКБ показал наличие значимых отличий. Так, у больных ХААИКБ подгруппы 2 с мутантным аллелем *GSTM1* (0/0) число синовиальных клеток с одиночными фрагментами, анеуплоидным и полиплоидным кариотипом было значимо выше, чем у соответствующей подгруппы 1. У пожилых больных ПТА с мутантным аллелем *GSTM1* (0/0), по сравнению с больными ПТА из более молодой подгруппы, была отмечена повышенная частота клеток с моносомиями. У носителей нормального аллеля *GSTM1* (+) подоб-

ных достоверных отличий цитогенетических показателей в подгруппах 1 и 2 установлено не было.

Интегративная оценка клинических и цитогенетических показателей в группе пожилых больных ХААИКБ, носителей мутантного аллеля *GSTM1* (0/0), в сравнении с другими обследованными группами позволяет сделать вывод о значимых положительных корреляционных связях между тяжестью нарушения локомоторной функции суставов и числом клеток синовиальной жидкости с трисомией хромосомы 7, базируясь на данных, полученных в трех тестах: личной десятибалльной оценке больного ($r=0,86$; $\rho < 0,01$), трехбалльной оценке, поставленной на основе наблюдений врача ($r=0,52$; $\rho < 0,05$), и результатах определения скорости при подъеме по лестнице ($r=0,64$; $\rho < 0,05$). В остальных случаях корреляционный анализ цитогенетических изменений и показателей болевого синдрома не дал достоверно значимых результатов.

Полученные данные свидетельствуют о наличии повышенного уровня цитогенетически ано-

мальных клеток у пожилых больных ХААИКБ по сравнению с подгруппой более молодых пациентов. Известно, что в начальный период боррелиозной инфекции иммунциты начинают активно продуцировать реактивные формы кислорода (ROS) и азота (RNS), такие как супероксид-ион радикал, пероксид водорода, а также оксид азота и пероксинитрит [9]. Установлено, что непропорционально высокая генерация этих высокорепактивных соединений может повреждать клеточные макромолекулы, включая ДНК и ферменты [11]. Таким образом, цитогенетические эффекты ИКБ, по-видимому, связаны с окислительным стрессом, вызванным внедрением инфекционного агента в организм [1], в частности в клетки синовиальных суставов. Под влиянием реактивных форм кислорода в клетках происходит разрушение тубулиновых волокон ахроматинового аппарата деления, и это способствует аномальному расхождению хромосом в митозе [1].

Известно, что с возрастом активность реактивных радикалов возрастает, при этом, как полагают некоторые исследователи [7], повышенная возрастная оксигенация клеток организма способствует разрушению глутатиона. Это, возможно, является одной из причин того, что с возрастом протективная функция глутатион-S-трансферазы перестает оказывать защитное антигенотоксическое действие.

Имеются данные, свидетельствующие о повышенном уровне синовиальных клеток с трисомией хромосомы 7 у больных хроническим артритом и остеоартрозом [11]. Проведенное нами исследование также показало, что у пожилых больных ХААИКБ, имеющих аллель *GSTM1(0/0)*, отмечается наиболее высокое число клеток с трисомиями, в особенности часто 7-й хромосомы. В ранее опубликованной работе нами были приведены результаты цитогенетического анализа лимфоцитов периферической крови больных ИКБ, где повышенного числа трисомий хромосомы 7 зарегистрировано не было [10]. Это свидетельствует, по-видимому, о существовании различий в механизмах индукции цитогенетических нарушений в лимфоцитах крови и клетках синовиальной оболочки.

Имеется мнение, что проникновение боррелий в ткани суставов инициирует аутоиммунный процесс с образованием аутоантител к ДНК и центромерной области хромосом, что может способствовать их аномальному расхождению при делении клетки [1, 4, 5, 9, 10]. Хромосома 7 несет множество генов, повышенная экспрессия кото-

рых может повлиять на воспалительные процессы при артрите, например цитокинов, факторов роста и их рецепторов, факторов транскрипции, сигнальных молекул трансдукции, а также молекул, участвующих в формировании матрицы и клеточно-внеклеточного матрикса.

Исследования показывают, что некоторые гены на хромосоме 7 могут играть решающую роль в контроле роста и деления клеток. Без этих генов клетки могут делиться слишком быстро и даже неконтролируемым образом [6, 11]. Можно предположить, что возникновение повышенного уровня синовиоцитов с трисомией по хромосоме 7 у больных ХААИКБ связано с опосредованным влиянием инфекционного агента на цитогенетические структуры синовиальных клеток. Поскольку трисомии возникают в результате аномального расхождения хромосом в митозе, то не исключено, что боррелии способны оказывать влияние на процессы сегрегации хромосом синовиальных клеток. Известно, что глутатион-S-трансфераза, кодируемая геном *GSTM1*, является антиоксидантным ферментом, и носительство нулевого мутантного аллеля этого гена существенно снижает при инфекциях иммунную защиту организма [8]. Возможно, что прирост числа хромосом в кариотипе клетки приводит к избыточной экспрессии генов на этих «лишних» хромосомах, в частности на хромосоме 7, что может являться ключевым моментом в развитии артрита у больных иксодовым клещевым боррелиозом.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о наличии возрастных отличий в частоте цитогенетических нарушений в синовиальных клетках между группами молодых и пожилых больных хроническим артритом, ассоциированным с иксодовым клещевым боррелиозом, являющихся носителями разных аллелей гена *GSTM1*. Интегративная оценка клинических и цитогенетических показателей в группе пожилых больных хроническим артритом, ассоциированным с иксодовым клещевым боррелиозом, носителей мутантного аллеля *GSTM1 (0/0)*, в сравнении с другими группами позволяет сделать вывод о наличии значимых положительных корреляционных связей между тяжестью нарушения локомоторной функции суставов и числом клеток синовиальной жидкости с трисомией хромосомы 7.

Литература

1. Ильинских Н.Н., Ильинских И.Н., Бочаров Е.Ф. Цитогенетический гомеостаз и иммунитет. Новосибирск: Наука, 1986.
2. Ильинских Н.Н., Язиков Е.Г., Ильинских Е.Н. и др. Феногенетические маркеры адаптогенеза к условиям нефтегазопромыслов севера Сибири (новые технологии отбора контингента трудовых ресурсов на нефтегазопромыслы севера Сибири). Томск: Томск. политех. ун-т, 2012.
3. Ударцев Е.Ю., Ильинских Н.Н., Распопова Е.А. и др. Влияние минеральной воды курорта «Белокуриха» на уровень антинуклеарных антител и хромосомные aberrации в клетках синовиальной оболочки у больных остеоартрозами // Вопр. курорт. и ЛФК. 2009. № 5. С. 23–26.
4. Bouquet J., Soloski M.J., Swee A. et al. Longitudinal transcriptome analysis reveals a sustained differential gene expression signature in patients treated for acute Lyme disease // mBio. 2016. Vol. 7. № 1. doi:10.1128/mBio.00100–00116.
5. Il'inskikh E.N., Il'inskikh I.N., Semenov A.G. Cytogenetics aberrations in peripheral blood mononuclear cells in acute Lyme borreliosis patients // Cytol. Genet. 2013. Vol. 47. № 1. P. 44–52.
6. Jones K.H., York T.P., Juusola J. et al. Genetic and environmental influences on spontaneous micronuclei frequencies in children and adults: a twin study // Mutagenesis. 2011. Vol. 26. № 6. P. 745–752.
7. Macedo J.C., Vaz S., Logarinho E. Mitotic dysfunction associated with aging hallmarks // Adv. Exp. Med. Biol. 2017. Vol. 1002. P. 153–188.
8. Parsons M., Campa A., Shenghan L. et al. Effect of *GSTM1*-polymorphism on disease progression and oxidative stress in HIV infection: modulation by HIV/HCV co-infection and alcohol consumption // J. AIDS Clin. Res. 2013. Vol. 4. № 9. P. 248–252.
9. Singh S.K., Girschick H.J. Lyme borreliosis: from infection to autoimmunity // Clin. Microbiol. Infect. 2004. Vol. 10. № 7. P. 598–614.
10. Song G.G., Bae S.C., Lee Y.H. The glutathione *S*-transferase M1 and P1 polymorphisms and rheumatoid arthritis: a meta-analysis // Molec. Biol. Rep. 2012. Vol. 39. № 12. P. 10739–10745.
11. Tamayo M., Mosquera A., Rego I. et al. Decreased length of telomeric DNA sequences and increased numerical chromosome aberrations in human osteoarthritic chondrocytes // Mutat. Res. 2011. Vol. 708. № 1–2. P. 50–58.

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 6. P. 868–872

N. N. Il'yinskikh^{1,2,3}, E. N. Il'yinskikh^{1,2}, E. Yu. Udartsev⁴

AGE-RELATED TRAITS OF CYTOGENETIC ABNORMALITIES IN SYNOVIAL CELLS OF KNEE-JOINT IN RESIDENTS OF THE NORTH OF SIBERIA WITH ARTHRITIS OF DIFFERENT ETIOLOGY DEPENDING ON THE *GSTM1* GENE POLYMORPHISM OF GLUTATHION-S-TRANSFERASE

¹ National Research Tomsk State University, 36, pr. Lenin, Tomsk, 634050; e-mail: nauka-tomsk@yandex.ru;

² Siberian State Medical University, 2, Moskovskiy trakt, Tomsk, 634050; ³ Tomsk State Pedagogical University, 60, ul. Kievskaya, Tomsk, 634061; ⁴ Sanatorium «Altai-West», 39, ul. Slavskogo, Belokurikha, Altai Territory, 659900

It was studied the frequency of cells with cytogenetic abnormalities in the synovial fluid cells of the knee joint in patients of different age groups suffering from chronic arthritis associated with Lyme borreliosis (CAALB) or post-traumatic arthritis (PTA), depending on the polymorphism of the *GSTM1* gene of glutathione-S-transferase. The study included 135 residents of the north of the Tomsk and Tyumen regions, 68 of whom suffered from CAALB, and the rest of the 67 patients who made up the control group were diagnosed with PTA. The results of this study have demonstrated that there are significant age-related differences in the frequency of cytogenetic abnormalities of the synovial fluid cells of the knee joint between young and elderly patients of CAALB. The integrative assessment of clinical and cytogenetic parameters in the group of elderly CAALB patients with mutant *GSTM1* (0/0) allele, as compared with the other groups, enable to conclude that there are significant positive correlations between the indices of the severity disruption of articular locomotor function and the frequency of synovial fluid cells with trisomy of chromosome 7.

Key words: arthritis, Lyme borreliosis, cytogenetic abnormalities, trisomy, chromosome 7, age, gene polymorphism, *GSTM1*

Н. Г. Платицына, Т. В. Болотнова

ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D КАК ФАКТОР РИСКА ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Тюменский государственный медицинский университет, 625023, Тюмень, ул. Одесская, 54; e-mail: 931530@mail.ru

Дефицит витамина D — важный фактор риска ряда хронических неинфекционных заболеваний. Результаты исследования продемонстрировали высокую распространенность дефицита витамина D у пациентов с сердечно-сосудистыми и бронхообструктивными заболеваниями. Дефицит витамина D выявлен у 60% пациентов с ИБС в ассоциации с артериальной гипертензией, выраженный дефицит — у 40%; у 80% пациентов с артериальной гипертензией, выраженный дефицит — у 20%; у 33% пациентов с ХОБЛ, выраженный дефицит — у 67%; у 75% пациентов с бронхиальной астмой, выраженный дефицит — у 25%, недостаток витамина D — у 25% обследуемых данной группы. Согласно полученным данным, дефицит витамина D ассоциирован с выраженностью ХСН, артериальной гипертензией у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также со степенью дыхательной недостаточности, сопутствующей глюкокортикоидной терапией у пациентов с бронхообструктивной патологией. Выраженность гиповитаминоза D усугубляется с возрастом и длительностью менопаузы у женщин. В работе показано, что пациенты с хроническими неинфекционными заболеваниями имеют высокий риск остеопоротических переломов, большая часть больных бронхообструктивными и сердечно-сосудистыми заболеваниями нуждаются в антиостеопоротической терапии и остеоденситометрии.

Ключевые слова: дефицит витамина D, хронические неинфекционные заболевания, остеопороз, риск остеопоротических переломов, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма

Мировая тенденция к увеличению продолжительности жизни населения сопровождается значительным возрастанием доли лиц пожилого возраста в популяции. В связи с этим одной из важнейших задач современного общества является оказание качественной медицинской помощи населению старших возрастных групп, включая разработку методов профилактики и лечения хронических заболеваний, которые традиционно ассоциируются со старением.

Наиболее актуальной проблемой современной клинической гериатрии является полиморбидность. Пациенты старших возрастных групп имеют в среднем не менее 4–5 сопутствующих патологий, среди которых сердечно-сосудистые, опорно-двигательного аппарата, ХОБЛ, анемия, эндокринопатия [10]. Одним из важнейших хронических неинфекционных заболеваний, по данным ВОЗ, является остеопороз (ОП), осложнения и последствия которого (переломы бедренной кости, позвонков и других локализаций) не только существенно снижают качество жизни, но в ряде случаев приводят к стойкой инвалидизации и смертности пожилых людей. Популяционные исследования свидетельствуют о том, что ОП в России выявляется у каждой третьей женщины и каждого четвертого мужчины старше 50 лет, одновременно более чем у 40% лиц обоего пола определяются признаки остеопении [5]. При обзоре литературных данных выявлена высокая частота сочетания ИБС, ХОБЛ, артериальной гипертензии (АГ) и ОП [1, 3, 5, 8, 14, 15]. Взаимное влияние заболеваний изменяет классическую клиническую картину болезни, увеличивает число осложнений и их тяжесть, ухудшает качество жизни и прогноз.

В настоящее время активно проводятся исследования, посвященные изучению возможной взаимосвязи сердечно-сосудистой патологии и остеопороза. Так, установлена ассоциативная зависимость выраженности сосудистой кальцификации и состояния костной ткани. Известно, что у пожилых лиц после перелома бедренной кости отмечается более выраженное атероматозное поражение сосудов на стороне поражения. Отмечено увеличение риска смерти от сердечно-сосудистых причин в 1,2–3,9 раза при различной степени снижения минеральной плотности костной ткани, что подразумевает наличие не только ассоциативной, но и патогенетической взаимосвязи сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и ОП [3, 14].

ОП также является одним из основных сопутствующих заболеваний при ХОБЛ, у данной категории больных частота ОП может достигать 60 %, причем по мере прогрессирования ХОБЛ, ОП выявляется чаще [1, 8, 15]. Развитие ОП у больных ХОБЛ, а также у пациентов с бронхиальной астмой (БА) во многих случаях связывают с приемом глюкокортикоидов, которые используют в качестве базисной противовоспалительной терапии [1, 8]. Во многих случаях ускоренное развитие ОП у больных ХОБЛ и БА обусловлено не только ятрогенными, но и первичными патогенетическими факторами этих заболеваний. Как и при других воспалительных заболеваниях, при ХОБЛ и БА наблюдаются дисбаланс между продукцией провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, которые также принимают участие в регуляции функциональной активности остеокластов и остеобластов. Развитие ОП у больных ХОБЛ имеет целый ряд и других причин, в том числе пожилой возраст, курение, ограничение физической активности, дефицит витамина *D*, низкая масса тела, а также нарушение функции внешнего дыхания [1, 7, 11].

Как и для большинства многофакторных заболеваний, клинический исход ОП определяется по наиболее значимым факторам риска, одним из которых является дефицит витамина *D*. Исследования последних лет позволили выявить связь между дефицитом витамина *D* и распространенностью ряда соматических заболеваний [7, 9, 13]. Так, рецепторы и метаболизирующие ферменты витамина *D* экспрессируются в артериальных сосудах, сердце и практически во всех клетках и тканях, имеющих отношение к патогенезу ССЗ. Несколько эпидемиологических и клинических исследований показали, что существует зависимость между гиповитаминозом *D* и ССЗ [7, 9, 13]. Дефицит витамина *D* приводит к изменению сосудистых гладкомышечных клеток, эндотелиальной дисфункции, увеличению ПОЛ и воспаления, кальцификации, инфаркту.

На животных моделях показаны антиатеросклеротическое действие витамина *D*, супрессия ренина и предупреждение повреждения миокарда. Низкий уровень витамина *D* у человека связан с неблагоприятными факторами риска ССЗ, такими как сахарный диабет, дислипидемия, АГ, и являются предикторами сердечно-сосудистых катастроф, в том числе инсульта. Важным аспектом плейотропного действия витамина *D* является взаимодействие с компонентами ренин-

ангиотензиновой системы. Проведенные исследования по комбинации блокаторов ангиотензиновых рецепторов 1-го типа и аналогов витамина *D* демонстрируют нивелирование молекулярных и клинических маркеров диабетической нефропатии, снижение протеинурии, высокого АД, воспаления и фиброза. Добавление витамина *D* в схемы лечения больных АГ совместно с антигипертензивными препаратами приводит к более значительному снижению САД и улучшению функции ЛЖ [7].

В последние годы подтверждается и тот факт, что гиповитаминоз *D* вносит важный вклад в развитие заболеваний органов дыхания [7, 9, 13]. По данным некоторых авторов, недостаточность витамина *D* может достигать 59 % у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями и ассоциирована с повышением случаев тяжелых обострений, ухудшением контроля, а также с формированием стероидной резистентности [7]. Снижение способности к передвижению у больных ХОБЛ ограничивает их пребывание на воздухе, что играет существенную роль в развитии дефицита витамина *D* [7]. ХОБЛ имеет также внелегочные проявления, патогенез которых в определенной мере связан с нарушением метаболизма витамина *D*. Прежде всего, это касается ССЗ, дисфункции скелетной мускулатуры, ОП, кахексии, сахарного диабета [7]. Обнаружено, что синтетические агонисты рецепторов витамина *D* обладают антипролиферативными, пролифференцирующими, антибактериальными, иммуномодулирующими и противовоспалительными свойствами.

В настоящее время появляется все больше научных свидетельств того, что увеличение потребления витамина *D* снижает риск развития хронических заболеваний. В то же время важно отметить, что на данный момент не получено репрезентативных данных в поддержку гипотезы, что нормализация уровня витамина *D* у пациентов с ССЗ и ХОБЛ может способствовать улучшению течения как непосредственно самого заболевания, так и его осложнений.

Таким образом, актуальность проблемы коморбидности ОП, ССЗ, ХОБЛ диктует необходимость более детального изучения данной патологии с учетом возрастных особенностей пожилого пациента. Необходимы дальнейшие исследования механизмов влияния витамина *D* на развитие соматической патологии, в том числе у лиц пожилого возраста.

Цель исследования — изучение частоты дефицита витамина *D* как фактора риска ОП и остеопоротических переломов, а также оценка потребности в антиостеопоротической терапии у пациентов с ИБС, АГ, ХОБЛ и БА.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 427 пациентов с ССЗ и бронхообструктивными заболеваниями, а также 251 практически здоровый человек, средний возраст — $58,8 \pm 0,92$ года, ИМТ — $21-34$ кг/м². По характеру нозологических форм пациенты распределились следующим образом: 1-я группа — 98 пациентов с ИБС и АГ (50 женщин и 48 мужчин); 2-я группа — 99 больных АГ (50 женщин и 49 мужчин); 3-я группа — 86 пациентов с ХОБЛ (40 женщин и 46 мужчин), 4-я группа — 144 пациента с БА (85 женщин и 59 мужчин). Длительность менопаузы у женщин в среднем составила $9,0 \pm 1,13$ года. Обследуемые всех групп были сопоставимы по возрасту, полу и ИМТ. До начала обследования пациентам не устанавливали диагноза ОП, а также обследуемые ранее не получали специфической терапии для профилактики и лечения данной патологии. В исследование не включали пациентов с другими заболеваниями, которые могли оказывать самостоятельное влияние на метаболизм костной ткани. 70 % пациентов с ХОБЛ и БА получали базисную противовоспалительную терапию, преимущественно в виде ингаляционных глюкокортикостероидов, средний стаж лечения — $4,92 \pm 0,99$ года.

Верификацию диагнозов ИБС, АГ проводили на основании Национальных клинических рекомендаций (2016), ХОБЛ — с использованием Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (2017), БА — на основании Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы (2017), сердечной недостаточности — в соответствии с Европейскими рекомендациями по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности (2016). Определяли также содержание витамина *D* в сыворотке крови (25(OH)*D*, суммарный 25-ОН витамин *D*), результаты оценивали согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов [6]: <10 нг/мл — выраженный дефицит; <20 нг/мл — дефицит; $20-30$ нг/мл — недостаточность; $30-100$ нг/мл — адекватный уровень (целевые значения при коррекции дефицита

витамина *D* — $30-60$ нг/мл); >150 — возможен токсический эффект.

Десятилетнюю вероятность развития остеопоротических переломов рассчитывали, применяя компьютерную программу FRAX, согласно рекомендациям Международной ассоциации по остеопорозу и ВОЗ (2008). Порог вмешательства определяли на основании определения 10-летнего риска основных остеопоротических переломов. Высокий риск перелома по FRAX устанавливали в каждом конкретном случае в зависимости от возрастного порога терапевтического вмешательства [4, 5].

Был проведен ретроспективный анализ частоты и локализации атравматических переломов костей у больных. Статистическую обработку результатов проводили с помощью статистического пакета Statistica 6.0 с использованием параметрических и непараметрических методов в зависимости от характера распределения вариационных рядов. Достоверность межгрупповых различий средних величин оценивали при помощи *t*-критерия Стьюдента, рассчитанного с поправкой Бонферрони при множественных сравнениях. Для оценки взаимосвязей отдельных показателей использовали корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции Пирсона. Различия между изучаемыми параметрами признавали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По результатам проведенного обследования, средний уровень витамина *D* у больных ИБС в сочетании с АГ составил $10,7 \pm 2,50$ нг/мл, у пациентов с АГ — $11 \pm 0,94$ нг/мл, у больных ХОБЛ — $8,3 \pm 1,24$ нг/мл, у пациентов с БА — $15,4 \pm 2,95$ нг/мл. Необходимо отметить, что средние значения витамина *D* во всех группах оказались достоверно ниже, чем в контрольной группе ($31,6 \pm 0,92$ нг/мл, $p < 0,001$), табл. 1. Согласно полученным данным, снижение уровня витамина *D* выявлено у всех обследованных пациентов с ССЗ и бронхообструктивными заболеваниями, причем у больных ХОБЛ преобладал выраженный дефицит. В контрольной группе значения витамина *D* оказались на нижней границе нормальных значений.

Снижение уровня витамина *D* было отмечено у всех больных ИБС и АГ (у 60 % — дефицит, у 40 % — выраженный дефицит); аналогично — у больных АГ (80 и 20 %, соответственно). Дефицит витамина *D* также выявлен у всех боль-

Таблица 1

Средние значения сывороточного витамина D у пациентов обследованных групп ($M \pm m$), нг/мл

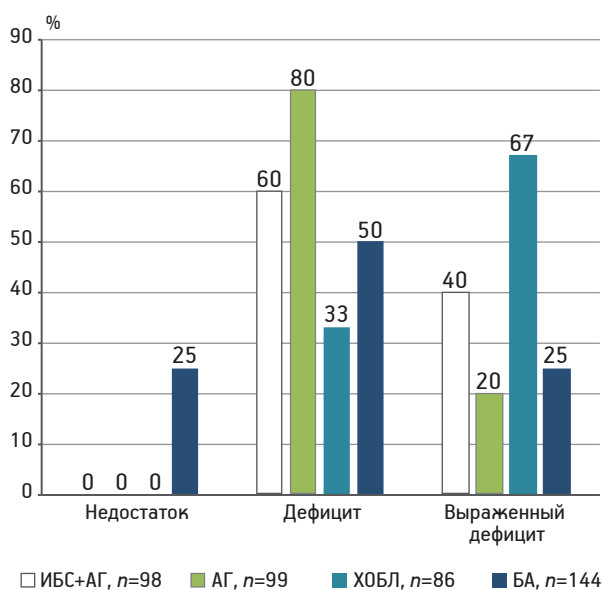
ИБС и АГ, n=98	АГ, n=99	ХОБЛ, n=86	БА, n=144	Практически здоровые лица, n=251
10,7±2,50*	11,0±0,94*	8,3±1,24*	15,4±2,95*	31,6±0,92

* Достоверность различия $p < 0,001$ (по отношению к контрольной группе).

ных ХОБЛ (100 %), в том числе выраженный дефицит — у 67 %, в то время как у пациентов с БА дефицит встречался у 75 %, выраженный дефицит — у 25 %. Недостаток витамина D отмечен только у 25 % больных БА. Нормальные значения витамина D у пациентов с ССЗ и бронхообструктивными заболеваниями не зафиксированы (рисунок).

Согласно полученным данным, средние значения сывороточного витамина D достоверно не отличались у женщин и мужчин — $15,6 \pm 4,1$ и $10,3 \pm 1,6$ нг/мл, ($p > 0,05$), соответственно. Интересным является факт наличия высокой корреляционной взаимосвязи у женщин уровня витамина D и длительности менопаузы ($r = -0,7$, $p < 0,001$). Также выявлена закономерная ассоциация концентрации витамина D и возраста обследуемых ($r = -0,4$, $p < 0,001$).

В ряде исследований продемонстрировано статистически значимое преобладание дефицита витамина D у пациентов с ХСН в сравнении с пациентами без сердечной недостаточности, дефицит витамина D ассоциирован с тяжестью ХСН и бо-



Уровень сывороточного витамина D у обследованных групп

лее высокими показателями неблагоприятных исходов [2, 12, 13]. Корреляционный анализ, проведенный авторами данной статьи, также установил обратную взаимосвязь содержания витамина D в сыворотке крови и выраженности сердечной недостаточности у пациентов с ССЗ ($r = -0,4$, $p < 0,001$).

Большинство литературных данных свидетельствует о взаимосвязи снижения содержания витамина D и уровня АД [2, 6, 7, 9].

Нами также установлена отрицательная корреляционная взаимосвязь уровня витамина D и степени АГ ($r = -0,3$, $p < 0,001$), что согласуется с данными других авторов [2,16].

Согласно результатам имеющихся исследований, еще один параметр, ассоциированный с недостаточностью витамина D, — это степень ожирения, определяемая по ИМТ. В нашем исследовании также установлена слабая обратная корреляционная взаимосвязь уровня витамина D и ИМТ ($r = -0,2$, $p < 0,01$).

Известно, что дефицит витамина D является достаточно распространенным состоянием при многих хронических болезнях легких [6, 7, 11], что продемонстрировано и в нашей работе. Необходимо отметить, что концентрация сывороточного витамина D у больных с бронхообструктивными заболеваниями высоко коррелировала с выраженностью дыхательной недостаточности ($r = -0,7$, $p < 0,001$), тяжестью вентиляционных нарушений ($r = 0,4$, $p < 0,001$), а также тяжестью заболевания у больных ХОБЛ ($r = -0,4$, $p < 0,001$). Как показало проведенное исследование, более низкий уровень витамина D обнаружен у курящих пациентов: выявлена корреляционная взаимосвязь индекса курящего человека и концентрации сывороточного витамина D ($r = -0,3$, $p < 0,001$). Дефицит витамина D также оказался более выраженным у больных, получающих терапию как системными, так и ингаляционными глюкокортикостероидами, что подтверждается данными корреляционного анализа ($r = 0,3$, $p < 0,001$).

Таким образом, полученные результаты продемонстрировали высокую распространенность дефицита витамина D у пациентов с ССЗ и бронхообструктивными заболеваниями, в том числе с ИБС, АГ, ХОБЛ и БА. Дефицит витамина D, являясь одним из существенных факторов риска ряда хронических неинфекционных заболеваний, ассоциирован с более высокими показателями неблагоприятных исходов в связи с их прогрессированием. Поэтому своевременное восполнение

этого дефицита является важным элементом оптимизации фармакотерапии и профилактических мер данных заболеваний.

Согласно рекомендациям Международной ассоциации по остеопорозу, использование калькулятора FRAX необходимо как с диагностической, так и с лечебно-профилактической целью, особенно у пациентов, имеющих факторы риска ОП. У пациентов с ССЗ и бронхообструктивными заболеваниями 10-летний риск развития основных остеопоротических переломов оказался достоверно выше, чем у практически здоровых лиц, и в среднем составил в 1-й группе $11,1 \pm 1,44\%$, во 2-й — $10,01 \pm 1,27\%$, в 3-й — $15,7 \pm 1,7\%$, в 4-й — $16,8 \pm 1,66\%$, в контрольной — $7,02 \pm 0,54\%$. Средние показатели риска перелома проксимального отдела бедренной кости у обследованных больных также были достоверно выше, чем в контрольной группе, и распределились следующим образом: $2,55 \pm 0,3$; $1,34 \pm 0,37$; $3,9 \pm 0,37$, $5,3 \pm 0,86$ и $0,37 \pm 0,08\%$ соответственно (табл. 2). Наиболее высокий риск как основных переломов, так и переломов проксимального отдела бедренной кости отмечался у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями.

В соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по остеопорозу [4, 5], порог вмешательства для РФ основан на определении 10-летнего риска основных остеопоротических переломов. Анализ порога вмешательства в на-

шем исследовании показал следующее: 21% больных ИБС в ассоциации с АГ, 20% больных АГ, 37,5% пациентов с ХОБЛ, 50% больных БА нуждались в денситометрии; 23; 14; 31,3; 27,8%, соответственно — в безотлагательном назначении антиостеопоротической терапии. Интересно, что 16,7% лиц контрольной группы для первичной диагностики ОП необходимо проведение денситометрии (табл. 3).

С учетом диагностического порога, при котором инициируется лечение и обследование по программе FRAX, в активной лечебной и диагностической тактике, в том числе антиостеопоротической терапии, нуждаются большая часть пациентов с бронхообструктивными заболеваниями и около 50% — с ССЗ.

Ввиду высокой медико-социальной значимости остеопоротических переломов, полученные нами данные демонстрируют необходимость своевременного остеопоротического скрининга у обследованной категории больных.

Согласно полученным результатам, атравматические переломы костей чаще всего регистрировали у пациентов с ИБС в ассоциации с АГ — 47,5% и у больных ХОБЛ — 44,2%. В других основных группах частота остеопоротических переломов оказалась при АГ 30,9%; БА — 23%, составляя в контрольной группе 13,4%. Уменьшение роста отмечено у 52,5; 21,4; 30; 23 и 3,6% соответственно. Исследования показали, что наиболее частая ло-

Таблица 2

Средние значения 10-летнего риска развития остеопоротических переломов костей (FRAX) у пациентов обследованных групп, $M \pm m$

Параметр	ИБС и АГ, $n=98$	АГ, $n=99$	ХОБЛ, $n=86$	БА, $n=144$	Практически здоровые лица, $n=251$
Основные остеопоротические переломы	$11,1 \pm 1,44^{**}$	$10,01 \pm 1,27^{**}$	$15,7\% \pm 1,7^*$	$16,8 \pm 1,66^*$	$7,02 \pm 0,54$
Переломы проксимального отдела бедренной кости	$2,55 \pm 0,3^*$	$1,34 \pm 0,37^{**}$	$3,9 \pm 0,37^*$	$5,3 \pm 0,86^*$	$0,37 \pm 0,08$

* Достоверность различия $p < 0,001$ (по отношению к контрольной группе); ** $p < 0,01$.

Таблица 3

Порог вмешательства на основании определения 10-летнего риска основных остеопоротических переломов у пациентов обследованных групп, %

Параметр	ИБС и АГ, $n=98$	АГ, $n=99$	ХОБЛ, $n=86$	БА, $n=144$	Практически здоровые лица, $n=251$
Показана остеоденситометрия	21	20	37,5	50	16,7
Показана антиостеопоротическая терапия	23	14	31,3	27,8	0
Не нуждаются в обследовании и лечении	56	66	31,3	22,2	83,3

кализация остеопоротических переломов у обследованных больных — компрессионные переломы позвоночника; для пациентов с ХОБЛ также актуальны переломы ребер. Проведенный нами корреляционный анализ показал обратную взаимосвязь содержания витамина *D* в сыворотке крови и переломов у обследованных пациентов ($r = -0,5$, $p < 0,001$).

В ходе данного исследования установлено, что пациенты с соматическими заболеваниями имеют высокий риск как основных остеопоротических переломов, так и переломов шейки бедренной кости.

С учетом использования диагностического порога, при котором инициируется лечение по программе FRAX, показано, что в антиостеопоротической терапии нуждаются более $1/3$ больных бронхообструктивными болезнями, в меньшей степени — больные ССЗ. Большая часть пациентов нуждаются в остеоденситометрии.

Выводы

Таким образом, дефицит витамина *D* является достаточно распространенным состоянием у пациентов с сердечно-сосудистыми болезнями и ХОБЛ, при этом наиболее выраженный гиповитаминоз отмечен у больных ХОБЛ. В данной работе продемонстрированы взаимосвязи выраженности ХСН, артериальной гипертензии у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также степени дыхательной недостаточности, тяжести вентиляционных нарушений, сопутствующей глюкокортикоидной терапии у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями и уровня снижения сывороточного витамина *D*. Необходимо также отметить, что выраженность гиповитаминоза *D* усугубляется с возрастом и длительностью менопаузы у женщин.

Дефицит витамина *D* ассоциируется с высокой частотой атравматических переломов. Согласно данным калькулятора FRAX, пациенты с сердечно-сосудистой и бронхообструктивной патологией имеют высокий риск как основных остеопоротических переломов, так и переломов шейки бедренной кости. С учетом использования диагностического порога, при котором инициируется лечение по указанной программе, показано, что в антиостеопоротической терапии нуждаются более $1/3$ больных бронхообструктивными болезнями, в меньшей степени — больные сердечно-сосудистыми заболеваниями. Большая часть пациентов нуждается в остеоденситометрии для дообследования и опре-

деления дальнейшей тактики наблюдения и лечения.

