

ISSN 1561-9125

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

№ 4 2018
Том Vol. 31

Успехи ГЕРОНТОЛОГИИ

Advances in Gerontology

Механизмы старения

Профилактика преждевременного старения

Клиническая картина и патогенез ассоциированных с возрастом заболеваний

Вопросы социальной геронтологии и реабилитации пожилых



САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

**УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ
ADVANCES IN GERONTOLOGY**



«ЭСКУЛАП» • САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2018

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 1, № 4

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)	S. B. Malichenko	(Moscow)
M. F. Ballyzek	(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)
I. I. Eliseeva	(St. Petersburg)	M. A. Paltsev	(Moscow)
C. Francheschi	(Bologna, Italy)	K. I. Prashchayev	(Belgorod)
E. Yu. Golubeva	(Arkhangelsk)	S. N. Puzin	(Moscow)
N. D. Goncharova	(Sochi—Adler)	S. I. S. Rattan	(Aarhus, Denmark)
N. K. Gorshunova	(Kursk)	G. S. Roth	(Baltimore, USA)
A. N. Il'tnitsky	(Polotsk, Belarus)	A. V. Sidorenko	(Vienna, Austria)
E. N. Imyanitov	(St. Petersburg)	V. P. Skulachev	(Moscow)
A. N. Khokhlov	(Moscow)	G. A. Sofronov	(St. Petersburg)
T. B. L. Kirkwood	(Newcastle, U. K.)	A. G. Soloviev	(Arkhangelsk)
N. G. Kolosova	(Novosibirsk)	O. V. Tatarinova	(Yakutsk)
V. K. Koltover	(Chernogolovka)	J. Vijg	(San Antonio, USA)
O. V. Korkushko	(Kiev, Ukraine)	I. A. Vinogradova	(Petrozavodsk)
E. A. Korneva	(St. Petersburg)	P. A. Vorobiev	(Moscow)
G. P. Kotelnikov	(Samara)	E. G. Zotkin	(St. Petersburg)
K. L. Kozlov	(St. Petersburg)	A. I. Yashin	(Durham, USA)
A. V. Kulikov	(Pushchino)		

Published since 1997

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

St. PETERSBURG • 2018

УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ

Т о м 3 1, № 4

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

Выходит с 1997 г.

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

Успехи геронтологии. Санкт-Петербург: Эскулап, 2018. Т. 31. № 4. 158 с., ил.

Издается при поддержке Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии, Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова, Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н. Н. Петрова Минздрава РФ, ООО «Самсон Мед» и ООО «КардиоПроект»

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 23.09.2018 г. Формат бумаги 60×90^{1/8}. Печать офсетная. Печ. л. 19,75.

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

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

<p>Голубев А. Г. Почему мы стареем и как? — один ответ на два вопроса</p>	458	<p><i>Golubev A. G.</i> Why and how do we age? — a single answer to the two questions</p>
<p>Шестакова Н. Н., Скворцова М. Б. Общество для всех возрастов: есть ли в России предпосылки для его формирования?</p>	473	<p><i>Shestakova N. N., Skvortsova M. B.</i> Society for all ages: are there any prerequisites for its formation in Russia?</p>
<p>Федорова Е. А., Суфиева Д. А., Григорьев И. П., Коржевский Д. Э. Тучные клетки эпифиза человека</p>	484	<p><i>Fedorova E. A., Sufieva D. A., Grigorev I. P., Korzhevskii D. E.</i> Mast cells of the human pineal gland</p>
<p>Ким Л. Б., Пуяткина А. Н., Русских Г. С., Цыпешева О. Б. Мелатонин и старение мужчин в Европейской части Арктической зоны Российской Федерации</p>	490	<p><i>Kim L. B., Putyatina A. N., Russkikh G. S., Tsipisheva O. B.</i> Melatonin and man aging in the European part of the Arctic zone of the Russian Federation</p>
<p>Заморский И. И., Шудрова Т. С., Зеленюк В. Г., Линькова Н. С., Ничик Т. Е., Хавинсон В. Х. Влияние пептидов на морфофункциональное состояние почек у старых крыс</p>	498	<p><i>Zamorskii I. I., Shchudrova T. S., Zeleniuk V. G., Linkova N. S., Nichik T. E., Khavinson V. Kh.</i> The influence of peptides on the morphofunctional state of old rats kidneys</p>
<p>Гунин А. Г., Голубцова Н. Н., Субботкина Н. О., Субботкин А. С. Влияние метформина на возрастные изменения численности и пролиферации фибробластов дермы у мышей</p>	505	<p><i>Gunin A. G., Golubtsova N. N., Subbotkina N. O., Subbotkin A. S.</i> The influence of metformin on age-related changes in the number and proliferation of dermal fibroblasts in mice</p>
<p>Корыткин А. А., Новикова Я. С., Эль Мудни Ю. М., Ковалдов К. А., Захарова Д. В., Растеряева М. В. Особенности перипротезных переломов бедренной кости после эндопротезирования тазобедренного сустава у пациентов старших возрастных групп</p>	510	<p><i>Korytkin A. A., Novikova Ya. S., El Moudni Y. M., Kovaldov K. A., Zakharova D. V., Rasteryaeva M. V.</i> Characteristics of periprosthetic femoral fractures after total hip replacement in elderly patients</p>
<p>Сафонова Ю. А., Зоткин Е. Г., Клищенко О. А. Прогнозирование риска падений и переломов с помощью стабилметрического исследования у людей старше 65 лет</p>	517	<p><i>Safonova Yu. A., Zotkin E. G., Klitschenko O. A.</i> Prediction of the risk of falls and fractures using stabilometric studies in the elderly</p>
<p>Один В. И., Диденко В. И. Онтогенетические характеристики больных эректильной дисфункцией с различным типом старения</p>	525	<p><i>Odin V. I., Didenko V. I.</i> Ontogenetic characteristics of patients with erectile dysfunction with different types of aging</p>
<p>Задворьев С. Ф., Крысюк О. Б., Обрезан А. Г., Яковлев А. А. Влияние спортивного анамнеза на особенности течения сердечно-сосудистых заболеваний у ветеранов спорта</p>	531	<p><i>Zadvorev S. F., Krysiuk O. B., Obrezan A. G., Yakovlev A. A.</i> The influence of personal history of athletic activity on clinical course of cardiovascular diseases in former athletes</p>
<p>Бортулев С. А., Александров М. В., Иванов М. Б., Ильина В. А., Кантемирова Р. К., Сердюков С. В. Клинико-экспериментальное исследование особенностей нарушений сердечной деятельности при отравлении продуктами горения у лиц различных возрастных групп</p>	538	<p><i>Bortulev S. A., Aleksandrov M. V., Ivanov M. B., Ilina V. A., Kantemirova R. K., Serdyukov S. V.</i> Clinical and experimental study of the peculiarities of cardiac activity disorders during poisoning by combustion products in persons of different age groups</p>
<p>Муркамиллов И. Т., Сабиров И. С., Айтбаев К. А., Фомин В. В., Муркамиллова Ж. А., Сабирова А. И., Райимжанов Э. Р., Реджапова Н. А., Юсупов Ф. А., Айдаров З. А. Почечная дисфункция и показатели артериальной жесткости у лиц пожилого и старческого возраста</p>	549	<p><i>Murkamilov I. T., Sabirov I. S., Aitbaev K. A., Fomin V. V., Murkamilova Zh. A., Sabirova A. I., Rayimzhanov Z. R., Redjapova N. A., Yusupov F. A., Aidarov Z. A.</i> Renal dysfunction and indicators of arterial hornity in persons of elderly and senile age</p>

<i>Кантемирова Р. К., Фидарова З. Д., Черныкина Т. С., Глазунова Г. М., Свиридова Е. О., Кароль Е. В., Титков Ю. С.</i>	556	<i>Kantemirova R. K., Fidarova Z. D., Chernyakina T. S., Glazunova G. M., Sviridova E. O., Karol E. V., Titkov Yu. S.</i>
Динамика и структура первичной инвалидности у лиц пенсионного возраста по обращаемости в бюро медико-социальной экспертизы Санкт-Петербурга с 2006 по 2017 год		Dynamics and structure of primary disability in persons of retirement age when applying to the Bureau of Medical and Social Expertise of Saint-Petersburg from 2006 to 2017
<i>Бобошко М. Ю., Бердникова И. П., Мальцева Н. В., Гарбарук Е. С., Коротков Ю. В.</i>	563	<i>Boboshko M. Yu., Berdnikova I. P., Maltseva N. V., Garbaruk E. S., Korotkov Yu. V.</i>
Реабилитация пожилых слабослышащих пациентов при помощи слуховых аппаратов с технологией понижения частоты		Rehabilitation of hearing impaired elderly patients by means of hearing aids with frequency lowering technology
<i>Пузин С. Н., Мячина О. В., Есауленко И. Э., Зуйкова А. А., Пашков А. Н., Шургая М. А., Меметов С. С.</i>	569	<i>Puzin S. N., Myachina O. V., Esaulenko I. E., Zuikova A. A., Pashkov A. N., Shurgaya M. A., Memetov S. S.</i>
Влияние антропо-техногенной нагрузки на медико-социальные аспекты первичной заболеваемости и инвалидности населения		Effect of anthropo-technogenic load on medico-social aspects of primary morbidity and disability of population
<i>Глушков Н. И., Горшенин Т. Л., Дулаева С. К.</i>	574	<i>Glushkov N. I., Gorshenin T. L., Dulaeva S. K.</i>
Непосредственные результаты хирургического лечения осложнённого рака ободочной кишки у больных пожилого и старческого возраста		Immediate results of surgical treatment of complicated colorectal cancer in elderly and senile patients
<i>Пузин С. Н., Гречко А. В., Пряников И. В., Маличенко В. С., Пузин С. С.</i>	581	<i>Puzin S. N., Grechko A. V., Prianikov I. V., Malichenko V. S., Puzin S. S.</i>
Обеспечение защиты прав инвалидов на доступ к лекарственным средствам		Protection of the access to medicines right among disabled people
<i>Бобровская О. Н.</i>	588	<i>Bobrovskaya O. N.</i>
О соотношении гарантий обеспечения трудовых прав лиц пожилого возраста в России и странах Европы		On the correlation of guarantees of the labor rights of the elderly in Russia and Europe
<i>Видясова Л. А., Григорьева И. А.</i>	597	<i>Videasova L. A., Grigoryeva I. A.</i>
Исследование влияния интернет-сообществ на социальное включение пожилых людей посредством досуговых практик		Investigation of internet-communities' influence on the social inclusion of the elderly people through leisure practices
<i>Щербак А. Н.</i>	604	<i>Cherbak A. N.</i>
Рецензия на книгу: Klimszuk A. Economic Foundations of Creative Ageing Policy. Vol. I: Context and Considerations. Vol. II: Putting Theory into Practice. N. Y.: Palgrave Macmillan, 2015, 2017.		Book review. Klimszuk A. Economic Foundations of Creative Ageing Policy. Vol. I: Context and Considerations. Vol. II: Putting Theory into Practice. N. Y.: Palgrave Macmillan, 2015, 2017.

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	ОРВИ	—	острая респираторно-вирусная инфекция
АДФ	—	аденозиндифосфорная кислота (аденозиндифосфат)	ПОЛ	—	перекисное окисление липидов
АКТГ	—	адренокортикотропный гормон	ПТГ	—	паратиреоидный гормон (паратгормон)
АЛТ	—	аланинаминотрансфераза	ПЦР	—	полимеразная цепная реакция
АМФ	—	аденозинмонофосфорная кислота (аденозинмонофосфат)	РНК	—	рибонуклеиновая кислота
АПФ	—	ангиотензинпревращающий фермент	САД	—	систолическое артериальное давление
АСТ	—	аспартатаминотрансфераза	СКФ	—	скорость клубочковой фильтрации
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
ДНК	—	дезоксирибонуклеиновая кислота	УЗИ	—	ультразвуковое исследование
ЕД	—	единица действия антибиотиков, гормонов, ферментов, витаминов	ФВ	—	фракция выброса
ЖЁЛ	—	жизненная ёмкость лёгких	ФК	—	функциональный класс (по классификации <i>NYHA</i>)
ЖКТ	—	желудочно-кишечный тракт	ХОБЛ	—	хроническая обструктивная болезнь лёгких
ИБС	—	ишемическая болезнь сердца	ХПН	—	хроническая почечная недостаточность
ИВЛ	—	искусственная вентиляция лёгких	ХСН	—	хроническая сердечная недостаточность
ИМТ	—	индекс массы тела	ЦИК	—	циркулирующие иммунные комплексы
ИФА	—	иммуноферментный анализ	ЦНС	—	центральная нервная система
КТ	—	компьютерная томография	ЧСС	—	частота сердечных сокращений
ЛЖ	—	левый желудочек	ЭКГ	—	электрокардиограмма
ЛДГ	—	лактатдегидрогеназа	эхо-КГ	—	эхокардиографическое исследование
ЛПВП	—	липопротеиды высокой плотности	ЭЭГ	—	электроэнцефалография
ЛПНП	—	липопротеиды низкой плотности			
ЛПОНП	—	липопротеиды очень низкой плотности			
МДА	—	малоновый диальдегид	мес	—	месяц
МЕ	—	международная единица (вакцины, сыворотки)	мин	—	минута
МНО	—	международное нормализованное отношение	млн	—	миллион
МРТ	—	магнитно-резонансная томография	млрд	—	миллиард
ОНМК	—	острое нарушение мозгового кровообращения	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>

А. Г. Голубев

ПОЧЕМУ МЫ СТАРЕЕМ И КАК? — ОДИН ОТВЕТ НА ДВА ВОПРОСАНациональный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова,
197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, e-mail: lxglbv@rambler.ru

Химические свойства соединений, участвующих в метаболических процессах, даже таких базовых, как гликолиз и цикл Кребса, не ограничены теми, что задействованы в ферментативных реакциях, и включают еще и способность спонтанно образовывать ковалентные связи с другими соединениями, в том числе входящими в состав макромолекул. Эффекты гена, кодирующего фермент, который катализирует образование метаболита, обладающего такими свойствами, можно считать антагонистически плейотропными. Те эффекты, что реализуются участием продукта действия белка, кодируемого геном, в ферментативных процессах, необходимы для поддержания жизнеспособности. Те эффекты, что опосредованы спонтанным образованием ковалентных связей этого же продукта с медленно обновляемыми макромолекулами, будут по мере накопления результатов таких взаимодействий постепенно нарушать жизнеспособность организма в течение времени, которое обеспечивается реализацией положительных эффектов. Таким образом, антагонистические плейотропные эффекты оказываются не поздними, как это принято считать, а кумулятивными. Поскольку они неотделимы от метаболизма, их можно назвать параметаболическими. Создаваемая ими движущая сила старения достаточна для того, чтобы оно происходило в любых системах, у которых существование обеспечивается обменом веществ, а хранение и передача наследственной информации и некоторые другие функции, например опорные, обеспечиваются макромолекулами, обмен которых происходит много медленней, чем обмен метаболитов. Стареет мы потому, что таковы химические свойства того, из чего мы состоим, и так, как эти свойства реализуются в условиях нашего организма. Старение не является ни прямым результатом эволюции путем естественного отбора (программой, устанавливающей срок жизни), ни ее побочным эффектом (отложенной на потом платой за преимущество сейчас). Старение является следствием ограничений, которые налагают на возможности и результаты эволюции неотъемлемые физико-химические свойства участников обмена веществ, и этим оно отличается от износа неживых технических систем.

Ключевые слова: старение, эволюция, метаболизм, органическая химия

1. Введение. Сколько фундаментальных вопросов о старении требуют ответов?

Глобальное постарение человечества влечет за собой множество практических проблем, в том числе увеличение бремени болезней и доли населения, не занятого производительным трудом. Но такими утилитарными рамками интерес к старению не ограничен, поскольку он имеет прямое отношение к вечным вопросам жизни и смерти. Чисто практические решения здесь не могут быть вполне удовлетворительными. К тому же их нет. Результатом такого положения дел становятся теории. В самом деле, кто будет сильно задумываться о причинах своих успехов? Гораздо более обычными являются поиски теоретических оправданий неудачам.

Рост теоретизирования в геронтологической литературе (*рис. 1*) вполне перекликается с заявлениями о том, что меры против старения, основанные на наиболее влиятельных представлениях о его механизмах (как мы стареем?), не оправдывают ожиданий [38, 101, 113], и со свидетельствами существования фундаментального предела продолжительности человеческой жизни [20, 37].

На самом деле тема продолжительности жизни волновала людей много раньше появления демографической статистики и библиометрических баз данных. Вот как, например, сформулировал свою озабоченность Рене Декарт в XVII в.: «Почему мои знания ограничены, рост невелик, срок жизни сто лет, а не тысяча?» — хотя числа бесчисленны, и нет причин предпочесть любое из них другому».

Обычно выделяют два основных вопроса по этой теме: 1) как мы стареем и 2) почему? Первый касается механизмов старения, а второй — их/его эволюционного происхождения [17, 23, 71].

На самом деле, вопросов гораздо больше, и они обслуживаются разными теориями, основанными на разных подходах к разным предметам рассмотрения. Но поскольку все ответы относятся в ко-

нечном счете к одному явлению, они должны быть взаимно непротиворечивыми.

Один из самых фундаментальных вопросов — ведет ли старение к смерти в определенном возрасте (плюс-минус естественный разброс) или постепенно увеличивает вероятность смерти за определенный промежуток времени (плотность вероятности смерти, силу смертности)? Это — вопрос биодемографии [23, 115]. Он решается изучением популяций или когорт путем подсчета организмов, доживших до заданного возраста, и последующей проверкой соответствия результатов тем или иным математическим моделям.

Из первого решения указанной дилеммы следует, что необходимо всеми доступными биохимическими, физиологическими и (пато)морфологическими методами исследовать индивидуальные организмы данного вида, чтобы определить, какой процесс или какая последовательность событий происходит в них (какая «программа старения» реализуется), практически никак не влияя на их жизнеспособность, пока не убивает в некотором возрасте (\pm некоторый случайный разброс). Маловероятно, что программа, возникающая и работающая у одного вида, будет задействована в другом, организмы которого подлежат смерти в связи с другими обстоятельствами жизни. Еще менее вероятно, что программа будет одной и той же у представителей разных типов организмов. И тогда получается некоторое число теорий старения разных видов или более крупных таксонов, причем самой разработанной, скорее всего, будет та, что относится к высшим приматам, в том числе к такому своеобразному виду, как *Homo sapiens*.