Многочисленные исследования демонстрируют тесную связь между низкими значениями витамина *D* и повышенным риском развития ИБС, артериальной гипертензии, ХОБЛ, бронхиальной астмы и другими, что продемонстрировано и в нашей работе. Наиболее существенное снижение витамина *D* характерно для лиц пожилого возраста, что способствует формированию коморбидной патологии и приводит к усугублению имеющихся заболеваний. Высокая частота встречаемости дефицита витамина *D*, особенно в пожилом возрасте, предполагает необходимость своевременных диагностических и лечебно-профилактических мер. Согласно полученным данным, можно предположить, что коррекция дефицита витамина *D* будет способствовать снижению риска возникновения и прогрессирования сердечно-сосудистых и бронхообструктивных заболеваний, а также снижению осложнений и общей смертности, что представляет безусловный интерес для дальнейших научных исследований.

Литература

1. Баранова И.А. Остеопороз в практике пульмонолога // Фарматека. 2013. № 5. С. 14–20.
2. Дубовая А.В., Пшеничная Е.В., Бордюгова Е.В. и др. Влияние витамина D на возникновение и прогрессирование кардиоваскулярной патологии у взрослых и детей (обзор литературы) // Вестн. неотлож. и восстанов. хир. 2016. Т. 1. № 2. С. 292–298.
3. Карпова Н.Ю., Рашид М.А., Шостак Н.А. и др. Сердечно-сосудистые заболевания и остеопороз // Фарматека. 2013. № 5. С. 8–13.
4. Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом / Под ред. О.М.Лесняк. Ярославль: ИПК «Литера», 2016.
5. Остеопороз: Рук. / Под ред. О.М.Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
6. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых // Пробл. эндокринологии. 2016. Т. 62. № 4. С. 60–84.
7. Платицына Н.Г. Роль дефицита витамина D в развитии сердечно-сосудистой и бронхообструктивной патологии // Науч. форум. Сибирь. 2016. Т. 2. № 2. С. 30–31.
8. Платицына Н.Г., Болотнова Т.В., Окоченникова Н.С. и др. Проблема остеопороза у больных с сердечно-сосудистыми и бронхообструктивными заболеваниями // Успехи геронтолог. 2016. Т. 29. № 5. С. 764–769.
9. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция среди взрослого населения и у пациентов с остеопорозом: Рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу / Под ред. О.М.Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
10. Руководство по геронтологии и гериатрии (в 4-х т.) / Под ред. В.Н.Ярыгина, А.С.Мелентьева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.

11. Угай Л.Г., Кочеткова Е.А., Невзорова В.А. Витамин D и болезни органов дыхания: молекулярные и клинические аспекты // Дальневосточ. мед. журн. 2012. № 3. С.115–120.

12. Gotsman I., Shauer A., Zwas D.R. et al. Vitamin D deficiency is a predictor of reduced survival in patients with heart failure; vitamin D supplementation improves outcome // *Europ. J. Heart Fail.* 2012. Vol.14. P. 357–366.

13. Hossein-nezhad A., Holick M.F. Vitamin D for Health: a global perspective // *Mayo clin. proceed.* 2013. Vol. 88(7). P. 720–755.

14. Lello S., Capozzi A., Scambia G. Osteoporosis and cardiovascular disease: an update // *Gynec. Endocr.* 2015. Vol. 31(8). P. 590–594.

15. Madsen H., Brixen K., Hallas J. Screening, prevention and treatment of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease — population-based database study // *Clin. Resp. J.* 2010. Vol. 4 (1). P. 22–29.

16. Scragg R.K., Camargo C.A.Jr., Simpson R. Relation of serum 25-hydroxyvitamin D to heart rate and cardiac work (from the National Health and Nutrition Examination Surveys) // *Amer. J. Cardiol.* 2010. Vol. 105. P. 122–128.

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 6. P. 873–879

N. G. Platitsyna, T. V. Bolotnova

VITAMIN D DEFICIENCY AS A RISK FACTOR FOR CHRONIC NON-INFECTIOUS DISEASES

Tyumen State Medical University, 54, ul. Odesskaya, Tyumen, 625023; e-mail: 931530@mail.ru

Vitamin D deficiency is an important risk factor for a number of chronic non-infectious diseases. The results of the study showed a high prevalence of vitamin D deficiency in patients with cardiovascular and bronchial obstruction diseases. Patients with coronary artery disease in association with hypertension were diagnosed with a vitamin D deficiency in 60% of cases, a pronounced deficiency in 40%; in patients with arterial hypertension — a vitamin D deficiency in 80%, and a pronounced deficit — in 20%; in patients with chronic obstructive pulmonary disease — vitamin D deficiency in 33%, and a pronounced deficit — in 67%; in patients with bronchial asthma — vitamin D deficiency in 75%, a severe deficit in 25%, and a vitamin D deficiency in 25% of the subjects. According to the received results, vitamin D deficiency is associated with intensity of chronic heart failure, arterial hypertension in patients with cardiovascular diseases, and also with the degree of respiratory failure accompanying glucocorticoid therapy in patients with bronchial obstructive pathology. The intensity of hypovitaminosis of vitamin D is aggravated with age and the duration of menopause in women. The article shows that patients with chronic non-infectious diseases have a high risk of osteoporotic fractures, most patients with bronchial obstructive and cardiovascular diseases need anti-osteoporotic therapy and osteodensitometry.

Key words: *vitamin D deficiency, chronic non-infectious diseases, osteoporosis, risk for fractures osteoporosis, coronary heart disease, hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma*

R. Negaresh^{1,2}, R. Ranjbar¹, A. Habibi¹, M. Mokhtarzade^{1,2}, A. Fokin³, M. M. Gharibvand⁴

THE EFFECT OF RESISTANCE TRAINING ON QUADRICEPS MUSCLE VOLUME AND SOME GROWTH FACTORS IN ELDERLY AND YOUNG MEN

¹ Department of Sport Physiology, Faculty of Sports Education, Shahid Cahmran University, Ahvaz, Iran, 83151-61357; e-mail: raof.negaresh@yahoo.com; ² Department of Sport Physiology, Faculty of Humanity, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran, 14115-116; ³ Institute of Sports Sciences and Innovation, Lithuanian Sports University, Kaunas, Lithuania, LT-44221; ⁴ Department of Radiology, Faculty of Medical, Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran, 61357-15794

Aging process is associated with loss of muscle mass, strength and growth factors dysfunction. Resistance training is one of the effective methods to overcome a decline in muscle mass, strength and also can modulate the level of myostatin, follistatin and insulin-like growth factor-1 (*IGF-1*) factors. The purpose of this study was to investigate the effect of 8 week resistance training on different anabolic factors which influence muscle hypertrophy in elderly and young men. Fifteen elderly and sixteen young men volunteered and participated in a periodized 3-day per week progressive resistance training program for a total of 8 weeks. Daily calorie intake, muscle volume, cross-sectional area (by computed tomography) and myostatin, follistatin, *IGF-1*, growth hormone (*GH*) and testosterone were calculated before and after the training protocol. At the end of the training period, the strength in the elderly group increased significantly compared to the young group ($p < 0,05$); no differences of daily nutrient intake were found in both groups ($p > 0,05$). Quadriceps muscle volume and cross-sectional area increased more in the younger group ($p < 0,05$). Myostatin concentration significantly decreased in both groups ($p < 0,05$), yet the amount of change was not different in either groups ($p > 0,05$). Follistatin and testosterone increased in both groups ($p < 0,05$), but growth hormone and *IGF-1* increased in the younger group only ($p < 0,05$). Resistance training improved hypertrophy and lead to anabolic conditions in elder and young subjects, but in different ways. In this regard, *GH-IGF-1* axis and growth factors profile at the baseline had an important role in different age-related hypertrophy.

Key words: aging, resistance training, growth factors, hypertrophy

Introduction

Sarcopenia commonly describes the inevitable deterioration in muscle mass and strength that accompanies biological aging [22, 25]. Sarcopenia is caused by a variety of intramuscular events including: loss of strength [25] loss of muscle mass, particularly in type 2 muscle fibers [26], decline in the number of satellite cells and the rate in contractile protein syn-

thesis [2], increase in fat mass [23]. Further a sedentary lifestyle [39], lesser protein consumption [9], decrements in endogenous factors [22, 29, 33] may exacerbate sarcopenia process. Whereas the primary reason for age-related muscle loss remain elusive. The studies have estimated that 20–30 % loss of muscle mass and 20–40 % loss of strength originates between the third and the eighth decades of life [33].

Resistance training (RT) is an efficacious and pre-emptive method that can reverse the process of muscle loss [39]. Moreover, RT has been proven to significantly increase the muscle mass. Also RT constantly increases muscle protein synthesis and improve functional performance [11]. However, there is evidence suggesting that structural adaptations following RT are limited in older vs. younger adults [6, 26].

One of the growth factors responsible for the muscle hypertrophy is insulin-like growth factor-1 (*IGF-1*) [10, 20]. The activity of *IGF-1* is mediated by numerous intracellular signaling cascades. Generally, *IGF-1* binds to the insulin-like growth factor 1 receptor, resulting in phosphorylation and activation of insulin receptor substrates, which in turn, increases protein synthesis, a necessary step in the development of skeletal muscle hypertrophy [10]. In contrast to hypertrophic role of *IGF-1*, transforming growth factor beta (*TGF-β*) superfamily has an opposite function, resulting in protein synthesis inhibition. *TGF-β* consists of more than 30 members [7], one of which is growth and differentiation factor 8, also known as myostatin, (*MSTN*). This member is an important and influential limiting factor of muscle size and a negative regulator of muscle growth and development [12]. Mutation of functional *MSTN* in mice increases the muscle mass [35] and is also associated with an increased creatine kinase efflux from muscle after eccentric contractions [3]. Recent studies have indicated that *MSTN* expression plays

an important role in the process of muscle atrophy [12, 35].

Growth hormone (GH) and testosterone are among other factors which affect muscle mass [36]. GH acts through the impact on IGF-1 [10], while the molecular mechanism of testosterone remains unclear [36, 28]. One possible pathway of testosterone influence of muscle hypertrophy is up-regulation of follistatin (FST). FST is an extra-cellular protein, which inhibition activates members of TGF- β superfamily, including MSTN [7]. The increase of muscle mass in transgenic mice was linked with an over-expression of FST [27]. Moreover, the FST-knockout mice died soon after birth with deficient muscle development and skeletal abnormalities [24].

The effect of RT on hypertrophy and atrophy has been already determined, but the information about MSTN, FST and their interactions with other factors after RT remains limited and inconsistent. Most studies reported MSTN mRNA expression following training in muscle that cannot fully represent the active MSTN and MSTN circulation level in blood [41]. In current study, we observed that different improvements in quadriceps hypertrophy were not associated with serum MSTN and FST in young and elderly men, but the role of GH-IGF-1 axis and testosterone was observed in young subject.

Materials and methods

Participants

Twenty men of elderly group (ranging between 55–70 years) and nineteen men of young group (ranging between 20–35 years) participated in this study. The risks and benefits of the study were explained to all participants, then a written informed consent was obtained subsequently. Participants were medically screened and examined by a physician before the start of the experiment.

All participants were sedentary and had not been involved in previous resistance training programs or any regular physical activity during the study. Anthropometric characteristics and body composition (tabl. 1) showed that except of age ($p < 0,05$), physical characteristics of the subjects were similar between the two experimental groups. The exclusion criteria were the following:

- 1) individuals engaged in regular moderate to heavy training within the past year;
- 2) vegetarians;

- 3) individuals ingested nutritional supplements or pharmacological substances that would have been expected to affect the response of biochemical factors which were measured in current study;

- 4) people with obesity;

- 5) individuals with chronic diseases such as neuromuscular and cardiovascular disorders, type 2 diabetes or multiple sclerosis.

Body Fat Percentage

Body fat percentage was assessed by using skinfold thicknesses with a Harpenden skinfold caliper (Baty International, U. K.) according to the instructions previously highlighted [18]. A seven-site skinfold thickness equation was used to estimate body density [18]. The body fat percentage was calculated by Siri equation based on body density [34].

Daily Calorie Intake

Daily calorie intake was recorded during 3-day (consecutive two working days and a holiday) diaries prior to and during the training protocol. Before the study, participants were familiarized with the instructions, specific verbal, and how to complete the portions by using household measures, units of food and brand names. Dietary intake information was obtained from food diaries and has been analyzed using the «Nutritionist 4» software.

Table 1

Physical characteristics of the subject before and after the 8 weeks of resistance training

Indicator	Group	Pre-test	Post-test	P*	P**
Age, years	Elderly	59,61 \pm 3,73	NA	NA	NA
	Young	25,30 \pm 3,80	NA		
BMI, kg/m ²	Elderly	26,63 \pm 2,09	26,34 \pm 2,23	0,103	0,097
	Young	23,96 \pm 3,66	24,12 \pm 3,14	0,089	
B. F. P., %	Elderly	24,99 \pm 3,46	24,43 \pm 3,17	0,145	0,103
	Young	22,61 \pm 2,60	22,14 \pm 1,89	0,418	
1RM-Squat, kg	Elderly	41,45 \pm 6,14	59,14 \pm 9,28	0,001*	0,011**
	Young	56,43 \pm 8,99 ^a	68,31 \pm 11,03	0,001*	

Notes. Refer to the differences at baseline; ^a $p < 0,05$ refer to the level of significance at baseline; * $p < 0,05$ refer to the level of significance in the *t*-test; ** $p < 0,05$ refer to the level of significance in the independent *t*-test (between-group difference). Pre: before 8-week; Post: after 8-week; NA: not available; BMI: body mass index; B. F. P: body fat percentage; BPAI: Beck Physical Activity Index; 1RM-squat: one repetition maximum squat.

Cross-Section Area and Muscle Volume

The images of the quadriceps muscle group (Rectus femoris, Vastus lateralis, Vastus intermedius and Vastus medialis) were taken by computed tomography scan (Siemens SOMATOM Definition Flash, Forchheim, Germany). In this regard, participants rested quietly on the magnet bore in a supine position with extended legs. Contiguous transverse images with 1 mm slice thickness (0 mm interslice gap) were obtained from the lower part of the knee joint to the upper portion of the thigh. For each slice, quantitative cross sectional area (qCSA) was digitized, and the quantitative muscle volume (qMV) (cm^3) was calculated by multiplying the muscle tissue area (cm^2) and the slice thickness (cm) (software program «Volume Siemens»). QCSA and qMV were determined prior to the protocol and 4 days following the final training session.

Biomarkers Analysis

Blood samples were collected from the participants prior to the commencement of the protocol and 3 days after the final training session between 7:30 a.m. and 9:00 a.m. The samples were being taken after 10-hours of fasting in the sitting position. A venous blood sample was obtained to determine serum MSTN, FST, IGF-1, testosterone and GH concentrations. MSTN and FST concentrations were assessed via ELISA enzyme immunoassay (R&D system, Minneapolis, MN, USA). IGF-1 concentrations were analyzed by ELISA enzyme immunoassay (Mediagnost (Reutlingen, BW, Germany)). Moreover, testosterone and GH concentrations were analyzed by enzyme immunoassay through ELISA kits by monobind Inc (Lake Forest, CA, USA).

Resistance Training Protocol

Subjects participated in a whole-body progressive resistance training program 3 days per week for 8 weeks (24 sessions). RT included 10 min of warm up at the beginning and 10 min of cooldown at the end of each session. RT protocol consisted of 4 sets each with 10 repetitions for a total of 8 weeks of the study. Rest periods between exercises and sets were set at 3 min and 1 min intervals, respectively. RT protocol included bench press, chest press, leg curl, squat, leg extension, cable triceps extension, bicep curl, lat pulldown and machine shoulder press. The training load in the first week was 50 % of one Repetition Maximum (1RM); the load would then increase by 5 % of 1RM per week (85 % of 1RM at the last week).

1RM was evaluated before and after 8 weeks of training period. Participants had to complete a maximum number (5 to 15 repetitions were targeted) of repetitions at a resistance level that was selected by the investigators. 1RM was estimated through a Brzycki formula [8].

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed by «SPSS» software (version 21). Descriptive statistics were used to present the index of central tendency and variability with means and SD ($Mean \pm SD$). Shapiro–Wilk and Levene tests were used to assess normality and variance equality. Paired-t test was employed to compare the groups (pre-test to post-test). Independent *t*-test was used to examine differences between groups at the baseline and changes pre- to post-test. Significance level of 0,05 was chosen.

Results

Subject characteristics and questionnaire

Ultimately, 31 participants (15 in the elderly group, 16 in the young group) have completed the study and their data were analyzed. Young and elderly participants differed significantly at the peak power and 1RM-squat at the baseline ($\rho < 0,05$). After 8 weeks of whole body resistance training, the 1RM-squat increased significantly in both groups ($\rho < 0,05$). Strength augments were higher in the elderly group than in the young group ($\rho < 0,05$). However, weight, BMI and BFP did not change in both groups after 8 weeks of RT ($\rho > 0,05$). Furthermore, BAPI data indicated that PA was similar in both groups at the baseline (see tabl. 1, $\rho > 0,05$).

Daily Caloric intake

Three-day diaries recorded no significant differences ($\rho > 0,05$) in total calories, carbohydrate, protein, and fat intakes between the elderly and young groups (fig. 1, $\rho > 0,05$).

Muscle CSA and volume

In current study, hypertrophy defined increasing in volume and cross section area of quadriceps muscle was measured by CT scan. QCSA and qMV were significantly higher in the younger group at the baseline when compared with elderly group ($\rho < 0,05$). QCSA and qMV significantly increased in both groups after 8 weeks of RT (tabl. 2, $\rho < 0,05$), yet the amount

Effects of 8 weeks of RT on CSA, MV and blood biomarker in the elderly and young group

Indicator	Group	Pre-test	Post-test	p^*	p^{**}
qCSA, m ²	Elderly	60,03±10,75	61,93±10,42	0,001*	0,001**
	Young	76,03±12,21 ^a	79,16±11,54	0,001*	
qMV, m ³	Elderly	1361,68±142	1382,1±138	0,005*	0,001**
	Young	1567,07±187,59 ^a	1598±204,11	0,001*	

Notes. Refer to the differences at baseline; ^a $p < 0,05$ refer to the level of significance at baseline; * p values ($p < 0,05$) refer to the level of significance in the paired t -test; ** p values ($p < 0,05$) refer to the level of significance in the independent t -test (between-group difference). Pre: before 8-week; Post: after 8-week; qCSA: quadriceps cross-sectional area; qMV: quadriceps muscle volume.

of increase was more in the young group than in the elderly group ($p < 0,05$).

Blood biomarkers

Blood biomarker, related to hypertrophy, was elevated prior to and after resistance training in both groups. At the baseline, no recognizable difference was observed in the two groups regarding mean levels of serum MSTN ($p > 0,05$) and FST ($p > 0,05$). On the other hand, mean level of serum IGF-1 was significantly higher in young group compared to the elderly group ($p < 0,05$). At the end of the 8 weeks of RT, MSTN concentration significantly decreased but the FST concentration increased in both groups ($p < 0,05$). IGF-1 concentration, undergoing no change in elderly group, increased in young group, but IGF-1 in the young group was higher than in the elderly group (fig. 2, $p > 0,05$). Mean levels of serum GH ($p < 0,05$) and testosterone ($p < 0,05$) were significantly higher in young group in comparison to the elderly group ($p < 0,05$). At the end of the training protocol, GH concentration augmented in young group, but no significant differences of GH concentration were observed in elderly group. The testosterone concentration increased in both groups ($p < 0,05$). Finally, MSTN to FST ratio was used as atrophic to hypertrophic ratio with no marked change in the both groups ($p > 0,05$). However, IGF-1 to MSTN ratio as hypertrophic to atrophic ratio was higher at the baseline in young group, but no marked difference observed in both group (fig. 3, $p > 0,05$).

Discussion

The purpose of current study was to investigate the effects of 8 weeks of RT on qCSA and qMV in elderly and young adults. We further investigated concentration changes of related-hypertrophy marker in the both groups. The strength elevated by 1RM-squat was initially lower in the elderly group than in the young

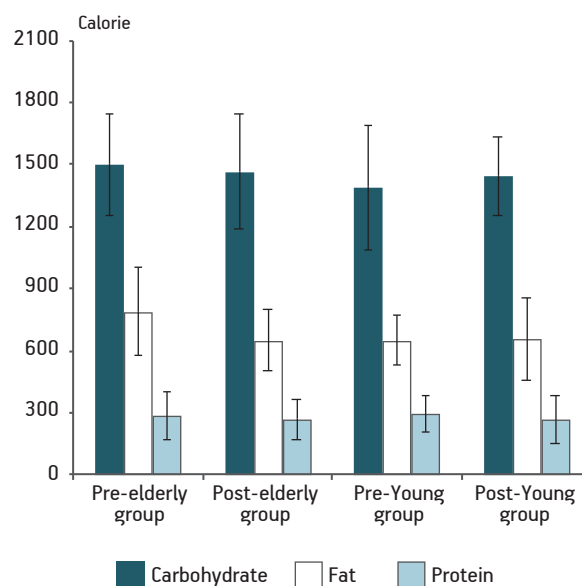


Fig. 1. Caloric measurement at the baseline and during the 8 weeks of RT in the elderly and young groups. Pre: Pre-test, Post: Post-test

group. However, it increased in both groups (more significantly in the elderly group) after 8 weeks of training. Similarly, qMV and qCSA were primarily lower in the elderly group, yet, both factors increased after the training period. An increase was more recognizable in the young group. Recently, some studies have shown that muscle loss is associated with age. For example, Ratkevicius et al. [29] demonstrated that MV and CSA were higher in young adults (22 ± 2 years) in comparison to the old adults (69 ± 3 years).

In our study, we demonstrated that following resistance training, qMV and qCSA increased more in young group which is consistent with recent studies in similarly old and young untrained subjects [6, 26]. In A. A. Mero et al. [26], after 21 weeks of RT, muscle fiber CSA for both type I and type II fibers and the average CSA of *vastus lateralis*, increased more in the young ($26 \pm 4,3$ years) than in the old ($61,2 \pm 4,1$ years) men. Nevertheless, young subjects

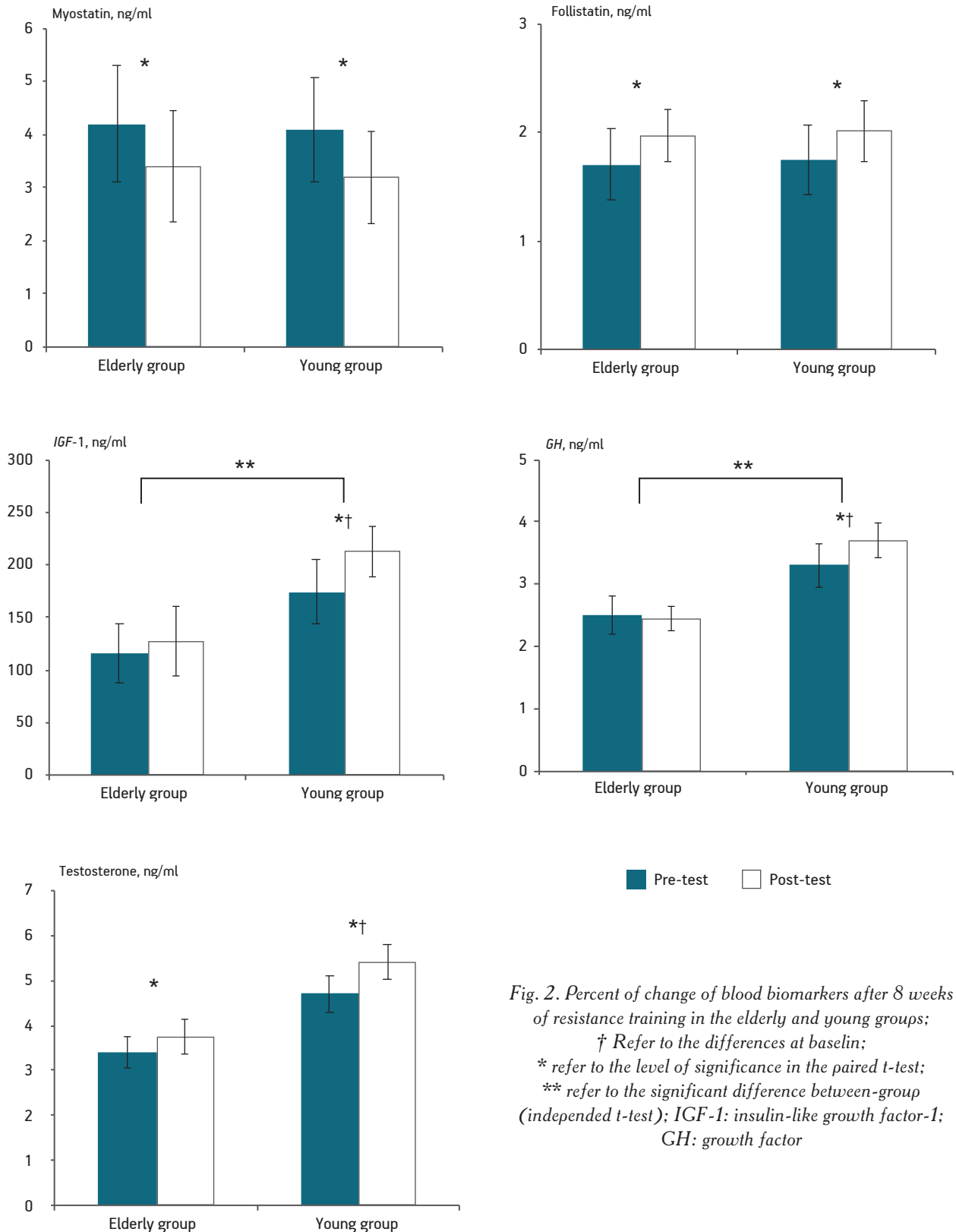


Fig. 2. Percent of change of blood biomarkers after 8 weeks of resistance training in the elderly and young groups; † Refer to the differences at baselin; * refer to the level of significance in the paired t-test; ** refer to the significant difference between-group (independent t-test); IGF-1: insulin-like growth factor-1; GH: growth factor

ingested more calories, particularly more protein per body mass during training period which may affect the increase in muscle fiber CSA. On the other hand, the total energy intake, protein, carbohydrate and fat ingestion were similar in both groups.

Interestingly, we found that the older group gained more strength after the training period. There are several mechanisms that may affect hypertrophic adaptation of young and older adults. One of these mechanisms is disruption in growth factors [15]. MSTN has

been identified as a candidate to control muscle loss through negatively regulating of myoblast proliferation or reducing muscle hypertrophy [38]; however, this mechanism is not yet fully understood. We observed no significant age-related difference at baseline level of MSTN that is in line with previous studies reported no significant age-related difference in men subjects [29, 42] and even no significant differences between the sarcopenic elderly and young men [37].

It has been recently reported that a single bout of resistance exercise decreases MSTN expression in various ages [26]. In theory, it seems that the decrease in MSTN expression after exercise is positive for muscle growth. Also, recent studies have observed that MSTN was down-regulated in quadriceps muscles of young mice but not in elder mice [21]. Roth et al. [32] demonstrated that MSTN mRNA decreased in muscles of both young and old men (in both sexes) after 9 weeks of RT, whereas Willoughby [42] reported that MSTN mRNA expression did not change after 12 weeks of RT, although strength and muscle mass increased. Interestingly, Jespersen et al. [19] reported that MSTN mRNA may decline after a short-term training, but it increases after a long-term training period. However, in most studies measuring MSTN mRNA expression after training or response to exercise in muscle (through biopsy), MSTN mRNA cannot fully represent the active MSTN and MSTN circulation level in blood because the MSTN mRNA undergoes post-translation modifications after expression [41]. The reason why different researchers have reported different results about MSTN adaptation to training can be investigated through the several factors such as training protocol and duration, sexual dimorphism and subject personal characteristics (age, weight, physical activity etc.). For instance, testosterone concentration is 10-fold higher in men than in women, and due to the effects of testosterone on muscle mass [5], inconsistent results may turn up regarding to different sexes. Probably, this is true for age because testosterone concentration was different in young vs. old adults in our study.

Interestingly, no significant age difference was observed at the baseline level of FST. FST has different sources including skeletal muscles [7]. Through the binding with other *TGF- β* superfamily members including MSTN, FST can play a crucial role in muscle growth [20, 37] and adaptation to exercise training. MSTN must bind with activin IIb receptor to complete their action; however, FST prevents this connection by binding with activin and neutralizing MSTN [14], thereby increasing muscle hypertrophy [14, 40].

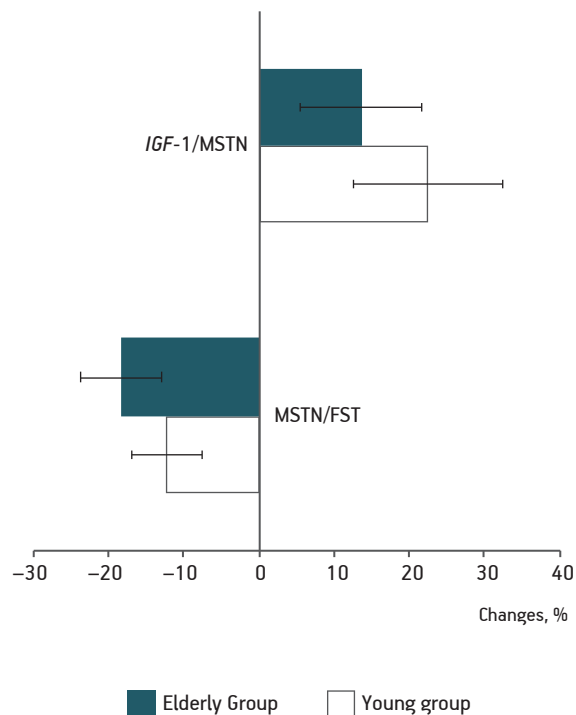


Fig. 3. The effects of 8 weeks of resistance training on myostatin to follistatin and IGF-1 to myostatin ratio in the elderly and young groups. MSTN/FST: myostatin to follistatin ratio; IGF-1/MSTN: insulin-like growth factor-1 to myostatin ratio

FST regulation response to exercise or during training is unclear [41]. Several studies have investigated the effect of exercise or training on the expression of FST in muscle, but different results have been reported. For example, both the resistance exercise and training are unable to regulate the expression of FST in skeletal muscles [16]. Similarly, Hulmi et al. [17] observed that FST did not change in the elderly humans after exercise and 21 weeks of RT. In our study, FST increased in similar way in both groups following the training. In addition to muscles, the blood sources of FST are ovarian follicular fluid, testis ovary, pituitary gland, placenta and liver [7, 14]. In this regard, it has been suggested that the increase in blood concentration of FST can depends on the level of FST originating from liver [14], but this mechanism was unclear.

In addition to FST as anabolic factor, *IGF-1* is producing and releasing from liver [10]. Interestingly, *IGF-1* is associated with age-related sarcopenia and is used for its diagnosis [20]. *IGF-1* secretion from liver is stimulated by *GH* [10]. Age-related decline in *GH* is able to decrease the circulation of *IGF-1*. We found that serum *IGF-1* and *GH* were lower in elderly group. After 8 weeks of RT, these two factors increased significantly only in the young group. The inability to increase *IGF-1* after RT can be explained by

the influence of age [20, 16]. Grounds [13] reported that the *IGF-1* reduced in muscle exacerbated muscle atrophy and resulted from reduced *GH*, insulin and other concomitant factors of aging. In addition to age-related declines in testosterone and *GH-IGF-1* axis, it has been well documented that exercise training, in particular, resistance training, can influence their *GH-IGF-1* axis levels in a positive way [1].

It has been extrapolated that *IGF-1* or insulin needs FST-induced muscle hypertrophy because when either *IGF-1* or insulin are missing, FST may also play the anabolic role, but if both factors are absent, FST-induced muscle hypertrophy fails [4]. Although this evidence suggests that *IGF-1* is not essential to the activity of FST, it was confirmed that the insulin pathway is impaired by aging [31]. Despite the lack of significant difference between both groups in the level of FST, FST function and its pathways could be limited in the elderly group.

Conclusion

Our study observed that RT can reduce the effects of age related muscle loss through the increase in muscle volume and strength. In this regard, RT improved the anabolic condition by increasing level of FST, testosterone, and *GH-IGF-1* and reducing the *MSTN*. Although, the baseline level of qMV, qCSA and strength was lower in old vs. young men, after the 8-week RT, these factors improved. QMV and qCSA increased more in young group which can be attributed to the increase in *GH-IGF-1* axis in young group and growth factors difference at the baseline. Of course, the increase in the level of *IGF-1* and *GH* are the two main candidates for stronger hypertrophy in young group. Hence, another mechanism may also be involved.

Acknowledgments

This work was supported by Shahid Chamran University, Ahvaz, Iran. The authors would like to thank Dr. Hamid Rajabi, Dr. Reza Qharakhanlou, Dr. Ali-Akbar Alizade and Sina Talebvand for their contribution and other individuals who participated in the study.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interests.