Альтернативное решение ставит перед необходимостью определить, какие процессы постепенно повышают подверженность организма причинам смерти (делают его все менее жизнеспособным). Допустим по обыкновению, что постепенно происходящее накопление неких повреждений и/или растущая «зашлакованность» и/или истощение чего-либо жизненно необходимого снижает способность организма противостоять причинам смерти в зависимости от достигнутого уровня накопления или истощения. Интересно, что следующим тогда будет вопрос, существует ли такой уровень, который сам по себе вызывает смерть (все организмы с таким или более высоким уровнем гарантированно погибают в течение относительно короткого периода времени)?

Если да, то следующим вопросом будет, достигается ли этот критический уровень прежде, чем

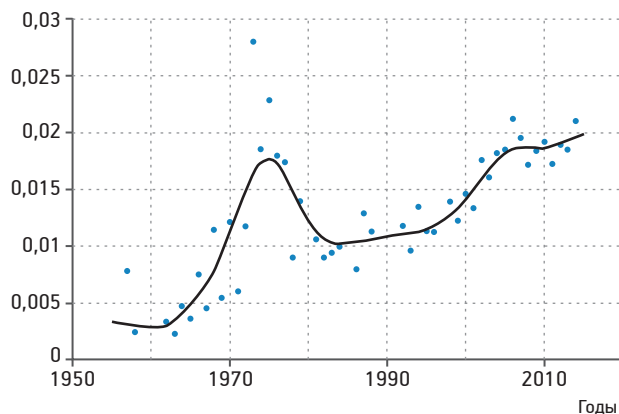


Рис. 1. Тенденция к усилению теоретизирования в биологии старения, демонстрируемая соотношением откликов на запросы «aging AND theory» vs. «aging» в Pubmed

подавляющее число организмов погибает по всяким другим причинам?

Если да, то надо определить, какая доля организмов погибает по достижении критического уровня повреждений.

Если она существенна, то тогда старение действительно ведет к смерти, и распределение числа организмов по возрасту ее наступления будет определяться распределением по индивидуальной величине порога или по скорости его достижения. Обычно допускается, что распределение либо первого, либо второго близко к нормальному, чему отвечает, соответственно, либо гауссово (нормальное), либо обратное гауссово распределение по возрасту наступления смерти. Надо также отметить, что, строго говоря, для любых количественных биологических признаков нормальное распределение может быть лишь приближением, более или менее приемлемым в степени, зависящей от его распространения на отрицательные величины. Более подходящим в этом смысле будет логнормальное распределение, область определения которого всегда положительная [74].

Но ни то, ни другое, ни третье не свойственно популяциям организмов, наиболее изученных в этом отношении (круглые черви *C. elegans*, насекомые *D. melanoster*, млекопитающие *Mus musculus* и *Homo sapiens*). Во всех этих и многих других случаях, когда действие неконтролируемых факторов среды сведено к минимуму, пик распределения по возрасту наступления смерти сдвинут в сторону больших значений (отрицательная асимметрия), тогда как нормальное распределение симметрично, а обратное гауссово и логнормальное имеет положительную асимметрию. В лю-

бом случае, в основе каждого распределения лежит процесс, который его генерирует, в данном случае — это старение и/или взаимодействие с причинами смерти.

Отрицательная асимметрия распределения по возрасту наступления смерти может генерироваться экспоненциально растущей силой смертности, чему на графике логарифма зависимости силы смертности от возраста соответствует прямая. Прямые участки неизменно обнаруживаются на средних сегментах таких графиков, что соответствует закону Гомпертца—Мэйкхема (см. [31, 61, 89]). Паттернам смертности, соответствующим нормальному, обратному нормальному или любому другому распределению, это совершенно не свойственно.

Из сказанного следует, что любые аспекты старения, например его популяционные проявления, должны накладывать существенные ограничения на возможные представления о других аспектах, например о механизме(-ах). То есть теории разных аспектов старения должны быть взаимно совместимыми. Причиной их ошеломительной многочисленности (недавний пример ошеломления можно найти в обзоре [17]) может быть недостаточная осведомленность авторов, специализирующихся в одном из аспектов старения, об ограничениях со стороны других аспектов. В результате этого число теорий старения разрастается до невозможности для авторов, особенно тех, кто лишь недавно был увлечен мыслью победить старение, учитывать все ограничения на полет их мысли.

2. Могут ли быть взаимно совместимыми теории «почему мы стареем» с теориями «как мы стареем»?

Знаменитая максима «Ничто в биологии не имеет смысла иначе чем в свете эволюции» (Т. Добржанский) заставляет думать, что теории эволюционного происхождения и развития старения должны накладывать самые существенные ограничения на теории любых других его аспектов. В частности, из ограничений со стороны принятых в настоящее время эволюционных теорий старения следует несостоятельность отношения к старению как к запрограммированному процессу, приводящему к смерти в определенном возрасте, если не считать совершенно особые случаи, когда определенный возраст совпадает с определенными обстоятельствами жизни [63]. Вопрос, на который отвечают теории запрограммированного старения,

формулируется, в сущности, не «как?» и не «почему?», а «для чего?». В естественных условиях эволюционного становления вида мало кто доживает до этого «чего», достижимого в защищенных лабораторных условиях. Естественному отбору просто нечего отбирать.

Наиболее широко признаваемой теорией эволюционного происхождения старения считается теория «антагонистической плейотропии». Плейотропными называют гены, влияющие на несколько аспектов приспособленности организма к условиям существования. Антагонистическая плейотропия — это способность повышать приспособленность к одним условиям при одновременном снижении к другим. Такие эффекты были исходно выявлены на популяционном уровне: например, мутация, которая в гомозиготном состоянии вызывает серповидно-клеточную анемию и вроде бы должна элиминироваться отбором, в гетерозиготном способствует резистентности к малярии, что делает популяцию в целом более устойчивой к условиям существования, делая возможной эту инфекцию [11]. С целью объяснить, почему старение универсально и, стало быть, возникло и закреплено отбором в эволюции несмотря на то, что снижает усредненную по сроку жизни приспособленность отдельных организмов, Дж. Уильямс постулировал существование плейотропных генов, оказывающих противоположные влияния на приспособленность организмов в разные возрастные периоды («точнее, в разных соматических условиях»). Но в основополагающей статье Дж. Уильямса 1957 г. [118] термин «антагонистическая плейотропия» не встречается. Только 30 лет спустя он был введен в употребление Э. Роузом [97, 98] в применении к популяциям и сочтен применимым к теории Дж. Уильямса.

По Дж. Уильямсу, мутация, которая способствует выживанию организма в раннем возрасте, а значит повышает вероятность его участия в репродукции, будет поддержана отбором, даже если она снижает выживаемость позже, на сроках, до которых доживают лишь немногие по причине действия внешних факторов смерти. В общем эти положения закреплены в формулировке «сила отбора снижается с возрастом» [43], так что эффекты, проявляющиеся в более раннем возрасте, более важны для эволюции, чем эффекты, проявляющиеся в более позднем возрасте. Такие соотношения были подтверждены математическим моделированием в статье [43], где для их обозначения был использован знаменательный термин «molding»

(формовка): «формовка старения естественным отбором». С намерением или нет, но этот термин подразумевает, что свойства того, что формируется, зависят только от изложницы, в которую помещен формируемый материал, и никак не от него самого.

Важным дополнением теории антагонистической плейотропии считается теория «одно-разовой сомы» [60, 96]. Она призвана ответить на вопрос, почему антагонистические плейотропные эффекты генов не нейтрализуются или не элиминируются полностью. По этой теории, функции противодействия таким эффектам конкурируют за ресурсы организма с другими функциями, в первую очередь с репродуктивными. Распределение ресурсов по разным функциям оптимизировано для максимизации репродуктивного успеха, так что ресурсы, остающиеся для противодействия антагонистическим эффектам генов, никогда не достаточны для сведения их к нулю. Математическое моделирование таких соотношений [21] также обошлось без учета свойств того, из чего могут состоять моделируемые сущности. Эволюционная логика всякий раз считается не только необходимой, но и достаточной.

Однако логика преобладающих ныне понятий об антагонистической плейотропии небезупречна. Об этих понятиях можно судить по цитате из недавней публикации: «Старение (senescence) может быть результатом того, что некоторые гены имеют неразделимые, но обычно разные или противоположные функции в репродуктивном возрасте и у старых индивидов (антагонистическая плейотропия; Williams, 1957). Такие гены, отобранные по их „молодым“ функциям, могут формировать особый старческий фенотип в старом возрасте» [124]. Примеры других формулировок того же толка приведены в статье [31].

Что тогда переключает действие генов с раннего благоприятного на позднее антагонистическое? Другой часто задаваемый вопрос — какие именно гены ведут себя так?

3. Что может наделить ген свойством антагонистической плейотропии?

Ответ на последний вопрос предыдущего раздела обычно ищут среди генов, причастных к определенным фенотипам, квалифицируемым как связанные с возрастом заболевания. Популярный пример — это вариант *ароε4* гена аполипопротеина E, повышающий риск болезни

Альцгеймера и атеросклероза в старости. Почему он не элиминирован отбором? Как выяснилось, он способствует умственной деятельности и репродуктивному успеху в молодости [53, 82, 100]. Более всего его преимущества проявляются в условиях сильного давления инфекций на популяцию [114], каковым оно и было на протяжении большей части существования вида *Homo sapiens*.

В качестве еще примера антагонистической плейотропии приводят ген *p53* [112], продукт которого препятствует возникновению опухолей, но усиливает апоптоз и переход клеток в особое состояние с исторически возникшим, но фактически дезориентирующим названием «старые» (senescent). Число таких клеток в тканях увеличивается с возрастом [8], что, наоборот, создает условия, способствующие опухолевому росту [104].

У гена липоксигеназы *ALOX15* есть вариант, способствующий кальцификации костной ткани в молодости и остеопорозу в старости [79].

Гены, кодирующие семейство мембранных *NADPH*-оксидаз (*NOX*), катализирующих образование супероксида для трансдукции сигналов, в частности от рецепторов инсулина, и для иммунной защиты, имеют плейотропные эффекты, способствующие фиброзу и хроническому воспалению [68], а участие *NOX* в обеспечении клетками микроглии защиты мозга от инфекций способствует развитию болезни Паркинсона [6].

С другой стороны, известна мутация гена рецептора к фактору роста, приводящая к карликовости (что едва ли способствует репродуктивному успеху) и при этом снижающая риск злокачественных опухолей и диабета [69].

Предполагается, что увеличение числа учитываемых признаков и связанных с ними генов должно вести к расширению спектра мутаций (полиморфизмов), демонстрирующих разнонаправленные влияния на жизнеспособность в раннем и позднем возрасте. Полногеномный поиск ассоциаций (*GWAS*) подтвердил известные случаи и указал на возможные новые [54].

Однако же не у всех в старости диагностируется болезнь Альцгеймера, метастатический рак или фатальный амилоидоз, но у всех с возрастом соединительная ткань становится все менее эластичной, скорость проведения нервного импульса снижается, удельная мощность мускулатуры убывает, интенсивность базального обмена веществ уменьшается... Более того, в организмах, совершенно не похожих на людей и не страдающих челове-

скими болезнями, с возрастом развиваются такие же функциональные дефициты.

Поэтому антагонистическую плейотропию следует искать среди генов, общих для всех видов животных. Но как она может быть у генов, обеспечивающих базовые метаболические и другие функции, жизненно необходимые для всех организмов в любом возрасте?

Рассмотрим конкретный пример, активно обсуждаемый в текущей литературе [3, 39, 55, 81, 94], хотя и вне контекста антагонистической плейотропии. Включение его в этот контекст проиллюстрировано на рис. 2.

У человека три гена кодируют три формы альдозазы фруктозо-6-фосфата (КФ 4.1.2.13). Ни один из этих генов обычно не ставится под по-

дозрение в антагонистически плейотропных действиях. Кодируемый ими фермент катализирует жизненно необходимую реакцию гликолиза, образующую, независимо от возраста, глицераальдегид-3-фосфат (ГАФ) и дигидроацетонфосфат (ДГАФ). Взаимопревращение между этими метаболитами катализируется ферментом триозофосфатизомеразой (ТФИ), но также происходит с вполне достаточной скоростью спонтанно. Благодаря этому ДГАФ может использоваться в последующих этапах гликолиза, а ГАФ может использоваться через ДГАФ в синтезе глицерин-3-фосфата, нужного для липогенеза. В любом случае взаимодействие, как спонтанное, так и катализируемое ТФИ, происходит через образование промежуточного соединения, каковым является метилглиок-

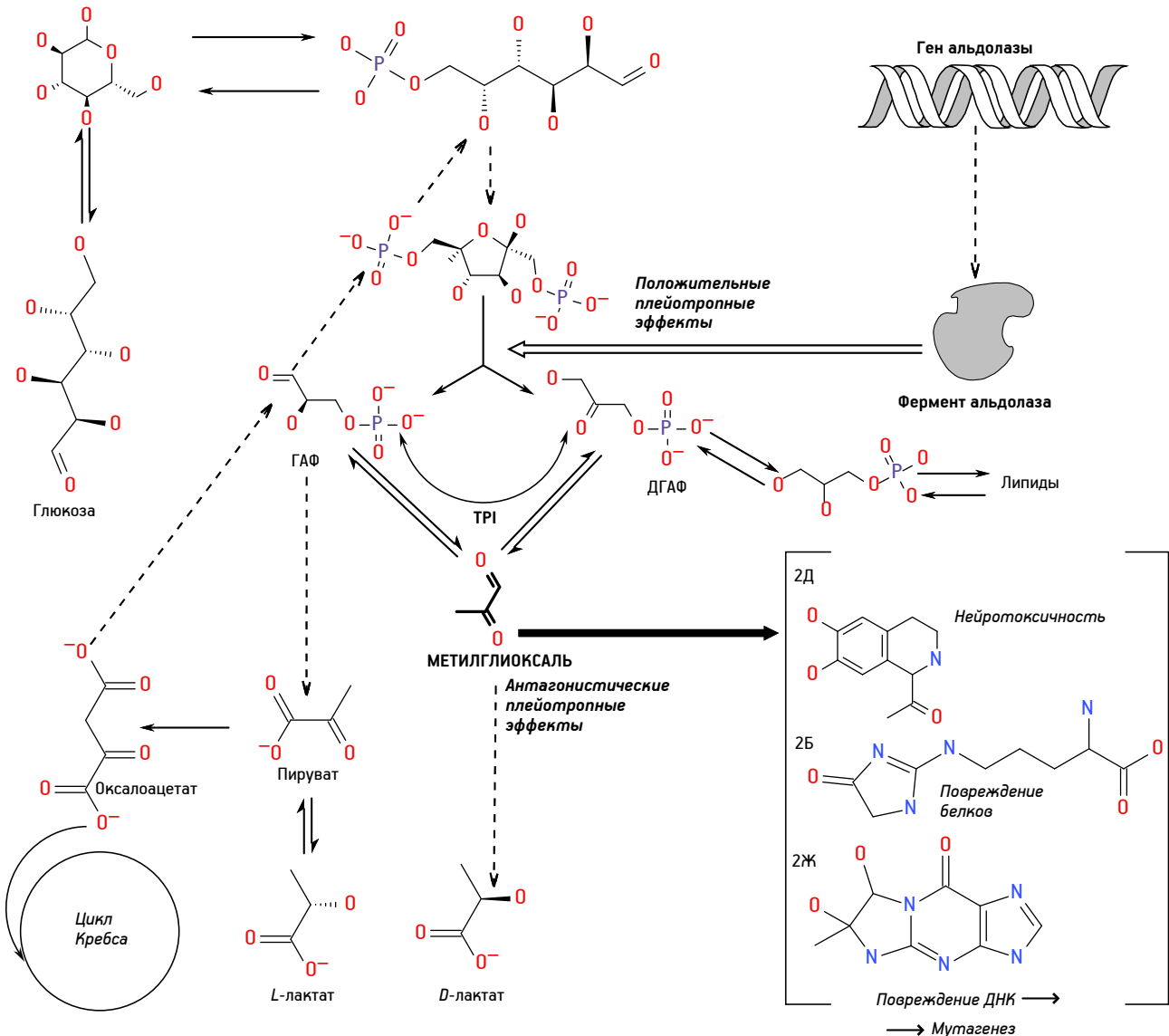


Рис. 2. Метилглиоксаль как фактор антагонистических плейотропных эффектов генов, кодирующих альдозазу фруктозо-6-фосфата. Пунктиром обозначены многостадийные процессы.

Обозначения при формулах, поставленные в квадратные скобки, соответствуют ячейкам таблицы

саль (МГО); то есть чисто химические свойства этих метаболитов таковы, что в водной среде они находятся в равновесии с МГО. Будучи α -дикарбонилем, МГО способен присоединяться к нуклеофильным группировкам, в том числе аминокислотам, таким как аргинин, лизин и цистеин, нуклеиновым основаниям и биогенным аминам, и поэтому крайне токсичен.

Таким образом, действие генов альдолазы фруктозо-6-фосфата включает не только полезные, даже необходимые, эффекты, реализуемые участием фермента в метаболизме, но также вредные, связанные с неотъемлемыми химическими свойствами метаболических продуктов фермента, кодируемого геном. Вредные эффекты не включаются неким триггером после некоторого возраста, но действуют постоянно. МГО, медиатор этих эффектов генов, которые в конечном счете ответственны за его образование, может образовывать ковалентные связи с аминокислотами и нуклеотидами, в том числе входящими в состав макромолекул. Если таким путем модифицируются медленно обновляющиеся макромолекулы, их модифицированные формы будут накапливаться с возрастом и вызывать возрастные функциональные изменения. Показано, например, что модифицированный метилглиоксальем аргинин накапливается при старении в белках внеклеточного матрикса, в том числе в стенках сосудов, у человека, и с этим накоплением коррелирует повышение риска сосудистых нарушений [84].

Из всего вышесказанного следует, что антагонистические плейотропные эффекты, по меньшей мере некоторых генов, таких как кодирующие альдолазу фруктозо-6-фосфата, ответственную за образование триозофосфатов и, соответственно, МГО, не являются поздними, как принято считать относительно антагонистической плейотропии в связи со старением, а являются кумулятивными — в отличие от полезных плейотропных эффектов, которые, однако, обеспечивают время жизни, достаточное для накопления последствий антагонистических эффектов. Тот факт, что триозофосфаты образуются еще и в других метаболических путях другими ферментами, не противоречит этому заключению, а только дополняет диапазон генов, чьи суммарные кумулятивные антагонистические плейотропные эффекты опосредованы образованием МГО.

К числу генов, которые можно рассматривать как антагонистически плейотропные в вышеописанном смысле, относятся многие из тех, что кодируют

ферменты, участвующие в образовании жизненно необходимых метаболитов, имеющих группировки с выраженными нуклеофильными или электрофильными свойствами. Примеры, приведенные в *таблице* и описанные в ряде публикаций [32, 33, 35, 44, 72, 75], показывают, что такая форма антагонистической плейотропии отягощала метаболизм с самых ранних этапов эволюции, задолго до появления аэробных и многоклеточных форм жизни [33]. Для реализации токсических эффектов МГО кислород не нужен. Расширение репертуара метаболитов, особенно в связи с вовлечением кислорода в обменные процессы, сопровождалось увеличением возможностей для спонтанных химических взаимодействий, как можно видеть в продолжении метаболических путей от ароматических аминокислот к биогенным аминам и от структурных стероидов к стероидным гормонам.

4. Как живые системы могут справляться с опосредованной химическими реакциями антагонистической плейотропией?

На самых ранних этапах эволюции любой очередной продукт химических взаимодействий, сопутствующий расширению обмена веществ, мог «оставаться без внимания» естественного отбора, поскольку он и возможные продукты его взаимодействия с макромолекулами могли разбавляться постоянно растущей нормальной биомассой при росте и делении клеток, последующем росте и делении новых клеток и т. д. Гибель клеток, пусть даже вследствие эндогенных повреждений, компенсировалась пролиферацией других клеток, что приводило к обмену суммарной биомассы и поддержанию количества повреждений в популяции на переносимом уровне. Этим можно объяснить отсутствие старения у тех многоклеточных, весь организм которых состоит из обновляемых клеточных популяций, как у речной гидры [102, 103].

Однако снижение скорости обмена клеток в популяциях может приводить к повышению стационарных уровней поврежденных компонентов вплоть до угрозы жизнеспособности популяции. Поэтому рост и пролиферация клеток в качестве существующих «по умолчанию» средств противодействия накоплению повреждений дополнялись специализированными механизмами. В частности, накоплению ГАФ и/или ДГАФ, способных образовывать токсичный МГО (см. выше), может препятствовать фермент ТФИ, который ускоряет превращение любого из этих со-

Некоторые примеры неферментативного образования ковалентных связей между метаболитами

(Исходные метаболиты обозначены в верхней строке и левой колонке. Названия продуктов их взаимодействия указаны в ячейках, образованных пересечением соответствующих колонок (от 1 до 6) и строк (от А до Е). Некоторые продукты образуются из исходных молекул через серии дополнительных превращений с участием окисления/восстановления и/или гидратации/дегидратации, которые не показаны. В некоторые пустые ячейки можно вписать не продемонстрированные по настоящее время продукты, образование которых следует из химических свойств исходных соединений по аналогии с тем, что было продемонстрировано. Структурные формулы легко визуализировать с помощью функции «name to structure» программного продукта Marvin Sketch, свободно доступного на сайте <http://www.chemaxon.com>.)

Метаболиты и их спонтанные производные	Глюкопираноза ↓↑ 1. Глюкоза	ДФАФ ↖ ↗ 2. Метилглюкозаль	Мочевина ↓↑	4. МалонилКоА	5. Пируват	Дофамин ↓ ↑ O ₂ 6. Дофахинон
А. Лизин		ε-Карбоксиметил-лизин	Гомоцитруллин	N ⁶ -малониллизин		5-N ⁶ -лизилдофамин
Б. Аргинин	Глюкозепан	5-(4-Оксо-1,5-дигидроимидазол-2-ил)амино]-норвалин	N ² -карбамоил-аргинин	N ² -малониларгинин		5-N ² -аргинилдофамин
В. Цистеин	S- (или N-) карбоксиметилцистеин	S- (или N-) карбоксиметил-цистеин	S-карбамоил-цистеин	S- (или N-) малонил-цистеин	2-Метил-2,4-диазолдинкарбоновая кислота	5-S-цистеинилдофамин; 7-(2-аминоэтил)-5-гидрокси-3,4-дигидро-2H-1,4-бензотиазин-3-карбоновая кислота
Г. Фосфатидил-этаноламин (ФЭА)	Поперечно-сшитый ФЭА; карбоксиметил-ФЭА	Карбоксиметил-ФЭА	Карбамоил-ФЭА	Малонил-ФЭА		
Д. Дофамин	1-(6,7-Дигидро-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолин-1-ил)-пент-1,2,3,4,5-ол	1-Ацетил-6,7-дигидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин	N-карбамоил-дофамин	N-малонил-дофамин	Сальсолинол	Аминохром; нейромеланин
Е. Триптамин	1-(1,2,3,4,5-Пентагидропентил)-1H,2H,3H,4H,9H-пиридо [3,4-b]-индол	1-{1H,2H,3H,4H,9H-пиридо [3,4-b]индол-1-ил}этанон	N-карбамоил-триптамин	N-малонил-триптамин	Хармалан	
Ж. Гуанин	N ² -(1-карбокси-метил)-гуанин	6,7-Дигидро-6,7-гидрокси-6-метил-мидазо-[2,3-b]-гуанин-9-он	N ² -карбамоил-гуанин	N ² -малонил-гуанин		
Комментарий	То же относится ко всем восстанавливающим сахарам, в том числе к пентозам и гексозам	Другие α-дикарбонильные соединения, как то: гликоксаль и некоторые продукты ПОД, образуют такие же соединения	То же может образовываться при участии карбамоил-фосфата	Любые варианты ацилКоА дадут, в сущности, то же	Такие же продукты образуются при химических взаимодействиях катехол- или индол-аминов с ацеталь-дегидом и другими карбонильными соединениями	Те же химические реакции свойственны другим катехоламинам и их ближайшим метаболитам

Примечание. 1АБ — самая обильная из известных поперечных сшивок между белками, образующихся при их гликировании и участвующих в возрастных нарушениях в соединительной ткани [85]; 1В — повреждение белков [86]; 1Г и 2Г — повреждение мембран [87]; 1Д и 2Д — эндотенные нейрогоксины, участвующие в патогенезе болезни Паркинсона и возрастном вымирании катехоламинергических нейронов [80, 121]; 1Е — это соединение предложено по аналогии с продуктом реакции Пикте-Шпелгера между триптофаном и глюкозой, найденным в крови кур [62]; 1Ж: повреждение ДНК [1]; 2АБ, 2Ж — эти продукты накапливаются в организме при старении [95]; 3А — уровень возрастает в коже человека при старении [41]; 3В — [76]; 4А — уровень возрастает в митохондриях у дрозофил и нематод при старении [52]; 5В — [120]; 5Г — [109]; 6В — [107]; 6Д — [125]. 6АБ и 6Ж — [13]. Соединения в строках Е-Ж и колонке 5 являются факторами старения головного мозга.

единений в другое, более подверженное метаболизированию в конкретных условиях. Изомеразная реакция все равно не может миновать стадию образования МГО, который, однако, остается связанным с активным центром фермента, откуда, впрочем, может высвободиться. В самом деле, недостаточность ТФИ не сказывается существенно на скорости гликолиза в нейронах, но приводит к усилению эффектов, относимых на счет МГО [91]. Каталитическая эффективность ТФИ дошла в эволюции до уровня, при котором скорость реакции лимитируется только диффузией субстратов и продуктов. (Это же относится к ключевому ферменту, участвующему в защите клеток от АФК, — к СОД.) Единственным способом повышения активности ТФИ является увеличение количества этого фермента в клетках. Он действительно относится к числу белков, наиболее обильно присутствующих в клетке (как и СОД). Но этот путь очевидным образом ограничен. Более того, снижение активности ТФИ может даже повышать резистентность клеток к окислительному стрессу, вероятно из-за сдвига метаболических потоков к пентозофосфатному циклу [42].

Другой механизм ослабления токсических эффектов МГО основан на совместном действии глиоксалаз I и II, которое опосредовано глутатионом и приводит к изомеризации МГО в *D*-лактат [94] — продукт безвредный, но бесполезный и выводимый из клеток вместе с ресурсами, которые ушли на его образование. Также нельзя сбрасывать со счета ресурсы, которые уходят на синтез этих ферментов. Более того, усиление глиоксалазной активности в головном мозгу мышей оказалось связанным с развитием отклонений, проявляющихся в повышенной тревожности вследствие снижения уровня МГО [19]. Создается впечатление, что метаболизм настроен на определенный уровень неизбежных токсических эффектов МГО, и устранением этих эффектов можно повлиять на настройку нежелательным образом.

По всей видимости, вредность МГО, как и любого эндогенного повреждающего фактора, невозможно свести к нулю за счет собственных ресурсов клетки по причине цены нужных для этого усилий и необходимости перенастраивать метаболические отношения, настроенные на присутствие вредности. Но в популяциях пролиферирующих клеток есть еще один способ, кроме разведения, справляться с эндогенными повреждениями. Поврежденные макромолекулы в материнской клетке могут быть не поровну распределены между

дочерними. Одна оказывается перегруженной повреждениями и обреченной на скорую смерть, тогда как другая может дать начало исходно свободному от повреждений потомству [66, 116]. Эта фундаментально важная способность продемонстрирована у многих микроорганизмов и доходит до максимума у почкующихся дрожжей *S. cerevisia*: узкая перемычка между материнской клеткой и почкой не пропускает агрегаты поврежденных макромолекул, которые накапливаются в материнской клетке, обуславливая ее старение.

Таким образом, оказывается, что старению подвержены даже одноклеточные организмы, в том числе бактерии [40]. Поэтому старение и связанные с ним паттерны смертности, включая повышение вероятности смерти с возрастом, представляют собой не столько результат эволюции, «отлитый» ею по форме, определяемой физиологическими, популяционными и экологическими балансами, сколько фундаментальное ограничение, накладываемое на биологическую эволюцию физико-химическими свойствами молекул с самого начала происхождения жизни из неорганического мира [31–33, 35]. Молекулы, входящие в состав первичных пребиотических систем, должны были иметь активные химические группировки, иначе из них ничего не могло произойти. Из попыток воссоздать состав «первичного бульона» следует, что в нем происходили все возможные реакции между имевшимися тогда молекулами, часть из которых позже образовала костяк метаболизма, когда в этой сети оформились преобладающие пути, катализируемые ферментами [28, 57, 58]. Но чисто химические взаимодействия не могли исчезнуть и по-прежнему образуют фон, на который наложены метаболические системы. Поэтому ответ на вопрос «почему мы стареем?» надо искать не в эволюционной теории и не в нежелании стареть, а в органической химии.

5. Параметаболический подход к старению

По логике, любое конечное объяснение должно находиться вне того, что надо объяснить. В соответствии со взглядом, изложенным в этой статье и других публикациях [31–33, 35, 36], конечная причина старения как биологического феномена кроется не в других биологических феноменах, таких как экологические, физиологические, популяционно-генетические и другие балансы, настраиваемые по ходу биологической эволюции, а в химических свойствах материала, из которо-

го состоят живые системы. Хотя и вполне допустимо то, что молекулы, более всего соответствующие участию в выполнении биологических функций, были отобраны по ходу эволюции для их выполнения, ни одна из этих молекул не была создана специально так, чтобы иметь только нужные для этого свойства. Реализация нужных свойств в метаболических, сигнальных и других процессах реализуется при участии и под контролем ферментов. Ненужные свойства проявляют себя спонтанно и часто во вред тому, в чем задействованы нужные свойства.

Поскольку молекулярные взаимодействия, происходящие вследствие того, что у взаимодействующих молекул имеются свойства, выходящие за рамки нужного, являются неизбежными спутниками метаболизма, они были названы «параметаболитическими» [35], а объяснение причин старения наличием таких свойств, создающих «движущую силу старения», можно назвать «параметаболитической теорией старения».

Теории антагонистической плейотропии и расходуемой (одноразовой) сомы не объясняют, откуда берется эта движущая сила, и не могут сделать этого, не могут вывести объяснение за пределы объясняемого. Замкнутые в логике эволюционной теории и популяционной генетики, они трактуют старение так, будто оно «сформировано» или «вылеплено» (molded) естественным отбором экологических и физиологических балансов, без учета свойств субстрата, на котором эти балансы держатся. Фактически, теория антагонистической плейотропии объясняет только, почему живые организмы, содержащие необновляемые структуры, где могут накапливаться повреждения, в том числе эндогенные (параметаболитические), не оказались отсеянными естественным отбором. А теория одноразовой сомы объясняет, почему накопление повреждений невозможно свести к нулю. Но оба эти теоретические достижения не объясняют, откуда берутся повреждения, если не извне. Они дают ответ на вопрос, как мы возникли и существуем вопреки тому, что подвержены старению, но не на вопрос, почему мы ему подвержены.

Параметаболитическую теорию, которая дает объяснение конечной движущей силе старения, можно считать обобщением многочисленных теорий «механизмов» старения. Эти теории возникали всякий раз, когда оказывалось, что какая-либо конкретная (био)химическая сущность, выполняющая определенные функции в живых организмах, способна производить вредные эффекты или под-

вержена таким эффектам. К их числу относятся, в частности, молекулярный кислород и его активные формы (свободнорадикальная теория старения, или теория окислительного стресса) [22, 46, 48], оксид азота (нитроксидная теория [83]), карбоновые соединения, в том числе восстанавливающие сахара, такие как глюкоза и рибоза, их метаболиты и продукты ПОЛ [18, 55, 122]. Тенденцию к обобщению таких взглядов можно усмотреть в понятии об «электрофильном стрессе» [123], предложенном для обозначения того факта, что во многих метаболитах, как свободных, так и включенных в состав макромолекул, содержатся электрофильные группировки, тогда как в других — нуклеофильные, и одни могут вступать в спонтанные взаимодействия с другими. Возникающие повреждения могут накапливаться во внеклеточном матриксе (теория поперечных сшивок [10]), ДНК (теория соматических мутаций [25, 59, 106]), мембранах [92], митохондриях [5], внутриклеточных белках [56, 65]...

Одним из следствий параметаболитической модификации аминокислотных остатков в составе белков является нарушение их третичной структуры (мисфолдинг). Но мисфолдинг также может быть спонтанным, и на нем как таковом следует остановиться подробнее.

Гены, которые кодируют белки, склонные к мисфолдингу и происходящей по этой причине агрегации, особенно в форме амилоидных отложений, попадают под понятие «антагонистической плейотропии» вполне. Для того, чтобы их белковые продукты могли осуществлять свои функции, гидрофобные сердцевинки таких белков должны при необходимости обнажаться, чтобы связывать гидрофобные лиганды (если это белки-переносчики) или пронизывать липидный слой биологических мембран (если это трансмембранные белки). Таким образом, создаются возможности для взаимодействия гидрофобных сердцевин белков и, соответственно, для образования агрегатов, стабилизированных гидрофобными связями. Эту сторону выполнения белками их функций невозможно элиминировать, поскольку это — не результат случайного недосмотра со стороны естественного отбора, а неизбежный побочный результат выполнения функций, поддержанных отбором. Амилоидогенный потенциал некоторых белков не снижался, а усиливался по ходу эволюции, как в случае транстиретина [105], функции которого состоят в переносе гидрофобных лигандов — тиреоидных гормонов и ретиноидов. У не-

которых амилоидогенных белков, найденных у людей, есть аналоги, найденные у животных и при этом не способные к спонтанному амилоидогенезу [108]. Например, амилин у мышей не амилоидогенный, а у людей образует амилоидные отложения и, таким образом, участвует в развитии диабета 2-го типа [78]. Процессинг белка-предшественника амилоида- β у мышей не приводит к амилоидогенным фрагментам, принимающим участие в развитии болезни Альцгеймера, а у человека — приводит [93]. Получается, что повышенная амилоидогенность — обратная сторона некоторого функционального преимущества.

Примечательно, что транстиретиновый амилоидоз является основной причиной смерти людей старше 110 лет [15]. Таким образом, накопление амилоидных отложений может быть вариантом процесса, который в конечном счете приводит к смерти. Но возраст, когда количество амилоидных отложений достигает степени, вызывающей смерть, обычно выходит за пределы возраста, достигаемого даже в самых благоприятных условиях. В любом случае, склонность белков к мисфолдингу, агрегации и амилоидогенезу усиливается их неферментативными (параметаболитическими) модификациями [7, 110, 117].

Выводы и вызовы

Предложено обобщать весь спектр эндогенных повреждений, возникающих в любой живой системе, в представлении о ее несовершенстве [26]. Действительно, никто в мире несовершенен и ничто несовершенно, а значит биологические структуры, процессы и молекулы, которые в них участвуют, тоже несовершенны. Это несовершенство приводит к многочисленным вредоносным (deleterious) эффектам, которые производят в организме растущий со временем «deleteriotome» [27] (как бы это по-русски — бардак?). Он-то и есть причина старения. Но если стремиться к обобщениям, то почему надо останавливаться именно на этом? Ведь можно зайти еще дальше: «Все, что имеет начало, имеет конец. Примите это, и будет вам счастье» (Будда). Однако же остается вопрос, есть ли разница, хотя бы в этом отношении, между живыми телами и неживыми механизмами. Автомобили, например, изготавливаются из далеко несовершенных материалов и зачастую совершенно кривыми руками, и зависимость вероятности отказов от возраста у них очень похожа на ту, что имеет место у людей [115].

Параметаболитическая теория определяет это различие тем, что выводит причину старения из обмена веществ, а это существенный признак живых систем, отличающий их от неживых.

Со своей стороны, теории на более низком уровне обобщения привлекательны тем, что прямо внушают практические рекомендации. Свободнорадикальная теория предлагает для борьбы со старением ингибиторы свободнорадикальных реакций, в том числе антиоксиданты [47, 101], теория карбонильного стресса — разрушение продуктов глубокого гликирования макромолекул (Advance Glycation End Product (AGE) breakers) [2]. Еще более внушительны теории запрограммированного старения [29]. И вправду, что еще может внушить мысль о необходимости поддерживать науку финансами, если не посул затормозить, а то и вовсе перепрограммировать наоборот программу старения?