References

- Ahtiainen J.P., Hulmi J.J., Lehti M. et al. Effects of resistance training on expression of IGF-I splice variants in younger and older men. // *Europ. J. Sport. Sci.* 2016. Vol. 10. P. 1–9.
- Argilés J.M., Busquets S., Stemmler B., López-Soriano F.J. Cachexia and sarcopenia: mechanisms and potential targets for intervention // *Curr. Opin. Pharmacol.* 2015. Vol. 22. P. 100–106.
- Baltusnikas J., Kilikevicius A., Venckunas T. et al. Regenerated soleus muscle shows reduced creatine kinase efflux after contractile activity in vitro // *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2014. Vol. 40. P. 129–133.
- Barbé C., Kalista S., Loumaye A. et al. Role of IGF-I in follistatin-induced skeletal muscle hypertrophy. // *Amer. J. Physiol. Endocr. Metab.* 2015. Vol. 309. P. E557–567.
- Bhasin S., Tenover J.S. Age-associated sarcopenia — issues in the use of testosterone as an anabolic agent in older men // *J. clin. Endocr. Metab.* 1997. Vol. 82. P. 1659–1660.
- Bickel C.S., Cross J.M., Bamman M.M. Exercise dosing to retain resistance training adaptations in young and older adults // *Med. Sci. Sports. Exerc.* 2011. Vol. 43. P. 1177–1187.
- Braga M., Bhasin S., Jasuja R. et al. Testosterone inhibits transforming growth factor- β signaling during myogenic differentiation and proliferation of mouse satellite cells: potential role of follistatin in mediating testosterone action // *Molec. Cell. Endocr.* 2012. Vol. 350. P. 39–52.
- Brzycki M. A practical approach to strength training. McGraw-Hill, 1998.
- Cuthbertson D., Smith K., Babraj J. et al. Anabolic signaling deficits underlie amino acid resistance of wasting, aging muscle // *FASEB.* 2005. Vol. 19. P. 422–424.
- Dieli-Conwright C.M., Kiwata J.L., Tuzon C.T. et al. Acute Response of PGC-1 α and IGF-1 Isoforms to Maximal Eccentric Exercise in Skeletal Muscle of Postmenopausal Women // *J. Strength. Cond. Res.* 2016. Vol. 30. P. 1161–1170.
- Falah A., Khayambashi K., Rahnama N., Ghoddousi N. Effects of hip abductor and external rotators strengthening and quadriceps strengthening in females with patellofemoral pain syndrome: A comparative study. // *J. Res. Rehab. Sci.* 2012. Vol. 8. P. 354–362.
- Farrell P.F., Joyner M.J., Cayozzo V.J. ACSMs Advanced exercise physiology. Philadelphia: American College of Sports Medicine, 2012.
- Grounds M.D. Reasons for the degeneration of ageing skeletal muscle: a central role for IGF-1 signaling // *Biogerontology.* 2002. Vol. 3. P. 19–24.
- Hansen J., Brandt C., Nielsen A.R. et al. Exercise induces a marked increase in plasma follistatin: evidence that follistatin is a contraction-induced hepatokine // *Endocrinology.* 2011. Vol. 152. P. 164–171.
- Hanssen K.E., Kvamme N.H., Nilsen T.S. et al. The effect of strength training volume on satellite cells, myogenic regulatory factors, and growth factors // *Scand. J. Med. Sci. Sports.* 2013. Vol. 23. P. 728–739.
- Hulmi J.J., Ahtiainen J.P., Kaasalainen T. et al. Post-exercise myostatin and activin IIb mRNA levels: effects of strength training // *Med. Sci. Sports. Exerc.* 2007. Vol. 39. P. 289.
- Hulmi J.J., Kovanen V., Selänne H. et al. Acute and long-term effects of resistance exercise with or without protein ingestion on muscle hypertrophy and gene expression // *Amino acids.* 2009. Vol. 37. P. 297–308.
- Jackson A.S., Pollock M.L. Generalized equations for predicting body density of men // *Brit. J. Nutr.* 1978. Vol. 40. P. 497–504.
- Jespersen J.G., Nedergaard A., Andersen L.L. et al. Myostatin expression during human muscle hypertrophy and subsequent atrophy: increased myostatin with detraining // *Scand. J. Med. Sci. Sports.* 2011. Vol. 21. P. 215–223.
- Lee Y.S., Lehar A., Sebald S. et al. Muscle hypertrophy induced by myostatin inhibition accelerates degeneration in dysferlinopathy // *Hum. Molec. Genet.* 2015. Vol. 24. P. 5711–5719.
- Leiter J.R., Peeler J., Anderson J.E. Exercise-induced muscle growth is muscle-specific and age-dependent // *Muscle nerve.* 2011. Vol. 43. P. 828–838.
- Lynch G.S. editor. Sarcopenia—age—related muscle wasting and weakness: mechanisms and treatments. Springer Sci., Business Media, 2010.

23. *Maltais M.L., Perreault K., Courchesne-Loyer A. et al.* Effect of Resistance Training and Various Sources of Protein Supplement on Body Fat Mass and Metabolic Profile in Sarcopenic Overweight Older Adult Men: A Pilot Study // *Int. J. Sport. Nutr. Exer. Metab.* 2016. Vol. 26. P. 1–12.
24. *Matzuk M.M., Lu N., Vogel H. et al.* Multiple defects and perinatal death in mice deficient in follistatin // *Nature.* 1995. Vol. 374. P. 360–363.
25. *Taaffe D.R.* Sarcopenia: exercise as a treatment strategy // *Aust. Fam. Physician.* 2006. Vol. 35. P.130–133.
26. *Mero A.A., Hulmi J.J., Salmijärvi H. et al.* Resistance training induced increase in muscle fiber size in young and older men // *Europ. J. Appl. Physiol.* 2013. Vol. 113. P. 641–650.
27. *Nakatani M., Takehara Y., Sugino H. et al.* Transgenic expression of a myostatin inhibitor derived from follistatin increases skeletal muscle mass and ameliorates dystrophic pathology in mdx mice // *FASEB.* 2008. Vol. 22. P. 477–487.
28. *Neto W.K., Gama E.F., Rocha L.Y. et al.* Effects of testosterone on lean mass gain in elderly men. systematic review with meta-analysis of controlled and randomized studies // *Age.* 2015. Vol. 37. P. 1–10.
29. *Ratkevicius A., Joyson A., Selmer I. et al.* Serum concentrations of myostatin and myostatin-interacting proteins do not differ between young and sarcopenic elderly men // *J. Geront. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2011. Vol. 66. P. 620–626.
30. *Ribeiro A.S., Schoenfeld B.J., Fleck S.J. et al.* Effects of traditional and pyramidal resistance training systems on muscular strength, muscle mass, and hormonal responses in older women: a randomized crossover trial // *J. Strength. Cond. Res.* 2016. Vol. 23. P. 1888–1896.
31. *Rivas D.A., McDonald D.J., Rice N.P. et al.* Diminished anabolic signaling response to insulin induced by intramuscular lipid accumulation is associated with inflammation in aging but not obesity // *Amer. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2016. Vol. 310. P. R561–569.
32. *Roth S.M., Martel G.F., Ferrell R.E. et al.* Myostatin gene expression is reduced in humans with heavy-resistance strength training. a brief communication // *Exp. Biol. Med.* 2003. Vol. 228. P. 706–709.
33. *Sadrollahi A., Hosseinian M., Alavi N.M. et al.* Physical Activity Patterns in the Elderly Kashan Population // *Iran. Red. Crescent. Med. J.* 2016. Vol.18. P. 1–8.
34. *Siri W.E.* Body composition from fluid spaces and density: analysis of methods // *Techniq. measure. body compos.* 1961. Vol. 61. P. 223–244.
35. *Lee S.J.* Quadrupling muscle mass in mice by targeting TGF- β signaling pathways // *PloS. One.* 2007. Vol. 2. P. e789.
36. *Sofimajidpour H., Teimoori T., Gharibi F.* The effect of testosterone on men with andropause // *Iran. Red. Crescent. Med. J.* 2015. Vol. 17. P. 1–12.
37. *Szulc P., SchoPet M., Goettsch C. et al.* Endocrine and clinical correlates of myostatin serum concentration in men — the STRAMBO study // *J. clin. Endocr. Metab.* 2012. Vol. 97. P. 3700–3708.
38. *Thomas M., Langley B., Berry C et al.* Myostatin a negative regulator of muscle growth. functions by inhibiting myoblast proliferation // *J. Biol. Chem.* 2000. Vol. 275. P. 40235–40243.
39. *Verdijk L.B., Gleeson B.G., Jonkers R.A. et al.* Skeletal muscle hypertrophy following resistance training is accompanied by a fiber type-specific increase in satellite cell content in elderly men // *J. Geront. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2009. Vol. 64. P. 332–339.
40. *Willoughby D.S., Taylor L.* Effects of concentric and eccentric muscle actions on serum myostatin and follistatin-like related gene levels // *J. Sports. Sci. Med.* 2004. Vol. 3. P. 226.
41. *Willoughby D.S., Wilborn C.D.* Estradiol in females may negate skeletal muscle myostatin mRNA expression and serum myostatin propeptide levels after eccentric muscle contractions // *J. Sports. Sci. Med.* 2006. Vol. 5. P. 672–681.
42. *Willoughby D.S.* Effects of heavy resistance training on myostatin mRNA and protein expression // *Med. Sci. Sports. Exerc.* 2004. Vol. 36. P. 574–582.

Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 6. С. 880–887

R. Negaresh^{1,2}, R. Ranjbar¹, A. Habibi¹, M. Mokhtarzade^{1,2}, A. Fokin³, M. M. Gharibvand⁴**ВЛИЯНИЕ СИЛОВОЙ ТРЕНИРОВКИ НА ОБЪЕМ ЧЕТЫРЕХГЛАВОЙ МЫШЦЫ И НЕКОТОРЫЕ РОСТОВЫЕ ФАКТОРЫ У ПОЖИЛЫХ И МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ**

¹ Кафедра спортивной физиологии, Факультет спортивного образования, Университет Шахида Кахмрана, Ахваз, Иран, 83151-61357; e-mail: raof.negaresh@yahoo.com; ² Кафедра спортивной физиологии, Факультет гуманитарных наук, Университет Тарбита Мораеса, Тегеран, Иран, 14115-116; ³ Институт спортивных наук и инноваций, Литовский спортивный университет, Каунас, Литва, LT-44221; ⁴ Кафедра радиологии, Медицинский факультет, Университет медицинских наук Джундишапур, Ахваз, Иран, 61357-15794

Процесс старения связан с потерей мышечной массы, силы и дисфункцией факторов роста. Силовая тренировка является одним из эффективных методов преодоления снижения мышечной массы, силы, а также может модулировать уровень миостатина, фоллистатина и инсулиноподобных факторов роста-1 (IGF-1). Целью данного исследования было изучение влияния 8-недельной силовой тренировки на различные анаболические факторы, которые влияют на мышечную гипертрофию у пожилых и молодых людей. 15 пожилых мужчин и 16 юношей добровольно участвовали в программе тренировок с периодичностью 3 раза в нед в течение 8 нед. Рассчитывали ежедневное потребление калорий, мышечный объем, площадь поперечного сечения (по КТ), а также измеряли до и после тренировок уровень миостатина, фоллистатина, IGF-1, гормона роста (GH) и тестостерона. В конце тренировочного периода сила в группе пожилого возраста значительно повысилась по сравнению с молодой группой ($p < 0,05$) при отсутствии различий суточного потребления питательных веществ в обеих группах ($p > 0,05$). Объем четырехглавой мышцы и площадь поперечного сечения больше увеличились в младшей группе ($p < 0,05$). Концентрация миостатина значительно снизилась в обеих группах ($p < 0,05$), однако величина изменения не отличалась в группах ($p > 0,05$). Фоллистатин и тестостерон повысились в обеих группах ($p < 0,05$), но GH и IGF-1 увеличились только в младшей группе ($p < 0,05$). Силовые тренировки улучшили гипертрофию и привели к анаболическим условиям как в пожилой, так и в молодой группе, но разными путями. В связи с этим, оси GH-IGF-1 и профилям факторов роста на базовом уровне отводится важная роль в разных возрастных гипертрофиях.

Ключевые слова: старение, силовые тренировки, факторы роста, гипертрофия

Е. В. Савельев, Д. А. Федоряка, Н. А. Селиверстова, Т. Н. Резникова

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАЩИТНЫЕ МЕХАНИЗМЫ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С УМЕРЕННЫМИ КОГНИТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

Институт мозга человека им. Н. П. Бехтеревой РАН, 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12а; e-mail: evs7@mail.ru

В статье представлены результаты исследования психологических защитных механизмов в группе пожилых лиц (51 человек) с умеренными когнитивными нарушениями (УКН). Ведущими защитными механизмами в данной группе являлись «реактивное образование» и «отрицание». Найдены достоверные корреляционные связи между показателями кратковременной памяти, теста MMSE с «замещением», показателя внимания с «регрессией». Обнаружены взаимосвязи ведущих психологических защит и показателей тревоги, страха, депрессии и агрессии. Выявленные корреляционные связи между напряженностью защит и психологическими показателями раскрывают особенности внутриличностной адаптации у пожилых лиц с УКН. Полученные результаты могут быть использованы для психологической диагностики и коррекции эмоционально-личностных и когнитивных нарушений у лиц данной категории.

Ключевые слова: психологические защитные механизмы, лица пожилого возраста, когнитивные, эмоциональные, личностные нарушения

В отечественной литературе защитные механизмы рассматриваются в качестве системных адаптивных реакций человека, необходимых для защиты от стрессорных влияний (когнитивных, эмоциональных, поведенческих) с целью уменьшения их травмирующего влияния на концепцию «Я» личности [9].

Ведущая роль защит состоит в изменении систем установок для уменьшения чрезмерного эмоционального напряжения, недопущения дезорганизации деятельности психики [5]. Понятие «психологическая защита» впервые использовано З. Фрейдом в статье «Защитные нейропсихозы» [16]. Защита, по мнению Фрейда, регулирует индивидуальное мышление и определяет взаимоотношения сознания и бессознательного.

В большей мере проблема систематизации психологических защит была решена и наиболее полно описана психологами Р. Плутчиком, Г. Келлерманом, Х. Контом в 1979 г. [4].

На этой основе был создан опросник Life Style Index (Индекс жизненного стиля), позволяющий количественно оценить напряженность психологических защит. Определяют восемь главных механизмов защит, которые вступают во взаимодействие с восемью ведущими эмоциями. При этом найдена и описана связь между нозологическими формами заболеваний, защитами, чертами личности [2]. Показано, что здоровые люди пользуются преимущественно такими защитами, как отрицание и интеллектуализация, и в меньшей степени — проекцией, вытеснением, реактивным образованием, замещением. Наряду с этим выявлены ведущие психологические защитные механизмы (ПЗМ) таких заболеваний, как неврозы, язвенная болезнь, ревматоидный артрит, алкоголизм, шизофрения и др.

Для лиц пожилого возраста обнаружено, что основными защитами у них являются реактивное образование, отрицание, проекция, интеллектуализация. Напряженность таких защит, как замещение, компенсация и вытеснение, имели показатели на уровне нормативных значений [15].

Таким образом, в литературе имеются данные исследований о ПЗМ в различных группах, в том числе у здоровых людей, больных различными заболеваниями и пожилых людей. Однако исследование защитных механизмов пожилых людей с умеренными когнитивными нарушениями (УКН) не проводилось. Между тем, важной проблемой, которая приобретает в последние десятилетия большое значение, становится старение населения. Во всем мире, а в развитых странах в особенности, наблюдается значительное увеличение количества лиц пожилого возраста. Такая же ситуация характерна и для России [12]. Увеличение пожилого контингента способствует большему числу больных среди населения в целом. Особую важность имеет состояние психического здоровья у лиц старшего возраста из-за возросше-

го числа психических расстройств, и когнитивных нарушений в частности, что, в свою очередь, взаимосвязано с ПЗМ [1, 2, 7].

Известно, что частые стрессы, особенно длительно текущие, могут привести со временем, и тем более у пожилых лиц, имеющих когнитивные нарушения, к снижению психической адаптации, сбою функциональных систем и развитию расстройств в психической и соматической области [2]. В этом плане выбор направления по изучению оптимальной коррекции адаптационных механизмов у лиц пожилого возраста с когнитивными нарушениями является весьма актуальным. В связи с этим, представляет интерес исследование психологических защит у лиц пожилого возраста с УКН, которые, как известно, являются одним из способов психической адаптации и профилактики различных заболеваний [9]. Целью данной работы являлось изучение ПЗМ у пожилых лиц с УКН в связи с задачами психологической диагностики, коррекции и реабилитации.

Материалы и методы

Всего обследован 51 пациент 60–75 лет (13 мужчин и 38 женщин). Когнитивные нарушения оценивали по шкале MMSE (Mini-Mental State Examination). Наряду с когнитивными расстройствами, практически у всех больных отмечались различные хронические заболевания (гипертоническая болезнь, ИБС и др.). Все больные на момент обследования находились в стадии ремиссии и не имели отчетливой очаговой неврологической симптоматики.

Для оценки системы ПЗМ использовали методику Индекс жизненного стиля, адаптированную в НМИЦ психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева [2]. Данная методика дает возможность определить основные ПЗМ и уровень напряженности каждого из них. Нормативные значения ПЗМ для населения России составляют 40–50 % [5].

Коррекционную пробу применяли для исследования произвольного внимания и оценки темпа психомоторной деятельности [14], непосредственную и оперативную память определяли по данным Двойного теста [10].

Исследования эмоциональной сферы осуществляли комплексом психологических методик. При этом использовали для оценки депрессии — опросник Зунга [19], тревоги — шкалу Тейлор [6], агрессии — тест Басса—Дарки [6], страха —

Опросник иерархической структуры актуальных страхов личности (ИСАС) [18].

Личностные особенности оценивали с помощью Миннесотского многомерного личностного опросника (ММРІ) [13]. Для математической обработки использовали пакет Statistica 10. Корреляционные связи исследовали непараметрическим методом Спирмена, коэффициент корреляции которого вычисляли по формуле:

$$r_s = 1 - \frac{6 \sum d^2}{n(n^2 - 1)},$$

где n — число проранжированных признаков, d — разность рангов двух переменных, $\sum d^2$ — сумма всех квадратов разностей рангов [17].

Результаты и обсуждение

По оценке психологического статуса с помощью шкалы MMSE обследованная группа характеризовалась умеренными когнитивными нарушениями ($27,5 \pm 0,5$ балла).

Данные о концентрации внимания по корректурной пробе показали, что усредненное значение пропускной способности зрительного анализатора ($S_n = 0,71 \pm 0,08$), число допускаемых ошибок ($n = 35 \pm 5$) и время выполнения ($T = 335 \pm 33$ с) были ниже нормативных значений. Усредненные значения кратковременной памяти (КП) по «двойному тесту» показали, что непосредственная память (НП) $= 4,99 \pm 0,34$ была умеренно, а оперативная — значительно (ОП) $= 2,71 \pm 0,26$ снижена, индекс кратковременной памяти (ИКП) и резервные возможности КП — ограничены (ИКП) $= 4,2 \pm 0,4$, ОП/НП $= 0,53 \pm 0,06$).

Таким образом, психическое состояние пожилых лиц с УКН в целом характеризовалось умеренными нарушениями психических функций, преимущественно оперативной памяти и внимания.

В усредненном профиле личности по ММРІ наблюдали пикообразное повышение показателей по 1-й, 2-й и 8-й шкалам, а также снижение по 9-й шкале. Это может свидетельствовать о том, что актуальное психическое состояние больных проявлялось пессимистическими тенденциями, озабоченностью своим состоянием, некоторой отгороженностью от окружающей действительности и пассивностью.

В эмоциональном состоянии у лиц с УКН наблюдали высокие усредненные показатели страха по тесту ИСАС (женщины 118 ± 16 , мужчины 109 ± 30), повышенный уровень суммарной трево-

ги по тесту Тейлор ($22,3 \pm 1,8$), а также нормативные значения агрессии по опроснику Басса—Дарки ($12 \pm 1,3$) и депрессии по тесту Зунга ($38 \pm 1,76$).

Изучение ПЗМ у исследуемой группы выявило, что ведущими защитными механизмами являются реактивное образование (гиперкомпенсация) и отрицание (рис. 1). Усредненные значения напряженности реактивного образования и отрицания достоверно превышают границы нормативного диапазона 40—50 %, что свидетельствует о реально существующих неразрешенных внешних и внутренних конфликтах [8].

Известно, что для отрицания характерно игнорирование негативной информации, способное повлиять на эмоциональное состояние человека, а для реактивного образования — трансформация негативных эмоциональных состояний в противоположные [3]. Высокие показатели напряженности этих механизмов защит в данном случае могут говорить о снижении резервных возможностей психики, значительных внутриличностных конфликтах. Следует подчеркнуть, что нормативный уровень всех видов защит не был выявлен ни у одного человека, что свидетельствует о повышенной напряженности адаптационной системы у лиц исследуемой группы.

Учитывая, что все пациенты имели УКН, представляло интерес сопоставить показатели когнитивных тестов с ПЗМ. Корреляционный анализ позволил выделить взаимосвязь когнитивных функций с двумя видами защит. Прежде всего выявлена отрицательная корреляционная связь между психическим статусом по MMSE, непосредственной и оперативной памятью по данным Двойного теста с уровнем напряженности замещения (рис. 2). Замещение возникает за счет «изменения» объекта, на который происходит проекция с «недоступного» для проявления негативных

реакций объекта [3]. Найденные связи могут отражать нарушение способности запоминать объекты и связанные с ними психотравмирующие ситуации на протяжении жизни, вследствие чего происходит перенос негативных реакций у пожилых лиц с УКН на другие объекты.

Пропускная способность зрительного анализатора по данным корректурной пробы, отражающая показатель внимания, отрицательно взаимосвязана с выраженностью регрессии ($r = -0,33$), что может объясняться снижением резервных возможностей когнитивных функций и использованием более простых и незрелых способов взаимодействия человека с окружающей средой, характерных для данного вида защиты. Сопоставление ведущих ПЗМ (отрицание и реактивное образование) с показателями психологических тестов выявило достоверные корреляционные связи, представленные в таблице.

Обнаружена отрицательная корреляционная связь между напряженностью отрицания и показателями по шкале Зунга, шкалам MMPI *пессимистичность* и *демонстративность*. Реактивное образование имеет положительные взаимосвязи с показателями общей агрессии по тесту Басса—Дарки, суммарной тревогой по тесту Тейлор, страхом по ИСАС.

Выявленные взаимосвязи можно объяснить тем, что психика пожилых лиц с УКН остро реагирует на любые колебания эмоционального состояния, трансформируя негативные эмоции в противоположные либо примитивно отрицая их.

Таким образом, анализ результатов теста Индекс жизненного стиля у обследованной группы (ведущие защиты — реактивное образование и отрицание) показал отличие по данному тесту у здоровых лиц, где ведущими защитами являлись отрицание и интеллектуализация [2].

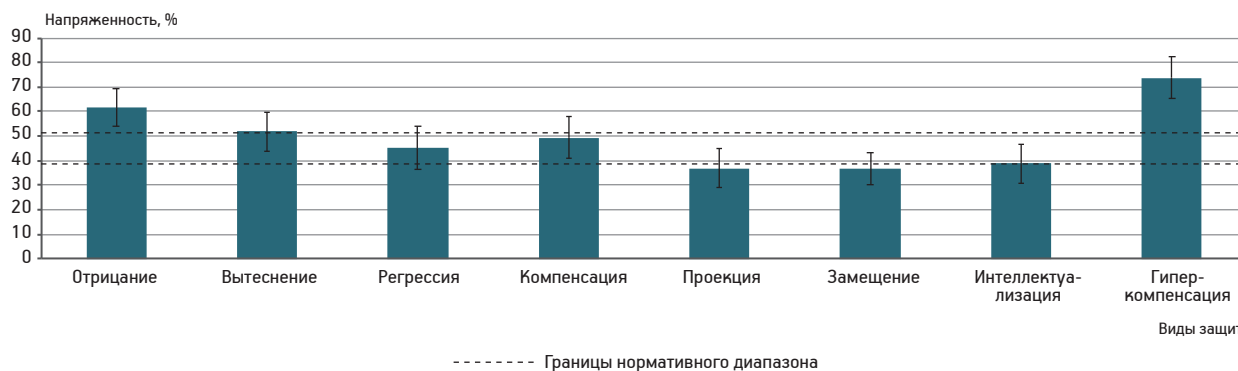


Рис. 1. Усредненные показатели используемых защит по методике Индекс жизненного стиля у лиц с умеренными когнитивными нарушениями

**Достоверные корреляционные связи ($p < 0,05$)
между ведущими психологическими механизмами
защит и показателями психологических тестов**

Показатель тестов	Отрицание	Реактивное образование
Общая агрессия (тест Басса–Дарки)	–	0,39
Депрессия (тест Зунга)	–0,29	–
Страх (тест ИСАС)	–	0,28
Суммарная тревога (тест Тейлор)	–	0,29
Шкала депрессивность (ММРІ2)	–0,35	–
Шкала истеричность (ММРІ3)	–0,31	–

Сравнение наших данных с Индексом жизненного стиля у пожилых лиц без УКН по данным исследования Н. Г. Фирсовой [16], где ведущими защитами являлись реактивное образование, отрицание, проекция и интеллектуализация, показало, что в группе пожилых с УКН ведущими защитами являются только отрицание и реактивное образование.

Сниженный показатель напряженности интеллектуализации и проекции для пожилых с УКН по сравнению со здоровой группой и группой пожилых без УКН, очевидно, имеет причину в снижении когнитивных возможностей этого контингента лиц. Повышение уровня компенсации, вероятно, связано с большей выраженностью личностных депрессивных тенденций исследуемой группы, формируемых в течение жизни.

Заключение

В результате исследования выявлен суженный спектр психологических защитных механизмов у пожилых лиц с умеренными когнитивными нарушениями, связанный со снижением когнитивных функций, повышенным уровнем тревоги, страха, депрессивности и, как следствие, последующей невротизацией личности. Обнаружено, что ведущими психологическими защитами у пожилых лиц с умеренными когнитивными нарушениями являются реактивное образование (гиперкомпенсация) и отрицание. По сравнению со здоровыми людьми и пожилыми лицами без умеренных когнитивных нарушений наблюдали ослабление защит интеллектуализации и проекции, что объясняется сниженными когнитивными возможностями этого контингента. Найденное повышение компенсации связано с выраженностью личностных депрессивных тенденций у лиц исследуемой группы.

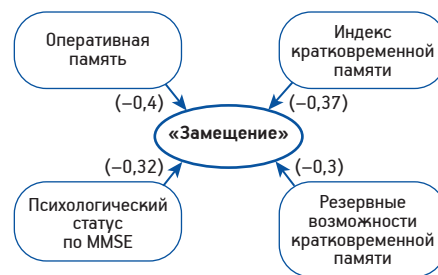


Рис. 2. Достоверные корреляционные связи (при уровне статистической значимости $p \leq 0,05$) между показателями когнитивных функций и психологическим механизмом защиты «замещение»

Корреляционные связи между напряженностью замещения и когнитивными функциями свидетельствуют о взаимосвязи проективных реакций личности с продуктивностью умственной деятельности. Ведущие психологические защитные механизмы имеют взаимосвязи с эмоциональными и личностными особенностями и раскрывают влияние отдельных видов психологических защит на степень проявления тревоги, страха, депрессивности и агрессивности пожилых лиц с умеренными когнитивными нарушениями.

Важно отметить, что когнитивные нарушения, которые требуют дополнительной коррекции, являются одной из причин, затрудняющих психотерапию у данной категории лиц. Использование немедикаментозных методов коррекции является в данном случае более предпочтительным из-за меньших побочных эффектов по сравнению с фармакотерапией [11].

Полученные результаты следует учитывать при психологической коррекции пожилых лиц с умеренными когнитивными нарушениями, составлении программ и выборе стратегий при групповой и индивидуальной психотерапии для предупреждения возможных психосоматических расстройств.

Литература

1. Аксенов М.М., Стоянова И.Я., Цыбульская Е.В. и др. Психологические особенности пациентов пожилого возраста с непсихотическими психическими расстройствами // Вестн. ТГПУ. 2015. Т. 3 (156). С. 58–63.
2. Вассерман Л.И., Ерышев О.Ф., Клубова Е.Б. и др. Психологическая диагностика индекса жизненного стиля: Пособие для психологов и врачей. СПб., 2005.
3. Грановская Р.М. Психологическая защита. СПб.: Речь, 2007. С. 476.
4. Гребенников Л.Р. Механизмы психологической защиты: Дис. канд. психол. наук. М., 1994. С. 196.
5. Долгова В.И., Кондратьева О.А. Психологическая защита. М.: Перо, 2014. С. 160.

6. *Диагностика эмоционально-нравственного развития* / Под ред. И. Б. Дермановой СПб., 2002. С. 126–128.
7. Захаров В. В. Умеренные когнитивные расстройства. Диагностика и лечение // Рус. мед. журн. 2006. Т. 14. № 9 (261). С. 685–688.
8. Каменская В. Г. Психологическая защита и мотивации в структуре конфликта: Учеб. пособие. СПб.: Детство-пресс, 1999.
9. Карвасарский Б. Д. Психотерапия. СПб., 2007. С. 379.
10. Мучник Л. С., Смирнов В. М. Двойной тест для исследования кратковременной памяти // В кн.: Психологический эксперимент в неврологической и психиатрической клинике / Под ред. И. М. Тонконового. Л., 1969.
11. Резникова Т. Н., Селиверстова Н. А., Святогор И. А. Опыт использования формирования и активации АСФС у пожилых лиц с умеренными когнитивными нарушениями // Нейроиммунология. 2015. Т. XII. № 1–2. С. 80–81.
12. *Российский статистический ежегодник*. Росстат. М., 2011.
13. Собчик Л. Н. СМЛП. Стандартизированный многофакторный метод исследования личности. СПб.: Речь, 2003. С. 219.
14. Сысоев В. Н. Тест Ландольта Диагностика работоспособности: Метод. Рук. (2-е изд.). СПб.: ИМАТОН, 2007. С. 32.
15. Фирсова Н. Г. Индекс жизненного стиля у лиц пожилого возраста // Вестн. Ун-та (Государственный университет управления). 2015. № 1. С. 322–325.
16. Фрейд А. Эго и механизмы защиты. М.: Эксмо, 2003. С. 256.
17. Шелехова Л. В. Математические методы в психологии и педагогике в схемах и таблицах: Учеб. пособие. М.: Лань, 2015. С. 224.
18. Щербатых Ю. В. Ивлева Е. И. Психофизиологические и клинические аспекты страха, тревоги и фобий. Воронеж: Истоки, 1998.
19. Zung W. W., Richards C. B., Short M. J. Self-rating depression scale in an outpatient clinic. Further validation of the SDS // Arch. Gen. Psychiat. 1965. Dec. Vol. 13(6). P. 508–515.

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 6. P. 888–892

E. V. Savelyev, D. A. Fedoryaka, N. A. Seliverstova, T. N. Reznikova

PSYCHOLOGICAL DEFENSE MECHANISM OF ELDERLY PEOPLE HAVING MILD COGNITIVE IMPAIRMENTS

N. P. Bekhtereva Institute of a Human Brain RAS, 12a, Akad. Pavlova str., 197376, St. Petersburg,
e-mail: evs7@mail.ru

The article presents the results of psychological defense mechanism research of elderly persons group having mild cognitive impairments (51 persons). The leading defense mechanisms in this group were «reactive entity» and «denial». Reliable correlation between capacity of short-term memory, the MMSE test and «substitution», attention rate and «regression», leading psychological defense and indicators of anxiety, fear, depression and aggression of the studied group are found. The found correlation between defense tension and psychological parameters disclose features of intra personal adaptation of elderly persons having mild cognitive impairments. The received results can be used for psychological diagnostics and correction of emotional, personal and cognitive disorders of the elderly people.

Key words: *psychological defense mechanism, elderly people, cognitive, emotions, personality impairments*

Е. С. Остапчук^{1,2}, В. С. Мякотных¹, Т. А. Боровкова¹

ФОРМИРОВАНИЕ И ДИНАМИКА КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ОСТРОГО ПЕРИОДА ИНСУЛЬТА У ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ РАЗНОГО ВОЗРАСТА

¹ Уральский государственный медицинский университет, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3;

² Сургутская клиническая травматологическая больница, 626400, Ханты-Мансийский автономный округ — Югра, Сургут, Нефтеюганское шоссе, 20; e-mail: vmaykotnykh@yandex.ru

У 116 пациентов 23–82 лет исследовали состояние когнитивной сферы в завершающей стадии острого периода ишемического и геморрагического инсульта. Признаки когнитивного дефицита выявлены у 80 (70%) из них, чаще — в возрасте старше 60 лет и на фоне ишемического инсульта. Но только у 8,6% представителей пожилого и старческого возраста расстройства когнитивных функций впервые диагностированы на фоне инсульта. У большинства пожилых пациентов они отмечались ранее, а инсульт лишь спровоцировал дальнейшее прогрессирование когнитивного дефицита. Отмечено негативное влияние связанных с возрастом сердечно-сосудистых заболеваний, фоновых для инсульта, на состояние когнитивных функций, в особенности при ишемическом инсульте. Однако артериальная гипертензия может способствовать ограничению объема ишемического очага и тем самым предотвращать развитие тяжелых когнитивных расстройств. Хирургическое вмешательство, проведенное в связи с инсультом, может способствовать формированию и прогрессированию когнитивных нарушений, а тромболитическая терапия, наоборот, уменьшает риск когнитивного дефицита. Продолжение трудовой деятельности в пенсионном возрасте позитивно отражается на сохранении когнитивных функций.

Ключевые слова: инсульт, когнитивные расстройства, возраст, зависимость

ОНМК рассматриваются многими исследователями в качестве основных причинных факторов развития когнитивных нарушений, деменции [4, 5, 10, 11, 15, 17, 18]. Выделяется даже ряд моментов, способствующих формированию деменции в разные возрастные периоды. Так, у лиц до 60 лет наиболее значимой в этом плане оказывается ИБС, а в возрасте старше 60 лет, кроме того, повышается значение сахарного диабета, гиперлипидемии и увеличения ИМТ [12]. Указывается также на то, что у 30–70% больных, перенесших инсульт, диагностируют умеренные когнитивные расстройства [2, 14, 20], но в дальнейшем, в течение 5 лет и более после инсульта у 1/4 пациентов они могут прогрессировать до уровня деменции [16, 19, 21].