А параметаболитическая теория — что она внушает? Во-первых, из нее следует, что химические реакции между метаболитами, в том числе включенными в состав макромолекул, и есть то, что можно квалифицировать как первичную движущую силу старения. Если этой силе есть куда быть приложенной, а это медленно обновляемые компоненты организма, больше ничего для старения не нужно, оно будет происходить непременно. Это не значит, что в механизмах старения не может быть ничего другого, но чем бы это другое ни было, оно лишь дополнит или модифицирует то, что лежит в основе старения. Даже в программе старения, если таковая существует, скорее будет использовано то, что не надо изобретать, потому что оно и так есть. Причем в любом случае оно будет действовать в течение всего срока жизни, отведенного программой, и таким образом будет постепенно ухудшать состояние организма, помимо всякой программы, прямо доводящей до смерти.

Движущая сила старения, складывающаяся из множества параметаболитических процессов, действует в организованной системе и, соответственно, распространяет свои эффекты по каналам, определенным этой организацией. Например, высокая склонность биогенных аминов к аутоокислению, которое сопровождается образованием токсичных продуктов [4, 30, 45, 125], будет реализовываться не где попало, а там, где эти соединения есть, а это, в первую очередь, катехоламинергические нейроны, принимающие участие в регуляции нейроэндокринных функций. Селективное вымирание таких нейронов в соответствующих струк-

турах мозга сопровождается изменениями в функционировании эндокринных желез, которые от них зависят. Если секреторная активность тормозится при участии катехоламинергических нейронов, результатом будет усиление реальной секреторной активности, даже если максимальная способность к производству секретируемого гормона снижается [32, 34]. Так, параметаболическая теория создает общую основу для объяснений, почему мы стареем (потому что таковы химические свойства того, из чего мы состоим) и как мы стареем (так, как химические свойства того, из чего мы состоим, реализуются в условиях нашего организма), то есть для эволюционных и физиологических теорий старения. Причем в предлагаемом объяснении упорядоченных изменений, происходящих по мере старения, нет и следа телеологии.

Однако же любое, казалось бы, конечное объяснение имеет обратную сторону: исследователям не нужны ответы, а нужны вызовы, стимулирующие дальнейшие исследования и их финансирование.

Вызовом, с позиций параметаболической теории, являются результаты метаболомных исследований, которые демонстрируют специфические для старения (и связанных с ним заболеваний) изменения в паттернах и уровнях низкомолекулярных компонентов организма [14, 16, 24, 50, 70]. Анализ результатов этих исследований основан на существующих метаболомических базах данных и моделях, например [12, 111, 119]. Однако эти ресурсы разработаны в рамках парадигмы «ген—фермент—метаболит» и поэтому ограничены истинными метаболитами. В то же время, многие параметаболические продукты, такие как представленные в таблице и рассмотренные в ряде публикаций [32, 33, 35, 72], не нашли места в этих базах данных, хотя известны участием в развитии проявлений старения. Так что неудивительно, что в результатах метаболомного анализа есть неидентифицированные пики. Они-то и могут относиться к продуктам процессов, составляющих движущую силу старения.

Еще один вызов — дополнение вывода об антагонистической плейотропии гена в том смысле, какой следует из параметаболической теории, экспериментальным подтверждением. Суть вызова в том, что мутация или полиморфизм, ослабляющий действие гена, продукт которого играет необходимую роль в метаболизме, сделает практически невозможным проверку побочных последствий действия этого гена на поздних сроках

жизни, поскольку такие изменения, скорее всего, будут летальными или приводящими к тяжелой патологии. Примером может быть фермент альдолаза В, действие которого вносит вклад в образование МГО и таким образом подпадает под понятие об антагонистической плейотропии в параметаболическом смысле. Но наследственная недостаточность этого фермента у людей приводит к смерти в младенчестве (см. [90]), в отличие от недостаточности рецепторов гормона роста, которая приводит всего лишь к карликовости в сочетании с повышенной резистентностью к неоплазии и диабету [69].

В целом параметаболическая теория предлагает общую основу и интерфейс для теорий различных аспектов старения. Чего она не предлагает, так это столько оптимизма, сколько хотелось бы на первый взгляд. Выходит, что иметь дело со старением — это больше, чем взломать программу, выработанную в эволюции для ограничения сроков жизни, или избавиться от случайных ошибок, пропущенных естественным отбором, который, как следует из эволюционных теорий старения, занят оптимизацией физиологических и экологических балансов. Борьба со старением — значит бороться с химическими основами жизни. Ни одна отдельная мера не может значительно повлиять на все множество параметаболических процессов, многие из которых имеют общие мишени, так что ослабление одного освобождает место для другого. Поэтому радикальная перестройка внутренних и внешних отношений, которые определяют норму реакции организмов данного вида, такую как на ограничение энергетической ценности питания, не может быть достигнута отдельным вмешательством, даже если оно нацелено на узел метаболомических и/или генных взаимодействий, такой как *c-тус* [51] или *mTOR* [77]. Потребовались миллионы лет для перехода паттернов выживаемости от свойственных обезьяне до свойственных человеку. Более податливы простым манипуляциям, включая экспериментальную эволюцию, более простые организмы уже потому, что в них надо меньше чего перестраивать. Вероятно, поэтому подходы к увеличению продолжительности жизни и снижению скорости старения, оказавшиеся эффективными в применении к круглым червям и плодовым мушкам, дают гораздо менее впечатляющие результаты в применении даже к мышам, не говоря уже о людях.

Также надо иметь в виду, что увеличение продолжительности жизни не обязательно означает за-

медление старения. Во многих экспериментах меры, заявленные как действующие против старения, приводили к увеличению исходной или текущей жизнеспособности, а не к замедлению старения. Что до людей, то двукратное возрастание ожидаемой продолжительности жизни, достигнутое с начала прошлого века, связано со снижением независимой от возраста смертности, тогда как вклад замедления старения, если даже он и есть, что сомнительно, крайне незначителен [37, 49, 88].

Такие выводы выглядят разочаровывающими. Но они, однако, предлагают ободряющее, хотя и плохо торгуемое, отношение к достигнутому скромным, если вообще хоть каким, успехам в борьбе со старением. Отсутствие успехов может быть причиной уныния, если относить неуспех на счет собственной неспособности (лень, недомыслие, косность...) делать то, что на самом деле сделать легко (если сообразить, как), с ограничениями, наложенными эволюцией на биохимию человека по случайному недосмотру. Однако же, чтобы у человека, в сравнении с другими приматами, старение стало столь же пренебрежимо незначительным (*negligible senescence* — ага?), как у голого землекопа в сравнении с другими грызунами [67, 99], надо преобразиться полностью — жить и выглядеть, как самка голого землекопа. Кому это надо, и кто это выдержит?

Это не значит, что геронтология скатилась к схоластическим упражнениям ради упражнений. Вникание в базовые механизмы старения помогает так находить новые терапевтические подходы, которые при изучении конкретного заболевания остались бы незамеченными. Примером может служить история ресвератрола. Да, она не кульминировала в создании таблетки против старения, но продолжается патентованием все новых лекарств против распространенных заболеваний, каких как диабет пожилых [73].

В этом отношении уместны две цитаты из публикаций, разнесенных по времени на 60 лет. В недавней статье под названием «Принципы альтернативной геронтологии» [9] отмечается: «Как биологическая наука, геронтология в настоящее время получает сильную поддержку не по трансцендентальным соображениям, а потому что возрастная структура популяций в развитом обществе создает социальные и экономические проблемы... Основная задача таких исследований — снижение издержек постарения населения. Следовательно, цель геронтологии состоит в предотвращении наиболее опустошительных проявлений старения.

Другими словами, задача геронтологии не в том, что растянуть максимальную продолжительность жизни за пределы, характерные для данного вида. Но именно этим, к великому сожалению, экспериментальная геронтология и занята». Вторая цитата взята из классической статьи Дж. Уильямса [118]: «Такие выводы всегда разочаровывают, но у них есть желательные следствия в смысле перенаправления исследований туда, где они могут быть плодотворными».

Литература

1. Al-Abed Y., Schleicher E., Voelter W. et al. Identification of N2-(1-carboxymethyl) guanine (CMG) as a guanine advanced glycation end product // *Bioorgan. Med. Chem. Lett.* 1998. Vol. 8. P. 2109–2110.
2. Aldini G., Vistoli G., Stefek M. et al. Molecular strategies to prevent, inhibit, and degrade advanced glycoxidation and advanced lipoxidation end products // *Free Rad. Res.* 2013. Vol. 47 (Suppl.) P. 93–137.
3. Allaman I., Belanger M., Magistretti P. J. Methylglyoxal, the dark side of glycolysis // *Front. Neurosci.* 2015. Vol. 9. № 23. doi: 10.3389/fnins.2015.00023.
4. Asanuma M., Miyazaki I., Ogawa N. Dopamine- or L-DOPA-induced neurotoxicity: The role of dopamine quinone formation and tyrosinase in a model of Parkinson's disease // *Neurotox. Res.* 2003. Vol. 5. P. 165–176.
5. Barja G. The mitochondrial free radical theory of aging // *Progr. molec. Biol. Transl. Sci.* 2014. Vol. 127. P. 1–27.
6. Belarbi K., Cuvelier E., Destee A. et al. NADPH oxidases in Parkinson's disease: a systematic review // *Molec. Neurodegener.* 2017. Vol. 12. № 1. P. 84. doi: 10.1186/s13024-017-0225-5.
7. Bhat W. F., Bhat S. A., Khaki P. S. S., Bano B. Employing in vitro analysis to test the potency of methylglyoxal in inducing the formation of amyloid-like aggregates of caprine brain cystatin // *Amino Acids.* 2015. Vol. 47. P. 135–146.
8. Bhatia-Dey N., Kanherkar R. R., Stair S. E. et al. Cellular Senescence as the causal nexus of aging // *Front. Genet.* 2016. Vol. 7. P. 13. doi: 10.3389/fgene.2016.00013.
9. Bilinski T., Bylak A., Zadrag-Tecza R. Principles of alternative gerontology // *Aging (Albany NY)*. 2016. Vol. 8. № 4. P. 589–602.
10. Bjorksten J., Tenhu H. The crosslinking theory of aging: added evidence // *Exp. Geront.* 1990. Vol. 25. P. 91–95.
11. Carter A. J., Nguyen A. Q. Antagonistic pleiotropy as a widespread mechanism for the maintenance of polymorphic disease alleles // *BMC Med. Genet.* 2011. Vol. 12. P. 160. doi: 10.1186/1471-2350-12-160
12. Caspi R., Billington R., Ferrer L. et al. The MetaCyc database of metabolic pathways and enzymes and the BioCyc collection of pathway/genome databases // *Nucl. Acids Res.* 2016. Vol. 44, P. D471–D480.
13. Cavaliere E. L., Rogan E. G., Chakravarti D. Initiation of cancer and other diseases by catechol ortho-quinones: a unifying mechanism // *Cell. molec. Life Sci.* 2002. Vol. 59. P. 665–681.
14. Chaleckis R., Murakami I., Takada J. et al. Individual variability in human blood metabolites identifies age-related differences // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* 2016. Vol. 113. P. 4252–4259.
15. Coles L. S., Young R. D. Supercentenarians and trans-thyretin amyloidosis: the next frontier of human life extension // *Prev. Med.* 2012. Vol. 54 (Suppl.). P. S9–S11.
16. Currais A., Goldberg J., Farrokhi C. et al. A comprehensive multiomics approach toward understanding the relationship between aging and dementia // *Aging (Albany NY)*. 2015. Vol. 7. P. 937–955.

17. *Da Costa J. P., Vitorino R., Silva G. M. et al.* A synopsis on aging — Theories, mechanisms and future prospects // *Ageing Res. Rev.* 2016. Vol. 29. P. 90–112.
18. *Dammann P., Sell D. R., Begall S. et al.* Advanced glycation end-products as markers of aging and longevity in the long-lived Ansell's mole-rat (*Fukomys ansellii*) // *J. Geront. Ser. A: Biol. Sci. Med. Sci.* 2012. Vol. 67A. P. 573–583.
19. *Distler M. G., Plant L. D., Sokoloff G. et al.* Glyoxalase 1 increases anxiety by reducing GABAA receptor agonist methylglyoxal // *J. clin. Invest.* 2012. Vol. 122. P. 2306–2315.
20. *Dong X., Milholland B., Vijg J.* Evidence for a limit to human lifespan // *Nature.* 2016. Vol. 538. P. 257–259.
21. *Drenos F., Kirkwood T. B.* Modelling the disposable soma theory of ageing // *Mech. Ageing Dev.* 2005. Vol. 126. P. 99–103.
22. *Droge W.* Oxidative stress and aging // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2003. Vol. 543. P. 191–200.
23. *Gavrilov L. A., Gavrilova N. A.* Theoretical perspectives on biodemography of aging and longevity // In: *Handbook of Theories of Aging* / Ed. Vern L., Bengtson R. A. S. Springer Publishing LLC, 2016. P. 643–667.
24. *Gebauer J., Gentsch C., Mansfeld J. et al.* A Genome-scale database and reconstruction of *Caenorhabditis elegans* metabolism // *Cell. Systems.* 2016. Vol. 2. P. 312–322.
25. *Gensler H. L., Bernstein H.* DNA damage as the primary cause of aging // *Q. Rev. Biol.* 1981. Vol. 56. P. 279–303.
26. *Gladyshev V. N.* The origin of aging: imperfectness-driven non-random damage defines the aging process and control of lifespan // *Trends Genet.* 2013. Vol. 29. P. 506–512.
27. *Gladyshev V. N.* Aging: progressive decline in fitness due to the rising deleteriousness adjusted by genetic, environmental, and stochastic processes // *Aging Cell.* 2016. Vol. 15. P. 594–602.
28. *Goldford J. E., Segrè D.* Modern views of ancient metabolic networks // *Curr. Opin. Syst. Biol.* 2018. Vol. 8. P. 117–124.
29. *Goldsmith T. P.* Emerging programmed aging mechanisms and their medical implications // *Med. Hypotheses.* 2016. Vol. 86. P. 92–96.
30. *Goldstein D. S., Kopin I. J., Sharabi Y.* Catecholamine autotoxicity. Implications for pharmacology and therapeutics of Parkinson disease and related disorders // *Pharmacol. Ther.* 2014. Vol. 144. P. 268–282.
31. *Golubev A.* How could the Gompertz-Makeham law evolve // *J. Theor. Biol.* 2009. Vol. 258. P. 1–17.
32. *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.
33. *Golubev A., Hanson A. D., Gladyshev V. N.* A tale of two concepts: Harmonizing the free radical and antagonistic pleiotropy theories of aging // *Antiox. Redox Signal.* 2017. doi: 10.1089/ars.2017.7105
34. *Golubev A. G.* Catecholamines, steroids and aging of the nervous and endocrine systems // *Uspekhi Sovremennoy Biologii.* 1989. № 6. P. 64–75. [Голубев А. Г. Катехоламины, стероиды и старение нервной и эндокринной систем // *Успехи соврем. биол.* 1989. № 6. С. 64–75].
35. *Golubev A. G.* The other side of metabolism: A review // *Biochemistry-Moscow.* 1996. Vol. 61. P. 1443–1460.
36. *Golubev A. G.* Evolution of lifespan and ageing // *Biosfera.* 2011. Vol. 3. P. 338–368. [Голубев А. Г. Эволюция продолжительности жизни и старения // *Биосфера.* 2011. Т. 3. С. 338–368].
37. *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. № 2. P. 109–119.
38. *Golubev A. G.* Commentary: Is life extension today a Faustian bargain? // *Front. Med.* 2018. Vol. 5. № 73. doi: 10.3389/fmed.2018.00073.
39. *Gomes R. A., Vicente Miranda H., Sousa Silva M. et al.* Protein glycation and methylglyoxal metabolism in yeast: finding peptide needles in protein haystacks // *FEMS Yeast Res.* 2008. Vol. 8. P. 174–181.
40. *Gonidakis S., Longo V. D.* Assessing chronological aging in bacteria // *Meth. molec. Biol. (Clifton, N. J.).* 2013. Vol. 965. P. 421–437.
41. *Gorisse L., Pietrement C., Vuiblet V. et al.* Protein carbamylation is a hallmark of aging // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* 2016. Vol. 113. P. 1191–1196.
42. *Grüning N.-M., Du D., Keller M. A. et al.* Inhibition of triosephosphate isomerase by phosphoenolpyruvate in the feedback-regulation of glycolysis // *Open Biol.* 2014. Vol. 4. № 3. doi: 10.1098/rsob.130232
43. *Hamilton W. D.* The moulding of senescence by natural selection // *J. Theor. Biol.* 1966. Vol. 12. P. 12–45.
44. *Hanson A. D., Henry P. S., Fiehn O., Crécy-Lagard V. D.* Metabolite damage and metabolite damage control in plants // *Ann. Rev. Plant. Biol.* 2016. Vol. 67. P. 131–152
45. *Hare D. J., Double K. L.* Iron and dopamine: a toxic couple // *Brain.* 2016. № 139 (Pt. 4). P. 1026–1035.
46. *Harman D.* Aging: A theory based on free radical and radiation chemistry // *J. Geront.* 1956. Vol. 11. P. 298–300.
47. *Harman D.* Free radical theory of aging: effect of free radical reaction inhibitors on the mortality rate of male LAF mice // *J. Geront.* 1968. Vol. 23. P. 476–482.
48. *Harman D.* The free radical theory of aging // *Antiox. Redox Signal.* 2003. Vol. 5. P. 557–561.
49. *Hawkes K., Smith K. R., Blevins J. K.* Human actuarial aging increases faster when background death rates are lower: a consequence of differential heterogeneity? // *Evolution.* 2012. Vol. 66. P. 103–114.
50. *Hoffman J. M., Tran V., Wachtman L. M. et al.* A longitudinal analysis of the effects of age on the blood plasma metabolome in the common marmoset, *Callithrix jacchus* // *Exp. Geront.* 2016. Vol. 76. P. 17–24.
51. *Hofmann J. W., Zhao X., De Cecco M. et al.* Reduced expression of MYC increases longevity and enhances healthspan // *Cell.* 2015. Vol. 160. P. 477–488.
52. *Hong S. Y., Ng L. Vol., Ng L. F. et al.* The Role of mitochondrial non-enzymatic protein acylation in ageing // *PLoS ONE.* 2016. Vol. 11. № 12. P. e0168752.
53. *Jasienska G., Ellison P. Vol., Galbarczyk A. et al.* Apolipoprotein E (ApoE) polymorphism is related to differences in potential fertility in women: a case of antagonistic pleiotropy? // *Proc. Roy. Soc. London B: Biol. Sci.* 2015. Vol. 282. P. 20142395. doi: 10.1098/rspb.2014.2395.
54. *Johnson S. C., Dong X., Vijg J., Suh Y.* Genetic evidence for common pathways in human age-related diseases // *Aging Cell.* 2015. Vol. 14. P. 809–817.
55. *Kalapos M. P.* The tandem of free radicals and methylglyoxal // *Chem.-Biol. Interact.* 2008. Vol. 171. P. 251–271.
56. *Kaushik S., Cuervo A. M.* Proteostasis and aging // *Nat. Med.* 2015. Vol. 21. P. 1406–1415.
57. *Keller M. A., Kampjut D., Harrison S. A., Ralser M.* Sulfate radicals enable a non-enzymatic Krebs cycle precursor // *Nature Ecol. Evolut.* 2017. Vol. 1. P. 0083. doi: 10.1038/s41559-017-0083.
58. *Keller M. A., Turchyn A. V., Ralser M.* Non-enzymatic glycolysis and pentose phosphate pathway — like reactions in a plausible Archean ocean // *Molec. Syst. Biol.* 2014. Vol. 10. № 4. doi: 10.1002/msb.20145228.
59. *Kennedy S. R., Loeb L. A., Herr A. J.* Somatic mutations in aging, cancer and neurodegeneration // *Mech. Ageing Dev.* 2012. Vol. 133. P. 118–126.
60. *Kirkwood T. B.* Evolution of ageing // *Nature.* 1977. Vol. 270. P. 301–304.
61. *Kirkwood T. B. L.* Deciphering death: a commentary on Gompertz (1825) 'On the nature of the function expressive of the law of human mortality, and on a new mode of determining the value of life contingencies' // *Phil. Transact. Roy. Soc. B: Biol. Sci.* 2015. Vol. 370. № 1666. doi: 10.1098/rstb.2014.0379.
62. *Kita K., Kawashima Y., Makino R. et al.* Detection of two types of glycosylated tryptophan compounds in the plasma of chick-

- ens fed tryptophan excess diets // *J. Poultry Sci.* 2013. Vol. 50. P. 138–142.
63. Kowald A., Kirkwood T. B. Can aging be programmed? A critical literature review // *Aging Cell.* 2016. Vol. 15. P. 986–998.
64. Kuklinski N. J., Berglund E. C., Engelbreksson J., Ewing A. G. Determination of salsolinol, norsalsolinol, and twenty-one biogenic amines using micellar electrokinetic capillary chromatography – electrochemical detection // *Electrophoresis.* 2010. Vol. 31. P. 1886–1893.
65. Labbadia J., Morimoto R. I. The Biology of proteostasis in aging and disease // *Ann. Rev. Biochem.* 2015. Vol. 84. P. 435–464.
66. Lade S. J., Coelho M., Tolić I. M., Gross T. Fusion leads to effective segregation of damage during cell division: An analytical treatment // *J. Theor. Biol.* 2015. Vol. 378. P. 47–55.
67. Lagunas-Rangel F. A., Chavez-Valencia V. Learning of nature: The curious case of the naked mole rat // *Mech. Ageing Dev.* 2017. Vol. 164. P. 76–81.
68. Lambeth J. D. Nox enzymes, ROS, and chronic disease: an example of antagonistic pleiotropy // *Free Rad. Biol. Med.* 2007. Vol. 43. P. 332–347.
69. Laron Z., Kauli R., Lapkina L., Werner H. IGF-I deficiency, longevity and cancer protection of patients with Laron syndrome // *Mutat. Res.* 2016. Vol. 772. P. 123–133.
70. Laye M. J., Tran V., Jones D. P. et al. The effects of age and dietary restriction on the tissue-specific metabolome of *Drosophila* // *Aging Cell.* 2015. Vol. 14. P. 797–808.
71. Le Bourg E. Evolutionary theories of aging can explain why we age // *Interdiscip. Top. Geront.* 2014. Vol. 39. P. 8–23.
72. Lerma-Ortiz C., Jeffryes J. G., Cooper A. J. L. et al. 'Nothing of chemistry disappears in biology': the Top 30 damage-prone endogenous metabolites // *Biochem. Soc. Transact.* 2016. Vol. 44. P. 961–971.
73. Li C., Xu X., Tao Z. et al. Resveratrol derivatives: an updated patent review (2012–2015) // *Expert Opin. Ther. Patents.* 2016. Vol. 26. P. 1189–1200.
74. Limpert E., Stahel W. A. The log-normal distribution // *Significance.* 2017. Vol. 14. P. 8–9.
75. Linster P. L., Van Schaftingen E., Hanson A. D. Metabolite damage and its repair or pre-emption // *Nat. Chem. Biol.* 2013. Vol. 9. P. 72–80.
76. Lippincott J., Apostol I. Carbamylation of cysteine: a potential artifact in peptide mapping of hemoglobins in the presence of urea // *Anal. Biochem.* 1999. Vol. 267. P. 57–64.
77. Longo V. D., Antebi A., Bartke A. et al. Interventions to slow aging in humans: Are we ready? // *Aging Cell.* 2015. Vol. 14. P. 497–510.
78. Lutz T. A., Meyer U. Amylin at the interface between metabolic and neurodegenerative disorders // *Front. Neurosci.* 2015. Vol. 9. doi: 10.3389/fnins.2015.00216.
79. Madimenos F. P. An evolutionary and life-history perspective on osteoporosis // *Ann. Rev. Anthropol.* 2015. Vol. 44. P. 189–206.
80. Manini P., Napolitano A., d'Ischia M. Reactions of d-glucose with phenolic amino acids: further insights into the competition between Maillard and Pictet–Spengler condensation pathways // *Carbohydr. Res.* 2005. Vol. 340. P. 2719–2727.
81. Matafome P., Rodrigues Vol., Sena C., Seica R. Methylglyoxal in metabolic disorders: Facts, myths, and promises // *Med. Res. Rev.* 2016. Vol. 37. P. 368–403.
82. Matura S., Prvulovic D., Hartmann D. et al. Age-related effects of the apolipoprotein E gene on brain function // *J. Alzheimer. Dis.* 2016. Vol. 52. P.317–331.
83. McCann S. M., Mastronardi C., De Laurentiis A., Rettori V. The nitric oxide theory of aging revisited // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2005. Vol. 1057. P. 64–84.
84. Monnier V. M., Genuth S., Sell D. R. The pecking order of skin Advanced Glycation Endproducts (AGEs) as long-term markers of glyceric damage and risk factors for micro- and sub-clinical macrovascular disease progression in Type 1 diabetes // *Glycoconjugate J.* 2016. Vol. 33. P. 569–579.
85. Monnier V. M., Mustata G. Vol., Biemel K. L. et al. Cross-linking of the extracellular matrix by the Maillard reaction in aging and diabetes: An update on «a Puzzle Nearing Resolution» // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2005. Vol. 1043. P. 533–544.
86. Mostafa A. A., Randell E. W., Vasdev S. C. et al. Plasma protein advanced glycation end products, carboxymethyl cysteine, and carboxyethyl cysteine, are elevated and related to nephropathy in patients with diabetes // *Molec. Cell. Biochem.* 2007. Vol. 302. P. 35–42.
87. Naudí A., Jové M., Ayala V. et al. Non-enzymatic modification of aminophospholipids by carbonyl-amine reactions // *Int. J. molec. Sci.* 2013. Vol. 14. P. 3285–3313.
88. Newman S. J., Eastel S. Global patterns of human ageing // *bioRxiv.* 2017. doi: 10.1101/124792
89. Olshansky S. J., Carnes B. A. Ever since Gompertz // *Demography.* 1997. Vol. 34. P. 1–15.
90. Oppelt S. A., Sennott E. M., Tolan D. R. Aldolase-B knockout in mice phenocopies hereditary fructose intolerance in humans // *Molec. Genet. Metab.* 2015. Vol. 114. P. 445–450.
91. Orosz F., Oláh J., Ovádi J. Triosephosphate isomerase deficiency: New insights into an enigmatic disease // *Biochim. Biophys. Acta Molec. Basis Dis.* 2009. Vol. 1792. P. 1168–1174.
92. Pamplona R. Membrane phospholipids, lipoxidative damage and molecular integrity: A causal role in aging and longevity // *Biochim. Biophys. Acta Bioenerg.* 2008. Vol. 1777. P. 1249–1262.
93. Plucinska K., Crouch B., Koss D. et al. Knock-in of human BACE1 cleaves murine APP and reiterates alzheimer-like phenotypes // *J. Neurosci.* 2014. Vol. 34. P. 10710–10728.
94. Rabbani N., Xue M., Thornalley P. J. Dicarbonyls and glyoxalase in disease mechanisms and clinical therapeutics // *Glycoconjugate J.* 2016. Vol. 33. P. 513–525.
95. Rabbani N., Xue M., Thornalley P. J. Methylglyoxal-induced dicarbonyl stress in aging and disease: first steps towards glyoxalase 1-based treatments // *Clin. Sci.* 2016. Vol. 130. P. 1677–1696.
96. Robins C., Conneely K. N. Testing evolutionary models of senescence: traditional approaches and future directions // *Human Genet.* 2014. Vol. 133. P. 1451–1465.
97. Rose M. R. Life history evolution with antagonistic pleiotropy and overlapping generations // *Theor. Population Biol.* 1985. Vol. 28. P. 342–358.
98. Rose M. R., Graves J. L. Jr. What evolutionary biology can do for gerontology // *J. Geront.* 1989. Vol. 44. P. B27–B29.
99. Ruby J. G., Smith M., Buffenstein R. Naked mole-rat mortality rates defy Gompertzian laws by not increasing with age // *eLife.* 2018. Vol. 7. doi: 10.7554/eLife.31157.
100. Rusted J. M., Evans S. L., King S. L. et al. APOE ε4 polymorphism in young adults is associated with improved attention and indexed by distinct neural signatures // *NeuroImage.* 2013. Vol. 65. P. 364–373.
101. Sadowska-Bartosz I., Bartosz G. Effect of antioxidants supplementation on aging and longevity // *BioMed. Res. Intern.* 2014. Vol. 2014. P. 17. doi: 10.1155/2014/404680.
102. Schaible R., Scheuerlein A., Dariko M. J. et al. Constant mortality and fertility over age in Hydra // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.* 2015. Vol. 112. P. 15701–15706.
103. Schenkelaars Q., Tomczyk S., Wenger Y. et al. Hydra, a model system for deciphering the mechanisms of aging and resistance to aging // *bioRxiv.* 2017. doi 10.1101/155804.
104. Schosserer M., Grillari J., Breitenbach M. The dual role of cellular senescence in developing tumors and their response to cancer therapy // *Front. Oncol.* 2017. Vol. 7. № 278. doi: 10.3389/fonc.2017.00278.
105. Schreiber G., Richardson S. J. The evolution of gene expression, structure and function of transthyretin // *Compar. Biochem. Physiol. Part B, Biochem. molec. Biol.* 1997. Vol. 116. P. 137–160.

106. Seifermann M., Epe B. Oxidatively generated base modifications in DNA: Not only carcinogenic risk factor but also regulatory mark? // *Free Rad. Biol. Med.* 2017. Vol. 107. P. 258–265.
107. Shen X.-M., Zhang F., Dryhurst G. Oxidation of dopamine in the presence of cysteine: Characterization of new toxic products // *Chem. Res. Toxicol.* 1997. Vol. 10. P. 147–155.
108. Sipe J. D., Benson M. D., Buxbaum J. N. et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines // *Amyloid.* 2016. Vol. 23. P. 209–213.
109. Susilo R., Rommelspacher H. Formation of a β -carboline (1,2,3,4-tetrahydro-1-methyl- β -carboline-1-carboxylic acid) following intracerebroventricular injection of tryptamine and pyruvic acid // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1987. Vol. 335. P. 70–76.
110. Taghavi F., Habibi-Rezaei M., Amani M. et al. The status of glycation in protein aggregation // *Int. J. Biol. Macromol.* 2016. Vol. 100. P. 67–74.
111. Thiele I., Swainston N., Fleming R. M. T. et al. A community-driven global reconstruction of human metabolism // *Nat. Biotech.* 2013. Vol. 31. P. 419–425.
112. Ungewitter E., Scrable H. Antagonistic pleiotropy and p53 // *Mech. Ageing Dev.* 2009. Vol. 130. P. 10–17.
113. Vaiserman A., Lushchak O. Implementation of longevity-promoting supplements and medications in public health practice: achievements, challenges and future perspectives // *J. Transl. Med.* 2017. Vol. 15. № 1. P. 160. doi: 10.1186/s12967-017-1259-8.
114. Van Exel E., Koopman J. J. E., Bodegom D. V. et al. Effect of APOE ϵ 4 allele on survival and fertility in an adverse environment // *PLoS ONE.* 2017. Vol. 12. № 7. P. e0179497.
115. Vaupel J. W., Carey J. R., Christensen K. et al. Biodemographic trajectories of longevity // *Science.* 1998. Vol. 280. P. 855–860.
116. Vedel S., Nunns H., Košmrlj A. et al. Asymmetric damage segregation constitutes an emergent population-level stress response // *Cell Systems.* 2016. Vol. 3. P. 187–198.
117. Vicente M. H., El-Agnaf O. M. A., Outeiro T. F. Glycation in Parkinson's disease and Alzheimer's disease // *Movement Dis.* 2016. Vol. 31. P. 782–790.
118. Williams G. P. Pleiotropy, natural selection and the evolution of senescence // *Evolution.* 1957. Vol. 11. P. 398–411.
119. Wishart D. S., Mandal R., Stanislaus A. et al. Cancer metabolomics and the human metabolome database // *Metabolites.* 2016. Vol. 6. doi: 10.3390/metabo6010010.
120. Wlodek L., Wrobel M., Czubak J. Transamination and transsulphuration of L-cysteine in Ehrlich ascites tumor cells and mouse liver. The nonenzymatic reaction of L-cysteine with pyruvate // *Int. J. Biochem.* 1993. Vol. 25. P. 107–112.
121. Xie B., Lin F., Ullah K. et al. A newly discovered neurotoxin ADTIQ associated with hyperglycemia and Parkinson's disease // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2015. Vol. 459. P. 361–366.
122. Yin D., Chen K. The essential mechanisms of aging: Irreparable damage accumulation of biochemical side-reactions // *Exper. Geront.* 2005. Vol. 40. P. 455–465.
123. Zimniak P. Relationship of electrophilic stress to aging // *Free Rad. Biol. Med.* 2011. Vol. 51. P. 1087–1105.
124. Zimniak P. What is the proximal cause of aging? // *Front. Genet.* 2012. Vol. 3. № 189. doi: 10.3389/fgene.2012.00189.
125. Zucca F. A., Segura-Aguilar J., Ferrari E. et al. Interactions of iron, dopamine and neuromelanin pathways in brain aging and Parkinson's disease // *Prog. Neurobiol.* 2015. Vol. 155. P. 96–119.

Adv. geront. 2018. Vol. 31. № 4. P. 458–472

A. G. Golubev

WHY AND HOW DO WE AGE? – A SINGLE ANSWER TO THE TWO QUESTIONS

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

The chemical properties of compounds involved in metabolic processes, even the core ones, such as glycolysis and Krebs cycle, are not limited to what is realized via enzymatic reactions, because the properties include the abilities to form spontaneously covalent bonds with other compounds, including those incorporated in macromolecules. The effects of the gene that codes for an enzyme, which catalyzes the formation of a metabolite, which features such extra properties, may be regarded as antagonistically pleiotropic. The effects that are realized via the product of the reaction catalyzed by the enzyme coded by a gene are required for current viability. The effects that are mediated by the spontaneous formation of covalent bonds between the same product and slowly renewable macromolecules will be increasingly deleterious with increasing time of their accumulation provided by the positive effects. Thus, the antagonistically pleiotropic effects are not late-acting, as it is commonly believed, but rather they are cumulative. Since these effects are inseparable from metabolism, they may be labeled "parametabolic". The driving force produced by these effects is sufficient for aging to take place in any system that exists due to metabolic processes therein and proliferate due to information stored by components featuring much slower turnover compared with that of metabolites. Thus, we age because of the chemical properties of our constituents and do it so as it is determined by these properties realized within conditions of our bodies. Aging is neither a direct product of evolution (such as a program that determines the span of life), nor a byproduct (a delayed payment for current advantages). Aging results from limitations that the immanent physicochemical properties of metabolites impose on the capabilities and outcomes of evolution by natural selection, and this is what distinguishes aging from the tear and wear of inanimate objects.

Key words: aging, evolution, metabolism, organic chemistry

*Н. Н. Шестакова, М. Б. Скворцова***ОБЩЕСТВО ДЛЯ ВСЕХ ВОЗРАСТОВ:
ЕСТЬ ЛИ В РОССИИ ПРЕДПОСЫЛКИ
ДЛЯ ЕГО ФОРМИРОВАНИЯ?***Институт проблем региональной экономики РАН, 190013, Санкт-Петербург, ул. Серпуховская, 38,
e-mail: nnshestakova@gmail.com, margit07@mail.ru

В статье рассмотрены проблемы поколенческого взаимодействия в сферах труда и внеуродовой сфере в контексте реализации идеи создания общества для всех возрастов. Представлены результаты измерения межпоколенческих отношений с использованием социологических методов. Попытка измерить межпоколенческие отношения была реализована в ходе экспертного опроса, проведенного авторами в 2016 г. в рамках проекта №16-02-00495 «Человеческий капитал старших поколений: сбережение и использование», поддержанного РГНФ/РФФИ. Изучены тенденции использования и трансформации феномена наставничества, в том числе и в направлении формирования разновозрастных трудовых коллективов. Также установлены факты тяготения населения старшего возраста к разновозрастному внеуродовому обществу. Определены человеческие качества старшего поколения, являющиеся наиболее важными для передачи детям и молодежи.