Тем не менее, из-за того, что, как правило, отсутствуют достоверные данные о присутствии или же, наоборот, отсутствии когнитивных расстройств в периоде, предшествовавшем ОНМК, далеко не всегда удается столь же достоверно связать факт манифестации когнитивного дефицита именно с инсультом. Поэтому представляется чрезвычайно важной не только своевременная диагностика нарушений когнитивных функций и степени их выраженности в остром периоде инсульта, но и сравнительная оценка состояния когнитивной сферы в динамике — по сравнению с периодом, предшествовавшем инсульту. Особенно актуально это для представителей пожилого и старческого возраста в связи с тем, что когнитивные расстройства, являясь возраст-ассоциированными, могут достаточно часто предшествовать инсульту. Но при этом они могут быть следствием не только цереброваскулярной патологии, но и множества нейродегенеративных процессов, таких как болезни Альцгеймера, Паркинсона, Пика и др. Тем не менее, ранняя диагностика когнитивных расстройств непосредственно в остром периоде инсульта, на наш взгляд, может помочь в дальнейшем восстановительном лечении пациентов, перенесших ОНМК.

Цель исследования — определение вероятности возникновения и прогрессирования когнитивных нарушений в остром периоде инсульта у пациентов разного возраста.

Материалы и методы

Исследование проводили с привлечением двух групп пациентов, проходивших стационарное обследование и лечение по поводу впервые в жизни перенесенного ишемического или геморрагического инсульта. Представители 1-й группы 23–77 лет ($n=72$, 38 мужчин и 34 женщины) были впервые обследованы на предмет присутствия и степени выраженности когнитивных расстройств, ранее

подобного исследования им никогда не проводили. Представители 2-й группы 63–82 лет ($n=44$, 27 мужчин и 17 женщин) обследовались повторно, то есть ранее в период от 6 мес до 2 лет перед развитием инсульта у них уже определяли состояние когнитивной сферы. Таким образом, у лиц 1-й группы определяли текущее состояние когнитивных функций в остром периоде переносимого инсульта, а у лиц 2-й группы — динамику данных функций. Это представлялось очень важным для подтверждения или же, наоборот, отрицания пускового механизма когнитивных расстройств исключительно за счет ОНМК.

Сроки проведения исследования когнитивных функций ограничивались острым периодом инсульта. Но в самых начальных стадиях развития ОНМК провести подобное исследование оказалось невозможным в силу многих причин, таких, например, как расстройства сознания, неадекватность поведения, необходимость мероприятий интенсивной терапии и хирургических вмешательств. Поэтому исследования проводили в сроки от 14 до 21 сут острого периода инсульта и только у пациентов с отсутствием каких-либо препятствий к проведению указанных исследований состояния когнитивной сферы. Представители обеих групп в период исследования находились в ясном сознании, не имели расстройств поведения и грубых нарушений основных речевых функций. Пациентов с клинически выраженными симптомами тревоги и депрессии из исследования исключали. Таким образом, отсутствовали существенные препятствия для достоверной оценки когнитивного статуса.

Ишемический инсульт перенесли 77 (66,4 %) пациентов, геморрагический — 39 (33,6 %). Последний в 14 (35,9 %) наблюдениях протекал в форме паренхиматозного, внутримозгового кровоизлияния, в 25 (64,1 %) — субарахноидального. У 41 (56,9 %) пациента 1-й группы диагностирован ишемический инсульт, у 31 (43,1 %) — геморрагический; у 12 (38,7 %) это было паренхиматозное кровоизлияние, у 19 (61,3 %) — субарахноидальное. 36 (81,8 %) пациентов 2-й группы наблюдались по поводу острого периода ишемического инсульта, 8 (18,2 %) — по поводу геморрагического. Данный геморрагический инсульт только у 2 (25 %) больных представлял собой паренхиматозное кровоизлияние, у остальных 6 (75 %) — субарахноидальное.

В 1-й группе обследованы 49 (68,1 %) пациентов до 60 лет, после 60 лет — 23 (31,9 %). Таким образом, в общей когорте наблюдений пред-

ставителей пожилого и старческого возраста было 67 (57,8 %) человек из 116. Среди них преобладали лица, госпитализированные по поводу ишемического инсульта ($n=56$; 83,6 %), при незначительном преобладании мужчин ($n=32$; 57,1 %). Геморрагический же инсульт, наоборот, чаще встречался у лиц до 60 лет ($n=28$; 57,1 %), но также преимущественно у мужчин ($n=17$; 60,7 %).

Обе группы были сопоставимы по вариантам фоновой для инсульта патологии. Артериальная гипертензия (АГ) диагностирована у 58 (80,6 %) пациентов 1-й группы и у 35 (79,5 %) — 2-й. ИБС, мерцательная аритмия, атеросклероз брахиоцефальных артерий (БЦА) со стенозом более 50 % просвета сосуда и сахарный диабет (СД) 2-го типа выявлены соответственно у 21 (29,2 %), 6 (8,3 %), 16 (22,2 %) и 13 (18,21 %) пациентов 1-й группы и у 13 (29,5 %), 4 (9,1 %), 9 (20,5 %) и 11 (25 %) — 2-й группы. Только СД 2-го типа достоверно чаще встречался у лиц пожилого и старческого возраста обеих групп — в 19 (79,2 %) из 24 наблюдений ($p<0,05$). Среднее значение ИМТ составило $27,9\pm 5,7$, при этом ИМТ >25 наблюдали у 73 (62,9 %) пациентов без отчетливых различий по группам наблюдений. Курильщиками на момент развития инсульта были 26 (36,1 %) пациентов 1-й группы и 12 (27,3 %) — 2-й, в основном мужчины.

В 1-й группе 45 (62,5 %) пациентов были прооперированы в остром периоде ишемического ($n=16$; 39 %) или геморрагического ($n=29$; 93,5 %) инсульта. При ишемическом инсульте у одного пациента выполнена каротидная эндартерэктомия, у 10 — стентирование внутренней сонной артерии, у 4 — наложение экстраинтракраниального микроанастомоза, у одного — тромбэкстракция. У 18 пациентов с геморрагическим инсультом произведено выключение аневризмы сосудов головного мозга из кровотока либо путем клипирования сосуда ($n=13$), либо эмболизации аневризмы ($n=5$), в 11 — удаление внутримозговой гематомы. У 8 пациентов 1-й группы с ишемическим инсультом проводили своевременную тромболитическую терапию. У пациентов 2-й группы ни в одном случае хирургического вмешательства или тромболитической терапии не проводили.

Из 72 пациентов 1-й группы на момент развития инсульта 38 (52,8 %) продолжали работать, а 34 (47,2 %) прекратили трудовую деятельность по причине выхода на пенсию или получения группы инвалидности. 12 (27,3 %) лиц 2-й группы продолжали трудовую деятельность, несмотря на дости-

жение пенсионного возраста. Уровень образованности был несколько выше у пациентов 1-й группы, 19 (26,4%) из которых имели среднее образование, 32 (44,4%) — среднее специальное, 21 (29,2%) — высшее; аналогичные показатели у лиц 2-й группы соответственно — 18 (40,9%), 15 (34,1%) и 11 (25%). Лиц, состоящих в браке, в 1-й группе было 53 (73,6%), во 2-й — 30 (68,2%). Количество одиноких, таким образом, несколько преобладало у представителей 2-й группы ($n=14$; 31,8%), и одинокими лицами в целом чаще были женщины по сравнению с мужчинами — соответственно 20 (39,2%) из 51 и 13 (20%) из 65.

Для уточнения характера инсульта и локализации ишемического или геморрагического очага всем пациентам проводили исследования головного мозга с помощью МРТ и КТ.

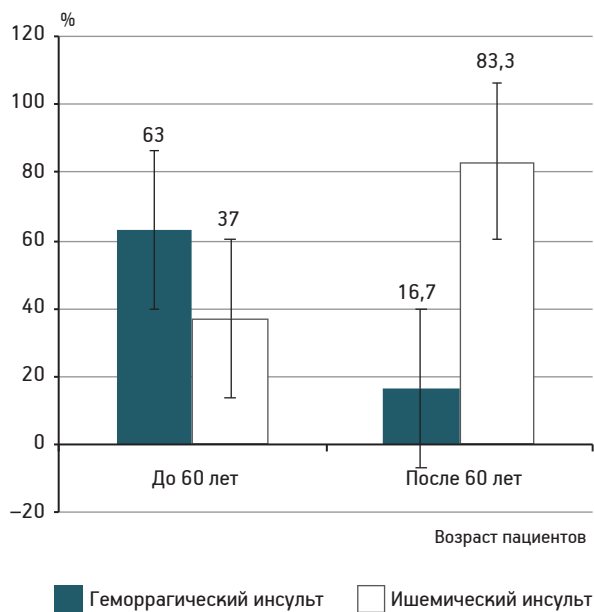
Нейропсихологическое тестирование проводили с помощью Монреальской шкалы балльной оценки когнитивных функций (MoCA), нормальным значением считается результат 26–30 баллов [1, 13, 22]. В процессе обследования пациентов 1-й группы использовали также широко известные таблицы Шульте для определения состояния функции внимания. В этой же группе для оценки состояния эмоциональной сферы использована Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS). При этом проводили сопоставление присутствия или же отсутствия субклинически выраженной тревоги и депрессии (8–10 баллов) с наличием и выраженностью когнитивных нарушений.

Статистическую обработку полученных результатов выполняли методами вариационной статистики с применением программ Biostatistica и MS Excel. Для сравнения двух независимых групп по количественному признаку использован t -критерий Стьюдента. Для сравнения выделенных подгрупп пациентов между собой по количественным признакам использовали непараметрический дисперсионный анализ по Крускалу—Уоллису. В случае выявления статистически значимых различий между группами проводили дополнительный анализ множественных сравнений Z Крускалу—Уоллиса для определения того, какие именно группы статистически значимо отличаются от других. Для сравнения групп по качественному признаку использовали критерий χ^2 . Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При обследовании в остром периоде инсульта когнитивные нарушения (<26 баллов по шкале MoCA) выявлены у 45 (62,5%) пациентов 1-й группы и у 35 (79,5%) — 2-й. Таким образом, общее количество лиц с признаками когнитивного дефицита в остром периоде инсульта составило 80 (69%). Эти результаты согласуются с известными данными, свидетельствующими о том, что постинсультный когнитивный дефицит наблюдается у 30–70% пациентов [2, 14, 20]. Но при этом возникает два вопроса: 1) каким образом возраст пациентов отражается на вероятности формирования когнитивного дефицита в остром периоде инсульта; 2) действительно ли это первичное формирование когнитивных расстройств на фоне ОНМК или все-таки прогрессирование уже имевшихся ранее, в доинсультном периоде, нарушений?

Ответ на первый вопрос был получен при распределении пациентов 1-й группы на две подгруппы по возрастному признаку: моложе 60 лет ($n=49$) и старше 60 лет ($n=23$). При этом у 27 (55,1%) пациентов до 60 лет были выявлены когнитивные нарушения, у них результаты обследования по шкале MoCA оказались < 26 баллов. В подгруппе пациентов старше 60 лет таковых оказалось 18 (78,3%), $p < 0,05$. Полученные сравнительные данные, на первый взгляд, отчетливо свидетельствовали в пользу того, что пожилой и старческий возраст является одним из определяющих моментов в формировании и прогрессировании когнитивного дефицита в остром периоде инсульта. Но у лиц пожилого и старческого возраста чаще диагностировали ишемический инсульт ($n=20$; 87%), а у пациентов молодого и среднего возраста — геморрагический ($n=28$; 57,1%). При этом у 15 (83,3%) из 18 пациентов подгруппы пожилого и старческого возраста когнитивные расстройства сформировались на фоне ишемического инсульта, а у 17 (63%) из 27 лиц подгруппы молодого и среднего возраста — наоборот, на фоне геморрагического инсульта. Таким образом, частота формирования и прогрессирования когнитивных расстройств у представителей разных возрастных категорий оказалась в значительной степени ($p < 0,05$) связанной с тем или иным клинико-патогенетическим вариантом инсульта (рисунок). Другими словами, можно предположить, что риск возникновения или же усиления когнитивного дефицита у представителей пожилого и старческого возраста связан с повышенным риском возникновения у них ишемического инсульта, а тот же риск формирования когнитивных расстройств в молодом



Частота присутствия когнитивных нарушений у пациентов 1-й группы в зависимости от возраста и варианта инсульта

и среднем возрасте — с риском возникновения геморрагического инсульта.

Ответ на второй вопрос был получен при сравнении результатов обследования у пациентов 1-й группы с данными динамического обследования у лиц 2-й группы. Дело в том, что в предшествующих инсульту обследованиях с использованием шкалы МоСА у 32 (72,7%) из 44 пациентов пожилого и старческого возраста 2-й группы уже были выявлены умеренно выраженные когнитивные расстройства, которые можно было связать с возраст-ассоциированными патологическими процессами цереброваскулярного и/или нейродегенеративного круга. И только у 3 (25%) лиц из 12 с отсутствием когнитивных расстройств в доинсультном периоде таковые впервые были диагностированы в связи с инсультом, во всех случаях — ишемическим в бассейне правой средней мозговой артерии. Таким образом, общее количество пациентов пожилого и старческого возраста с присутствием когнитивных нарушений в остром периоде инсульта достигло 35 (79,5%), но только у 3 (8,6%) из них инициацию формирования когнитивного дефицита можно было с уверенностью связать именно с инсультом. У 19 (59,4%) пациентов из остальных 32 произошло прогрессирование когнитивных расстройств в динамике, на фоне перенесенного инсульта. При этом усредненные показатели шкалы МоСА снизились с $22,7 \pm 2,4$ до $19,1 \pm 3,6$ балла ($p < 0,05$), что свидетельствует о достаточно выраженном прогрессировании когнитивного дефицита в свя-

зи с перенесенным инсультом, в некоторых случаях — до уровня умеренно выраженной деменции. Надо сказать, кроме того, что отчетливое снижение уровня когнитивных функций произошло во всех восьми случаях геморрагического инсульта, который, судя по результатам повторно проведенных МРТ-исследований головного мозга, произошел уже на фоне множественных лакунарных инфарктов мозга, что является достаточно характерным осложнением последних [6].

Усредненный показатель шкалы МоСА у 72 пациентов 1-й группы составил $22,6 \pm 5,8$ балла без особых различий по отношению к разным клиничко-патогенетическим вариантам инсульта. При ишемическом инсульте он оказался равным $22,7 \pm 6,2$, при геморрагическом — $22,6 \pm 5,4$ балла. Но у лиц до 60 лет ($n=23$) данной группы указанный показатель составил $23,4 \pm 5,8$, старше 60 лет ($n=49$) — $21,1 \pm 5,8$ балла. Во 2-й группе средний показатель шкалы МоСА по отношению ко всем 44 наблюдениям оказался еще ниже — $19,4 \pm 3,8$ балла без существенных различий при разных вариантах инсульта. Это находит свое объяснение в увеличении возрастных параметров у представителей 2-й группы по сравнению с таковыми у лиц пожилого и старческого возраста в 1-й группы. Значительный разброс значений шкалы МоСА, о чем свидетельствуют показатели отклонений, может говорить о том, что у ряда пациентов 1-й группы когнитивные нарушения предшествовали инсульту. При этом произошедшее ОНМК способствовало не столько манифестации когнитивного дефицита, сколько его прогрессированию аналогично тому, как это зафиксировано во 2-й группе.

В процессе исследования рассмотрен возможный «вклад» фоновой для инсульта патологии в процесс формирования или прогрессирования когнитивных нарушений в остром периоде ОНМК (таблица).

Признаки когнитивного дефицита в остром периоде инсульта были выявлены у большинства пациентов с АГ — 63 (67,7%) из 93. Но при сравнении числа пациентов с присутствием признаков когнитивного дефицита в остром периоде инсульта ($n=80$) и с отсутствием таковых ($n=36$) оказалось, что страдавшие АГ чаще встречались среди последних. Можно предположить, таким образом, что присутствие АГ, негативно отражаясь на частоте возникновения инсульта и формирования когнитивного дефицита в общей популяции, не только не приводит к значимому увеличению частоты развития когнитивных нарушений именно в остром периоде инсульта, но даже способствует

Значение фоновой патологии в развитии когнитивного дефицита в остром периоде ОНМК

Вариант фоновой патологии	ОНМК с признаками когнитивного дефицита, n=80		ОНМК без признаков когнитивного дефицита, n=36		p	95 % ДИ
	абс. число	%	абс. число	%		
АГ, n=93	63	78,8	30	83,3	0,001	4,0 (1,7–9,5)
Атеросклероз БЦА, n=25	19	23,8	6	16,7	0,2	1,2 (0,9–1,6)
ИБС, n=34	28	35,0	6	16,7	0,011	1,6 (1,1–2,2)
СД, n=24	22	27,5	2	5,6	0,002	1,5 (1,2–1,9)
Мерцательная аритмия, n=10	9	11,3	1	2,8	0,08	1,2 (1,0–1,4)
Сочетание АГ, атеросклероза БЦА, СД, n=20	19	23,8	1	2,8	0,002	1,5 (1,2–1,8)

некоторому снижению данной частоты. Возможно, это связано с тем, что поддержание повышенного уровня АД в остром периоде инсульта, как это рекомендуется клиническими стандартами [3], способствует ограничению размеров ишемического очага и тем самым предотвращению развития когнитивных нарушений на ранней стадии ОНМК. Это согласуется с тем, что формирование сосудистых когнитивных расстройств и деменции отчетливо зависит как от размеров, так и от локализации данного очага инсульта [6, 12].

Роль атеросклероза БЦА в формировании когнитивного дефицита представляется спорной. Но здесь, вероятно, имеет значение как стадия и степень выраженности атеросклеротических поражений, так и их распространенность при сохранении возможностей компенсаторного коллатерального кровотока. Также представляется спорным значение расстройств сердечного ритма в формировании когнитивного дефицита непосредственно в остром периоде инсульта, даже при условии того, что фибрилляцию предсердий наблюдали, в основном, у пациентов, перенесших ишемический инсульт (n=9; 90%). А вот негативное значение ИБС, СД 2-го типа и комбинаций сердечно-сосудистых патологических процессов в формировании и прогрессировании когнитивного дефицита в остром периоде инсульта представляется, с учетом полученных нами результатов, достаточно достоверным ($p < 0,01$).

Полученные результаты являются актуальными в основном по отношению к ишемическому инсульту. Для геморрагического же инсульта значение выделенной фоновой патологии для формирования когнитивных расстройств в остром периоде ОНМК оказалось минимальным. Только АГ несколько чаще встречалась у пациентов с признаками когнитивного дефицита, перенесших геморрагический инсульт, по сравнению с таковыми, но без признаков когнитивного дефицита, — соответственно у 24 (88,9%) из 27 и у 7 (58,3%) из 12 ($p < 0,05$). Зависимости между остальными

вариантами фоновой для инсульта патологии и присутствием когнитивных нарушений в остром периоде геморрагического инсульта не выявлено. Это может быть связано с незначительной частотой представленных сердечно-сосудистых заболеваний у лиц, перенесших геморрагические инсульты, и с тем, что непосредственной причиной инсульта здесь могут быть либо аневризмы и мальформации церебральных сосудов, либо множественные, «сливные» лакунарные инфаркты головного мозга, в качестве наиболее частой причины формирования которых рассматривается АГ [6, 9].

Особенно часто ощущается влияние фоновой для инсульта патологии на частоту формирования или усиления когнитивных расстройств в остром периоде инсульта у представителей пожилого и старческого возраста по сравнению с более молодыми. Например, в случаях ишемического инсульта, возникшего на фоне АГ в сочетании с атеросклерозом БЦА, когнитивные нарушения диагностированы у 6 (54,5%) из 11 пациентов до 60 лет и у 13 (86,7%) из 15 — старше 60 лет ($p = 0,03$). Также установлена более высокая частота когнитивных нарушений острого периода ишемического инсульта у пожилых пациентов, страдающих ИБС, по сравнению с таковыми, находящимися в молодом и среднем возрасте, — соответственно у 21 (95,5%) из 22 и у 7 (58,3%) из 12 ($p = 0,012$).

Отчетливо негативно влияют на частоту выявления когнитивных расстройств хирургические вмешательства, проводимые по поводу инсульта. Когнитивные нарушения после хирургических операций, проведенных в остром периоде инсульта у пациентов 1-й группы, выявлены у всех 16 (100%) прооперированных пациентов с ишемическим инсультом и 17 (58,6%) из 29 — с геморрагическим ($p = 0,046$). Меньшая частота формирования когнитивного дефицита у лиц, прооперированных по поводу геморрагического инсульта, по сравнению с ишемическим инсультом в значительной степени объясняется характером геморрагического инсульта, в большинстве своем субарахноидаль-

ных кровоизлияний. Своевременная тромболитическая терапия не только снижает вероятность формирования когнитивного дефицита в остром периоде ишемического инсульта даже при условии последующего хирургического вмешательства, но и может способствовать восстановлению утраченных когнитивных функций. Так, у 5 (31,3 %) из прооперированных пациентов, которым проводили тромболитическое лечение с последующим хирургическим вмешательством, когнитивные расстройства впоследствии частично или полностью регрессировали.

В процессе сопоставления фактов присутствия когнитивных нарушений с результатами нейровизуализационных исследований мы руководствовались известными данными о преимущественной локализации и распространенности очага инсульта у лиц с признаками постинсультного когнитивного дефицита. Эти данные свидетельствуют о наибольшем значении для формирования когнитивных расстройств локализации очагов инсульта в левом полушарии, височно-затылочной области головного мозга, в белом веществе лобных долей, базальных ядрах, таламусе. Имеет значение также распространенность и выраженность субкортикального лейкоареоза в передних отделах мозга, базальных ядрах и зрительном бугре [12].

Полученные нами результаты не могли ни подтвердить, ни опровергнуть приведенные зависимости по ряду причин. Во-первых, целью нашего исследования было выявление не просто постинсультных когнитивных нарушений, а их присутствие непосредственно в остром периоде инсульта. Во-вторых, у наблюдавшихся пациентов были разные клинико-патогенетические варианты инсульта. В-третьих, у многих пациентов, особенно пожилого и старческого возраста, когнитивные расстройства начали формироваться еще в предшествовавшем инсульту периоде, и поэтому их нельзя было безоговорочно считать постинсультными. Тем не менее, у 62 (80,5 %) из 77 пациентов с ишемическим инсультом очаг поражения локализовался в бассейне средней мозговой артерии, и когнитивные расстройства разной степени выраженности были выявлены в остром периоде инсульта у 46 (74,2 %) из этих 62 пациентов. При этом в общей сложности признаки когнитивного дефицита определены в остром периоде ишемического инсульта у 52 (67,5 %) из 77 пациентов. Таким образом, именно очаговое поражение головного мозга в зоне его кровоснабжения из бассейна средней мозговой артерии является не только наиболее частым топическим вариантом ишемического очага, сформировавшегося в результате инсульта, но также чаще

всего сопровождается развитием когнитивного дефицита в остром периоде ишемического инсульта. Никаких принципиальных отличий по возрастным категориям не выявлено.

При исследовании функции внимания с помощью таблиц Шульце у пациентов 1-й группы выяснилось, что временной показатель находился в диапазоне 25–300 с ($m=75,5\pm 6,1$ с). Но из 59 пациентов с отклонениями от нормальных значений (> 40 с) у 17 (28,8 %) не определялось нарушений когнитивных функций по данным шкалы MoCA, а у 42 (71,2 %) данные нарушения присутствовали ($p<0,05$). Это свидетельствует о том, что при наличии когнитивного дефицита в остром периоде инсульта заметно страдает функция внимания. Достоверной зависимости от возраста и клинкопатогенетического варианта инсульта не определялось.

При исследовании по шкале HADS субклинический уровень тревоги в остром периоде инсульта выявлен у 18 (25 %) пациентов 1-й группы, из них у 13 (72,2 %) диагностированы когнитивные нарушения, а у 5 (27,8 %) признаков когнитивного дефицита не наблюдали ($p<0,05$). Субклинические признаки депрессии зарегистрированы также у 18 (25 %) лиц 1-й группы, распределение у них присутствия или отсутствия когнитивных нарушений было примерно аналогично тревожным расстройствам: субклинически выраженная депрессия выявлена у 14 (77,8 %) пациентов с когнитивным дефицитом и у 4 (22,2 %) без такового ($p<0,05$). Значимых различий в выраженности когнитивных расстройств в зависимости от наличия или отсутствия субклинического уровня тревоги и депрессии не установлено. Возраст пациентов также не играл заметной роли как в частоте и выраженности тревожных и депрессивных расстройств, так и во взаимоотношениях эмоциональных и когнитивных нарушений, и это подтверждают полученные нами ранее данные [8].

Проанализирован трудовой и семейный статус пациентов в остром периоде инсульта. Когнитивный дефицит у неработающих пациентов 1-й группы выявляли достоверно чаще по сравнению с пациентами, продолжающими свою трудовую деятельность, — соответственно у 30 (88,2 %) и у 15 (39,5 %), $p<0,01$. Во 2-й группе аналогичные показатели были 29 (90,6 %) и 6 (50 %), $p<0,05$. Таким образом, вероятность формирования когнитивного дефицита в остром периоде инсульта отчетливо выше у неработающих вне зависимости от возраста, в том числе пенсионного. Это может быть связано с более частым присутствием у нера-

ботающих пациентов таких вариантов фоновой для инсульта патологии, как АГ ($n=58$; 98,3 %) и атеросклероз БЦА ($n=18$; 30,5 %), тогда как у работающих АГ выявлена у 35 (61,5 %), атеросклероз БЦА — у 7 (12,3 %), $p < 0,05$.

Из 37 человек со средним образованием признаки когнитивного дефицита в остром периоде инсульта определены у 23 (62,2 %), из 47 со средним специальным образованием — у 33 (70,2 %), из 32 с высшим образованием — у 24 (75 %), $p > 0,05$. Наибольшие различия по группам наблюдений выявлены только у лиц со средним образованием: когнитивные нарушения выявлены у 12 (63,2 %) из 19 пациентов 1-й группы, во 2-й группе — у 7 (38,9 %) из 18. Но при этом у всех 7 пациентов 2-й группы определяли негативную динамику когнитивного статуса по отношению к результатам первичного обследования в доинсультном периоде. Отчетливо чаще у лиц со средним образованием когнитивные расстройства регистрировали в остром периоде ишемического инсульта по отношению к геморрагическому — соответственно у 21 (56,8 %) и у 2 (5,4 %), $p < 0,001$. Возможно, в какой-то степени это было связано с тем, что у лиц со средним образованием значительно преобладали перенесшие именно ишемический инсульт ($n=28$; 75,7 %). У лиц со средним специальным и высшим образованием подобных различий не определяли. Также не выявлено достоверного влияния пола и возраста на соотношение между уровнем образованности и формированием когнитивного дефицита в остром периоде инсульта.

Лиц с когнитивными расстройствами, диагностированными в остром периоде инсульта ($n=80$), состоящих в браке, было 57 (71,3 %), одиноких — 23 (28,7 %). Эти показатели полностью совпадали с общим относительным количеством лиц, состоящих и не состоящих в браке, — соответственно 83 (71,6 %) и 33 (28,4 %). Поэтому можно предположить, что семейное положение никак не влияет на частоту выявления когнитивного дефицита в остром периоде инсульта. Скорее всего, это зависит от того, что в подавляющем большинстве случаев при утрате одного из супругов объектом пристального внимания и общения становятся дети и внуки, которые в значительной степени восстанавливают позитивный социальный баланс. Тем не менее, установлено, что когнитивные нарушения у лиц 1-й группы, не состоящих в браке, чаще формируются в остром периоде ишемического инсульта ($n=11$; 42,3 %), чем геморрагического ($n=1$; 5,3 %), $p=0,007$. Возможно, это связано с тем, что по сравнению с лицами, состоящими в браке,

у таких одиноких людей, в том числе в возрасте до 60 лет, часто встречаются сердечно-сосудистые заболевания, рассматриваемые в качестве фоновых для возникновения именно ишемического инсульта — АГ, распространенный атеросклероз, СД. У пациентов 2-й группы, которые во всех случаях были старше 60 лет, подобной закономерности не отмечено.

В процессе исследования не выявлено зависимости присутствия когнитивных нарушений в остром периоде инсульта от фактора курения и показателей ИМТ. Когнитивные расстройства наблюдали у 16 (61,5 %) из курящих пациентов 1-й группы и у 29 (63 %) из некурящих, аналогичные показатели 2-й группы — 8 (66,7 %) и 27 (75 %). Из 73 пациентов с ИМТ > 25 признаки когнитивного дефицита в остром периоде инсульта выявлены у 52 (71,2 %), а из 43 с ИМТ < 25 — у 28 (65,1 %), $p > 0,05$. Таким образом, курение и избыточная масса тела, оказывая негативное влияние при возникновении инсульта и связанных с инсультом когнитивных расстройств [7, 12], никак не повлияли на процесс формирования или усиления клинической выраженности данных когнитивных расстройств непосредственно в остром периоде инсульта.

Выводы

Острый период инсульта в $2/3$ случаев сопровождается присутствием когнитивного дефицита, проявления которого либо манифестируют в данном остром периоде, либо усиливаются по сравнению с исходным состоянием. Отчетливо чаще данные когнитивные расстройства выявляются у представителей пожилого и старческого возраста, чем молодого и среднего, но характер инсульта при этом различен: у лиц до 60 лет — преимущественно геморрагический, старше 60 — ишемический.

На процесс формирования и прогрессирования когнитивного дефицита в остром периоде инсульта негативное влияние оказывает присутствие ИБС, сахарного диабета 2-го типа и комбинаций возраст-ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний. Артериальная гипертензия, являясь фактором риска в отношении возникновения ОНМК и когнитивных нарушений в целом, может способствовать ограничению распространенности ишемического очага инсульта и предотвращению развития тяжелых когнитивных расстройств в его остром периоде.

Хирургические вмешательства, произведенные по поводу инсульта и фоновой для него патологии,

могут способствовать возникновению и усилению когнитивных расстройств в остром периоде заболевания, а вовремя проведенная тромболитическая терапия, наоборот, уменьшению их частоты и выраженности вне зависимости от возраста.

Из многих социальных факторов на процесс формирования или усиления когнитивных нарушений в остром периоде инсульта наиболее отчетливое негативное влияние оказывает отсутствие трудовой занятости. При этом представители пенсионного возраста оказываются в наименее выгодной ситуации.

Литература

1. Бойко А.Н., Лебедева А.В., Шукин И.А. и др. Возможности медикаментозной коррекции умеренного когнитивного расстройства // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2013. № 2. С. 28–32.
2. Дамулин И.В. Дифференциальная диагностика и терапия деменций // Consilium medicum. 2003. Т. 5. № 12. С. 721–726.
3. Клинические рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками / Под ред. проф. Л.В. Стаховской. М., 2017. С. 208.
4. Коваленко Е.А., Боголепова А.Н. Постинсультный когнитивный дефицит: основные особенности и факторы риска // Consilium medicum. 2017. Т. 19. № 2. С. 14–18.
5. Левин О.С. Современные подходы к диагностике и лечению постинсультных когнитивных нарушений // Современ. тер. в психиатр. и неврол. 2014. № 1. С. 40–46.
6. Мякотных В.С., Боровкова Т.А. Атеросклеротические поражения у лиц пожилого и старческого возраста, страдающих нейропсихическими расстройствами. Екатеринбург: УГМА, 2009. С.141.
7. Мякотных В.С., Кравцова Е.Ю., Мартынова Г.А. и др. Клинико-патогенетические особенности ишемического инсульта у представителей разного пола и возраста // Успехи геронтол. 2015. Т. 28. № 3. С. 484–492.
8. Мякотных В.С., Мякотных К.В., Леспук Н.И., Боровкова Т.А. Депрессивные расстройства у больных пожилого и старческого возраста в период восстановительного лечения после перенесенного ишемического инсульта // Успехи геронтол. 2012. Т. 25. № 3. С. 433–441.
9. Мякотных В.С., Стариков А.С., Хлызов В.И. Нейро-сосудистая гериатрия. Екатеринбург: Наука, 1996. С. 320.
10. Преображенская И.С., Яхно Н.Н. Сосудистые когнитивные нарушения — клинические проявления, диагностика, лечение // Неврол. журн. 2007. Т. 12. № 5. С. 45–50.
11. Старчина Ю.А. Когнитивные нарушения после инсульта // Мед. совет. 2017. № 1S. С. 27–32.
12. Шпрах В.В., Суворова И.А. Постинсультная сосудистая деменция: факторы риска, клиничко-нейровизуализационные особенности // Успехи геронтол. 2010. Т. 23. № 2. С. 293–300.
13. Aggarwal A., Kean E. Comparison of the Folstein Mini Mental State Examination (MMSE) to the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) as a Cognitive Screening Tool in an Inpatient Rehabilitation Setting // Neurosci. Med. 2010. № 1. P. 39–42.
14. Ballard C., Rowan E., Stephens S. et al. Prospective follow-up study between 3 and 15 months after stroke: Improvements and decline in cognitive function among dementia-free stroke survivors >75 years of age // Stroke. 2003. Vol. 34. P. 2440–2444.
15. Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E. et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association (American Stroke Association) // Stroke. 2011. Vol. 42. P. 2672–2713.
16. Henon H., Durieu I., Lebert F. et al. Influence of pre-stroke dementia on early and delayed mortality in stroke patients // J. Neurol. 2003. Vol. 250. № 1. P. 10–16.
17. Pasquier F., Leys D. Why are stroke patients prone to develop dementia? // J. Neurol. 1997. Vol. 244. № 3. P. 135–142.
18. Pendlebury S.T., Rothwell P.M. Prevalence, incidence and factors associated with prestroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis // Lancet Neurol. 2009. Vol. 8. № 11. P. 1006–1018.
19. Riepe M.W., Riss S., Bithner D., Huber R. Screening for cognitive impairment in patients with acute stroke // Dementia Geriat. Cognit. Disord. 2004. Vol. 17. № 1–2. P. 49–53.
20. Stephens S., Kenny R.A., Rowan E. et al. Association between mild vascular cognitive impairment and impaired activities of daily living in older stroke survivors without dementia // J. Amer. Geriat. Soc. 2005. Vol. 53. № 1. P. 103–107.
21. Tham W., Auchus A.P., Thong M. et al. Progression of cognitive impairment after stroke: one year results from a longitudinal study of Singaporean stroke patients // J. Neurolog. Sci. 2002. № 203–204. P. 49–52.
22. Tsoi K.K., Chan J.Y., Hirai H.W. et al. Cognitive Tests to Detect Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis // J.A.M.A. internal med. 2015. Sep. Vol. 175. № 9. P. 1450–1458.