Ключевые слова: общество для всех возрастов, население старшего возраста, молодое поколение, взаимодействие поколений в трудовой сфере, наставничество, взаимное наставничество, поколенческое взаимодействие во внеуродовой сфере

Исходным для всех последующих рассуждений мы выбрали тезис о выраженном старении населения планеты. В докладе «World Population Ageing 1950–2050» (2015) [40, 41] Отдела народонаселения ООН утверждается: «Темпы процесса старения населения являются беспрецедентными, не имеющими аналогов в истории человечества. <...> Старение населения носит долговременный характер. <...> тенденция старения населения, в основном, необратима <...>». Действительно, если в 2015 г. на Земле проживал 901 млн человек старше 60 лет, то, согласно прогнозу ООН, к 2030 г. их будет 1,4 млрд, к 2050-му — 2,1 млрд, то есть к середине текущего столетия в мире ожи-

дается увеличение числа людей 60 лет и старше более чем в 2 раза.

И еще одна выдержка из того же доклада: «Процесс старения населения является глобальным явлением, затрагивающим всех без исключения: мужчин, женщин и детей. Неуклонное увеличение доли людей старших возрастных групп в составе населения стран как в абсолютном выражении, так и по отношению к населению трудоспособного возраста непосредственно сказывается на лежащих в основе любого общества принципах справедливости и солидарности между поколениями и внутри поколений».

Эта мысль — солидарности поколений, улучшение взаимопомощи и взаимопонимания между ними активно продвигается сегодня в мировом обществе. Более того, она получила свое воплощение в идее создания общества для всех возрастов как одном из способов реакции общества на устойчивый тренд к его постарению.

Впервые Концепция общества для людей всех возрастов была провозглашена сравнительно недавно — в 1995 г. в качестве темы Международного года пожилых людей [38, 39]. Концепция исходит из четырех ключевых подходов: индивидуальное развитие на протяжении всей жизни; отношения между поколениями; взаимосвязь старения населения и его развития; и положение пожилых людей.

На II Всемирной ассамблее по проблемам старения (2002 г.) в качестве реакции мирового сообщества на возможности, проблемы и перспективы, связанные со старением населения, и способа содействия развитию общества для всех возрастов [19] был принят Мадридский международный план действий по вопросам старения [16].

* Статья подготовлена в рамках проекта № 16-02-00495 «Человеческий капитал старших поколений: сбережение и использование», поддержанного РГНФ/РФФИ.

Проблема отношений между поколениями включена ООН в число пятнадцати глобальных проблем современности. Международный год молодежи (2010 г.) прошел под объявленным Генеральной ассамблеей ООН девизом «Диалог и взаимопонимание между поколениями».

Еще позже, в документе «Венское заявление министров „Создание общества для людей всех возрастов: содействие повышению качества жизни и активной старости”» (2012 г.) [2], Концепция была развита и, в частности, были сформулированы политические цели в отношении создания общества такого рода. Они включали четыре блока:

- поощрение более долгой трудовой жизни и поддержание работоспособности;
- поощрение участия, недискриминации и социальной интеграции пожилых людей;
- поощрение и охрана достоинства, здоровья и независимости в пожилом возрасте;
- обеспечение и укрепление солидарности между поколениями.

Сообразно поставленным целям Европейской экономической комиссией ООН (ЕЭК ООН) была предложена совокупность показателей, позволяющих (фактически и/или потенциально) измерить темпы продвижения того или иного государства к обществу всех возрастов [25].

Все показатели этой системы объединены в пять блоков: блок демографических показателей; блок показателей, касающихся более долгой трудовой жизни; блок показателей, касающихся социальной интеграции; блок показателей, связываемых с состоянием здоровья и самостоятельностью; блок показателей, связываемых с межпоколенческой солидарностью.

Показатели каждого из блоков отнесены к одному из трех уровней в зависимости от степени их концептуальной проработанности и регулярности сбора (и, по сути, определяют реальные и/или потенциальные возможности измерения).

Ввиду ограниченности допустимого объема статьи остановимся на блоке показателей, характеризующих межпоколенческую солидарность (табл. 1).

Обратим внимание: из всех внесенных в перечень показателей блока только один («Условия проживания») в настоящее время имеет концептуальное оформление и рассчитывается на регулярной основе. Именно факт концептуальной непроработанности стал для авторов той отправной точкой отсчета, которая послужила базой для поиска альтернативных путей измерения и/или оценки состояния межпоколенческих отношений.

Таблица 1

Вопросы, аспекты и показатели, выделяемые ЕЭК ООН и связываемые с межпоколенческой солидарностью

Вопрос	Аспект	Показатель	Уровень*
Передача знаний между поколениями	Межпоколенческий диалог и обмен знаниями	Процентная доля пожилых людей, которые принимали участие в организованных программах наставничества и профподготовки в целях передачи знаний и опыта молодым работникам	3
Неоплачиваемый вклад пожилых людей	Оказание неофициальных услуг по уходу	Процентная доля населения, оказывавшего неоплачиваемые услуги по уходу своим детям и внукам	3
		Процентная доля населения, оказывавшего неоплачиваемые услуги по уходу пожилым взрослым	3
	Волонтерская работа	Процентная доля населения, участвовавшего в волонтерской работе	3
		Время, затраченное на неоплачиваемые виды деятельности вне своего домохозяйства	3
		Участие в волонтерской работе в течение последних 12 мес	3
Межпоколенческие отношения	Межпоколенческое совместное проживание	Условия проживания	2
	Межпоколенческие трансферты (внутри семьи и вне семьи)	Совершенные межпоколенческие трансферты (финансовые и нефинансовые)	3

* Уровень 1: концептуально проработанные показатели с согласованным международным определением, которые рассчитываются странами на регулярной основе. Уровень 2: концептуально проработанные показатели с согласованным международным определением, расчет которых производится странами еще нерегулярно. Уровень 3: показатели, в отношении которых еще предстоит установить международные стандарты и расчет которых производится странами нерегулярно.

Результатом этих научных поисков стала попытка измерить межпоколенческие отношения с использованием социологических методов. Попытка была реализована в ходе экспертного опроса, проведенного нами в 2016 г. в рамках проекта № 16-02-00495 «Человеческий капитал старших поколений: сбережение и использование», поддержанного РГНФ/РФФИ.

Анкета была разработана таким образом, что содержала вопросы (блоки вопросов), позволяющие оценить все три поименованные в таблице вопроса: передача знаний между поколениями — через оценивание существующего положения с наставничеством (по крайней мере, со стороны старших поколений); неоплачиваемый вклад пожилых людей, а также межпоколенческие отношения — через совокупность вопросов, характеризующих потребность пожилых в оказании (финансовой и иной) помощи разным возрастным и иным релевантным группам.

Осознавая многогранность и широту проблематики, входящей в категорию «межпоколенческие отношения» (а это, помимо обозначенных, и вопросы вовлечения пожилых в сферу труда и занятости, включая квалификационные параметры занятости, а также лояльности к пожилым работодателям; тема безвозмездного труда пожилых (волонтерство); гендерные вопросы в различных проявлениях; проблемы насилия в отношении пожилых и целый ряд других), приведем полученные нами результаты в части, относящейся к двум аспектам — межпоколенческое взаимодействие в сфере труда и во внеуродовой сфере.

Так, в ходе исследования (равно как и целого ряда других, например [5, 11, 27]) у работников старшего возраста установлено наличие выраженной склонности к выполнению обучающих, воспитательных, сопровождающих, проверочно-контрольных функций. В частности, более половины (56 %) опрошенных нами экспертов выбрали в качестве предпочтительного направления реализации имеющегося у них потенциала именно деятельность консультанта, эксперта, наставника. И это вполне согласуется с приведенными выше позициями международного сообщества, предлагающего включить в число показателей межпоколенческой солидарности (аспект «Межпоколенческий диалог и обмен знаниями») показатель «процентная доля пожилых людей, которые принимали участие в организованных программах наставничества и профподготовки в целях передачи знаний и опыта молодым работникам» (см. табл. 1).

Между тем, в контексте темы наставничества необходимо отметить такую важную современную его особенность, как появление феномена взаимного наставничества, представляющую собой сочетание наставничества традиционного/прямого, реализуемого в рамках преобладающей сегодня постфигуративной культуры, и так называемого обратного, возникающего в рамках префигуративной культуры, при котором взрослые учатся у своих детей, знания передаются от детей к родителям [17, 7], от младших поколений к старшим.

При этом обратное/взаимное наставничество предлагается рассматривать как современную форму обучения в процессе работы и способ создания долгосрочных двухсторонних рабочих отношений между членами коллектива разного возраста¹.

В процессе обратного наставничества молодые специалисты обучают своих коллег старшего возраста последним технологическим достижениям, обращению с современными гаджетами, вводят их в курс современных трендов, а профессионалы пенсионного возраста передают практический опыт решения рутинных рабочих проблем. В итоге, обе стороны (зрелое и молодое поколение) растут одновременно: одни — технически, другие — приобретая бесценный опыт решения текущих повседневных вопросов.

Тем самым сочетание прямого и обратного видов наставничества как одна из форм поколенческого взаимодействия становится основой для создания разновозрастных коллективов, которые, в свою очередь, могут быть признаны реальным элементом общества для всех возрастов.

Еще одним важным аспектом, характеризующим взаимоотношения поколений в сфере труда, выступает наличие либо отсутствие конкуренции (как альтернатива сотрудничеству или взаимодействию) при занятии рабочих мест. Этот аспект не нашел своего отражения в предлагаемой ЕЭК ООН системе. Тем не менее, тема наличия притязаний пожилых на рабочие места, которые потенциально могут быть занятыми более молодыми работниками, довольно распространена в обществе. Однако, как показывают различные исследования, этот негативный стереотип, бытующий в общественном мнении, не соответствует действительности. Так, например, согласно утверждениям В. Ю. Ляшка и С. Ю. Рощина: «Среди молодежи (работники в возрасте 20–24 лет) почти в 2 раза

¹ Формирование разновозрастных команд — это еще один приобретающий сегодня актуальность тренд.

выше доля экономистов и управленцев. Пожилые (люди 60–64 лет) в два раза чаще относятся к категории „технарей” (заняты на предприятиях машиностроения, металлургии, энергетики, приборостроения, в компаниях по производству продуктов и непродовольственных товаров). Серьезный отрыв молодых от представителей „третьего возраста” наблюдается в гуманитарных науках, IT и сфере обслуживания. Среди 60–64-летних работников больше дипломированных специалистов в области образования, здравоохранения, строительства и сельского хозяйства» [15]. Или — в Отчете Международного научно-исследовательского института по вопросам труда (2014): «Ограничение трудовой занятости среди людей старшего возраста не приводит к повышению доли занятости молодого населения. Отрицательная обратная связь между трудовой занятостью молодых и зрелых специалистов отсутствует: напротив, повышение занятости населения старших возрастных групп приводит к увеличению занятости молодежи. А ограничение трудовой деятельности работников зрелого возраста никак не расширяет карьерные возможности для молодых соискателей» [30].

Между тем, очевидно, что межпоколенческие контакты далеко не ограничиваются функцией передачи накопленного старшим поколением опыта и знаний в рамках трудового процесса. Как правило, эти связи намного шире, и нередко представители более молодых поколений ждут от старших родственников и знакомых помощи в той или иной <альтернативной трудовой> сфере. Если мы обратимся к построениям группы международных статистиков, то обнаружим этот аспект в разделе «Межпоколенческие отношения». Он реализуется через показатели «межпоколенче-

ские трансферты» и «межпоколенческое общение» (в семье и вне семьи).

Попутно акцентируем тот факт, что аспект межпоколенческого общения несет определенную национальную специфику, которая выражается в более тесном внутрисемейном общении: ведь российские семьи значительно чаще, нежели европейские или американские, рассчитывают на содействие своих старших членов в ведении домашнего хозяйства, воспитании внуков, а также уходе за немощными и больными¹. Как правило, старшее поколение россиян воспринимает такое положение вещей как норму. И эта норма вполне укладывается в национальный менталитет, национальные традиции.

Попытку нащупать пути раскрытия проблематики межпоколенческих отношений экспертным способом мы предприняли через поставку вопроса: «Если Вы помогаете кому-либо, то делаете это...» (табл. 2).

Как можно видеть из данных табл. 2, категорически отказывают в помощи ближним только 2,3% опрошенных. Остальные, а это 97,7%, так или иначе готовы ее предоставить. Подавляющее большинство (75%) респондентов заявили, что делают это регулярно и охотно, еще двое из каждых пяти экспертов (18,2%) — по особому случаю или иногда.

Далее логичным образом возникает вопрос о тех формах и адресатах помощи, которую старшие родственники, старшие товарищи и/или знакомые могли бы предоставлять более молодым (табл. 3).

Как удалось установить, отношение старшего поколения к предложенным для оценивания <отдельным> группам населения в части оказания им помощи² имеет видимые различия³.

Так, активнее и энергичнее всего пожилые люди помогают своей семье и родным. Первое место

Таблица 2

**Распределение ответов на вопрос:
«Если Вы помогаете кому-либо, то делаете это...»**

Ответ	% от суммы ответов
Регулярно и охотно	75
Иногда по особому случаю	11,4
Иногда, если есть желание	6,8
Редко, если очень просят	4,5
Практически никогда	2,3
<i>Всего</i>	100

¹ В приведенной выше предлагаемой международной системе ее разработчики попытались этот фактор отразить через показатели «Процентная доля населения, оказывавшего неоплачиваемые услуги по уходу своим детям и внукам» и «Процентная доля населения, оказывавшего неоплачиваемые услуги по уходу пожилым взрослым». Хотя в данном случае можно говорить о частичном <условно-формализованном> пересечении двух аспектов рассматриваемой системы показателей — «Оказание неофициальных услуг по уходу» и «Межпоколенческие трансферты».

² Подобная постановка вопроса в проведенном исследовании является оригинальной, не имеющей аналогов.

³ Что вполне согласуется с результатами, полученными, например, В. А. Куштановой [14].

«Чем, по Вашему мнению, Вы можете быть полезны...»
(отметьте, пожалуйста, по каждой строке), %

Параметр	Своей семье, родным	Друзьям, знакомым, таким же как Вы пенсионерам	Среднему поколению	Молодому поколению	Обществу в целом
Советом	25,3	22,9	18,1	20,5	10,8
Деньгами	78,1	6,3	3,1	6,3	3,1
Своим трудом	25,8	14,5	9,7	12,9	21,6
Умением выслушать	30,2	26,4	13,2	18,9	7,5
Чем-то еще	12,5	37,5	12,5	12,5	25
Ничем не могу	16,7	16,7	16,7	33,3	16,7

в списке возможных форм вспомоществования заняла денежная поддержка: такой вид содействия используют 8 из каждых 10 (78,1%) опрошенных нами экспертов. За финансовой помощью следуют такие ее формы, как способность и возможность выслушать собеседника (30,2%), оказать помощь своим трудом¹ (25,8%) и дать требуемый совет (25,3%)². В целом, как показывают данные табл. 3, именно первая выделенная авторами группа (семья и родные) вызывает у старших членов общества наибольшую приязнь (на нее приходится явно большая, нежели в других графах, доля ответов по всем предложенным позициям). Очевидно, что во многом это можно объяснить сужающимся по мере увеличения возраста кругом общения и концентрацией внимания пожилых именно на наиболее близких людях. Впрочем, это явление внешне национально. Британский социолог С. Арбер отмечает: «Забота о детях и внуках, по определению, представляет собой нисходящий поток ресурсов по уходу и воспитанию от одного поколения к другому. <...> неформальная забота о людях старшего возраста либо осуществляется одним и тем же поколением между супругами (иногда братьями и сестрами или друзьями), либо представляет собой восходящий поток от среднего (или младшего) поколения» [1].

К сходным выводам пришли и отечественные исследователи. В частности, Д. О. Попова, анализируя вторую волну (2007 г.) масштабного панельного социально-демографического обследования «Родители, дети, мужчины и женщины в семье и обществе» (РиДМиЖ), указала: «В отношении направленности межпоколенческих трансфертов молодые люди поддерживают идею о том, что взрослые дети должны заботиться о престарелых родителях, но не согласны с тем, что родители должны помогать взрослым детям. Люди старшего поколения по этому вопросу придерживаются противоположного мнения» [22, 24].

¹ То, что в вышеприведенной системе названо «межпоколенными трансфертами (внутри семьи)».

² То, что в вышеприведенной системе обозначено как «межпоколенческие диалоги».

Возвращаясь к проведенному авторами исследованию, отметим, что следующей по степени близости и лояльности оказалась группа «друзей, знакомых, таких же пенсионеров». Наибольшее количество ответов (37,5%) по этой группе пришлось на позицию готовности пожилых людей помочь собратьям по релевантной группе «чем-то еще», помимо предложенных авторами заданных вариантов ответов. Оказалось, что это — потребность поделиться со своими друзьями и знакомыми <пенсииного же возраста> накопленными «знаниями по преодолению кризиса». С некоторой долей условности можно предположить, что в понятие кризиса опрошенные включали не только периодически возникающую макроэкономическую ситуацию, но и различного рода личностные проблемы: болезни, материальные трудности, утрату близких и проч. Более 1/4 (26,4%) представителей старшего поколения готовы выслушать своих пожилых друзей и знакомых-пенсионеров. О желании дать им подходящий совет сообщил каждый 4–5-й (22,9%) респондент.

Что касается отношения старшего поколения к молодому, то 1/3 (33,3%) экспертов не видит каких-либо форм и видов потенциально возможной помощи. Каждый пятый (20,5%) возрастной работник готов при необходимости что-то посоветовать своему молодому коллеге или проконсультировать его, и почти столько же (18,9%) — выслушать его.

Как показал опрос, в наименьшей степени на пожилых может рассчитывать среднее поколение³: об этом свидетельствуют минимальные значения по соответствующему столбцу табл. 3, особенно в ответах, касающихся помощи среднему

³ При этом под средним поколением понимаются лица, не относящиеся к семейному кругу.

поколению трудом (9,7%) и деньгами (3,1%). В лучшем случае оно может получить от старших <более или менее полезный> совет (18,1%).

Попутно отметим: если анализировать табл. 3 по горизонтали, то внимание на себя обращает резкий разброс мнений относительно векторов направления финансовых трансфертов. Так, в наибольшей степени пожилые люди готовы направлять их в семью и близким людям (78,1%), в наименьшей — молодому поколению и друзьям (по 6,3%) и совсем минимально — среднему поколению и обществу в целом (по 3,1%). Косвенное указание на направленность денежных трансфертов от пожилых к молодым поколениям находим в статье А. И. Пишняк, О. В. Синявской и А. О. Тындик, написанной по материалам РИДМИЖ: «...заработная плата позволяет <работающим> пенсионерам <...> увеличивать собственное потребление и помогать в большей степени зависящим от ситуации на рынке труда детям и внукам» [21]¹. В другом, более раннем источнике, подготовленном по итогам 1-й волны РИДМИЖ (2004) [20], приводится цифра, характеризующая вовлеченность российских домохозяйств различных типов в межсемейные денежные трансферты — 18,3%. Более детальное ее рассмотрение позволило авторам установить, что максимальная доля денежных средств в рамках этих трансфертов перемещалась в двух направлениях: 83,1% — из домохозяйств, состоящих из пенсионеров, к младшим родственникам и 78,5% — по обратному маршруту.

Относительно предложенной нами для оценивания градации «Общество в целом» сложилась следующая картина. Максимальная доля опрошенных (21,6%) выбрала в этой градации вариант ответа, констатирующий полезность старшего поколения обществу «своим трудом», и — эта позиция была дополнена каждым четвертым (25%) опрошенным — вариантом «знаниями».

Еще одним немаловажным обстоятельством была замена одним из респондентов слова «общество» в ответе на слово «Родина». Полагаем, что эту ремарку следует рассматривать как свидетельство высокого патриотизма и ответственно-

сти старших членов российского общества. Это, без сомнения, отражает специфику именно современного старшего поколения как продукта военного и послевоенного советского воспитания. Одной из характеристических², ключевых установок этого поколения было и, без сомнения, остается преобладание общественного над личным («раньше думай о родине, а потом о себе»).

Именно стремление отдавать, быть полезными для других, для общества составляет важное и очень ценное свойство пожилых людей. В нем кроется мощный потенциал человеческого капитала старших поколений, и этот потенциал должен быть не только сохранен, но и использован на благо всего общества.

Еще одним аспектом, также относящимся к категории «межпоколенческих диалогов» (в терминологии статистиков ЕЭК ООН), нам представляется собственно процесс общения. В своем исследовании мы подошли к рассмотрению этого аспекта на многокритериальной основе. Насколько это возможно, постарались выстроить вопрос не строго по одному только возрастному критерию, но и отчасти по более широкой группе признаков, выделив несколько потенциальных групп общения. Распределение ответов респондентов на вопрос о предпочитаемой пожилыми группой общения в порядке убывания их значимости приведено в табл. 4.

Результаты ответов на этот, также имеющий оригинальную формулировку, вопрос оказались весьма интересны. В частности, удалось установить, что российские пожилые (по крайней мере, достаточно высокообразованные их представители) в плане общения весьма редко тяготеют к своей возрастной группе: это менее $1/3$ (29,2%) опрошенных, если суммировать ответы «...близкие Вам по возрасту». В большей степени (а это более 70% ответов) они ориентированы на другие возрастные группы. Это указывает на то, что старшее поколение со своей стороны стремится оставаться включенным в систему межличностных связей, в которую входят представители разных поколений. Кроме того, респонденты не хотят ограничивать свой круг общения семьей (хотя такая практика очень распространена среди населения пенсионного возраста), этот вариант ответа выбра-

¹ Та же картина в отношении семейных трансфертов наблюдается и в экономически развитых государствах: «Большое исследование в Европе и Северной Америке показало, что сильнее всего выделяются нисходящие финансовые потоки от родителей во втором поколении (или в третьем поколении) к детям (родителям в первом поколении) и внукам [1, с. 63 со ссылкой на 31, 32, 33]», а также [34–37]. К тем же выводам пришел и целый ряд отечественных исследователей [например, 4–6, 9, 11, с. 65–68; 18, 23, 26, 28].

² Демограф С. Щербов ввел в научный оборот характеристический подход к понятию старения, подразумевая под этим неправомерность сравнения людей одного возраста в разных странах или в разные отрезки времени (см. [8]).

ли всего лишь 15 % (если объединить два группы ответов «родственники, близкие Вам по возрасту» и «родственники разного возраста»).

Результаты, сгруппированные по другим предложенным критериям, также оказались неожиданно впечатляющими: им принадлежат в нашем небольшом рейтинге два первых места. Так, первую строку в круге предпочтительных коммуникаций старших членов общества заняли коллеги по интересам разного возраста: на это указал один из каждых пяти (18,6 %) респондентов¹. Сравним: на желание общаться с коллегами по интересам, близкими по возрасту, указали в 2,5 раза меньше респондентов. Мы склонны трактовать такой результат как вновь выявленный и противоречащий традиционному подходу к формированию для пожилых специализированных объектов социальной сферы — специальных клубов, мест проведения досуга. Речь должна вестись о коммуникациях в разновозрастной среде. Соответственно, этот результат влечет за собой два дополнительных взаимосвязанных аспекта. Во-первых, необходимость дополнительного изучения этой вновь выявленной проблемы, а во-вторых — по результатам исследования — учет предпочтительных векторов организации досуга в социальной политике, объединяющей интересы и потребности населения различных возрастных групп, включая и улучшение информирования заинтересованных лиц об уже существующих возможностях. Попутно отметим аналогичный, трехкратный, разрыв в ответах по параллели общения с «родственниками разного возраста» — 11,5 % и с «родственниками близкого возраста» — 3,5 %.

Вторую строку рейтинга по степени важности (ответ выбрали 14,2 % экспертов) для общения заняли коллеги респондентов или, как было обозначено в варианте ответа, «представители одной с Вами специальности/профессии». Высокое положение этой категории лиц в рейтинге, по нашему мнению, в определенной мере опосредованно указывает на потребность граждан старших поколений так или иначе сохранить себя в профессиональном сообществе. Продолжая эту мысль, можно добавить, «где наибольшую пользу они могут принести в качестве кураторов, наставников, консультантов».

В то же время, не следует забывать, что в общественном представлении старшее поколение вос-

К какой группе общения Вы тяготеете сегодня в большей степени? (можно выбрать несколько вариантов ответа)

Группа общения	% от суммы ответов
Коллеги по интересам различного возраста	18,6
Представители одной с Вами специальности/профессии	14,2
Родственники разного возраста	11,5
одного с Вами возраста или близкого к нему возраста	10,6
Друзья, соседи, знакомые, близкие Вам по возрасту	8
Друзья, соседи, знакомые разного возраста	8
Представители среднего возраста	8,8
Молодежь	8
Коллеги по интересам, близкие Вам по возрасту	7,1
Родственники, близкие Вам по возрасту	3,5
Иное	1,8
<i>Всего</i>	100

принимается как носитель традиционных ценностей и установок, как связующее звено в цепи поколений. Именно в этом контексте экспертам был предложен вопрос относительно человеческих свойств и качеств, которые представители старшего поколения считают важным передать молодым (качества представлены в порядке убывания их значимости), табл. 5.

Как видно из данных табл. 5, безусловным лидером среди качеств старшего поколения, подлежащих передаче молодым, эксперты считают являющееся по своей сути базовым стремление к честному и добросовестному труду. Так полагают почти $\frac{2}{3}$ (65,9 %) опрошенных. На неоспоримую первостепенность этого указывает и ряд социологических исследований, выявивших выраженные деформации в части трудовых ориентиров молодого поколения (например [12, 13, 29] и др.).

Необходимость формирования у молодежи установок на постоянное саморазвитие в комплексе с творческой самореализацией отметили трое из каждых пяти (59,1 %) респондентов. Очевидно, что именно сочетание непрерывного пополнения знаний и их отдача в процессе творчества представляет собой основу востребованности и конкурентоспособности молодых людей на рынке труда в течение длительного времени.

Эти две названные выше позиции, получившие поддержку более половины экспертов, могут быть

¹ Хотя важно напомнить, что при проведении опроса мы отдавали предпочтение еще работающим экспертам.

Распределение ответов на вопрос: «Какие человеческие качества старшего поколения Вы считаете наиболее важными для передачи детям и молодежи?» (можно выбрать несколько вариантов ответа)

Качества	% от числа опрошенных
Стремление к честному и добросовестному труду	65,9
Стремление к расширению своего кругозора, творческой самореализации, непрерывности образования	59,1
Любовь к книге и чтению, знанию русского литературного языка	45,4
Стремление к познанию духовных традиций национального самосознания россиян. Интерес к культурному наследию и истории России, реставрационным и археологическим работам, изучению фольклора и народного творчества	31,8
Стремление к пониманию и умению ценить искусство и культуру	29,5
Стремление беречь и сохранять природу	27,3
Стремление к вовлечению в сферу дополнительного образования (в том числе по видам искусств, научно-технического творчества, природоведения, краеведения и т. п.)	22,7
Стремление к участию в гражданской и политической жизни страны, региона, города и т. п.	22,7
Интерес к национальным и этнокультурным традициям	20,5
Склонности к просветительской, патриотической и военно-патриотической работе, в том числе на базе музеев, культурных центров, клубных учреждений	13,6
Другие	13,6

объединены в одну группу и определены как важнейшие с точки зрения пожилых.

Почти половину (45,4 %) мнений набрало и такое качество, как «любовь к книге и чтению, знанию русского литературного языка». И это действительно актуально в эпоху тотального погружения молодежи в виртуальное пространство, сопровождаемое замещением классического русского языка на всевозможные интернет-мемы, эмодзи, стикеры, «олбанский» язык.

Во вторую по значимости группу человеческих свойств и качеств, которые надлежит передать молодому поколению, вошли, по мнению третьей части экспертов, три позиции: «стремление к познанию духовных традиций национального самосознания россиян. Интерес к культурному наследию и истории России, ...», «стремление к пониманию и умению ценить искусство и культуру» и «стремление беречь и сохранять природу».

Так, около 30 % респондентов высказались за важность передачи старшими товарищами молодому поколению таких человеческих качеств, как умение ценить и понимать русскую и мировую культуру (31,8 и 29,5 % соответственно). Однако при этом воспитание интереса молодого поколения к национальным и этнокультурным традициям получило только 20,5 % голосов. В эту же группу, исходя из доли полученных ответов (27,3 %), могут быть отнесены и потенциально закладываемые у молодежи эколого-ориентированные установки.

Следующую по значимости [получившую порядка $\frac{1}{5}$ (20,5–22,7 %) голосов экспертов] группу составили три довольно разнородные качества: «стремление к вовлечению в сферу дополнительного образования», «стремление к участию в гражданской и политической жизни» и «интерес к национальным и этнокультурным традициям».

И особняком, отдельно стоящей, замыкающей список строкой, набравшей минимальные 13,6 % поддерживающих мнений экспертов, оказалось стремление к участию в просветительской, патриотической и военно-патриотической работе.

Подобное распределение мнений в нижней части списка может быть расценено либо как невосполнимо утраченные к текущему моменту аспекты воспитания молодежи, либо как осознание населением старшего возраста появления нового поколения с иными, принципиально отличными ценностями и установками (обратим внимание: часть привлеченных авторами экспертов являлись/являются преподавателями высшей школы и обладали в недавнем прошлом/обладают на момент опроса реальным опытом общения с молодыми). Вероятно, возможны и иные трактовки. И это, без сомнения, требует дополнительного изучения.

Из числа дополненных респондентами к перечню предложенных авторами суждений выделим «наличие совести и дух коллективизма», а также ремарку: «вернуть образование Российской империи». Очевидно, что последнее суждение отражает мнение эксперта относительно определенного

этапа развития отечественной системы образования как ключевого института, в котором у молодежи закладывается система приоритетных жизненных ценностей и установок.

В целом же анализ данных, представленных в табл. 5, показал, что старшее поколение со своей стороны полностью готово к взаимодействию с поколением молодым, и в том числе в части передачи ему накопленного жизненного опыта. Более того, оно вполне отчетливо представляет себе структуру и иерархию наличествующих у пожилых и долженствующих быть переданными по цепи поколений важнейших человеческих свойств и качеств.

Следует отметить, что в настоящее время в России предпринимаются реальные усилия, направленные на создание в нашей стране общества для всех возрастов. Эти усилия имеют место как на уровне государства, так и на уровне гражданского общества.

В частности, на государственном уровне в феврале 2018 г. президентом РФ В. В. Путиным заявлено о запуске программы развития наставничества «Билет в будущее» через вовлечение наставников в процесс ранней профориентации старших школьников [3]. 5 марта 2018 г. президент РФ подписал указ об учреждении знака отличия «За наставничество» [10].

На уровне гражданского общества инициатива продвижения идеи общества для всех возрастов с 2013 г. реализуется, например, Благотворительным фондом Елены и Геннадия Тимченко. В рамках этой инициативы проводятся ежегодные международные конференции, посвященные различным аспектам формирования общества для всех возрастов; активно функционирует сайт «Компании для всех возрастов» (как отмечают его создатели: «Проект содействует формированию и развитию рынка труда для старшего поколения специалистов, создавая и популяризируя принципы профессиональной разновозрастной среды (age diversity), политики равных возможностей и межпоколенческой коммуникации среди российских компаний-работодателей»); подготавливаются и издаются на бумажных носителях тематические материалы и проч.

Таким образом, можно не только констатировать осознание российским гражданским обществом наличие актуального тренда формирования общества для всех возрастов, но и поиск отвечающих усилиям международного сообщества путей

построения такого общества в нашем государстве. И это вывод общего характера.

Кроме того, авторами получен ряд частных выводов, касающихся предпринятой ими попытки измерить межпоколенческие отношения социологическими методами. Обозначим некоторые из них.

Исследовав, на фоне продолжающейся разработки международным сообществом формализованных показателей, позволяющих измерить темпы продвижения к обществу всех возрастов, включая область поколенческого взаимодействия, можно (с некоторой долей условности) говорить об объективном наличии в нашей стране следующих предпосылок для формирования общества разных возрастов.

В сфере труда

Наставничество как традиционная форма поколенческого взаимодействия в сфере труда постепенно трансформируется из способа индивидуального контакта между представителями старшего и молодого поколений в механизм образования разновозрастных коллективов. При этом все большее распространение получает *взаимное наставничество*, подразумевающее сочетание традиционного, или прямого, наставничества, реализуемого в рамках превалирующей сегодня постфигуративной культуры, и так называемого обратного, возникающего в рамках префигуративной культуры, при котором взрослые учатся у своих детей, знания передаются от младших поколений к старшим.

Важной предпосылкой, выявленной отечественными и зарубежными коллегами и органически дополняющей выводы авторов, является принципиальное отсутствие соперничества или конкуренции между поколениями (в частности, между пожилыми и более молодыми работниками) при фактическом занятии и/или потенциальном притязании на одни и те же рабочие места.

Во внетрудовой сфере

В ходе проведенного авторами конкретного социологического исследования обнаружено предпочтительное тяготение пожилых к коммуникациям в разновозрастной среде.

Подтверждено, что безальтернативно доминирующим адресатом межпоколенческих денежных трансфертов представители старшего поколения считают членов своей семьи, родных и близких (полученный вывод сопоставим с ранее получен-

ными другими авторами [1, 4, 8, 11 и проч.] результатами).

Установлено также, что в понимании старшего поколения существует ряд общечеловеческих свойств и качеств, которые пожилые считают важным передать следующим поколениям. Ключевыми среди них являются: «стремление к честному и добросовестному труду»; «стремление к расширению своего кругозора, творческой самореализации, непрерывности образования» и «любовь к книге и чтению, знанию русского литературного языка».

В целом можно утверждать, что в настоящее время предпосылки для формирования в России общества для всех возрастов в тех или иных проявлениях складываются как на уровне государства, так и на уровне гражданского общества. Представители старшего возраста, со своей стороны, демонстрируют высокую степень готовности включиться в этот процесс.