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 6. P. 893–900

E. S. Ostapchuk^{1,2}, V. S. Myakotnykh¹, T. A. Borovkova¹

THE FORMATION AND DYNAMICS OF COGNITIVE DISORDERS IN ACUTE PERIOD OF STROKE IN REPRESENTATIVES DIFFERENT AGES

¹ Ural state medical University, 3, Repin str., Yekaterinburg, 620028; ² Surgut clinical traumatological hospital, 20, Nefteyugansk highway, Surgut, Khanty-Mansi Autonomous district — Yugra, 626400; e-mail: vmaykotnykh@yandex.ru

In a sample of 116 patients aged 23 to 82 years was conducted study of the state of the cognitive sphere in the final stage of the acute period of ischemic and hemorrhagic stroke. Signs of cognitive deficits were detected in 80 (70%) of them, often over the age of 60 years and against the background of ischemic stroke. But only 8,6% of the representatives of elderly and senile patients disorders of cognitive functions are first diagnosed on a background of stroke. The majority of elderly patients they mentioned earlier, and the stroke only caused further progression of cognitive deficit. Due to the age and background of stroke, cardiovascular disease negative impact on the cognitive functions, especially in ischemic stroke. However, hypertension can help to reduce the volume of the ischemic lesion and thus prevent the development of severe cognitive disorders. Surgical intervention was performed due to stroke, can contribute to the formation and progression of cognitive impairment, and thrombolytic therapy, on the contrary, reduces the risk of cognitive deficit. Continued employment in retirement age has a positive effect on maintaining cognitive functions.

Key words: stroke, cognitive disorders, age, dependence

Б. В. Сигуа, В. П. Земляной, С. В. Петров, Г. М. Рутенбург, А. А. Козобин, А. М. Данилов

СТРАТЕГИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ УЩЕМЛЕННЫХ ПАХОВЫХ ГРЫЖ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова,
195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47; e-mail: dr.sigua@gmail.com

Проанализированы результаты лечения 80 пациентов пожилого и старческого возраста с ущемленными паховыми грыжами, которые были разделены на две группы. С 2011 по 2014 г. были пролечены 58 пациентов (2-я группа), у которых был применен традиционный подход, без использования эндовидеохирургических технологий. С 2015 по 2016 г. пролечены 22 пациента (1-я группа), которым применяли индивидуальную лечебно-диагностическую тактику с активным использованием диагностической лапароскопии и лапароскопической герниопластики. В ходе работы были определены показания и противопоказания к использованию протезирующей герниопластики и эндовидеохирургических методик. Предложенный алгоритм позволил снизить уровень общих осложнений с 27,6% (16) до 4,5% (1) ($p < 0,05$) и местных осложнений — с 24,1% (14) до 4,6% (1) ($p < 0,05$), а также уровень летальности с 10,3% (6) до 0%.

Ключевые слова: ущемленная паховая грыжа, диагностика, протезирующая герниопластика, лапароскопическая герниопластика, геронтология, пожилой и старческий возраст

Общая заболеваемость ущемленными паховыми грыжами в Санкт-Петербурге не меняется на протяжении нескольких десятилетий, при этом отмечено значительное увеличение пациентов пожилого и старческого возраста [1, 2, 4–6]. Также обращает на себя внимание большое количество осложнений и высокий уровень послеоперационной летальности, которая по некоторым данным составляет 11%, у пациентов пожилого и старческого возраста достигает 18% [2, 4–6]. Неудовлетворительные результаты лечения связаны чаще всего с поздней госпитализацией пациентов, несвоевременной диагностикой, недооценкой тяжести сопутствующей патологии, а также неадекватным выбором хирургической тактики, в том числе и способа пластики [3, 7–9]. Таким образом, возникает необходимость разработки новых подходов к диагностике и лечению пациен-

тов с ущемленными паховыми грыжами, особенно старшей возрастной группы.

К современным способам лечения, позволяющим улучшить непосредственные и отдаленные результаты и снизить послеоперационную летальность, можно отнести использование эндовидеохирургических методик [1, 2, 6, 8, 12]. Активное использование лапароскопии обеспечивает раннюю диагностику заболевания, позволяет избежать неоправданных лапаротомий, помогает выбрать адекватную лечебную тактику, уменьшает операционную травму и тем самым улучшает течение послеоперационного периода [1, 9–11, 13, 14]. Однако возможности применения эндовидеохирургических методик у лиц пожилого и старческого возраста с ущемленными паховыми грыжами малоизучены и требуют дополнительных исследований.

Цель исследования — улучшение результатов диагностики и лечения пациентов старшей возрастной группы с ущемленными паховыми грыжами путем разработки и внедрения в клиническую практику дифференцированной лечебно-диагностической тактики.

Материалы и методы

В период 2011–2016 гг. в ГБУЗ «Елизаветинская больница» Санкт-Петербурга были пролечены 80 пациентов пожилого и старческого возраста с ущемленными паховыми грыжами. Все пациенты были разделены на две группы: 1-я (основная) — 22 человека, находившиеся на лечении с 2015 по 2016 г., которым применяли индивидуальную лечебно-диагностическую тактику с активным использованием диагностической и лечебной лапароскопии; 2-я (контрольная) — 58 человек, лечившихся с 2011 по 2014 г., которым применяли традиционный подход без использования эндовидеохирургических методик. Большая часть больных в обеих группах были мужчины

(86 % в 1-й и 76 % во 2-й группе), возраст которых варьировал от 60 до 92 лет, средний возраст — 75,3 года.

Чаще всего у пациентов отмечали сопутствующую патологию органов сердечно-сосудистой системы: ИБС — у 95 % в 1-й и 96,6 % во 2-й группе; постинфарктный кардиосклероз — у 13,6 % в 1-й и 13,8 % во 2-й группе; различные формы аритмии — у 13,6 % в 1-й и 12 % во 2-й группе; ОНМК в анамнезе — у 9 % в 1-й и 8,6 % во 2-й группе. Реже выявляли сахарный диабет, патологию дыхательной системы (бронхиальную астму, хронический обструктивный бронхит), язвенную болезнь желудка и другие. Статистически значимых различий по виду и тяжести сопутствующей патологии в исследуемых группах не обнаружено.

Для объективного сравнительного анализа пациентов с ущемленными паховыми грыжами в данном исследовании была использована классификация L. M. Nyhus (1993). У пациентов контрольной группы: I тип (косые паховые грыжи без расширения внутреннего пахового кольца, грыжевой мешок не выходит за пределы пахового канала) выявлен не был; II тип (косые паховые грыжи, имеющие расширенное внутреннее паховое кольцо без выпячивания задней стенки пахового канала, грыжевой мешок в мошонку не опускается) диагностирован у 18 (31,0 %); IIIA тип (прямые паховые грыжи) — у 21 (36,2 %); IIIB тип (косые паховые грыжи с расширенным внутренним паховым кольцом, грыжевой мешок часто находится в мошонке) — у 13 (22,4 %); IVA тип (рецидивные прямые паховые грыжи) — у 2 (3,5 %) и IVB тип (рецидивные косые паховые грыжи) — у 4 (6,9 %). У пациентов основной группы: I тип паховой грыжи также не выявлен; II тип — у 9 (40,9 %); IIIA тип — у 6 (27,3 %); IIIB тип — у 4 (18,2 %); IVA тип — у 1 (4,5 %); IVB тип — у 2 (9,1 %). Как в основной, так и в контрольной группе у подавляющего числа пациентов выявлены паховые грыжи II–III типа.

Для оценки результатов лечения, а также для сравнительного анализа важное значение имеет временной показатель, в частности время с момента ущемления до госпитализации и время от ущемления до оперативного вмешательства. Большинство пациентов поступили в стационар в сроки до 8 ч с момента ущемления: в основной группе — 59,1 %, в контрольной — 51,7 %; в период времени с 8 до 12 ч: в 1-й группе — 27,3 %, во 2-й — 13,8 %; при сроках ущемления более 12 ч: в 1-й группе — 13,6 %, во 2-й — 34,5 %.

Также следует отметить, что пациенты с осложненной ущемленной паховой грыжей встречались в обеих группах. Так, острая кишечная непроходимость была диагностирована у 4 (18,9 %) пациентов 1-й группы, у 15 (29,5 %) — 2-й; некроз тонкой кишки — у 5 (22,7 %) больных 1-й группы, у 11 (19 %) — 2-й; некрозы разных отделов толстой кишки — у 3 (5,2 %) пациентов 2-й группы; некроз большого сальника — у 4 (6,9 %) пациентов 2-й группы.

Результаты и обсуждение

При поступлении всем пациентам контрольной группы после физикального обследования выполняли стандартные лабораторные исследования, а из инструментальных методик по показаниям применяли обзорную рентгенографию брюшной полости. У пациентов 1-й группы при поступлении применяли индивидуальную лечебно-диагностическую тактику, которая заключалась в последовательном использовании инструментальных методик для проведения дифференциального диагностического поиска. В отдельных случаях, если после объективного осмотра диагноз ущемления исключить было невозможно, проводили УЗИ паховой области и органов брюшной полости. При невысокой информативности УЗИ применяли спиральную КТ живота и/или выполняли диагностическую лапароскопию, которая в 100 % позволяла исключить или подтвердить диагноз.

Проведенный анализ взаимоотношения частоты и характера осложнений с длительностью ущемления в контрольной группе позволил установить, что они значительно увеличивались при сроках ущемления более 8 ч. Так, при ущемлении до 8 ч его осложнения были отмечены у 4,8 % пациентов, в сроки 8–12 ч — у 14,4 %, а основное количество осложнений — 41,7 % — пришлось на пациентов с длительностью ущемления более 12 ч.

Следует отметить, что большинство пациентов основной группы, благодаря разработанной диагностической тактике, были прооперированы в сроки до 8 ч с момента ущемления, тогда как в контрольной группе в эти сроки прооперированы только 18 % пациентов, а большинство оперативных вмешательств было выполнено в более поздние сроки от момента ущемления, что наглядно продемонстрировано в *таблице*.

При этом оперативное вмешательство с резекцией ущемленного органа во 2-й группе выполнено у 18 (31 %) пациентов, а в 1-й — у 5 (22,7 %).

В контрольной группе были использованы различные способы закрытия грыжевых ворот: у 39 (57,2%) больных осуществлена пластика местными тканями (как правило, по способу Бассини, Постемпскому, Жирану—Спасокукоцкому и др.), лишь у 4 (6,9%) пациентов была выполнена операция Лихтенштейна. При этом следует отметить, что 15 (25,9%) пациентам пластика не выполнялась, а у 6 (10,3%) выполнены такие заведомо патогенетически необоснованные операции, как пластика передней стенки пахового канала.

Учитывая данные ретроспективного анализа и неудовлетворенность полученными результатами, была разработана и внедрена в клиническую практику индивидуальная лечебно-диагностическая тактика лечения пациентов с ущемленными паховыми грыжами, которая основывалась на следующих принципах.

1. Если срок ущемления паховой грыжи не превышает 8 ч, то при отсутствии противопоказаний к наложению карбоксиперитонеума выполняют диагностическую лапароскопию. Следует отметить, что пожилой и старческий возраст не является самостоятельным противопоказанием к формированию карбоксиперитонеума. При этом проводят оценку жизнеспособности ущемленного органа, диаметра грыжевых ворот и степени несостоятельности задней стенки пахового канала, а также ревизию органов брюшной полости. Из 10 пациентов основной группы, у которых срок ущемления не превышал 8 ч, противопоказания к наложению карбоксиперитонеума были только у 2 (9,1%); у одного (4,6%) пациента во время диагностической лапароскопии ущемленный орган был признан нежизнеспособным, что потребовало конверсии доступа.

2. После устранения ущемления, в случае жизнеспособности ущемленного органа выполняют трансабдоминальную предбрюшинную герниопластику по общепринятой методике. Данный подход был применен у 7 (31,8%) пациентов.

3. Если срок ущемления превышает 8 ч или имеются противопоказания к диагностической лапароскопии, то выполняют операцию по устранению ущемленной паховой грыжи из традиционного доступа. При жизнеспособности ущемленного органа применяли протезирующую герниопластику (операция Лихтенштейна), что было выполнено у 10 (45,5%) пациентов. В случае некроза ущемленного органа, после его резекции, осуществляли пластику задней стенки пахового канала по способу Бассини, что было выполнено у 5 (22,7%) пациентов.

Сроки выполнения хирургического вмешательства у больных с ущемленными паховыми грыжами

Время с момента ущемления до хирургического вмешательства, ч	2-я группа		1-я группа	
	абс. число	%	абс. число	%
До 8	18	31	10	45,5
8–12	11	19	5	22,7
Более 12	29	50	7	31,8
<i>Всего</i>	58	100	22	100

В послеоперационном периоде осложнения местного характера чаще встречались во 2-й группе — у 14 (24,1%) пациентов, причем большинство из них были прооперированы в сроки более 8 ч с момента ущемления. При этом были отмечены следующие местные осложнения: серома послеоперационной раны — у 4 (6,9%) пациентов, инфильтрат послеоперационной раны — у 4 (6,9%), нагноение послеоперационной раны — у 2 (3,5%), фуникулит — у 3 (5,2%), водянка яичка — у 1 (1,7%). У 2 (9,1%) пациентов 1-й группы наблюдали местные осложнения — инфильтрат послеоперационной раны (4,55%) и фуникулит (4,55%).

Осложнения общего характера также чаще встречались в контрольной группе — у 16 (27,6%) пациентов: пневмония — у 3 (5,2%), острая сердечно-сосудистая недостаточность — у 2 (3,5%), ранняя спаечная кишечная непроходимость — у 1 (1,7%), перитонит — у 1 (1,7%), желудочно-кишечное кровотечение — у 1 (1,7%) и другие. Следует отметить, что у 50% пациентов осложнения носили сочетанный характер. В основной группе наблюдали только одно (4,5%) осложнение — ранняя спаечная кишечная непроходимость.

Следует отметить, что летальные исходы были только в контрольной группе — из 58 пациентов умерли 6 (10,3%). Все пациенты были старческого возраста, с выраженной сопутствующей патологией, у 5 больных из 6 оперативные вмешательства были осуществлены позднее 8 ч с момента ущемления. Основными причинами летальных исходов во 2-й группе были: полиорганная недостаточность — у 3 (5,2%), острая сердечно-сосудистая недостаточность — у 2 (3,5%), мезентериальный тромбоз с перитонитом — у 1 (1,7%).

Заключение

Пожилой и старческий возраст пациентов с ущемленными паховыми грыжами не явля-

ется противопоказанием к использованию эндовидеохирургических методик с диагностической и лечебной целью.

Комплексный диагностический подход, включающий УЗИ, спиральную КТ передней брюшной стенки и органов брюшной полости и/или диагностическую лапароскопию, позволяет в 100 % случаев своевременно поставить правильный диагноз и адекватно оценить жизнеспособность ущемленных органов.

Ущемленный характер паховой грыжи не является противопоказанием к использованию протезирующих методов герниопластик, в том числе лапароскопической, при сроках ущемления до 8 ч и сохраненной жизнеспособности ущемленного органа.

При ущемлении паховой грыжи более 8 ч и/или при противопоказаниях к лапароскопии, при отсутствии некроза ущемленного органа целесообразно использование герниопластики по Лихтенштейну. В случае некроза ущемленного органа, после его резекции целесообразно завершение оперативного вмешательства в виде пластики задней стенки пахового канала по способу Бассини.

Предложенный дифференцированный лечебно-диагностический алгоритм лечения пациентов пожилого и старческого возраста с ущемленными паховыми грыжами с применением диагностической лапароскопии и лапароскопической герниопластики позволяет достоверно снизить частоту общих послеоперационных осложнений с 27,6 % (16) до 4,5 % (1), $p < 0,05$, местных осложнений — с 24,1 % (14) до 4,6 % (1), $p < 0,05$, а также уровень летальности с 10,3 % (6) до 0 %.

Литература

1. Абдуллаев Э.Г., Бабышин В.В., Гусев А.В. и др. Диагностические возможности лапароскопии при ущемленной грыже // В сб.: Национальный хирургический конгресс-2017. М., 2017. С. 160–161.
2. Ермолов А.С., Благовестнов Д.А., Упырев А.В., Ильичев В.А. Общие принципы хирургического лечения ущемленных грыж брюшной стенки // Мед. альманах. 2009. № 3. С. 23–24.
3. Жуков Б.Н., Быстров С.А., Шестаков Е.В. Оптимизация хирургического лечения больных с ущемленной грыжей брюшной стенки // Хирургия. 2014. № 8. С. 67–70.
4. Информационные материалы по неотложной хирургической помощи при острых заболеваниях органов брюшной полости в Санкт-Петербурге за 2015 г. СПб., 2016. С. 16.
5. Информационные материалы по неотложной хирургической помощи при острых заболеваниях органов брюшной полости в Санкт-Петербурге за 2010, 2011, 2012 гг. СПб.: НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, 2012. С. 14.
6. Коваленко А.А., Веселов Ю.Е., Левин Л.А. и др. Структура летальности при острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости и роль эндовидеохирургической технологии в ее снижении // Вестн. СПбГУ. 2007. Сер. 11. № 3. С. 80–95.
7. Ромашкин-Тиманов М.В., Барсукова И.М., Терещин А.А. Ущемленные наружные грыжи живота. Тактика врача на догоспитальном этапе скорой медицинской помощи // Скорая мед. помощь. 2015. № 4. С. 57–61.
8. Шестаков Е.В., Каторкин С.Е., Быстров С.А. Проблема диагностики и профилактики раневых осложнений в ургентной герниологии // Мед. вестн. Юга России. 2017. № 2. С. 110–112.
9. *Abi-Haidari Y., Sanchez V., Itani K.M.* Risk factors and outcomes of acute versus elective groin hernia surgery // *J. Amer. Coll. Surg.* 2011. Vol. 213. № 3. P. 363.
10. *Bittner R., Arregui M., Bisgaard T. et al.* Guidelines for laparoscopic (TAPP) and endoscopic (TEP) treatment of inguinal Hernia // *Surg. Endosc.* 2011. № 25. P. 2777–2780.
11. *Deeba S., Purkayastha S., Paraskevas P. et al.* Laparoscopic approach to incarcerated and strangulated inguinal hernias // *JLS.* 2009. № 13. P. 327–331.
12. *Legnani G.L., Rasini M., Pastori S., Sarli D.* Laparoscopic transperitoneal hernioplasty (TAPP) for the acute management of strangulated inguino-crural hernias: a report of nine cases // *Hernia.* 2008. № 12 (2). P. 185–188.
13. *Miserez M., Peeters E., Aufenacker T. et al.* Update with level 1 studies of the European Hernia Society guidelines on the treatment of inguinal hernia in adult patients // *Hernia.* 2014. № 18 (2). P. 151–163.
14. *Poelman M.M., Van den Heuvel B., Deelder J.D. et al.* EAES Consensus Development Conference on endoscopic repair of groin hernias // *Surg. Endosc.* 2013. № 27 (10). P. 3505–3519.

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 6. P. 901–904

B. V. Sigua, V. P. Zemlyanoy, S. V. Petrov, G. M. Rutenburg, A. A. Kozobin, A. M. Danilov

STRATEGY OF SURGICAL TREATMENT OF STRANGULATED INGUINAL HERNIAS IN ELDERLY AND SENILE AGE

I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, 47, Piskarevsky pr., St. Petersburg, 195067,
e-mail: dr.sigua@gmail.com

We analyzed the results of treatment of 80 patients of elderly and senile age with strangulated inguinal hernias, which were divided into two groups. From 2011 to 2014 were treated 58 patients (group 2) — in the treatment of this group used the traditional approach without the use of endovideosurgical technologies. From 2015 to 2016, it treated 22 patients (group 1) in the treatment of this group used individual diagnostic and treatment tactics with the use of diagnostic laparoscopy and laparoscopic hernioplasty. In the course of work were developed indications and contraindications to the use of prosthetic hernioplasty and endovideosurgical methods. The proposed algorithm allowed to reduce the level of complications from 27,6% (16) to 4,5% (1) ($p < 0,05$) and local complications from 24,1% (14) to 4,6% (1) ($p < 0,05$), as well as the fatality rate from 10,3% (6) to 0%.

Key words: *strangulated inguinal hernia, diagnostic, prosthetic hernioplasty, laparoscopic hernioplasty*

Ю. А. Бельцева, Н. М. Залуцкая, Т. А. Караваева, Н. Г. Незнанов

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ГОСПИТАЛИЗМА У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3; e-mail: beltsevaju@gmail.com

Феномен госпитализма у пациентов пожилого возраста с психическими расстройствами является чрезвычайно важной клинической, социальной и экономической проблемой. Были обследованы 155 пациентов геронтопсихиатрического стационара, у 75 из них были обнаружены признаки госпитализма, 80 составили группу сравнения. Была выделена подгруппа пациентов с признаками госпитализма и малой длительностью заболевания. Продолжительность лечения у них в стационаре составила $133,5 \pm 42,24$ дня (в подгруппе сравнения — $72,11 \pm 37,11$ дня, $p < 0,05$), отличительными характеристиками явились более высокие показатели импульсивности и меньшая частота использования адаптивных копинг-стратегий по сравнению с пациентами без госпитализма. В подгруппе пациентов с признаками госпитализма и большей продолжительностью заболевания факторами, ассоциированными с развитием госпитализма, оказались более высокие показатели тревоги и депрессии в актуальном аффективном состоянии, меньшие показатели использования адаптивных стратегий когнитивного копинга и меньшая выраженность сенситивного варианта отношения к заболеванию (все различия достоверны при $p < 0,05$) при более продолжительном пребывании в стационаре по сравнению с больными с аналогичным стажем заболевания без госпитализма ($249,67 \pm 3,56$ и $79,58 \pm 39,52$ дня, соответственно, $p < 0,05$).

Ключевые слова: госпитализм, социально-психологическая адаптация, копинг-стратегии, геронтопсихиатрия, продолжительность госпитализации, регоспитализация, комплаенс

Синдром госпитализма объединяет совокупность явлений жизненной дезадаптации, непосредственно связанных с негативным влиянием специфических условий больничного окружения [2, 4]. Он включает довольно широкий спектр явлений от полной дезадаптации с утратой элементарных навыков самообслуживания до тенденции некоторых пациентов, не имеющих очевидных признаков несостоятельности в жизни вне стационара, к более частым и неоправданно продолжительным госпитализациям [5, 9, 13]. Феномен госпитализма является достаточно стойким. У лиц, склонных

к его развитию, при каждой повторной госпитализации может наблюдаться усиление его выраженности с учащением стационарного лечения и увеличением продолжительности госпитализаций [11, 12], формируя, таким образом, замкнутый круг. Исходя из этого, можно предположить, что у пациентов с большей продолжительностью заболевания вероятность развития госпитализма более высокая, однако в клинической практике встречаются пациенты с признаками госпитализма, возникшими уже при первой госпитализации.

Целью данного исследования являлось уточнение роли продолжительности психического расстройства как самостоятельного фактора риска развития госпитализма у пожилых пациентов.

Материалы и методы

Были обследованы пациенты 55 лет и старше, поступившие в отделение гериатрической психиатрии НМИЦ психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева, страдавшие психическими расстройствами невротического, субпсихотического и психотического регистра, степень выраженности которых требовала помещения в стационар. Основными методами исследования послужили клиничко-психопатологический, клиничко-анамнестический, клиничко-психологический и экспериментально-психологический, производили оценку клинической истории болезни и социодемографических параметров. Обследовали однократно на этапе купирования острой симптоматики и подготовки пациента к выписке в форме структурированного интервью, включающего такие темы, как отношение пациента к заболеванию, госпитализации и лечению, субъективная оценка своего состояния, адаптации как в стационаре, так и вне его, удовлетворенность социальным окружением, бытовыми условиями, семейными отношениями, история жизни пациента. Интервью было дополнено психологическими опросниками

и методиками: для оценки аффективной сферы использовали шкалу депрессии Гамильтона [10] и интегративный тест тревожности [1], для исследования структуры личности пациентов — методику «Большая пятерка» [8] и «Я-структурный тест» Г. Аммона [3], для исследования адаптационного потенциала — копинг-тест Хайме [5], для исследования внутренней картины болезни — методику ТОБОЛ [2]. Распределение полученных данных не удовлетворяло критериям нормального, в связи с чем были использованы методы непараметрической статистики: критерий Манна—Уитни для сравнения несвязанных выборок, коэффициент корреляции Спирмена. При распределении пациентов на подгруппы применяли кластерный анализ (метод кластеризации k -средних).

В зависимости от наличия или отсутствия признаков госпитализма все обследованные были распределены на две группы — основную и группу сравнения. Распределение происходило на основании анализа клинических, адаптационных и социально-психологических характеристик с учетом особенностей адаптации пациента в стационаре и вне его, субъективного восприятия болезни, лечения и факта госпитализации. В обследованной популяции были выявлены такие признаки госпитализма, как ухудшение состояния за несколько дней до выписки, в том числе обострение симптомов заболевания и появление новых симптомов; соматическая декомпенсация, связанная с функционированием вегетативной нервной системы; установка на продолжение лечения в стационаре даже после купирования острой симптоматики и стабилизации состояния при наличии благоприятных условий для продолжения лечения амбулаторно; устойчивая тенденция на протяжении заболевания к увеличению числа дней, проведенных в стационаре; устойчивая тенденция к сокращению промежутков между госпитализациями по мере течения заболевания; большая средняя продолжительность госпитализации (отношение числа дней, проведенных в стационаре за все время болезни, к числу госпитализаций); продолжительность госпитализации, во время которой проводилось обследование, больше средней для данного диагноза.

Обе группы в зависимости от длительности психического заболевания были разделены на две подгруппы. Таким образом, были сформированы четыре подгруппы: 1-я подгруппа — пациенты с признаками госпитализма с малой продолжительностью заболевания; 2-я — пациенты группы сравнения с малой продолжительностью заболевания; 3-я — пациенты с признаками госпитализма с большой продолжительностью заболева-

ния; 4-я — пациенты группы сравнения с большой продолжительностью заболевания.

Результаты и обсуждение

В соответствии с критериями включения и исключения, выборку составили 155 пациентов, из них 19 мужчин и 136 женщин 55–91 года (средний возраст $68,11 \pm 8,074$ года), поступившие в отделение гериатрической психиатрии НМИЦ психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева. Преобладание женщин в выборке соответствует общим демографическим тенденциям. Всего признаки госпитализма были выявлены у 75 пациентов, 80 человек вошли в группу сравнения. Основная и сравниваемая группа не имели достоверных различий по возрасту, полу, социальному статусу, семейному положению, основному диагнозу и его этиологии, возрасту первой госпитализации, общей длительности заболевания, индексу коморбидности М. Чарлсона.

Распределение всех обследованных пациентов по основному диагнозу представлено на рис. 1. Как следует из данных рисунка, в обследованной выборке преобладали аффективные расстройства преимущественно эндогенной природы (66%), менее распространенными являлись органические заболевания головного мозга (19%), невротические и связанные со стрессом расстройства (14%). Все обследованные пациенты имели сопутствующую соматическую патологию, средний для выборки индекс коморбидности М. Чарлсона составил $4,08 \pm 1,9$ (от 1 до 9).

Для всех обследованных пациентов были собраны сведения об общей продолжительности заболевания. Она составила 1–660 мес, в среднем — 139 мес, стандартное отклонение $\pm 147,4$ мес, причем в обеих группах встречались пациенты как с малой, так и с большой продолжительностью заболевания. При статистическом анализе было выявлено, что хотя общая продолжительность заболевания в группах пациентов с госпитализмом и без такового не различалась, этот фактор был связан с общей продолжительностью госпитализаций, их числом и тенденцией к учащению (коэффициент корреляции Спирмена 0,322, 0,434 и 0,219 соответственно, $p < 0,005$). Общая продолжительность госпитализаций и тенденция к их учащению имели более сильные корреляционные связи с фактором наличия у пациента госпитализма (коэффициент корреляции Спирмена 0,553 и 0,291, соответственно, $p = 0,000$) и аналогичный коэффициент корреляции для числа госпитализаций. В то же время длительность не имела

значимых корреляционных связей ни с наличием у пациента госпитализма в целом, ни с отдельными его проявлениями — ухудшением состояния за несколько дней до выписки, отсутствием установки на продолжение лечения амбулаторно, тенденцией к учащению госпитализаций и ухудшением самочувствия после выписки из стационара.

Методом кластерного анализа группа пациентов с признаками госпитализма была разделена на две подгруппы: для лиц, составивших 1-ю подгруппу, была характерна продолжительность заболевания, значительно превышающая среднюю длительность болезни в группе сравнения, в то время как у пациентов 2-й подгруппы средняя длительность заболевания оказалась достоверно меньше, чем в группе сравнения. Для 1-й подгруппы был характерен более ранний возраст дебюта, большее число обострений и госпитализаций, более высокий уровень ситуативной тревоги как по сравнению со 2-й подгруппой, так и по сравнению с группой сравнения. В то же время общая продолжительность стационарного лечения, отсутствие установки на выписку и выраженность ухудшения состояния перед выпиской оказались сравнимы и значительно превышали аналогичные показатели в группе сравнения. Для проведения корректного сравнительного анализа группа сравнения также была разделена на две подгруппы — с малой и с большей продолжительностью заболевания, для этого также использовали метод кластерного анализа. Результат кластерного анализа показан на рис. 2.

Как следует из данных рис. 2, длительность заболевания и длительность стационарного лечения не являлись линейно связанными величинами. В подгруппах больных с малой продолжительностью болезни встречались госпитализации как малой, так и большой продолжительности. В то же время пациенты с признаками госпитализма сообщали о большей продолжительности стационарного лечения, в том числе и при малой длительности заболевания.

В табл. 1 представлены основные характеристики четырех подгрупп пациентов. Как следует из данных табл. 1, при сравнении попарно подгрупп с малой продолжительностью заболевания с признаками госпитализма и без таковых и подгрупп с большей продолжительностью заболевания, страдающих и не страдающих госпитализмом, пациенты достоверно не различались по возрасту на момент обследования, по возрасту дебюта заболевания (в подгруппах с большей продолжительностью болезни пациенты заболели раньше). В то же время показатели продолжительности стационарного лечения различались не только в под-



Рис. 1. Распределение пациентов по основному диагнозу

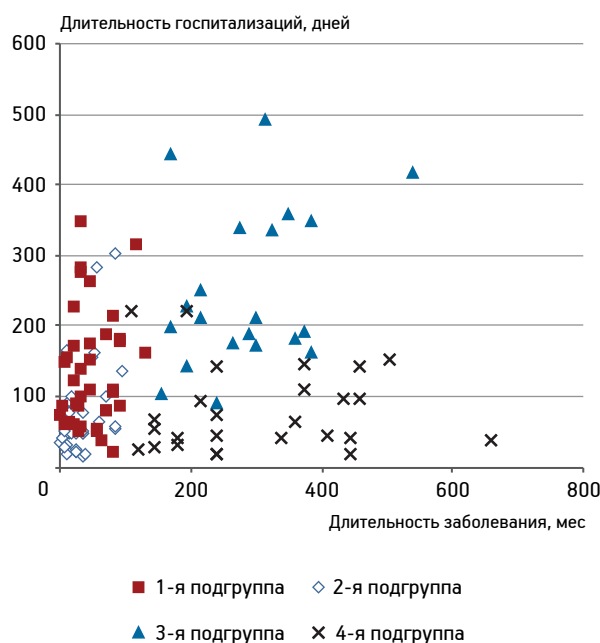


Рис. 2. Распределение пациентов по длительности заболевания и общей длительности госпитализаций за весь период болезни

группах с малой и большой продолжительностью заболевания, но и в группах с признаками госпитализма и без них при аналогичной длительности болезни. Выделенные подгруппы оказались сопоставимы по полу, социально-трудовому статусу, семейному положению и основному диагнозу.

Попарное сравнение выделенных подгрупп позволило выявить факторы, связанные с наличием у пациентов синдрома госпитализма и не зависящие от продолжительности заболевания: наличие тенденции к увеличению продолжительности госпитализаций с течением времени, ухудшение состояния

Демографические и клиническо-динамические показатели у пациентов для сравниваемых подгрупп (средние значения)

Параметр	1-я подгруппа, n=40	2-я подгруппа, n=44	3-я подгруппа, n=35	4-я подгруппа, n=36
Возраст на момент обследования, лет	68,5±8,34	66,76±7,87	65,0±8,81	67,92±7,34
Возраст первой госпитализации, лет	66,16±8,98	62,76±10,63	46,29±14,06	55,12±17,33
Длительность заболевания, мес	49,85±36,84	50,84±32,65	285,71±74,31	300,8±81,10
Продолжительность стационарного лечения за весь период заболевания, дней	133,5±42,24*	72,11±37,11*	249,67±63,56*	79,58±39,52*
Число госпитализаций	3,37±2,03*	2,35±2,4*	6,57±3,1*	3,04±2,83*
Число обострений	2,71±1,77*	1,86±1,41*	7,48±3,6*	4,88±3,51*
Средняя продолжительность госпитализации (дней) за весь период заболевания	46,78±31,01*	33,54±16,18*	40,91±12,44*	32,32±22,54*
Средняя продолжительность госпитализации (дней) за последние 12 мес	54,16±39,25*	35,67±16,37*	65,99±21,49*	28,99±11,43*

Примечание. Здесь и в табл. 2: * $p < 0,05$; подгруппы сравнивались попарно 1–2 и 3–4 с использованием критерия Манна–Уитни.

пациентов непосредственно перед выпиской и в лечебном отпуске, отсутствие установки на выписку, низкий медикаментозный и психотерапевтический комплаенс, наличие в клинической картине заболевания апатии и нарушений поведения, большее число лекарственных препаратов, в том числе препаратов с короткими сроками приема.

Индивидуально-психологические характеристики пациентов с признаками госпитализма с разной длительностью заболевания

Выраженность тревожно-депрессивной симптоматики на этапе подготовки к выписке у пациентов с малым стажем заболевания не имело значимых различий между подгруппами с признаками госпитализма и без него, в то время как в подгруппах с большей продолжительностью заболевания показатели депрессии (шкала депрессии Гамильтона) и ситуативной тревоги (интегративный тест тревожности, ИТТ) были значимо выше в подгруппе пациентов с госпитализмом (табл. 2). Показатели личностной тревожности в подгруппах оказались сходными, за исключением подшкалы оценка перспективы (7,92±1,04 —

в основной группе и 6,76 ±1,64 — в группе сравнения).

Методика «Большая пятерка», примененная для исследования структуры личности, выявила значимые различия только у пациентов с малой продолжительностью заболевания: пожилые люди без признаков госпитализма отличались более высоким самоконтролем поведения (среднее 62,50±7,05 в группе сравнения и 56,00±7,12 в основной, $p < 0,05$, рис. 3). Остальные показатели оказались близкими во всех подгруппах и находились в пределах средних и умеренно высоких значений.

В то же время изучение психодинамической модели личности с использованием «Я-структурного теста» Г. Аммона выявило значимые различия только в подгруппах пациентов с большим стажем заболевания (рис. 4, а, б). Для этих больных были свойственны более высокие показатели деструктивности в целом, а также меньшая степень конструктивности в субшкалах внешнего и внутреннего Я-отграничения и нарциссизма (тенденция фактора определяется как отношение

Таблица 2

Выраженность тревожно-депрессивной симптоматики у пациентов на этапе подготовки к выписке

Методика	1-я подгруппа	2-я подгруппа	3-я подгруппа	4-я подгруппа	
Шкала депрессии Гамильтона, баллы	19,62±7,81	18,06±8,22	24,56±4,83*	18,12±4,70*	
ИТТ, ситуативная тревога, станыны	Общий показатель	6,14±2,89	5,65±2,90	7,89±1,45*	4,82±2,38*
	Эмоциональный дискомфорт	5,38±2,94	4,88±3,37	7,56±1,74*	3,76±2,84*
	Астенический компонент	6,76±2,16	6,47±2,29	7,11±2,31	6,47±1,94
	Фобический компонент	5,43±2,20	5,29±2,61	7,56±1,13*	3,82±2,33*
	Оценка перспективы	6,00±2,79	5,47±2,63	7,33±1,58*	5,18±2,60*
Социальные реакции защиты	4,29±2,85	4,88±3,39	6,44±3,05	4,59±2,65	

конструктивности к деструктивности и дефицитарности данных черт).

При исследовании адаптационного потенциала при помощи копинг-теста Хайме обращают на себя внимание различия в адаптивности применяемых копинг-стратегий: пациенты с малой продолжительностью заболевания и признаками госпитализма характеризовались меньшей долей применяемых адаптивных копингов (28 %) по сравнению с пациентами без госпитализма с аналогичной продолжительностью заболевания (44 %, $p < 0,05$). В наибольшей степени исследуемые подгруппы отличались в сфере когнитивных копинг-стратегий: в группе пациентов с признаками госпитализма вне зависимости от длительности болезни доля адаптивных когнитивных копинг-стратегий была значимо выше (1-я подгруппа — 40 %, 2-я — 79 %, 3-я — 23 % и 4-я — 65 %, различия значимы при $p < 0,05$). Доля относительно адаптивных когнитивных стратегий была выше в 1-й подгруппе, чем во 2-й, а в 3-й и 4-й подгруппах значимо не различалась, так же как и доля неадаптивных когнитивных стратегий. При качественном анализе когнитивных копингов было выявлено, что пациенты с малой продолжительностью заболевания и признаками госпитализма значительно реже используют стратегию проблемного анализа, чем пациенты без признаков госпитализма. В сферах эмоциональных и поведенческих копинг-стратегий значимых различий между группами выявлено не было.

Внутреннюю картину болезни изучали с применением методики ТОБОЛ, выявившей у пациентов с малой продолжительностью заболевания значимые различия в показателях эргопатического типа отношения к болезни (средний показатель в 1-й подгруппе — $22,75 \pm 6,86$ балла; во 2-й — $32,69 \pm 10,97$, $p < 0,05$). В подгруппах пациен-

тов с большой продолжительностью заболевания показатели эргопатического типа не различались, однако были выявлены различия в представленности сенситивного типа отношения к болезни (3-я подгруппа — $22,33 \pm 1,16$ балла; 4-я — $28,29 \pm 6,85$, $p < 0,05$).

Наличие у пациента синдрома госпитализма снижает эффективность лечения основного заболевания вне зависимости от нозологической формы через изменение степени комплаентности, вынужденную модификацию терапии и усиление социально-психологической дезадаптации [4, 7]. Е. Г. Трифонов [6] связывает «оседание» лиц пожилого и старческого возраста в психиатрических больницах в том числе и с общей тенденцией поздних психозов к затяжному, хроническому течению. Однако нами была выявлена группа пациентов, обнаруживавших признаки госпитализма при относительно небольшой продолжительности заболевания. Следует отметить, что результаты корреляционного анализа не позволяют отнести этот показатель ни к значимым самостоятельным факторам риска, ни считать его опосредованно обуславливающим развитие госпитализма через общую продолжительность стационарного лечения, поскольку длительность госпитализаций имеет более сильные корреляционные связи с наличием у пациента госпитализма, чем с общей продолжительностью заболевания.

Проведенное исследование предполагало однократное обследование пациентов с ретроспективной оценкой анамнестических сведений, ввиду чего полученные данные не позволяют сделать однозначный вывод о том, на каком этапе заболевания у пациентов развился феномен госпитализма. Тем не менее, сравнение подгрупп пациентов с разной длительностью заболевания дает возможность предполагать, что в зависимости

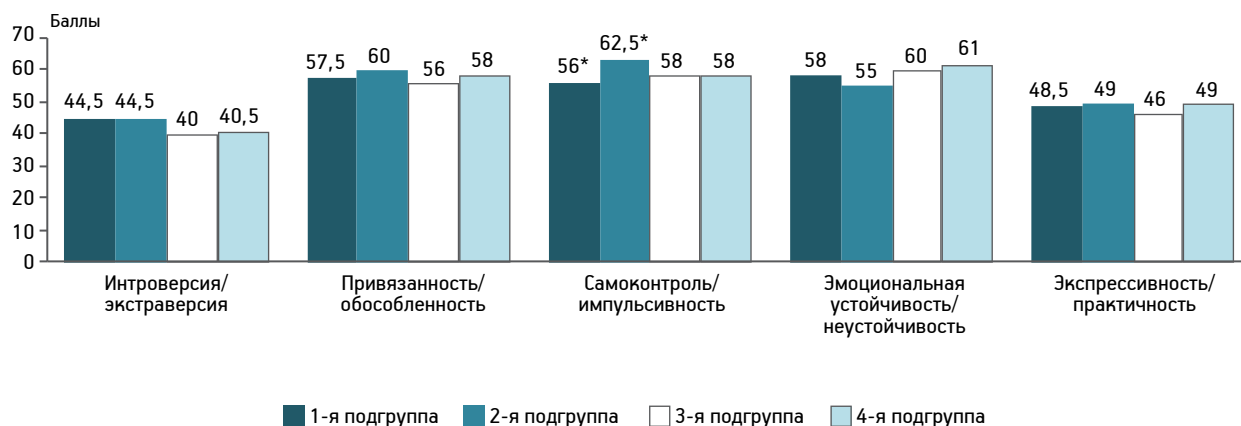


Рис. 3. Структура личности обследованных больных по методике «Большая пятерка», * $p < 0,05$

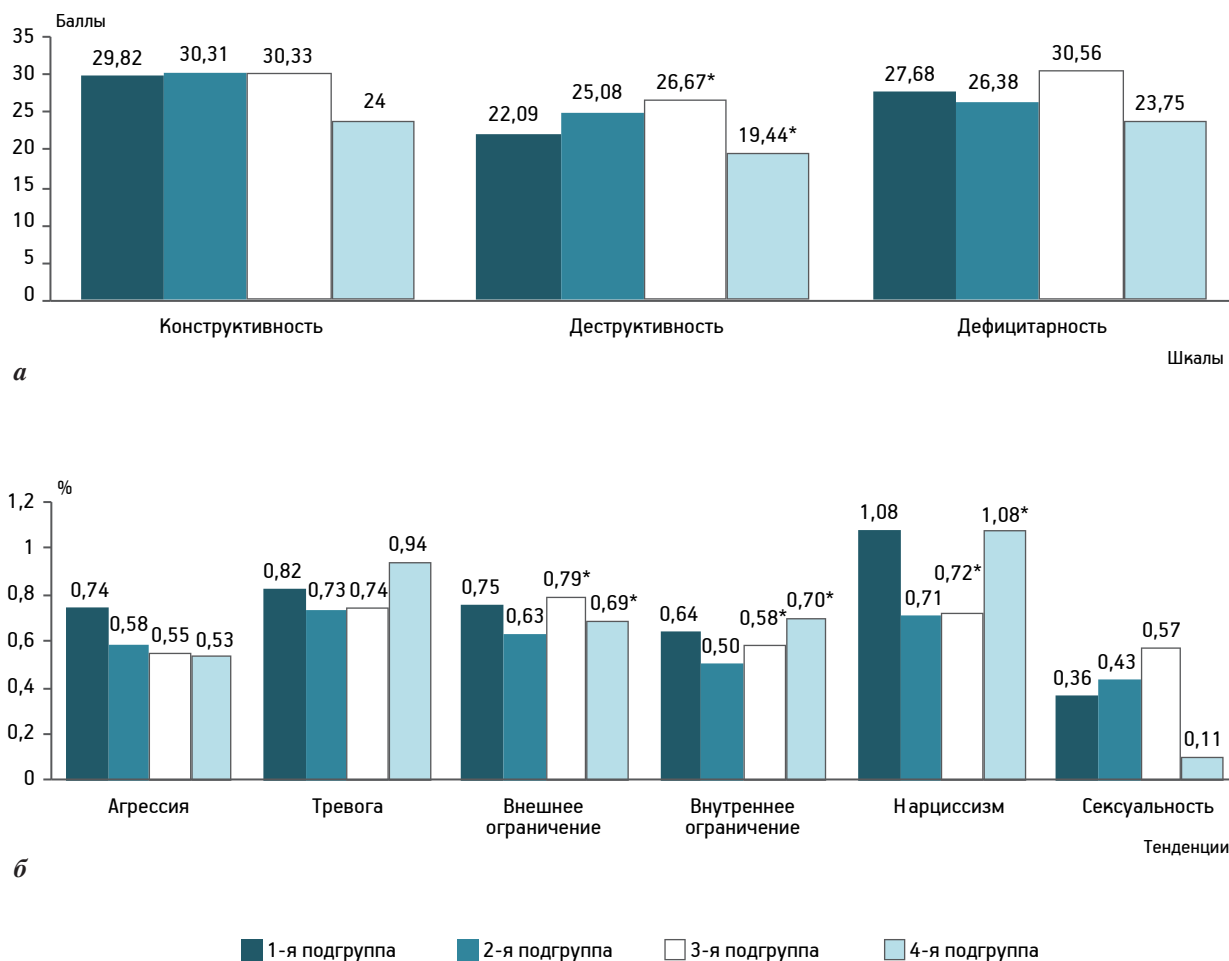


Рис. 4. Особенности личности обследованных больных в терминах психодинамической модели по методике «Я-структурный тест» Г. Аммона; * $p < 0,05$

от стажа болезни на развитие у пациента госпитализма оказывают влияние различные факторы. Так, у пациентов с признаками госпитализма обеих подгрупп отсутствовала установка на выписку и амбулаторное лечение и с равной вероятностью определялось ухудшение состояния непосредственно перед выпиской из стационара.

Вместе с тем, только в подгруппе больных с большой продолжительностью заболевания аффективная сфера пациентов характеризовалась большей выраженностью тревожно-депрессивной симптоматики по сравнению с подгруппой сравнения, что может быть объяснено как устойчивостью данной симптоматики в связи с социально-психологической дезадаптацией, так и более явным предъявлением симптомов как способом патологической адаптации, формирующимся по мере течения заболевания. При малой продолжительности заболевания значимыми для развития госпитализма являлись низкий уровень самоконтроля и меньший спектр применяемых адаптивных копинг-стратегий, что может

приводить к относительно лучшей адаптации этих пациентов в щадящих условиях стационара, чем вне его, и быстрому развитию синдрома госпитализма. Для пациентов с большим стажем заболевания значимыми оказались деструктивные и, в несколько меньшей степени, дефицитарные тенденции в субшкалах внешнего и внутреннего Я-ограничения и нарциссизма и более редкое использование адаптивных когнитивных копингов. Наличие ригидных внутриличностных барьеров, дисгармоничная самооценка и низкая способность к адаптации за счет коррекции когнитивных установок могут в значительной степени затруднять реабилитацию пациентов и вторичную профилактику госпитализма. Снижает вероятность развития госпитализма на ранних этапах эргопатический тип отношения к болезни, на более поздних этапах — сенситивное отношение к заболеванию, делающее факт и процесс стационарного лечения субъективно нежелательным для пациента.

Выводы

Признаки госпитализма у пожилых пациентов были выявлены как при большой, так и при малой продолжительности заболевания.

Общая продолжительность стационарного лечения и тенденцией к учащению госпитализаций имеют более сильные корреляционные связи с наличием у пациента госпитализма, чем с общей продолжительностью заболевания.

Длительность заболевания не имела значимых корреляционных связей с выраженностью признаков госпитализма (за исключением продолжительности стационарного лечения), что не позволяет считать ее независимым фактором риска развития данного синдрома.

Были выявлены факторы, оказывающие влияние на формирование у пожилых пациентов госпитализма, зависящие от продолжительности заболевания: при малой продолжительности заболевания развитие госпитализма было ассоциировано с низким уровнем самоконтроля, меньшим спектром применяемых адаптивных копинг-стратегий в целом и меньшей представленностью эргопатического типа отношения к болезни. У пациентов с большой продолжительностью заболевания развитие госпитализма было связано с деструктивными и, в несколько меньшей степени, дефицитарными тенденциями в субшкалах внешнего и внутреннего Я-отграничения и нарциссизма, адаптивностью когнитивных копингов и меньшей чувствительностью в отношении своего заболевания.

Литература

1. Бизюк А.П., Вассерман Л.И., Иовлев Б.В. Применение интегративного теста тревожности (ИТТ): Метод. рекомендации. СПб.: Психоневрологический ин-т им. В.М. Бехтерева, 2005.
2. Вассерман Л.И., Иовлев Б.В., Карпова Э.Б. Усовершенствованная методика для психологической диагностики отношения к болезни (ТОБОЛ): Пособие для врачей. СПб.: Психоневрологический ин-т им. В.М. Бехтерева, 2002.
3. Кабанов М.М., Незнанов Н.Г. Очерки динамической психиатрии. СПб.: НИПНИ им. Бехтерева, 2003.
4. Красик Е.Д., Логвинович Г.В. Госпитализм при шизофрении (клинико-реабилитационные аспекты). Томск: Томск. ун-т, 1983. С. 6–18.
5. Набиуллина Р.Р., Тухтарова И.В. Механизмы психологической защиты и совладания со стрессом (определение, структура, функции, виды, психотерапевтическая коррекция): Учеб. пособие: Казань, 2003.
6. Трифонов Е.Г., Виноградова Р.Н., Бабанов В.Г., Ашуров Т.Х. К проблеме «оседания» психически больных позднего возраста в психиатрических стационарах // Журн. невропатол. и психиатр. 1996. № 4. С. 90–92.
7. Шевченко Л.С., Ястребов В.С. Социально-экономические аспекты психического здоровья // Психич. здоровье. 2006. № 3. С. 37–41.
8. Хромов А.Б. Пятифакторный опросник личности: Учеб.-метод. пособие. Курган: Курганский гос. ун-т, 2000.
9. Courtney M.D., Edwards H.E., Chang A.M. et al. A randomized controlled trial to prevent hospital readmissions and loss of functional ability in high risk older adults: a study protocol // BMC Hlth Serv. Res. 2011. P. 202.
10. Hamilton M. A rating scale for depression // J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1960. № 23. P. 56–62.
11. Jianyi Z., Carol H., Carol A. Factors associated with length of stay and the risk of readmission in an acute psychiatric inpatient facility: a retrospective study // Austral. New Zealand J. Psychiat. 2011. № 45 (7). P. 578.
12. Raven M.C., Doran K.M., Kostrowski S. et al. An intervention to improve care and reduce costs for high-risk patients with frequent hospital admissions: a pilot study // Hlth Serv. Res. 2011. P. 270.
13. Sager M.A., Rudberg M.A., Jalaluddin M. et al. Hospital admission risk profile (HARP): identifying older patients at risk for functional decline following acute medical illness and hospitalization // J. Amer. Geriat. Soc. 1996. № 44 (3). P. 251–257.

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 6. P. 905–911

I. A. Beltceva, N. M. Zalutskaya, T. A. Karavaeva, N. G. Neznanov

A STUDY OF THE DURATION OF THE DISEASE AS A RISK FACTOR FOR THE DEVELOPMENT OF HOSPITALIZATION IN ELDERLY PSYCHIATRIC PATIENTS

V. M. Bekhterev national research medical center for psychiatry and neurology,
3, Bekhterev str., St.Petersburg, 192019; e-mail: beltsevaju@gmail.com

Phenomenon of hospitalism in elderly patients with mental disorders is an extremely important clinical, social and economic problem. 155 patients of the gerontopsychiatric hospital were examined, 75 of them showed signs of hospitalism, and 80 made up a control group. A subgroup of patients with signs and short duration of the disease was isolated, the duration of treatment in the hospital of these patients was $133,5 \pm 42,24$ days (in the corresponding control subgroup $72,11 \pm 37,11$ days, $p < 0,05$). This subgroup was characterized by greater impulsiveness as a personality trait and less adaptive coping strategies. A subgroup of patients with signs of hospitalism and a longer duration of the disease also had a longer stay in the hospital compared to patients with a similar experience of illness without hospitalism ($249,67 \pm 63,56$ and $79,58 \pm 39,52$ days, respectively, $p < 0,05$). For this subgroup of patients, the factors associated with the development of hospitalism were higher anxiety and depression in the current psychoemotional state, a smaller representation of adaptive cognitive coping and less sensitivity to the disease, all differences are significant at $p < 0,05$.

Key words: hospitalism, social and psychological adaptation, coping strategies, gerontopsychiatry, duration of hospitalization, rehospitalization, compliance

А. Г. Соловьёв¹, А. А. Шутова², М. В. Злоказова³, Е. Г. Ичитовкина³

ДИНАМИКА ФОРМИРОВАНИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У КОМБАТАНТОВ-ПЕНСИОНЕРОВ МИНИСТЕРСТВА ВНУТРЕННИХ ДЕЛ

¹ Северный государственный медицинский университет, 163000, Архангельск, Троицкий пр., 51, e-mail: ASoloviev1@yandex.ru; ² Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел России по Кировской обл., 610046, Киров, ул. Московская, 85; ³ Кировский государственный медицинский университет, 610998, Киров, ул. К. Маркса, 112

Проведен ретроспективный анализ динамики формирования и нозологической структуры психических расстройств у пенсионеров Министерства внутренних дел (МВД), имеющих при увольнении на пенсию по выслуге лет психические расстройства, препятствующие дальнейшему прохождению службы. Все респонденты были поделены на две группы по критерию участия в боевых действиях. Показано, что у комбатантов-пенсионеров МВД в клинической картине преобладают органические расстройства, связанные с последствиями закрытых черепно-мозговых травм минно-взрывной этиологии, при этом, несмотря на оказываемую лечебную помощь, происходит формирование расстройств личности, нарушающих социальное функционирование и приводящих к инвалидизации. У пенсионеров МВД, не участвовавших в боевых действиях, выявлено наличие выраженной невротизации со снижением социализации и формированием химических зависимостей с последующим развитием органических нарушений ЦНС, преимущественно алкогольной этиологии, приводящих к снижению социального функционирования и инвалидизации. Полученные данные свидетельствуют об определенных недостатках в организации психиатрической помощи данному контингенту: ограниченности психопрофилактических и коррекционных мер, несвоевременной диагностике пограничных психических расстройств. Для снижения риска формирования личностных расстройств и химической зависимости у пенсионеров-полицейских необходимо совершенствование организационных и методологических подходов к ежегодной диспансеризации личного состава МВД.

Ключевые слова: пенсионеры Министерства внутренних дел, комбатанты, психические расстройства

В современных условиях роста социальной напряженности в обществе, террористических угроз, преступности и наркотизации населения увеличивается число внештатных стрессовых ситуа-

ций у сотрудников Министерства внутренних дел (МВД) как в процессе исполнения повседневных оперативно-служебных задач в местах постоянной дислокации, так и в зонах с особыми условиями службы [6].

Психические расстройства (ПР) у сотрудников и пенсионеров МВД являются одной из сложных нозологических форм в этическом и диагностическом аспектах в отличие от гражданского населения [2]. Это связано с тем, что полицейские предпочитают не обращаться к психиатрам, так как считают, что распространение информации об обращении к врачу-психиатру повлечет негативные последствия для служебной деятельности [3, 5]. Однако ПР при своевременном лечении часто не являются препятствием для продолжения службы в МВД и не влекут за собой негативных психосоциальных последствий [4]. При отсутствии своевременной терапии ПР зачастую формируются более глубокие психические нарушения, препятствующие дальнейшему прохождению службы, с антисоциальными поступками, суицидальным поведением, вызывающие широкий общественный резонанс и дискредитирующие полицию как институт государственной власти перед обществом [2]. Формирование расстройств личности и химических зависимостей у сотрудников и пенсионеров силовых структур нередко связано с недостатками в оказании им психиатрической помощи [7].

Нозологическая структура ПР, приобретенных пенсионерами-полицейскими в период службы, мало исследована, ее анализ необходим для совершенствования организационных подходов к профилактике психических нарушений у данного контингента [9].

Цель исследования — анализ динамики формирования ПР у комбатантов-пенсионеров МВД.

Материалы и методы

Проведен анализ актов военно-врачебной комиссии (ВВК) и протоколов Центра психофизиологической диагностики пенсионеров МВД России по Кировской обл., уволенных по выслуге лет, дающей право на пенсию [выслуга 20 лет и более с учетом срочной службы в Российской армии и льготного исчисления лет (1 год за 1,5 года в период пребывания в служебных командировках в зонах боевых действий)] [8], за период с 2007 по 2016 г. Для обследования отобраны 97 пенсионеров, которым при увольнении из МВД или в течение последующего года был установлен диагноз ПР врачами-психиатрами ВВК на основании решения стационарной экспертизы психиатрического учреждения. Обследованные были разделены на две группы в зависимости от участия в боевых действиях: основная группа (ОГ) — 66 пенсионеров-комбатантов, выполнявших оперативно-служебные задачи в особых условиях, средний возраст $48,3 \pm 2,2$ года; группа сравнения (ГС) — 31 человек, которые в период службы не являлись участниками боевых действий, средний возраст $46,3 \pm 1,4$ года. Возрастной критерий в данном случае был ниже официально установ-

ленного для лиц гражданских специальностей и определялся в первую очередь совокупностью профессиональных факторов, которые, как и комплекс социально-климатических факторов, могут изменять возрастные границы определенных социальных групп [1].

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием программы SPSS 13.0 с вычислением среднего значения, определения вероятности ошибки, ρ рассчитывали с помощью χ^2 Пирсона, уровень статистической значимости $\rho < 0,001$.

Результаты и обсуждение

Нозологическая структура ПР у пенсионеров-комбатантов характеризовалась преобладанием органических нарушений, связанных с последствиями закрытых черепно-мозговых травм (ЧМТ) минно-взрывной этиологии, преимущественно в форме эмоционально-лабильного расстройства, — 42,4% и расстройства личности — 31,8%. Лишь у одного пенсионера ГС было диагностировано органическое эмоционально-лабильное расстройство сосудистой этиологии (табл. 1).

У комбатантов-пенсионеров не были выявлены расстройства настроения в отличие от лиц ГС, где имелись случаи депрессивных и дистимических нарушений. Неврастения в разных клинических вари-

Таблица 1

Нозологическая структура психических расстройств у пенсионеров МВД, %

Диагноз по МКБ-10	ОГ, n=66		ГС, n=31		p-уровень
	абс. число	%	абс. число	%	
<i>Органические расстройства</i>					
F07.00. Органическое расстройство личности травматической этиологии	21	31,8	0	0	<0,001
F06.6. Органическое эмоционально-лабильное расстройство (астеническое)	28	42,4	1	3,2	<0,001
<i>Расстройства настроения</i>					
F32. Депрессивный эпизод	0	0	1	3,2	<0,001
F34.1. Дистимия	0	0	1	3,2	<0,001
<i>Невротические, связанные со стрессом, и соматоформные расстройства</i>					
F48.0. Неврастения	7	10,6	17	54,9	<0,001
<i>Расстройства личности и поведения в зрелом возрасте</i>					
F62.0. Стойкое изменение личности после переживания катастрофы	8	12,1	0	0	<0,001
F63. Расстройство привычек и влечений	0	0	1	3,2	<0,001
<i>Зависимости</i>					
F102. Зависимость от алкоголя (основной диагноз)	2	3,1	10	32,3	<0,001
F102. Зависимость от алкоголя (сопутствующий диагноз)	3	4,5	0	0	<0,001

Примечание. Здесь и в табл. 2 ρ рассчитывали с помощью χ^2 Пирсона, уровень статистической значимости $\rho < 0,001$.

антах встречалась в обеих группах, но существенно чаще у лиц, не участвовавших в боевых действиях.

Расстройства личности и поведения значимо чаще регистрировали в ОГ и были представлены стойкими нарушениями, возникшими после перенесенного боевого посттравматического стрессового расстройства, в отличие от лиц ГС, где был зарегистрирован один случай в форме расстройства привычек и влечений (азартные игры).

Зависимость от алкоголя, как основной и сопутствующий диагноз, существенно реже встречалась в ОГ в отличие от лиц ГС, где каждый третий имел химическую зависимость (см. табл. 1). Это, вероятно, связано с тенденцией снимать психическое напряжение, возникающее вследствие работы в сложных и опасных для жизни условиях, с помощью алкоголя и скрывать имеющиеся эмоциональные проблемы от ведомственных психиатров, психотерапевтов, психологов, а также с недостатками в диагностических подходах при выявлении пограничных ПР при проведении ежегодной диспансеризации личного состава.

Для выявления особенностей формирования ПР у комбатантов-пенсионеров был проведен анализ их нозологической структуры в период службы в МВД (табл. 2).

Более чем у половины пенсионеров ОГ в период службы диагностировали органические расстройства вследствие закрытых ЧМТ минно-взрывной этиологии: эмоционально-лабильное расстройство и устойчивые невротоподобные нарушения в виде повышенной раздражительности, вспыльчивости, аффективной неустойчивости, дискommunikативности на фоне выраженного эмо-

ционального напряжения, в ГС данной патологии не было зарегистрировано. Только у одного пенсионера ГС наблюдали дистимию.

Диагноз неврастении у лиц ОГ встречался существенно реже, при этом преобладали гиперстенические симптомы с повышенной раздражительностью, вспыльчивостью, истощаемостью, стойкими нарушениями сна. У респондентов ГС чаще наблюдали гипостенические проявления с жалобами тревожного и астенического спектра. Посттравматическое стрессовое расстройство выявляли только у лиц ОГ, клинические проявления включали классическую симптоматику с повторными переживаниями травматических событий, симптомами вторжения и эмоциональными нарушениями.

Расстройства приспособительных реакций в ОГ встречали существенно реже, чем в ГС. Причиной их формирования являлись стрессовые ситуации на службе, некомплект личного состава, ненормированный рабочий день, повышенные нагрузки, необходимость общения по роду службы с криминальными и антисоциальными личностями и, в ряде случаев, семейные проблемы. На весь период лечения полицейские отстраняются от несения службы с табельным оружием, что влечет за собой снижение денежного довольствия, поэтому они мотивированы на прекращение терапии как можно быстрее, что приводит к дальнейшему усугублению имеющихся пограничных ПР.

Лиц, которые не попадали в поле зрения психиатров в период службы, в ОГ выявлено не было. 22,6% лиц ГС, уволенных на пенсию по выслу-

Таблица 2

Нозологическая структура зафиксированных психических расстройств у сотрудников МВД в период службы до увольнения на пенсию по выслуге лет, %

Диагноз по МКБ-10	ОГ, n=66		ГС, n=31		p-уровень
	абс. число	%	абс. число	%	
<i>Органические расстройства</i>					
F06.4. Органическое расстройство с невротоподобными нарушениями	3	4,5	0	0	0,001
F06.6. Органическое эмоционально-лабильное расстройство (астеническое)	33	50	0	0	0,001
<i>Расстройства настроения</i>					
F34.1. Дистимия	0	0	1	3,2	0,001
<i>Невротические, связанные со стрессом, и соматоформные расстройства</i>					
F48.0. Неврастения	3	4,1	12	38,7	0,001
F43.1. Посттравматическое стрессовое расстройство	26	39,4	0	0	0,001
F43.2. Расстройства приспособительных реакций	1	1,5	11	35,5	0,001

ге лет в связи с наличием психического заболевания, препятствующего прохождению службы, ранее не обращались к ведомственным психиатрам. По данным амбулаторных карт, при ежегодной диспансеризации последние не имели зафиксированных ПР, что свидетельствует о недостатках диагностических подходов у врача-психиатра.

Существенно чаще ($p < 0,001$) комбатанты-пенсионеры МВД в течение 3 лет после увольнения имели инвалидность по психическому заболеванию (60,6%) в отличие от пенсионеров ГС (12,1%). Причинами инвалидизации лиц ОГ были расстройства личности органического генеза и после переживания катастрофы, а в ГС — преимущественно органические поражения ЦНС токсической (алкогольной) этиологии.

При анализе сопутствующих хронических соматических заболеваний оказалось, что в обеих группах встречались примерно с одинаковой частотой патологии сердечно-сосудистой, костно-мышечной систем и ЖКТ. Существенно реже у лиц ОГ встречали хронические заболевания ЖКТ, представленные язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и токсическим гепатитом (рисунок). Это, вероятно, связано с тем, что комбатантам после участия в чрезвычайных ситуациях военного характера оказывали психиатрическую помощь с применением психофармакотерапии и психотерапии. Сотрудники МВД ГС предпочитали скрывать имеющиеся проблемы, связанные с эмоциональным состоянием, пытались самостоятельно их преодолеть, нередко при помощи алкоголя, что и являлось причиной формирования психосоматических нарушений в форме язвенной болезни: более 50% пенсионеров, имевших зарегистрированную язвенную болезнь, страдали алкогольной зависимостью.

Выводы

Полученные данные свидетельствуют о том, что у комбатантов-пенсионеров МВД в клинической картине психических расстройств преобладают органические нарушения, связанные с последствиями закрытых черепно-мозговых травм минно-взрывной этиологии. При этом, несмотря на оказываемую лечебную помощь, происходит формирование тяжелых расстройств личности, нарушающих социальное функционирование и приводящих к инвалидизации. Анализ психических расстройств пенсионеров МВД, не участвовавших в боевых



Сопутствующая хроническая соматическая патология у пенсионеров МВД.

* p рассчитывали с помощью χ^2 Пирсона; уровень статистической значимости $p < 0,001$

действиях, показал наличие выраженной невротизации с формированием химической зависимости и последующим развитием органических нарушений ЦНС, токсического гепатита и язвенной болезни алкогольной этиологии, приводящих к снижению социального функционирования и часто к инвалидизации.

Полученные данные свидетельствуют об определенных недостатках в организации психиатрической помощи данному контингенту — ограниченности психопрофилактических и коррекционных мер, несвоевременной диагностике пограничных психических расстройств. Для снижения риска формирования личностных расстройств и химической зависимости у пенсионеров-полицейских необходимо совершенствование организационных и методологических подходов к ежегодной диспансеризации личного состава МВД.

Литература

1. Гузова А.В., Голубева Е.Ю., Соловьев А.Г. Особенности качества жизни и биологического возраста пожилых лиц с алкогольной зависимостью в условиях Европейского Севера // Успехи геронтол. 2010. № 1. С. 110–114.
2. Ичитовкина Е.Г., Соловьев А.Г., Харькова О.А. и др. Модель прогноза формирования транзиторных аффективно-поведенческих реакций у комбатантов // Экология человека. 2016. № 10. С. 47–50.
3. Корехова М.В., Соловьев А.Г., Новикова И.А. Профилактика психологической дезадаптации у сотрудников

ОВД // Психопедагогика в правоохранительных органах. 2012. № 1 (48). С. 66–71.

4. Подчасов Е.В., Ломакин Г.И. Особенности проявления ПТСР у лиц, принимавших участие в боевых действиях // Личность в экстремальных условиях и кризисных ситуациях жизнедеятельности. 2011. № 1. С. 67–74.

5. Потарыкина М.С. Взаимосвязь индивидуально-личностных особенностей и типа дезадаптации сотрудников органов внутренних дел (на примере сотрудников, злоупотребляющих алкоголем) // Психиатрия. 2013. № 2 (58). С. 38–43.

6. Соловьёв А.Г., Ичитовкина Е.Г., Шутова А.А., Злоказова М.В. Анализ катамнеза комбатантов-пенсionеров ми-

нистерства внутренних дел с психическими расстройствами // Успехи геронтол. 2016. Т 29. № 5. С. 836–838.

7. Шевцова О.А., Коханов В.П. Особенности начальных изменений состояния психического здоровья у военнослужащих спецслужб России // Медицина катастроф. 2010. № 1. С. 30–33.

8. Федеральный закон от 30.11.2011. № 342. ФЗ «О службе в органах внутренних дел Российской Федерации и внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации».

9. Daniels L., Deckx L., Thompson M. et al. Screening instruments for frailty in primary care. Oxford: Primary Care Diagnostic Horizon Scanning Centre, 2012.

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 6. P. 912–916

A. G. Soloviev¹, A. A. Shutova², M. V. Zlokazova³, E. G. Ichitovkina³

THE DYNAMICS OF FORMATION OF PSYCHIC DISORDERS OF COMBATANTS AND PENSIONERS OF THE MINISTRY OF INTERNAL AFFAIRS

¹ Northern State Medical University, 51, Troitskiy pr., Arkhangelsk. 163000;

e-mail: ASoloviev1@yandex.ru; ² Medical and sanitary unit of the Ministry of internal Affairs,

85, Moskovskaya str., Kirov, 610046; ³ Kirov State Medical University, 112, K. Marksa str., Kirov, 610998

Retrospective analysis of the dynamics of formation and nosological structure of mental disorders among the pensioners of the Ministry of internal Affairs (MIA) with the retirement on superannuation of mental disorder impeding further passage of service. All respondents were divided into two groups according to the criterion of participation in hostilities. It is shown that the ex-combatants, pensioners of MIA in the clinic dominated by organic disorder associated with the consequences of closed traumatic brain injury mine blast etiology, despite the rendered medical aid, the formation of personality disorders that violate social functioning and lead to disability. Pensioners of MIA, who was not involved in pain action, revealed the presence of severe neurotic with a decline in socialization and the formation of chemical dependency and the subsequent development of organic disorders of the Central nervous system predominantly alcoholic etiology, resulting in poor social functioning and to disability. The data obtained indicate certain weaknesses in the organization of psychiatric care to this population: the limited psychoprophylactic and correctional activities, late diagnosis of borderline mental disorders. To reduce the risk of the formation of personality disorders and chemical dependency have retired police officers it is necessary to improve the organizational and methodological approaches to carrying out annual medical examination of personnel of the interior MIA.

Key words: pensioners of the Ministry of Internal affairs, combatants, mental disorders

*Н. О. Захарова, С. В. Булгакова, С. Е. Каторкин, М. А. Мельников,
Е. В. Тренева, А. В. Николаева*

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ВЕНОЗНЫМИ ТРОФИЧЕСКИМИ ЯЗВАМИ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Самарский государственный медицинский университет, 443079, Самара, пр. Карла Маркса, 165 б; e-mail: geriatry@mail.ru

Изучена эффективность включения препарата «Сулодексид» в комплексную терапию пациентов ($n=52$) пожилого и старческого возраста при сочетании хронических заболеваний вен, осложненных рефрактерными трофическими язвами нижних конечностей, и сахарным диабетом 2-го типа. Методом случайной выборки они были рандомизированы на две группы по 26 человек, статистических различий между которыми по возрасту ($t_{1-2}=0,2$; $p_{1-2}=0,833$), полу ($\chi^2_{1-2}=0,008$; $p_{1-2}=0,991$), нозологическим формам ($\chi^2_{1-2}=0,004$; $p_{1-2}=0,993$), анамнезу хронических заболеваний вен ($t_{1-2}=0,14$; $p_{1-2}=0,893$), длительности трофических язв ($t_{1-2}=0,21$; $p_{1-2}=0,827$), планиметрическим показателям трофических язв ($t_{1-2}=0,18$; $p_{1-2}=0,865$) не было зафиксировано. Пациенты 1-й группы получали лечение Сулодексидом по стандартной схеме в течение 50 дней. Первичный исход исследования — полное закрытие трофической язвы через 1 мес. Вторичные исходы — эпителизация через 2 мес и динамика планиметрических показателей в течение 12 мес. Эффективность применения Сулодексида оценивали по шкале *VCSS* (*Venous Clinical Severity Score*), являющейся модификацией клинической шкалы классификации *CEAP*, динамическим изменениям маллеолярного объема, изменениям планиметрических показателей. Зафиксировано статистически значимое улучшение суммарного показателя по шкале *VSCC* как в 1-й ($p=0,002$), так и во 2-й ($p=0,0016$) группе во всех исходах исследования. При этом отмечено статистически значимое улучшение балльных показателей по шкале *VSCC*, более выраженное в 1-й группе ($p<0,05$). Через 2 и 6 мес зафиксировано статистически значимое уменьшение маллеолярного объема пораженной нижней конечности как в 1-й ($t=4,17$; $p=0,001$), так и во 2-й ($t=2,4$; $p=0,37$) группе. Клинически и статистически значимое снижение маллеолярного объема было более выражено в 1-й группе ($p<0,05$). Через 30 сут закрытие трофических язв достигнуто у 9 (34,6%) пациентов 1-й группы и у 5 (19,2%) — 2-й ($p<0,05$). На 60-е сутки эпителизация достигнута у 22 (84,6%) и 12 (46,1%) пациентов, соответственно. Время полной эпителизации у пациентов 1-й и 2-й групп составило $51,2\pm 1,6$ и $78,4\pm 2,6$ сут ($p<0,05$), соответственно. Сделан вывод, что Сулодексид является эффек-

тивным и патогенетически обоснованным фармакологическим препаратом для лечения пациентов пожилого и старческого возраста с хроническим заболеванием вен Сб клинического класса и сахарным диабетом 2-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, венозные трофические язвы, хронические заболевания вен, хроническая венозная недостаточность, Сулодексид, пожилой и старческий возраст

В РФ наблюдается значительное увеличение числа пациентов пожилого и старческого возраста, страдающих хронической венозной недостаточностью нижних конечностей, осложненной трофическими язвами (ТЯ), имеющими персистирующее рефрактерное течение [4, 8, 9, 14]. Следует отметить, что обилие сочетанной патологии в комбинации с рефрактерным течением венозных ТЯ и высокой склонностью к рецидивам значительно затрудняет лечение пациентов геронтологического профиля [10, 14, 20]. В связи с этим при комплексном лечении крайне необходимо учитывать особенности адаптационных возможностей организма и возрастной физиологии, а также сопутствующие заболевания [4–6, 8, 14]. Учитывая обилие применяемых медикаментозных препаратов, не менее важной проблемой является комплаентность к лечению данной группы пациентов. Результаты анкетирования пациентов пожилого и старческого возраста свидетельствуют о том, что более 90% из них принимают не менее 3–5 препаратов ежедневно. В то же время, регулярный или относительно регулярный прием медикаментов осуществляют только 28% гериатрических пациентов. Так, анализ компрессионной терапии выявил, что компрессионный трикотаж используют редко или не используют вообще около 81% пациентов с хроническими заболеваниями вен (ХЗВ) [4, 14].

Распространение сахарного диабета (СД) приобрело пандемический характер во всех воз-

растных группах. Наиболее опасны сосудистые осложнения этого заболевания, в развитии которых большое значение имеет состояние эндотелия и базальной мембраны сосудистой стенки [7, 12]. Восстановление нарушенной проницаемости и предотвращение дальнейшего развития структурно-функциональных нарушений сосудистой стенки возможно при восполнении содержания гликозаминогликана в структуре сосудов [12].

В клинической практике сочетание ХЗВ и СД 2-го типа является одним из самых распространенных у лиц старших возрастных групп экономически развитых стран, достигая 15–46 % [16]. Сочетание венозных ТЯ и диабетической ангиопатии приводит к развитию выраженной функциональной недостаточности нижних конечностей и значительному снижению качества жизни [10, 16, 19, 20]. Из-за выраженной сочетанной патологии и значительных размеров ТЯ пациентам пожилого и старческого возраста хирургическую коррекцию нарушений венозной гемодинамики нередко не выполняют, так как в данном случае оперативное вмешательство становится достаточно сложной задачей [4, 14, 15].

Несмотря на значительную распространенность сочетания СД 2-го типа и ТЯ венозной этиологии, в современной медицинской литературе недостаточно освещены особенности их комплексного лечения именно у пациентов пожилого и старческого возраста [16]. Лечение этой группы больных, учитывая формирование остеопенического синдрома и его осложнений, а также выраженную эндотелиальную дисфункцию, требует значительных затрат и остается одной из самых значимых социально-экономических и медицинских проблем [2, 3]. При большом числе противопоказаний к оперативной коррекции венозной недостаточности у гериатрических пациентов медикаментозная терапия является одним из основных компонентов комплексного лечения [1, 16, 22].

Учитывая, что при СД возникает эндотелиальная дисфункция, которая характеризуется увеличением выработки вазоконстрикторов и уменьшением синтеза вазодилататоров, в последние годы появилось множество сообщений о применении в лечении сосудистой патологии, в том числе ассоциированной с СД, препарата «Сулодексид» («Вессел Дуэ Ф», AlfaWassermann, Италия). Препарат представляет собой естественную смесь гликозаминогликанов: гепариноподобной фракции с молекулярной массой 8 000 даль-

тон (80 %) и дерматансульфата (20 %) [1, 11, 18]. За счет антикоагуляционного, антитромботического, профибринолитического действия и способности нормализовывать реологические свойства крови, Сулодексид находит все большее применение как один из перспективных препаратов при лечении ХЗВ и профилактике венозных тромбозомболических осложнений [15, 17, 19]. Согласно полученным результатам, его применение ускоряет эпителизацию, а ангиопротективное воздействие связано с восстановлением структурной и функциональной целостности эндотелия сосудов [17, 19, 22]. Поэтому, с нашей точки зрения, при его использовании в комплексном лечении пациентов с СД 2-го типа и ХЗВ, осложненных ТЯ, открываются новые возможности получения положительного эффекта и оптимизации динамических результатов лечения.

Цель исследования — определение эффективности включения препарата «Сулодексид» в фармакотерапию пациентов пожилого и старческого возраста при сочетании ХЗВ, осложненных ТЯ, и СД 2-го типа.

Материалы и методы

В исследование были включены 52 пациента 60–85 лет с ТЯ нижних конечностей венозной этиологии и сочетанным СД 2-го типа. По международной классификации ХЗВ *CEAP*, патология венозной системы нижних конечностей соответствовала С6 клиническому классу. Диагноз СД устанавливали в соответствии с диагностическими критериями заболевания, предложенными Комитетом экспертов ВОЗ (1999). Клиническое исследование проводили в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Бразилия, 2013), трехсторонним Соглашением по надлежащей клинической практике (*ICHGCP*). Критерии включения: возраст старше 60 лет; наличие ХЗВ С6 клинического класса; наличие СД 2-го типа; подписанное добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании. Критерии исключения: наличие СД 1-го типа и другие специфические типы СД; декомпенсированные сопутствующие заболевания; онкологические заболевания; заболевания, сопровождающиеся пониженной свертываемостью крови; острые вирусные инфекции; прием нестероидных противовоспалительных средств, ангиотропных и гормональных препаратов, антикоагулянтов, диуретиков;

индивидуальная непереносимость исследуемого препарата; отказ пациента от участия на любом этапе лечения и невозможность сотрудничать с пациентом.

Пациенты методом случайной выборки были рандомизированы в 1-ю (основную) и 2-ю (контрольную) группы: в 1-ю ($n=26$) были включены пациенты с четными номерами истории болезни, во 2-ю ($n=26$) — с нечетными номерами. Медиана возраста пациентов составила 69,8 (60; 85) года в основной и 69,1 (61; 84) года — в контрольной группе. Преобладали лица женского пола: 18 (69,23 %) — в 1-й, 19 (73,07 %) — во 2-й группе. Варикозная и посттромбофлебитическая болезни были диагностированы у 17 (65,38 %) и 9 (34,62 %) пациентов 1-й группы и соответственно у 18 (69,2 %) и 8 (30,8 %) — 2-й группы. Анамнестическая давность развития симптомов ХЗВ в основной группе составила $16,8 \pm 2,4$ года, а в контрольной — $17,1 \pm 1,6$ года. Длительность развития ТЯ в 1-й группе составила $4,7 \pm 1,4$ года, во 2-й группе — $4,1 \pm 1,3$ года. Площадь ТЯ в 1-й группе варьировала от 15,2 до 31,8 см^2 (в среднем $19,2 \pm 1,8 \text{ см}^2$), во 2-й — от 14,8 до 32,4 см^2 (в среднем 18,9 см^2). Глубина ТЯ у всех ($n=52$) пациентов не превышала 1 см. Диапазон ИМТ у пациентов 1-й группы составил 21,8–38,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ ($29,1 \pm 4,3 \text{ кг}/\text{м}^2$), во 2-й группе — 23,4–39,6 $\text{кг}/\text{м}^2$ ($29,7 \pm 4,2 \text{ кг}/\text{м}^2$). Значения лодыжечно-плечевого индекса превышали 0,8 у всех ($n=52$) пациентов.

Статистических различий между 1-й и 2-й группой по возрасту ($t_{1-2}=0,2$; $\rho_{1-2}=0,833$), полу ($\chi^2_{1-2}=0,008$; $\rho_{1-2}=0,991$), нозологическим формам ($\chi^2_{1-2}=0,004$; $\rho_{1-2}=0,993$), анамнезу ХЗВ ($t_{1-2}=0,14$; $\rho_{1-2}=0,893$), длительности ТЯ ($t_{1-2}=0,21$; $\rho_{1-2}=0,827$), планиметрическим показателям ТЯ ($t_{1-2}=0,18$; $\rho_{1-2}=0,865$) не было зафиксировано.

Пациентам 1-й группы ($n=26$) в комплексное лечение был включен курс препарата «Сулодексид» — ежедневное внутримышечное введение по 1 ампуле (600 ЛЕ/2 мл) в течение 20 сут, далее прием препарата перорально в течение 30 дней по 1 капсуле (250 ЛЕ) 2 раза в день между приемами пищи. Пациентам 2-й группы ($n=26$) Сулодексид не назначали.

У всех пациентов ($n=52$) местное лечение ТЯ включало ежедневный двукратный туалет с использованием антисептических растворов. После механической обработки на поверхность ТЯ накладывали повязки с репаративными мазями.

Пациентам рекомендовали лечебно-охранительный режим с элементами постурального дренажа и компрессионный медицинский трикотаж. Коррекцию основных жизненно важных функций выполняли с позиций мультидисциплинарного подхода совместно с эндокринологом, терапевтом, кардиологом и другими специалистами. Учитывая СД 2-го типа, при лечении пациентов руководствовались принципами, направленными на нормализацию углеводного, липидного обмена, коррекцию сердечно-сосудистой патологии, адекватную антибактериальную терапию, дезинтоксикацию, коррекцию полинейропатии с применением α -липоевой кислоты и поливитаминов. По окончании стационарного лечения все пациенты наблюдались амбулаторно и осматривались флебологом еженедельно до полной эпителизации ТЯ.

Основные этапы исследования: 1) скрининг; 2) рандомизация; 3) начало лечения — 1-е сутки исследования; 4) фаза активной терапии — 1–50-е сутки исследования; 5) первичный исход исследования — полное закрытие ТЯ через 1 мес; 6) вторичные исходы исследования — эпителизация ТЯ через 2 мес и динамические изменения планиметрических показателей в течение 12 мес.

В ходе исследования проводили сбор жалоб и медицинского анамнеза, осмотр флеболога с исследованием общего и локального статуса, осмотр эндокринолога, измерение маллеолярного объема, измерение роста и массы тела, ультразвуковое дуплексное ангиосканирование венозных и артериальных сосудов (УСДГ) нижних конечностей, вычисление лодыжечно-плечевого индекса, клинический и биохимический анализ крови, клинический анализ мочи, суточное исследование гликемии, контроль коагулограммы в начале и конце лечения с определением активированного частично-тромбопластинного времени, антитромбина III, времени кровотечения и времени свертывания, ЭКГ, рентгенографию органов грудной клетки, контактную планиметрию ТЯ, цитологический метод исследования раневого отделяемого для оценки динамики раневого процесса, классический микробиологический метод для определения видового состава микрофлоры, чувствительности к антибиотикам и степени микробной обсемененности.

Целью УСДГ, помимо выявления нарушений венозной гемодинамики, были диагностика стено-окклюзирующих поражений в артериальной системе, оценка их локализации, протяженности, размеров, экоструктуры; определение состояния системы компенсации и гемодинамической значимости име-

ющихся поражений, включая функциональное состояние артериального русла; оценка локализации окклюзии, размеров, степени и характера ее влияния на локальную и системную гемодинамику.

При клинической оценке местного статуса обрашали внимание на цвет, наличие участков некроза и налет фибрина на краях и дне трофического дефекта; характер и количество отделяемого; выраженность гиперемии, отека и инфильтрации окружающих тканей; цвет, блеск, зернистость и кровоточивость грануляционной ткани. При микробиологическом анализе, соблюдая правила асептики, брали мазки с поверхности ТЯ на посев. Число микробных тел определяли в 1 г ткани до начала лечения, а также на 5-, 10- и 20-е сутки в процессе лечения. При обнаружении роста проводили идентификацию возбудителя и определение его чувствительности к антибиотикам. Скорость эпителизации трофического дефекта вычисляли по формуле: $V = (S_1 - S_2)/t$, где V — скорость, мм²/сут; t — временной интервал между измерениями площади, сут; S_1, S_2 — площадь ТЯ при предыдущем и последующих измерениях, мм² [14].

Эффективность применения Сулодексида в комплексном лечении пациентов 1-й группы оценивали по следующим критериям: динамические изменения балльного эквивалента по шкале VCSS оценки тяжести ХЗВ, динамические изменения маллеолярного объема, динамика планиметрических показателей ТЯ.

Полученные результаты представлены в виде абсолютных и относительных величин, средних со стандартным отклонением. Значимость различий количественных данных оценивали с использованием t -критерия Стьюдента. При оценке различия долей применяли критерий χ^2 -Пирсона. Критические значения уровня статистической значимости при проверке нулевой гипотезы составляли $\rho \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Все пациенты 1-й и 2-й групп завершили исследование. Клиническая картина у пациентов С6 класса, принимавших участие в исследовании, отличалась значительной выраженностью патологических проявлений хронической венозной недостаточности нижних конечностей. При УСДГ регистрировали значительное статистически значимое ухудшение количественных показателей периферической гемодинамики в обеих группах пациентов. Максимальная и средняя скорости венозного

оттока были значительно снижены на всем протяжении магистральных венозных сосудов ($\rho < 0,05$). Различия скоростных и объемных показателей венозного оттока у пациентов 1-й и 2-й групп до начала лечения были статистически незначимыми ($\rho > 0,05$). У 21 (80,76 %) пациента 1-й и у 22 (84,61 %) 2-й группы выявлен нестенозирующий атеросклероз ($\rho = 0,008$). Патологический рефлюкс в системе глубоких вен был определен у 20 (76,92 %) пациентов 1-й и у 21 (80,76 %) — 2-й группы. Статистически значимых различий между группами не выявлено ($\chi^2_{1-2} = 0,406$; $\rho_{1-2} = 0,515$). Патологический рефлюкс по перфорантным венам выявлен у 24 (92,31 %) пациентов 1-й группы и у 25 (96,15 %) — 2-й группы. Статистически значимых различий между группами не выявлено ($\chi^2_{1-2} = 0,627$; $\rho_{1-2} = 0,434$).

В посевах с ТЯ до начала лечения статистически значимого различия по уровню микробной обсемененности у пациентов исследуемых групп не выявлено ($\chi^2_{1-2} = 0,001$; $\rho_{1-2} = 0,977$). Уровень микробной обсемененности ТЯ достигал у большинства пациентов 10^7 – 10^8 — соответственно у 14 (53,84 %) пациентов 1-й группы и у 15 (57,69 %) — 2-й. В раневых отпечатках преобладал дегенеративно-воспалительный тип цитогаммы соответственно в 17 (65,38 %) и 16 (61,53 %) наблюдениях.

Осложнений и аллергических реакций у пациентов 1-й группы не выявлено. При динамическом наблюдении зафиксировано статистически значимое улучшение суммарного показателя по шкале VSSC как в 1-й ($\rho = 0,002$), так и во 2-й ($\rho = 0,0016$) группе (табл. 1). При этом отмечено статистически значимое улучшение балльных показателей по шкале VSSC, более выраженное в 1-й группе ($\rho < 0,05$).

Пациенты 1-й группы на 2–3-и сутки применения Сулодексида отмечали улучшение состояния за счет купирования болевого синдрома, уменьшения чувства тяжести, жжения и зуда в пораженной конечности. На 5-е сутки лечения у 21 (80,76 %) пациента болевой синдром был полностью купирован, а 19 (73,07 %) человек отметили отсутствие чувства жжения и зуда. После введения 10 внутримышечных инъекций Сулодексида у всех пациентов 1-й группы болевой синдром в области ТЯ был купирован. Жалобы на парестезии предъявляли только 2 (7,69 %) обследуемых. Во 2-й группе пациентов на 5-е сутки снижение интенсивности болевого синдрома отметили 5 (19,23 %) человек.

Таблица 1

Оценка эффективности лечения (баллы)
у пациентов с патологией С6 клинического класса
по шкале VCSS, $M \pm \sigma$

Группа	До лечения	30-е сутки	60-е сутки
1-я, $n=26$	52,6±2,3	27,6±4,7	16,8±3,5
2-я, $n=26$	52,4±2,7	37,7±4,3	30,4±3,6
t_{1-2} -критерий	0,23	1,57	2,56*

* $p \leq 0,05$.

Снижение чувства жжения и зуда зафиксировано в 8 (30,76 %) наблюдениях. У 12 (46,15 %) пациентов этой группы на 10-е сутки выявлено выраженное снижение болевого синдрома при отсутствии его полного купирования, а исчезновение жжения и зуда — у 17 (65,38 %). Данные результаты и их соотношение на 30-е сутки лечения в 1-й и 2-й группах оставались статистически неизменными.

Через 2 и 6 мес зафиксировано статистически значимое уменьшение маллеолярного объема пораженной нижней конечности на фоне проводимого лечения как в 1-й ($t=4,17$; $p=0,001$), так и во 2-й ($t=2,4$; $p=0,37$) группе (табл. 2).

Полученные результаты свидетельствуют, что клинически и статистически значимое снижение маллеолярного объема было более выраженным в 1-й (основной) группе ($p < 0,05$).

С первых суток применения Сулодексида у пациентов 1-й группы отмечали улучшение параметров системы гемостаза, заключающееся в увеличении показателей АЧТВ и активации фибринолиза ($p < 0,05$). При этом гипокоагуляция имела умеренный характер. На 30-е сутки лечения было зафиксировано снижение вязкости крови, уровня липидов и фибриногена ($p < 0,05$).

Анализ посевов отделяемого ТЯ на 5-е сутки лечения в 1-й и 2-й группах не выявил статистически значимых отличий ($p > 0,05$). Отмечена положительная тенденция в снижении уровня микробной обсемененности соответственно с 10^7-10^8 до 10^6-10^7 ($p < 0,05$) без статистически значимых отличий между группами. Результаты, полученные на 10-е и 20-е сутки лечения, свидетельствуют о статистически значимом снижении роста микробной флоры по сравнению с исходными данными, более выраженном в 1-й группе ($p < 0,05$). Результаты микробиологической обсемененности отделяемого ТЯ, полученные в 1-й и 2-й группах на 10-е и 20-е сутки от начала лечения, свидетельствуют о статистически значимом снижении

Таблица 2

Динамика показателей маллеолярного объема (см)
у пациентов с патологией С6 клинического класса, $M \pm \sigma$

Группа	До лечения	Через 2 мес	Через 6 мес	Через 12 мес
1-я, $n=26$	28,6±0,8	25,8±0,6	23,9±0,8	24,1±0,6
2-я, $n=26$	28,3±0,8	26,4±0,8	26,5±0,5	26,8±0,6
t_{1-2} -критерий	0,18	0,77	2,60*	2,95*

* $p \leq 0,05$.

ее уровня ($p < 0,05$), более выраженном в основной группе к 20-м суткам. Уровень 10^2-10^3 выявлен в 9 (34,61 %) наблюдениях в 1-й группе и в 6 (23,07 %) — во 2-й.

На 5-е сутки лечения статистически значимых изменений цитогрaмм не наблюдали в обеих группах ($p \geq 0,05$). В 1-й группе на 10-е сутки зафиксирован воспалительный тип цитогрaммы у 19 (65,38 %) пациентов, у 7 (26,92 %) выявлен воспалительно-регенераторный тип. Во 2-й группе на 10-е сутки также отмечено статистически значимое ($p \leq 0,05$) превалирование воспалительных цитогрaмм — в 14 (53,84 %) случаях, а воспалительно-регенераторный тип — только в 3 (11,53 %). На 20-е сутки лечения у всех пациентов дегенеративно-воспалительная цитогрaмма не определялась ($p \leq 0,05$). Выявлено увеличение воспалительно-регенераторных цитогрaмм у 19 (73,07 %) пациентов 2-й группы, при ее воспалительном типе — у 7 (26,92 %). В 1-й группе воспалительно-регенераторный тип выявлен у 22 (84,61 %), а воспалительный — у 5 (16,13 %) пациентов.

Положительная динамика закрытия ТЯ статистически значимо превалировала в 1-й группе ($p < 0,05$). Очищение поверхности ТЯ, появление грануляций и начало эпителизации в 1-й и 2-й группах пациентов соответственно составляло $7,5 \pm 0,7$; $11,8 \pm 1,4$; $11,2 \pm 1,4$ и $15,6 \pm 1,3$; $17,6 \pm 1,4$; $25,2 \pm 1,8$ сут. Динамика уменьшения площади ТЯ в 1-й группе была более выражена, начиная с 10-х суток лечения. Между 10-ми и 20-ми сутками площадь ТЯ в 1-й группе составила $12,8 \pm 1,2$ см², а впоследствии — $9,6 \pm 1,6$ см² ($p < 0,05$); во 2-й группе — $14,8 \pm 1,6$ и $12,4 \pm 1,2$ см². Скорость эпителизации ТЯ на 10-е и после 20-х суток в 1-й группе составила $20,8 \pm 1,6$ и $22,4 \pm 1,4$ мм²/сут. Это было статистически значимо выше данного показателя у пациентов 2-й группы — соответственно $9,6 \pm 1,2$ и $7,4 \pm 1,2$ мм²/сут ($p < 0,05$). Число пациентов с полным закрытием

Таблица 3

**Динамика эпителизации трофических язв (ТЯ)
у пациентов с патологией С6 клинического класса**

Группа	Количество пациентов с полной эпителизацией ТЯ, абс. число (%)		Сроки эпителизации ТЯ, сут* (M±σ)
	первичный исход	вторичные исходы	
1-я, n=26	9 (34,61)	22 (84,61)	51,2±1,6
2-я, n=26	5 (19,23)	12 (46,15)	78,4±2,6
<i>Всего</i>	14 (26,92)	34 (65,38)	—

* $t_{1-2}=2,26$; $p_{1-2}=0,026$.

язвенного дефекта было больше в 1-й группе как на первичном, так и на вторичных исходах исследования (табл. 3).

В 1-й группе первичный исход был достигнут в 9 (34,61%), а во 2-й — в 5 (19,23%) наблюдениях ($p=0,018$). Различия оставались статистически значимым ($p=0,004$) на протяжении 60 сут. При этом эпителизация ТЯ на вторых исходах исследования составляла 22 (84,61%) случая в 1-й группе и 12 (46,15%) — во 2-й. Время полной эпителизации у пациентов 1-й и 2-й групп соответственно составило $51,2\pm 1,6$ и $78,4\pm 2,6$ сут ($p<0,05$).

Постарение населения является одной из основных проблем почти всех стран мира. Пожилые люди стали отдельной демографической, социальной и медико-биологической категорией, требующей специального подхода к решению проблем [14]. Проведенный анализ позволил выделить ряд ключевых проблем в лечении пациентов пожилого и старческого возраста, страдающих венозными ТЯ. К ним относятся: сложный, преимущественно полиэтиологический, генез трофических расстройств с частым сочетанием венозного и артериального компонентов; наличие сочетанной патологии других органов и систем; ограничение применения хирургической коррекции и специфической лекарственной терапии по ведущему заболеванию в связи с возрастной патологией и сопутствующими заболеваниями [10, 14, 20].

На эпителизацию венозных ТЯ влияют такие факторы, как этиология заболевания, сочетанная патология и ее выраженность, возраст пациента, продолжительность изъязвления, его размеры и способ лечения [8–10, 21]. Сочетание ХЗВ и СД 2-го типа приводит к взаимному отягощению заболеваний [16]. Учитывая это, для ускорения процесса заживления ТЯ необходимо назначать препараты, способствующие улучшению перифери-

ческого кровообращения и микроциркуляции [1, 11, 13, 16]. По данным ранее проведенных исследований, к таким препаратам относится Сулодексид, оказывающий комплексное влияние на стенки кровеносных сосудов, вязкость и содержание липидов крови, сосудистую проницаемость и гемодинамику, особенно в микроциркуляторном русле, а также на свертываемость крови, адгезию и агрегацию тромбоцитов, фибринолиз [11, 12, 14, 18]. Этот лекарственный препарат обладает доказанной эффективностью при лечении пациентов с СД 2-го типа [18]. По данным Г. М. Панюшкиной и соавт. (2014), длительное (в течение 10 лет) использование Сулодексида в комплексном лечении больных СД 2-го типа позволяет контролировать течение заболевания, снижать риск развития сосудистых катастроф и затормозить прогрессирование диабетической нефропатии [13]. Сулодексид оказывает, прежде всего, выраженное ангиопротекторное действие. Обладая тропизмом к сосудистой стенке и в 90% адсорбируясь эндотелием, препарат восстанавливает плотность отрицательного электрического заряда базальной мембраны и целостность сосудистой стенки. Антитромботическое действие осуществляется в результате подавления активированного фактора Ха, тромбина, стимулирования синтеза и секреции простагландина I₂ и снижения уровня фибриногена, а фибринолитическое — за счет активирования выделения тканевого активатора плазминогена (t-PA) и уменьшения содержания в крови ингибитора тканевого активатора плазминогена [11, 17, 19].

Эффективность Сулодексида при венозных ТЯ была оценена в двух итальянских рандомизированных клинических исследованиях [1, 17]. В одном (n=94) первичной точкой исследования было число заживших язв ТЯ, а вторичным исходом — время полной эпителизации язвы. Через 2 мес в группе пациентов, получавших Сулодексид, ТЯ эпителизовались в 58% наблюдений, в контрольной группе — только в 36% ($p=0,03$). Время эпителизации ТЯ в группах сравнения соответственно составило 72 и 110 сут ($p=0,08$). В другом рандомизированном клиническом исследовании (n=230) в лечение основной группы пациентов, помимо компрессионной терапии, был добавлен Сулодексид, а в контрольной — плацебо. Анализ планиметрических показателей через 2 мес зафиксировал, что в основной группе ТЯ зажили в 35% наблюдений, в то же время в контрольной группе — только в 21% ($p<0,018$).

Через 3 мес ТЯ закрылись в 52,5 и 37,7% наблюдений, соответственно ($p < 0,004$), то есть скорость сокращения площади ТЯ была более высокой у пациентов, получавших Сулодексид [17]. В исследовании М. Kucharzewski и соавт. (2003) были получены результаты, свидетельствующие об ускорении эпителизации ТЯ у 70% пациентов после 7 нед применения препарата [22]. Вывод об эффективности применения Сулодексида при лечении венозных ТЯ подтвержден S. Coscheri и F. Mannello (2013), в работе которых зафиксированы статистически значимые положительные динамические изменения площади ТЯ ($p = 0,004$) только у пациентов, получавших этот препарат [19]. По мнению В. Ю. Богачева и соавт. (2016), учитывая некоторые специфические фармакологические свойства Сулодексида, к которым относятся антикоагуляция, стимуляция фибринолиза и эндотелиопротекция, этот препарат будет особенно полезен у пациентов с ХВН посттромботического генеза [1].

Анализ результатов исследования свидетельствует, что включение Сулодексида в комплексное лечение пациентов с ХЗВ С6 клинического класса и СД 2-го типа способствует статистически значимому уменьшению клинических симптомов ХВН с улучшением показателей объективных и инструментальных методов исследования. По нашему мнению, улучшение показателей гемостаза, снижение вязкости крови и уровня в ней фибриногена и липидов свидетельствует о восстановлении микроциркуляторного кровотока. В совокупности с повышением фагоцитарной активности это приводит к более значимому снижению степени микробной обсемененности ТЯ и активизации репаративных процессов. Необходимо подчеркнуть, что без адекватной хирургической коррекции патологических нарушений венозного оттока трудно ожидать длительного, безрецидивного течения ТЯ. С нашей точки зрения, применение Сулодексида способно оптимизировать результаты комплексного лечения пациентов пожилого и старческого возраста, страдающих ХЗВ и СД 2-го типа.

Заключение

Сулодексид является эффективным и патогенетически обоснованным фармакологическим препаратом для лечения пациентов пожилого и старческого возраста с хроническими заболеваниями вен С6 клинического класса и сахарным диабетом

2-го типа. Применение Сулодексида приводит к статистически значимому уменьшению клинической выраженности симптомов данной сочетанной патологии.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Богачев В.Ю., Болдин Б.В., Дженина О.В., Лобанов В.Н. Особенности фармакотерапии хронической венозной недостаточности нижних конечностей // Стационаро-замещающие технологии: Амбулаторная хир. 2016. № 3–4. С. 11–15.
2. Булгакова С.В., Шафиева И.А. Анализ возрастных изменений минеральной плотности костной ткани у больных сахарным диабетом 2 типа пожилого и старческого возраста // Аспирант. вестн. Поволжья. 2015. № 5–6. С. 211–215.
3. Гаранин А.А., Булгакова С.В. Функциональное состояние эндотелия у больных сахарным диабетом // Кардиоваскулярная тер. и проф. 2016. Т. 15. № S3. С. 36–37.
4. Дибиров М.Д., Магдиев А.Х. Лечение венозных трофических язв в старческом возрасте // Флебология. 2016. Т. 10. № 4. С. 224–228.
5. Жируев М.С., Козлов К.Л., Ельсиновский В.И., Ляшко В.В. Комплексное этапное лечение пациентов пожилого и старческого возраста с венозными трофическими язвами нижних конечностей // Успехи геронтол. 2009. Т. 22. № 3. С. 483–487.
6. Жуков Б.Н., Каторкин С.Е., Сизоненко Я.В., Кравцов П.Ф. Пути повышения эффективности реабилитации больных хронической венозной недостаточностью нижних конечностей // Вопр. курортол., физиотер. и ЛФК. 2009. № 4. С. 19–22.
7. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Новиков А.Н. и др. Экспериментальное моделирование и коррекция венозной эндотелиальной дисфункции. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.
8. Каторкин С.Е., Жуков А.А., Кушнарчук М.Ю. Комбинированное лечение вазотрофических язв при хронической венозной недостаточности нижних конечностей // Новости хир. 2014. Т. 22. № 6. С. 701–709.
9. Каторкин С.Е., Жуков А.А., Мельников М.А., Кушнарчук М.Ю. Комбинированное лечение трофических язв при хронических заболеваниях вен нижних конечностей // Лазер. мед. 2015. Т. 19. № 3. С. 23–28.
10. Котельников Г.П., Лосев И.И., Сизоненко Я.В., Каторкин С.Е. Особенности диагностики и тактики лечения пациентов с сочетанным поражением опорно-двигательной и венозной систем нижних конечностей // Новости хир. 2013. Т. 21. № 3. С. 42–53.
11. Онучин С.Г., Онучина Е.Л., Поздняк А.О. и др. Комплексная терапия пациентов с синдромом диабетической стопы и диабетической нефропатией с использованием сулодексида: закрепление результата // Практич. мед. 2015. № 1. Т. 86. С. 107–113.
12. Панюшкина Г.М., Минаков Э.В., Судаков О.В. Эффективность применения сулодексида при сахарном диабете 2-го типа // Врач. 2012. № 6. С. 34–36.
13. Панюшкина Г.М., Авдеев Р.В., Судаков О.В., Кучковская Т.П. Длительная терапия сулодексидом как профилактика поздних осложнений сахарного диабета // Системный анализ и управление в биомед. системах. 2014. Т. 13. № 1. С. 226–230.
14. Стойко Ю.М., Гудымович В.Г., Яшкин М.Н. Лечение осложненных форм хронической венозной недостаточности у геронтологических больных // Поликлиника. 2015. Т. 5. № 1. С. 28–30.

15. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Гудымович В.Г., Иванов А.К. Комплексный подход в лечении обширных трофических язв голени в многопрофильном стационаре // Вестн. экспер. и клин. хир. 2014. Т. 7. № 3. С. 221–227.

16. Шлякова А.А., Корнева К.Г., Кудыкин М.Н., Стронгин Л.Г. Особенности течения хронической венозной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Новости хир. 2013. Т. 21. № 4. С. 57–61.

17. Andreozzi G.M. Role of sulodexide in the treatment of CVD // Int. Angiol. 2014. Vol. 33. № 3. P. 255–262.

18. Broekhuizen L.N., Lemkes B.A., Mooij H.L. et al. Effect of sulodexide on endothelial glucocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus // Diabetologia. 2010. № 53. P. 2646–2655.

19. Coccheri S., Mannello F. Development and use of sulodexide in vascular diseases: implications for treatment // Drug Des. Dev. Ther. 2013. Vol. 24. № 8. P. 49–65.

20. Katorkin S.E., Losev I.I., Sizonenko Y.V. Patients with venous and musculoskeletal disorders of the legs: Functional and clinical methods for diagnosis and therapy // Vasomed. 2014. Vol. 26. № 1. P. 6–8.

21. Katorkin S., Sizonenko Y., Nasyrov M. Photodynamic therapy in the treatment of trophic leg ulcers // Vasomed. 2015. Vol. 27. № 2. P. 82–84.

22. Kucharzewski M., Franek A., Koziolok H. Treatment of venous leg ulcers with sulodexide // Phlebologie. 2003. Vol. 32. № 5. P. 115–120.

Adv. geront. 2017. Vol. 30. № 6. P. 917–924

N. O. Zakharova, S. V. Bulgakova, S. E. Katorkin, M. A. Melnikov, E. V. Treneva,
A. V. Nikolaeva

THE TREATMENT OF ELDERLY AND SENILE PATIENTS WITH VENOUS TROPHIC ULCERS AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Samara State Medical University, 165 b, Karl Marx pr., Samara 443079; e-mail: geriatry@mail.ru

The effectiveness of the inclusion of Sulodexide in the pharmacotherapy of complex treatment of patients ($n=52$) elderly and senile with a combination of chronic diseases of the veins complicated by refractory trophic ulcers of the lower extremities, and type 2 diabetes mellitus was studied. Patients were randomly randomized in the 1st ($n=26$) and the 2nd ($n=26$) groups, the statistical differences between them in age ($t_{1-2}=0,2$, $p_{1-2}=0,833$), sex ($\chi^2_{1-2}=0,008$, $p_{1-2}=0,991$), nosology ($\chi^2_{1-2}=0,004$, $p_{1-2}=0,993$); the anamnesis of chronic diseases of veins ($t_{1-2}=0,14$, $p_{1-2}=0,893$); duration of trophic ulcers ($t_{1-2}=0,21$, $p_{1-2}=0,827$); planimetric parameters of trophic ulcers ($t_{1-2}=0,18$, $p_{1-2}=0,865$) were not recorded. Patients of the 1st group received treatment with Sulodexide according to the standard schedule for 50 days. The primary outcome of the study is the complete closure of the trophic ulcer after 1 month. Secondary outcomes are epithelization after 2 months and dynamic planimetric indices within 12 months. The effectiveness of the use of Sulodexide was assessed according to the VCSS scale, dynamic changes in the malleolar volume and changes in planimetric parameters. A statistically significant improvement in the overall VSSC score was observed in both the 1st ($p=0,002$) and the 2nd ($p=0,0016$) groups in all study outcomes. At the same time, a statistically significant improvement in the VSSC scores was more pronounced in the 1st group ($p<0,05$). After 2 and 6 months, a statistically significant decrease in the malleolar volume of the affected lower extremity was recorded both in the 1st ($t=4,17$, $p=0,001$) and in the 2nd ($t=2,4$, $p=0,37$) groups. Clinically and statistically significant decrease in malleolar volume was more pronounced in the 1st group ($p<0,05$). After 30 days, trophic ulcers were closed in 9 (34,6%) cases in the 1st group and in 5 (19,2%) patients in the 2nd group ($p<0,05$). On day 60 epithelization was achieved in 22 (84,6%) and 12 (46,1%) patients, respectively. The time of complete epithelization in patients of the 1st and the 2nd groups was $51,2\pm 1,6$ and $78,4\pm 2,6$ days ($p<0,05$). The conclusion is made that Sulodexide is an effective and pathogenetically grounded pharmacological preparation for the treatment of patients of elderly and senile age with chronic clinical disease C6 of clinical class and type 2 diabetes mellitus.

Key words: type 2 diabetes mellitus, venous trophic ulcer, chronic venous disease, chronic venous insufficiency, Sulodexide, elderly and senile patients

АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ АВТОРОВ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ В 2017 г. (Т. 30, № 1–6)

- Аббасов Р. Ю. 3, 436–441¹
 Абикулова А. К. 4, 505–515;
 5, 644–651
 Аксёнова А. И. 1, 78–83; 6, 802–808
 Аладин Н. В. 4, 623–626
 Алексеева В. А. 4, 538–541
 Ананян А. А. 2, 269–275
 Андреев Е. М. 6, 826–835
 Анисимов В. Н. 1, 17–26; 2, 158–168;
 4, 479–485; 4, 486–497
 Антонов И. Б. 2, 282–290
 Армашевская О. В. 3, 363–367
 Арутюнян А. В. 1, 70–77
 Асриян О. Б. 5, 751–756
 Афанасьев С. А. 1, 56–61
 Ахмедов Т. А. 2, 276–281
- Бабаев Х. Ф.** 3, 436–441
 Бабенко Н. А. 1, 43–48
 Байер У. 2, 255–261
 Баллюзек М. Ф. 1, 70–77
 Бальберт А. А. 3, 403–409
 Батурина Г. С. 5, 659–664
 Башкирѐва А. С. 3, 398–402;
 4, 498–504
 Белшьева Н. К. 3, 332–340
 Белов В. Г. 4, 601–608; 5, 757–764
 Бельцева Ю. А. 6, 905–911
 Бенберин В. В. 1, 27–30
 Берштейн Л. М. 2, 177–191
 Бессонова Н. А. 4, 618–622
 Бобошко М. Ю. 1, 114–120
 Божков А. И. 3, 457–467
 Болотнова Т. В. 6, 873–879
 Большевидцева И. Л. 5, 745–750
 Бондарева В. М. 1, 31–38; 6, 851–858
 Бондарь А. Ю. 3, 457–467
 Боровкова Т. А. 2, 208–214;
 6, 893–900
 Бородин Н. Б. 3, 390–393
 Будник А. Ф. 3, 347–355
 Булгакова С. В. 4, 570–572;
 6, 917–924
 Бурчер М. 2, 255–261
 Бывальцев В. А. 1, 84–91; 5, 776–783
 Бычковская И. Б. 3, 323–331
- Василевская М. А.** 4, 601–608;
 5, 757–764
 Васильев А. С. 4, 623–626
 Вахитов Т. Я. 1, 32–39
 Вдовин С. В. 1, 134–137
- Векшин Н. Л. 5, 676–684
 Верлов Н. А. 1, 31–38
 Викторов А. А. 2, 169–176;
 3, 356–362
 Виноградова И. А. 1, 138–142;
 4, 529–533
 Владимирова О. Н. 3, 398–402;
 4, 498–504
 Внуков В. В. 2, 269–275
 Войтенков В. Б. 1, 78–83; 6, 802–808
 Волкова В. В. 1, 49–55
 Воробѐвский Д. А. 4, 547–557
- Гаврилов Л. А.** 6, 841–842
 Гаврилова Н. С. 6, 841–842
 Гагаринский Е. Л. 5, 676–684
 Галкин В. Н. 4, 587–595
 Гарганеева А. А. 5, 709–715
 Гасанова А. Г. 1, 98–102
 Гасанова С. И. 3, 436–441
 Гашимова У. Ф. 3, 436–441
 Гвалдин Д. Ю. 2, 269–275
 Гладких В. Д. 2, 169–176
 Глазачев О. С. 2, 255–261
 Голованова Л. Е. 1, 114–120
 Голубев А. Г. 6, 845–847
 Голубцова Н. Н. 3, 368–374;
 3, 375–380; 5, 652–658
 Горина Я. В. 1, 49–55
 Горшунова Н. К. 5, 765–769
 Григорьев С. Г. 1, 78–83; 6, 802–808
 Григорьева И. А. 2, 234–247
 Григорьева Н. В. 2, 298–305
 Гриценко Д. А. 1, 10–16
 Гришина Д. А. 3, 450–456
 Гуменная М. С. 3, 457–467
 Гунин А. Г. 3, 368–374; 3, 375–380;
 5, 652–658
 Гурьева А. Б. 4, 538–541
- Давыдкин И. Л.** 3, 381–389
 Данилов А. М. 6, 901–904
 Демчар С. 2, 255–261
 Депутат И. С. 5, 745–750
 Деркач К. В. 1, 31–38; 6, 851–858
 Дерябина И. Н. 1, 103–108
 Джос Ю. С. 1, 103–108
 Дзюбайло А. В. 3, 394–397
 Дмитриев В. Н. 5, 692–697
 Добровольская А. Е. 2, 262–268
 Долгова В. И. 5, 770–775
 Дробинцева А. О. 5, 698–702
 Думачев Д. В. 5, 685–691
 Дусекеева Г. М. 1, 27–30
- Дьячков К. А. 5, 716–724
 Дьячкова Г. В. 5, 716–724
 Дюк В. А. 1, 70–77
- Екушева Е. В.** 6, 802–808
 Елизаров П. М. 5, 725–732
 Ерыгин Д. В. 4, 587–595
 Ефремова В. П. 5, 665–670
 Ешманова А. К. 4, 505–515;
 5, 644–651
- Жаринов Г. М.** 3, 356–362
 Жигарева П. А. 4, 609–617
 Жилинская Е. В. 1, 114–120
 Жукова О. В. 4, 529–533
- Заломаева Е. С.** 1, 32–39
 Залуцкая Н. М. 6, 905–911
 Заплатанов В. А. 4, 601–608;
 5, 757–764
 Захаров В. В. 3, 450–456
 Захарова Н. О. 4, 570–572;
 6, 917–924
 Захарова О. В. 4, 596–600
 Зверева Т. В. 3, 390–393
 Земляной В. П. 6, 901–904
 Земская Н. В. 2, 192–199
 Зимушкина Н. А. 1, 128–133
 Злоказова М. В. 6, 912–916
 Золотовская И. А. 3, 381–389
 Зуев В. А. 1, 62–69; 6, 809–817
- Иванова М. А.** 3, 363–367
 Ильинских Е. Н. 6, 868–872
 Ильинских Н. Н. 6, 868–872
 Илюха В. А. 4, 529–533
 Иорданишвили А. К. 1, 121–127
 Искакова С. А. 1, 27–30
 Ичитовкина Е. Г. 6, 912–916
 Ишунина Т. А. 2, 291–297
- Кабалык М. А.** 3, 341–346
 Каган О. Ф. 1, 92–97
 Кадыров Р. В. 5, 751–756
 Калинин А. А. 1, 84–91; 5, 776–783
 Камилова Н. М. 3, 436–441
 Кантемирова Р. К. 2, 215–222
 Капустина Т. В. 5, 751–756
 Караваева Т. А. 6, 905–911
 Кароль Е. В. 2, 215–222
 Карташова О. В. 4, 596–600
 Катаманова Е. В. 3, 415–421
 Каткова Л. Е. 5, 659–664
 Каторкин С. Е. 4, 570–572;
 6, 917–924

¹ Номер тома, страницы.

- Кветная Т. В. 1, 62–69; 3, 422–426;
6, 809–817
- Кветной И. М. 5, 698–702;
6, 809–817
- Келасьев В. Н. 2, 234–247;
6, 794–801
- Ким Л. Б. 3, 332–340
- Кирюхина А. А. 4, 609–617
- Киселёв А. Н. 2, 306–310
- Клименко А. А. 3, 422–426
- Клименко В. М. 1, 17–26
- Климкин А. В. 1, 78–83; 6, 802–808
- Клюшин Н. М. 5, 716–724
- Коберская Н. Н. 3, 450–456
- Коваленко А. Л. 4, 601–608;
5, 757–764
- Кожевникова Е. О. 6, 809–817
- Кожин П. М. 3, 332–340
- Козина Л. С. 1, 32–39; 4, 534–537
- Козлов К. Л. 2, 282–290; 4, 618–622
- Козобин А. А. 6, 901–904
- Колосова Н. Г. 5, 659–664
- Колот Н. В. 6, 859–867
- Команцев В. Н. 1, 78–83; 6, 802–808
- Комлева Ю. К. 1, 49–55
- Концевая Е. А. 1, 32–39
- Корнилова Н. К. 5, 652–658
- Коробов М. В. 3, 398–402;
4, 498–504
- Косарева П. В. 1, 128–133
- Костенко В. В. 6, 859–867
- Котиков А. Р. 2, 306–310
- Кофлер В. 2, 255–261
- Кравцов П. Ф. 4, 570–572
- Кривошеев С. А. 4, 596–600
- Кужелева Е. А. 5, 709–715
- Кузина Л. И. 5, 685–691
- Кузнецова Ю. А. 3, 457–467
- Кузьмина Т. М. 3, 394–397
- Куканова Е. О. 2, 282–290
- Куковенко Г. А. 5, 725–732
- Ламзина Т. Ю. 1, 56–61
- Ларионова Т. А. 5, 716–724
- Лахман О. Л. 3, 415–421
- Лесонен А. С. 1, 138–142
- Ликар Р. 2, 255–261
- Линькова Н. С. 1, 10–16; 1, 62–69;
2, 282–290; 3, 422–426; 5, 698–702;
6, 809–817
- Лисенков А. И. 5, 636–643
- Логинов С. И. 4, 573–578
- Локшина А. Б. 3, 450–456
- Ломоносова О. В. 3, 398–402;
4, 498–504
- Лопатина О. Л. 1, 49–55
- Лоскутова Е. Е. 1, 138–142
- Лукашова А. В. 4, 558–562
- Лысенков С. Н. 2, 236–242
- Люкшина Д. С. 5, 751–756
- Майстренко Н. А. 4, 587–595
- Макаров И. В. 4, 558–562
- Макарова Е. А. 4, 609–617
- Макрушин А. В. 4, 623–626
- Максимова С. Г. 4, 579–586
- Малежик Л. П. 1, 109–113
- Малежик М. С. 1, 109–113
- Мальхин Ф. Т. 1, 143–148
- Мальков М. Н. 4, 573–578
- Мамедов И. Д. 4, 542–546
- Мамылина Н. В. 5, 770–775
- Марченко В. П. 3, 457–467
- Маслюков П. М. 3, 347–355
- Матвеева Е. Л. 1, 98–102
- Машкова М. В. 1, 70–77
- Мельников М. А. 4, 570–572;
6, 917–924
- Мерабишвили В. М. 6, 818–825
- Милова Е. А. 4, 609–617
- Милютина Н. П. 2, 269–275
- Михайловская М. В. 1, 134–137
- Морозова Е. Е. 2, 169–176;
3, 356–362
- Москалёв А. А. 2, 192–199;
6, 843–844
- Мурьлев В. Ю. 5, 725–732
- Мустафин Р. Н. 4, 516–528
- Мухин В. Н. 1, 17–26
- Мхитарян Э. А. 2, 236–242;
3, 450–456
- Мыльников С. В. 3, 323–331
- Мякотных В. С. 2, 200–207;
2, 208–214; 3, 403–409; 4, 563–569;
6, 848–850; 6, 893–900
- Назаренко Д. П. 2, 291–297
- Незнанов Н. Г. 6, 905–911
- Некласова Н. Ю. 3, 356–362
- Нехорошкова А. Н. 5, 745–750
- Никель В. В. 5, 665–670
- Никифоров О. Н. 5, 636–643
- Николаев А. Ю. 4, 573–578
- Николаева А. В. 4, 570–572;
6, 917–924
- Новикова И. А. 3, 442–448
- Новосёлов В. М. 6, 836–840
- Ноздрачёв А. Д. 3, 347–355
- Нойверш С. 2, 255–261
- Ноянзина О. Е. 4, 579–586
- Обухова Е. С. 4, 529–533
- Огиенко С. Л. 3, 457–467
- Огородникова Е. А. 1, 114–120
- Оконешникова А. К. 1, 84–91;
5, 776–783
- Оловянникова Р. Я. 1, 49–55
- Омельченко Д. А. 4, 579–586
- Онучина Ю. С. 2, 236–242
- Опарина Т. И. 3, 323–331
- Орлик Т. В. 2, 298–305
- Орлова О. А. 1, 10–16
- Остапенко В. С. 2, 231–235;
2, 236–242
- Остапчук Е. С. 4, 563–569;
6, 893–900
- Павлов К. И. 1, 17–26
- Пальцев М. А. 6, 809–817
- Пальцева Е. М. 2, 282–290
- Папанова Е. К. 6, 826–835
- Парфенов С. А. 4, 601–608;
5, 757–764
- Парфенов Ю. А. 4, 601–608;
5, 757–764
- Пашковский В. Э. 2, 262–268
- Первова И. Л. 6, 794–801
- Петров В. В. 3, 410–414; 5, 733–738;
5, 739–744
- Петров С. В. 6, 901–904
- Петрова М. М. 2, 306–310
- Петрова Т. Г. 3, 390–393
- Пинелис Ю. И. 1, 109–113
- Пинтер Г. 2, 255–261
- Платицына Н. Г. 6, 873–879
- Поворознюк В. В. 2, 298–305
- Покатова Е. Е. 3, 390–393
- Полевая Е. В. 1, 32–39
- Полторацкий А. Н. 5, 685–691
- Полякова В. О. 5, 698–702;
6, 809–817
- Полянский М. Б. 2, 291–297
- Понкратов С. В. 1, 92–97
- Попов В. В. 3, 442–448
- Попов С. В. 1, 56–61
- Посохов С. И. 3, 450–456
- Прокопович Г. А. 2, 262–268
- Процаев К. И. 5, 685–691
- Пуяттина А. Н. 3, 332–340
- Пушкин А. С. 2, 276–281
- Реброва Т. Ю. 1, 56–61
- Резникова Т. Н. 6, 888–892
- Рубаненко О. А. 3, 394–397
- Рубин Г. Г. 5, 725–732
- Рукавишников С. А. 2, 276–281
- Рукин Я. А. 5, 725–732
- Рунихина Н. К. 2, 231–235;
2, 236–242
- Русских Г. С. 3, 332–340
- Рутенбург Г. М. 6, 901–904
- Рыжак Г. А. 2, 276–281; 4, 534–537;
5, 671–675
- Савельев Е. В. 6, 888–892
- Савушкина И. Ю. 3, 450–456
- Сагакянц А. Б. 2, 269–275
- Сазонов А. А. 4, 587–595
- Салль Т. С. 1, 32–39

- Салмина А. Б. 1, 49–55
 Сапожников К. В. 5, 757–764
 Сафарова А. А. 5, 636–643
 Сафарова Г. Л. 5, 636–643
 Светлова Г. Н. 3, 394–397
 Селиверстова Н. А. 6, 888–892
 Селихова М. С. 1, 134–137
 Семенчуков А. А. 1, 49–55
 Сергеев И. В. 4, 534–537
 Серпов В. Ю. 2, 158–168; 4, 486–497
 Сигуа Б. В. 6, 901–904
 Сидоренко А. В. 4, 505–515;
 5, 644–651
 Сидоров Р. В. 2, 269–275
 Скрипченко Н. В. 1, 78–83;
 6, 802–808
 Смолькин А. А. 4, 609–617
 Соколова И. Б. 4, 534–537;
 5, 671–675
 Соленов Е. И. 5, 659–664
 Соловьёв А. Г. 3, 442–448;
 6, 912–916
 Софронов А. Г. 2, 262–268
 Спиркина Е. С. 1, 98–102
 Стеттнер Х. 2, 255–261
 Стороженко Г. В. 1, 43–48
- Талалаев Е. П. 2, 269–275
 Танбаева Г. З. 1, 27–30
 Тараповская А. В. 3, 450–456
 Теплый Д. Л. 3, 410–414; 5, 733–738;
 5, 739–744
 Тимонин С. А. 6, 826–835
 Тихонова Ю. А. 4, 596–600
 Ткачева О. Н. 2, 231–235; 2, 236–242
 Трашков А. П. 1, 31–38
 Тренева Е. В. 4, 570–572; 6, 917–924
 Третьяков В. В. 3, 403–409
 Трифонов Н. И. 1, 62–69
 Трофимова С. В. 3, 422–426;
 4, 542–546; 5, 698–702
- Труммер Б. 2, 255–261
 Тукиш О. В. 5, 709–715
- Ударцев Е. Ю. 6, 868–872
 Урста А. А. 2, 306–310
 Урста О. В. 2, 306–310
- Фатенков О. В. 3, 394–397
 Фёдорова Е. П. 1, 56–61
 Федоряка Д. А. 6, 888–892
 Филиппов Ф. Н. 3, 368–374;
 3, 375–380
 Финагентов А. В. 2, 158–168;
 4, 486–497
 Фридман Н. В. 5, 698–702
- Хавинсон В. Х. 1, 10–16; 2, 158–168;
 3, 422–426; 4, 486–497; 4, 534–537;
 5, 698–702; 5, 671–675
 Халтурина Д. А. 4, 609–617
 Харьков Е. И. 2, 306–310
 Хейфец В. Х. 1, 92–97
 Хижкин Е. А. 4, 529–533
 Ходасевич Л. С. 2, 200–207
 Хорькова О. В. 3, 398–402;
 4, 498–504
 Хуснутдинова Э. К. 4, 516–528
- Цытышева О. Б. 3, 332–340
- Чалисова Н. И. 1, 32–39
 Черкасова В. Г. 1, 128–133
 Черных А. И. 1, 49–55
 Чистякова О. В. 1, 31–38
 Чурин А. А. 1, 56–61
 Чучалина Л. Ю. 3, 363–367
- Шабалова А. А. 1, 49–55
 Шавловская О. А. 2, 223–230
 Шапошников М. В. 2, 192–199
 Шарашкина Н. В. 2, 231–235;
 2, 236–242
 Шевченко О. И. 3, 415–421
- Школьников В. М. 6, 826–835
 Шлык И. Ф. 2, 269–275
 Шпаков А. О. 1, 31–38; 6, 851–858
 Шукюрова П. А. 3, 436–441
 Шутеева Т. В. 5, 765–769
 Шутова А. А. 6, 912–916
- Щербань Э. А. 5, 685–691
 Щукин Ю. В. 4, 558–562
- Яковлев А. А. 2, 276–281
 Яковлев В. В. 4, 618–622
 Яхно Н. Н. 3, 450–456
- Bieláková K. 5, 703–708
 Engelbregt H. J. 2, 248–254
 Fokin A. 6, 880–887
 Gharibvand M. M. 6, 880–887
 Habibi A. 6, 880–887
 Hasija Y. 3, 427–435
 Keeser D. 2, 248–254
 Matějovská Kubešová H. 5, 703–708
 Meluzínová H. 5, 703–708
 Mokhtarzade M. 6, 880–887
 Negaresh R. 6, 880–887
 Oosterman J. M. 2, 248–254
 Pogarell O. 2, 248–254
 Polcarová V. 5, 703–708
 Prudius D. 5, 703–708
 Ranjbar R. 6, 880–887
 Srivastava I. 3, 427–435
 Van Eijk L. 2, 248–254
 Weber P. 5, 703–708
 Zwijsen S. A. 2, 248–254

БЛАГОДАРНОСТЬ РЕЦЕНЗЕНТАМ

Редакционная коллегия журнала «Успехи геронтологии» выражает глубокую благодарность коллегам за их большой и бескорыстный труд по рецензированию статей, поступивших в редакцию в 2017 г. Ваша высокая квалификация, объективность, конструктивность, благожелательность и добрые рекомендации, несомненно, способствовали повышению качества публикуемых работ, укреплению репутации журнала.

С надеждой на продолжение сотрудничества в Новом году –

главный редактор
журнала «Успехи геронтологии»
член-корреспондент РАН В. Н. Анисимов

Опубликованные в 2017 г. статьи рецензировали:

Азин Александр Леонидович (Йошкар-Ола)	Козлов Кирилл Ленарович (Санкт-Петербург)
Анисимов Владимир Николаевич (Санкт-Петербург)	Колосова Наталия Гориславовна (Новосибирск)
Артемьева Анна Сергеевна (Санкт-Петербург)	Коротков Константин Георгиевич (Санкт-Петербург)
Арутюнян Александр Вартанович (Санкт-Петербург)	Левченко Евгений Владимирович (Санкт-Петербург)
Арьев Александр Леонидович (Санкт-Петербург)	Линькова Наталья Сергеевна (Санкт-Петербург)
Бажанова Елена Давыдовна (Санкт-Петербург)	Мащенко Елена Александровна (Москва)
Балдуева Ирина Александровна (Санкт-Петербург)	Мерабишвили Вахтанг Михайлович (Санкт-Петербург)
Баллюзек Марина Феликсовна (Санкт-Петербург)	Милютин Наталья Петровна (Ростов-на-Дону)
Батагов Сергей Ярославович (Санкт-Петербург)	Михальский Анатолий Михайлович (Москва)
Бахидзе Елена Вилльевна (Санкт-Петербург)	Михельсон Виктор Михайлович (Санкт-Петербург)
Берштейн Лев Михайлович (Санкт-Петербург)	Мыльников Сергей Владимирович (Санкт-Петербург)
Борисенков Михаил Федорович (Сыктывкар)	Мякотных Виктор Степанович (Екатеринбург)
Бубнова Наталья Алексеевна (Санкт-Петербург)	Назаров Петр Григорьевич (Санкт-Петербург)
Бычковская Ирина Борисовна (Санкт-Петербург)	Оловников Алексей Матвеевич (Москва)
Вайсерман Александр Михайлович (Киев)	Павлов Константин Иванович (Санкт-Петербург)
Виноградова Ирина Анатольевна (Петрозаводск)	Полякова Виктория Олеговна (Санкт-Петербург)
Голубев Алексей Георгиевич (Санкт-Петербург)	Попович Ирина Григорьевна (Санкт-Петербург)
Голубева Елена Юрьевна (Архангельск)	Прощаев Кирилл Иванович (Москва)
Горшунова Нина Корниловна (Курск)	Раджабова Замира Ахмедовна (Санкт-Петербург)
Гуляев Алексей Викторович (Санкт-Петербург)	Раскин Григорий Александрович (Санкт-Петербург)
Гунин Андрей Германович (Чебоксары)	Рыбников Виктор Юрьевич (Санкт-Петербург)
Долгова Валентина Ивановна (Челябинск)	Рыжак Галина Анатольевна (Санкт-Петербург)
Ермилов Виктор Владимирович (Волгоград)	Семиглазова Татьяна Юрьевна (Санкт-Петербург)
Жаринов Геннадий Михайлович (Санкт-Петербург)	Смолькин Антон Александрович (Москва)
Засульский Филипп Юрьевич (Санкт-Петербург)	Соловьёв Андрей Горгоньевич (Архангельск)
Захаров Юрий Михайлович (Челябинск)	Татарина Ольга Викторовна (Якутск)
Захарова Наталья Олеговна (Самара)	Ткаченко Татьяна Борисовна (Санкт-Петербург)
Зоткин Евгений Германович (Санкт-Петербург)	Трашков Александр Петрович (Санкт-Петербург)
Ивко Олег Михайлович (Астана)	Хейфец Владимир Хононович (Санкт-Петербург)
Ильницкий Андрей Николаевич (Москва)	Хорошинина Лидия Павловна (Санкт-Петербург)
Имянитов Евгений Наумович (Санкт-Петербург)	Хохлов Александр Николаевич (Москва)
Иорданишвили Андрей Константинович (Санкт-Петербург)	Цырлина Евгения Владимировна (Санкт-Петербург)
Канаев Сергей Васильевич (Санкт-Петербург)	Юрова Мария Николаевна (Санкт-Петербург)
Кантемирова Раиса Кантемировна (Санкт-Петербург)	
Карпищенко Сергей Анатольевич (Санкт-Петербург)	
Кветной Игорь Моисеевич (Санкт-Петербург)	

В шести номерах журнала, вышедших в 2017 г., опубликовано 128 статей, авторами которых были 379 человек. Из общего числа 230 рукописей, поступивших в редакцию за период с ноября 2016 г. по ноябрь 2017 г., было принято в печать 161, отклонено – 43.

Публикационная активность журнала «Успехи геронтологии»
по данным Российского индекса научного цитирования

Показатель	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.
Число статей в РИНЦ	87	99	105	111	114	115	115	122
Число выпусков журнала в РИНЦ	4	4	4	4	4	4	4	5
Двухлетний импакт-фактор РИНЦ	0,285	0,371	0,844	0,534	0,458	0,844	0,729	0,565
Двухлетний импакт-фактор РИНЦ с учетом переводной версии	0,285	0,371	0,844	0,544	0,523	0,942	0,869	0,813
Двухлетний импакт-фактор РИНЦ с учетом цитирования из всех источников	0,392	0,493	1,005	0,603	0,588	1,058	1,004	1,239
Пятилетний импакт-фактор РИНЦ	0,341	0,452	0,746	0,507	0,519	0,734	0,669	0,707
Общее число цитирований журнала в текущем году	218	251	495	396	453	621	588	682
Десятилетний индекс Хирша	9	11	11	12	13	14	16	
Число просмотров статей за год	4798	7241	4586	4218	7417	7344	6464	18606

Источник – https://elibrary.ru/title_profile.asp?id=9201 (дата скачивания 15.01.2018 г.)