Литературы

1. Арбер С. Старение и гендер в глобальном контексте: роль семейного статуса // Мониторинг общественного мнения: Экономические и социальные перемены. 2016. № 2. С. 59–78.
2. Венское заявление министров 2012 г. «Создание общества для людей всех возрастов: содействие повышению качества жизни и активной старости», ЕСЕ/АС.30/2012/3 [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.unece.org/population/ageing> (дата обращения: 12.01.2017).
3. Встреча с участниками форума «Наставник» (14 февраля 2018 г.) [Электронный ресурс]. Режим доступа: www.kremlin.ru/events/president/58658 (дата обращения: 17.03.2018).
4. Гладникова Е. В. Обзор подходов к исследованию частных межпоколенных трансфертов // Эконом. социол. 2009. Т. 10. № 5. С. 93–110.
5. Григорьева И. А., Бершадская Л. А., Дмитриева А. В. На пути к нормативной модели отношений общества с пожилыми людьми // Социология и соц. антропол. 2014. Т. XVII. № 3 (74). С. 151–167.
6. Григорьева И. А., Биккулов А. С., Цинченко Г. М. Старение, межпоколенные взаимодействия и занятость людей пожилого возраста // Управленческое консультирование. 2014. № 12. С. 101–110.
7. Делицын Л. Л. Префигуративный тип культуры: как преодолеть цифровой разрыв? // В сб.: Россия: тенденции и перспективы развития (ежегодник). 2011. Вып. 6. Часть 2. [Электронный ресурс]. Режим доступа: innclub.info/wpcontent/uploads/2011/04/Делицын_1_соц_тех_дд.doc (дата обращения: 15.02.2017).
8. Демограф Сергей Щербов рассказал студентам РАНХиГС о перспективном возрасте [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.ranepa.ru/sobytiya/novosti/demograf-sergej-shherbov-rasskazal-studentam-ranhigs-o-perspektivnom-vozraste> (дата обращения: 17.05.2017).
9. Загребина А. В., Сурков А. В. Социологические аспекты альтруизма в межпоколенческих отношениях // Социол. исследования. 2010. № 11 (319). С. 105–109.
10. Знак отличия «За наставничество» учрежден в России [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.interfax.ru/russia/602421> (дата обращения: 17.03.2018).
11. Ирсетская Е. А. Практики взаимодействия пенсионеров с ближним окружением // Вестн. РГУ (серия «Философия. Социология. Искусствоведение»). 2016. № 2 (4). С. 63–70.
12. Киселев В. Н. Факторы формирования трудовых ценностей рабочих в современных условиях // Социум и власть. 2013. № 3 (41). С. 55–60.
13. Кошарный Н. В., Корж Н. В. Трудовые ценности и установки студенческой молодежи // Изв. вузов. Поволжский регион. Общественные науки. 2012. № 1 (21). С. 126–135.
14. Куштанова В. А. Выход на пенсию как момент пересмотра идентичности // Мир России. 2008. № 4. С. 152–163.
15. Ляшок В. Ю., Рошин С. Ю. Молодые и пожилые работники на российском рынке труда: субституты или нет?: Препринт. Нац. исслед. ун-т «Высшая школа экономики», 2016.
16. Мадридский международный план действий по проблемам старения 2002 г. Принят II Всемирной ассамблеей по проблемам старения, Мадрид, 8–12 апреля 2002 г. http://www.un.org/ru/documents/decl_conv/declarations/ageing_program_ch1.shtml (дата обращения: 18.05.2017).
17. Мид М. Культура и мир детства (избр. произв.). М.: Главная редакция восточной литературы, 1988.
18. Миронова А. А. Родственная межпоколенная солидарность в России // Социол. исследования. 2014. № 10. С. 136–142.
19. Михайлова О. Н. 10 лет Международному году пожилого человека: на пути к обществу для всех возрастов // Успехи геронтол. 2009. № 4. С. 535–538.
20. Обследование «Родители и дети, мужчины и женщины в семье и обществе» (РидМиж) часть международной программы «Поколения и Гендер». Презентация. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://rpp.nashaucheba.ru/docs/index-5929.html>.
21. Пишняк А. И., Синявская О. В., Тындик А. О. Выигравшие и проигравшие от кризиса // SPERO. Социальная политика: экспертиза, рекомендации, обзоры. 2012. № 15. С. 67–104.
22. Попова Д. О. Трансформация семейных ценностей и второй демографический переход в России: кто в авангарде? // В сб.: Родители и дети, мужчины и женщины в семье и обществе (вып. 2). М.: НИСГП, 2009. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.libed.ru/knigi-nauka/411074-5-roditeli-deti-muzhchiny-zhenschiny-seme-obschestve-materialam-odnogo-issledovaniya-sbornik-analicheskikh-statey-vip.php>.
23. Прокофьева Л. М., Миронова А. А. Роль межсемейного обмена в системе материальной поддержки и ухода за пожилыми в современной России // Демографическое обозрение. Т. 2. № 3. 2015. С. 69–86.
24. Родители и дети, мужчины и женщины в семье и обществе (РидМиж) [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://sophist.hse.ru/db/oprosy.shtml?ts=331&en=0>.
25. Руководство для национальных координаторов по проблемам старения. Европейская экономическая комиссия ООН. Май, 2015. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.unece.org/fileadmin/DAM/pau/age/WGA-NFP/Guidelines_for_National_Focal_Points_RU_2015.pdf (дата обращения: 19.01.2018).
26. Синявская О. В., Гладникова Е. В. Взрослые дети и их родители: интенсивность контактов. Демоскоп Weekly. 30 апреля–20 мая 2007. № 287–288. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://demoscope.ru/weekly/2007/0287/s_map.php#1 (дата обращения: 27.03.2018).
27. Смирнова Т. В. Перспективы занятости пожилых в условиях демографического постарения // Журн. социол. и социал. антропол. 2007. № 2. С. 123–133.
28. Смирнова Т. В. Работа в пенсионном возрасте: мотивы, факторы влияния, результаты // Вестн. Саратов. ГСЭУ. 2015. № 2 (56). С. 128–131.
29. Трофимова Н. Б. Динамика ценностей молодежи и их деформация // Изв. ВГПУ. 2015. № 1 (206). С. 242–246.

30. *Age Action For all older people*. Briefing paper 1 October 2016 [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.ageaction.ie/sites/default/files/attachments/mandatory_retirement_-_age_action_briefing_paper_1.pdf (дата обращения: 07.03.2017).
31. *Albertini M., Kohli M., Vogel C.* Intergenerational transfers of time and money in European families: common themes— different regimes? // *J. Europ. Soc. Policy*. 2007. № 17. P. 319–334.
32. *Attias-Donfut C., Woolf F.-C.* The redistributive effects of generational transfers // In: *The Myth of Generational Conflict*. London: Routledge, 2000.
33. *Attias-Donfut C., Woolf F.-C.* Complementarity between private and public transfers // In: *The Myth of Generational Conflict*. London: Routledge, 2000.
34. *Becker H.* A pattern of generations and its consequences // In: *Dynamics of Cohort and Generations Research*. Amsterdam: Thesis Publishers, 1992.
35. *Lee R. D.* Intergenerational transfers and the economic life cycle: a cross-cultural perspective // In: *Sharing the wealth: demographic change and economic transfers between generations*. Oxford: Oxford University Press, 2001.
36. *Mannheim K.* Das Problem der Generationen // In: *Friedeburg L. von (Hrsg.). Jugend in der modernen Gesellschaft*. Köln—Berlin, 1972. S. 23–48.
37. *McDaniel Susan A.* Intergenerational Transfers, Social Solidarity, and Social Policy: Unanswered Questions and Policy Challenges Canadian Public Policy // *Analyse de Politiques*. 1997. Vol. 23. Special Joint Issue: Aging / Vieillesse (Spring, 1997). P. 1–21.
38. *Resolution Adopted By The General Assembly* [on the report of the Third Committee (A/50/628)] 50/141. *International Year of Older Persons: towards a society for all ages* [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.un.org/en/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/RES/50/141 (дата обращения: 26.03.2018).
39. *Resolution Adopted By The General Assembly* [on the report of the Third Committee (A/52/634)] 52/80. *International Year of Older Persons: towards a society for all ages* [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.un.org/en/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/RES/52/80 (дата обращения: 26.03.2018).
40. *World Population Ageing 1950–2050*. Report. Department of Economic and Social Affairs Population Division. United Nations • New York, 2015, P. 2. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2015_Report.pdf (дата обращения: 09.04.2017).
41. *World Population Ageing 1950–2050*. Report. Department of Economic and Social Affairs Population Division. United Nations • New York, 2015. P.2 (резюме на рус. яз.) [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.un.org/esa/population/publications/worldageing19502050/pdf/09_russianruss.pdf (дата обращения: 13.04.2017).

Adv. geront. 2018. Vol. 31. № 4. P. 473–483

N. N. Shestakova, M. B. Skvortsova

SOCIETY FOR ALL AGES: ARE THERE ANY PREREQUISITES FOR ITS FORMATION IN RUSSIA?

Institute for Regional Economic Studies RAS, 38 Serpuhovskaya str., St. Petersburg 190013,
e-mail: nnshestakova@gmail.com, margit07@mail.ru

Due to the implementation of the idea of the formation of a society for all ages, the present article deals with the problems of the intergenerational connections in the sphere of work and leisure. The article outlines the results of the measurement of the intergenerational relationships done by means of sociological methods. The attempt to measure the intergenerational relationships was carried out in the course of the expert poll, conducted by the authors in 2016 within the framework of the project № 16-02-00495 «Human capital of the senior generation: preservation and usage», supported by the Russian Foundation for Humanities and the Russian Foundation for Basic Research. The article explores the tendencies of the application and transformation of the mentoring phenomenon, including the formation of a mixed-age workforce. The article also identifies the facts of the inclination towards mixed-aged leisure communication by the elderly population. The article defines which human qualities of the senior generation are the most important to pass on to children and youth.

Key words: *society for all ages, elderly population, young generation, interaction between generations in the sphere of work, mentoring, mutual mentoring, intergenerational connections in the sphere of leisure*

Е. А. Федорова¹, Д. А. Суфиева^{1,2}, И. П. Григорьев¹, Д. Э. Коржевский¹

ТУЧНЫЕ КЛЕТКИ ЭПИФИЗА ЧЕЛОВЕКА

¹ Институт экспериментальной медицины, 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12, e-mail: dek2@yandex.ru;

² Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, 194223, Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44

Цель исследования — оценка возможностей выявления тучных клеток (ТК) с использованием различных гистохимических и иммуногистохимических методов и выяснение особенностей их локализации в эпифизе человека. Проведённое исследование показало, что ТК являются обязательным компонентом эпифиза человека независимо от возраста. Полученные данные свидетельствуют об увеличении числа ТК в эпифизе с возрастом. ТК в большинстве своём присутствуют в строме эпифиза и не было обнаружено их преимущественного расположения вблизи кальцификатов, кист или скоплений меланина. ТК в эпифизе в подавляющем большинстве недегранулирующие, что указывает на их неактивное состояние. Выявляемость ТК в эпифизе варьировала значительно при использовании разных методов окраски препаратов. Наибольшее число ТК выявляла иммуногистохимическая реакция на триптазу, которую и следует использовать для точного определения популяции ТК эпифиза.

Ключевые слова: эпифиз, тучные клетки, триптаза тучных клеток, головной мозг

Эпифиз (шишковидная железа) — эндокринный орган, расположенный в промежуточном мозге, который является основным источником гормона мелатонина в организме. Мелатонин секретируется в кровеносное русло с циклическими колебаниями (максимум — ночью) в соответствии с интенсивностью сигналов от генератора циркадных ритмов — супрахиазматических ядер гипоталамуса. Мелатонин оказывает выраженное влияние на активность клеток центральных и периферических эндокринных органов, и циркадные колебания уровня мелатонина в крови определяют циркадный ритм функционирования эндокринной, иммунной и других систем организма [1]. Помимо контроля циркадных ритмов различных физиологических функций, мелатонин играет важную роль в процессе старения организма. Снижение ночного пика секреции мелатонина и уменьшение числа непинеальных мелатонин-синтезирующих клеток отмечается при естественном и ускоренном старении [9, 25]. Экспериментальная эпифизэктомия снижает про-

должительность жизни [32], а введение мелатонина или пептидных препаратов эпифиза предотвращает или замедляет старение и продлевает продолжительность жизни [3, 16, 31]. Эти факты однозначно свидетельствуют о том, что эпифиз участвует в регуляции процессов старения, а мелатонин является маркером, отражающим интегративные процессы старения [7].

Основными клеточными популяциями в эпифизе являются пинеалоциты, которые продуцируют мелатонин, а также глиальные клетки. Помимо этих двух основных типов клеток, в эпифизе встречаются тучные клетки (мастоциты) — клетки гематогенного происхождения, которые участвуют в иммунной защите организма, а также контролируют локальную гемодинамику и целостность ткани [10, 29]. Тучные клетки (ТК) на препаратах уже долгое время выявляют с помощью анилиновых красителей [5, 13–15, 18–21, 27, 28, 34], которые дают метахроматическую окраску мастоцитов. При этом было отмечено, что выявляемость ТК в значительной мере зависит от типа фиксирующей жидкости, продолжительности фиксации и окрашивания, pH раствора красителя и других особенностей гистологической обработки препаратов, а также типа и зрелости ТК [12, 19, 28, 34]. Несовершенство метода выявления ТК приводит к большой вариабельности получаемых результатов у разных авторов и ставит вопрос о необходимости совершенствования этих методов.

Хотя ТК были обнаружены в эпифизе уже давно [20], их функциональное значение в этом органе остаётся не вполне понятным, также не определены закономерности их появления, распределения, а также гистохимические характеристики. Исходя из этого, цель исследования — определение ТК с использованием различных гистохимических методов и выяснение особенностей их локализации в эпифизе человека.

Материалы и методы

Материалом для исследования служили образцы эпифиза ($n=6$) людей 17–68 лет из архива Отдела общей и частной морфологии Института экспериментальной медицины. Соблюдение этических норм при архивации биологического материала подтверждается положительным заключением локального этического комитета ИЭМ № 58-9/1-684 от 11.12.2009. Материал был фиксирован в спирт-формалине, обезвожен и залит в парафин по общепринятой методике. Из парафиновых блоков готовили срезы толщиной 6–7 мкм. Для оценки присутствия и локализации ТК часть препаратов окрашивали толуидиновым синим (Lab Point histology, Россия) или альциановым синим (BioVitrum, Россия) с подкраской 0,5% раствором ядерного прочного красного (Nuclear Fast Red, Sigma-Aldrich, США). Кроме того, были поставлены иммуногистохимические (ИГХ) реакции с использованием антител к триптазе ТК человека (мышинные моноклональные — клон А41), разведение производителя (BioGenex, США). В качестве вторичных антител использовали набор MACH2 Universal HRP Polymer Kit for mouse and rabbit (Biocare Medical, США). Для визуализации продукта иммуногистохимической реакции применяли 3'3'-диаминобензидин (набор реагентов DAB+, Dako, Дания). После ИГХ-реакции часть срезов подкрашивали 0,2% водным раствором астрового синего (Merck, Германия). Анализ полученных препаратов и фотосъемку выполняли, используя микроскоп LeicaDM750 и цифровую фотокамеру ICC50 (Leica, Германия).

Подсчет ТК производили для каждого случая на препаратах, окрашенных толуидиновым синим, альциановым синим, и ИГХ-методом. Опре-

деляли количество ТК путём подсчёта их числа в трёх случайно выбранных полях зрения при ув. 40. Пересчитывали число ТК, приходящееся на квадратный миллиметр площади препарата. Измерения осуществляли в программе ImageJ (НИН, США). Парный корреляционный анализ проводили в программе Statistica 6.0 («StatSoft», США).

Результаты и обсуждение

Обзор препаратов показал, что все исследованные образцы эпифиза человека имели хорошую сохранность и типичное строение железы с обилием пинеалоцитов в паренхиме долек, разделённых септами. ТК были обнаружены во всех исследованных образцах при использовании как окраски толуидиновым синим и альциановым синим, так и ИГХ-реакции на триптазу (рис. 1), причём отмечена значительная вариабельность числа ТК от одного образца эпифиза к другому независимо от способа окраски. Выявляемость мастоцитов при использовании разных методов окраски значительно различалась. Наибольшее число ТК выявляла ИГХ-реакция на триптазу, тогда как альциановый синий окрашивал почти вдвое меньше ТК, а толуидиновый синий — в 5 раз меньше (таблица). При этом расчёт коэффициента корреляции данных, полученных разными способами окраски препаратов, показал, что результаты, полученные для одного и того же образца с помощью ИГХ на триптазу, достоверно коррелировали с данными, полученными с помощью альцианового синего ($r=0,89$, $\rho=0,01$), но не толуидинового синего ($r=0,54$, $\rho=0,26$).

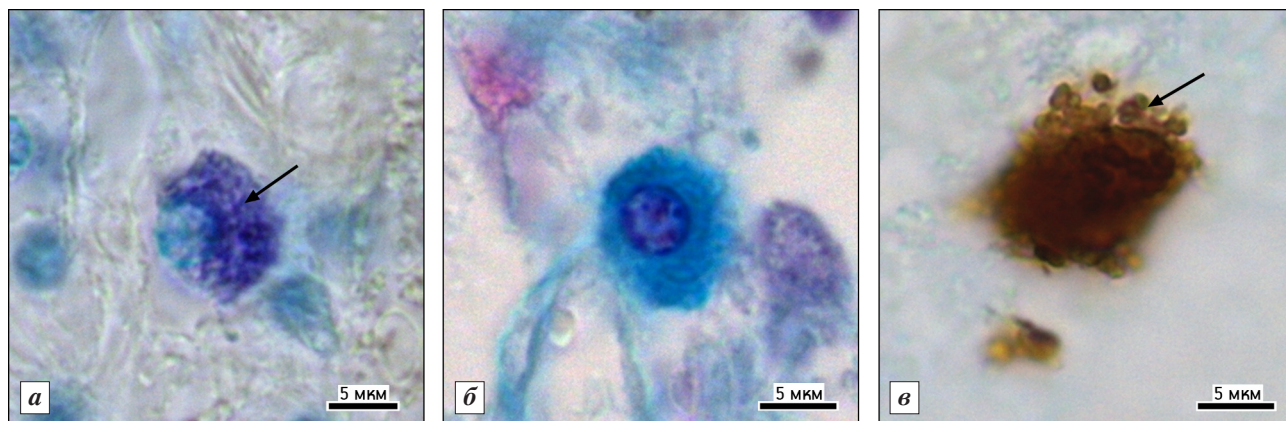


Рис. 1. Тучные клетки в эпифизе человека. Окраска толуидиновым синим (а), альциановым синим (б) и иммуногистохимическая реакция на триптазу (в).

Стрелка указывает на гранулы ТК

Число тучных клеток в расчёте на квадратный миллиметр среза эпифиза после разных видов окраски препаратов

№ случая, пол, возраст (лет)	Триптаза (ИГХ-реакция)	Альциановый синий	Толуидиновый синий
278, М (17)	62,6	54,2	20,9
280, М (24)	45,9	16,7	8,3
286, Ж (47)	95,9	50,04	20,9
268, М (60)	41,7	20,9	12,5
283, Ж (61)	112,6	66,7	20,9
266, М (68)	141,8	70,9	16,7
<i>M±m</i>	84,1±17,9 100 %	46,6±10,2 55,4 %	16,7±2,4 19,9 %

В подавляющем большинстве случаев ТК имели характерное гранулярное наполнение цитоплазмы (см. рис. 1, а), и лишь изредка удавалось обнаружить ТК в процессе дегрануляции (см. рис. 1, в), когда окрашенные гранулы располагались вблизи клетки за пределами цитоплазмы. Зернистость цитоплазмы отчётливо проявлялась при использовании ИГХ-реакции на триптазу и окраске толуидиновым синим, но не обнаруживалась при окраске альциановым синим (см. рис. 1, б). ТК располагались как в строме (капсула, септы), так и в паренхиме среди пинеалоцитов, причём часто можно было проследить их локализацию вблизи кровеносных сосудов (рис. 2).

Во всех исследованных образцах эпифиза выявлялись кисты, скопления меланина и конкременты. В некоторых случаях можно было различить, что кисты были выстланы глиальными клетками. Количество меланина значительно варьировало в разных образцах эпифиза, обычно он был рас-

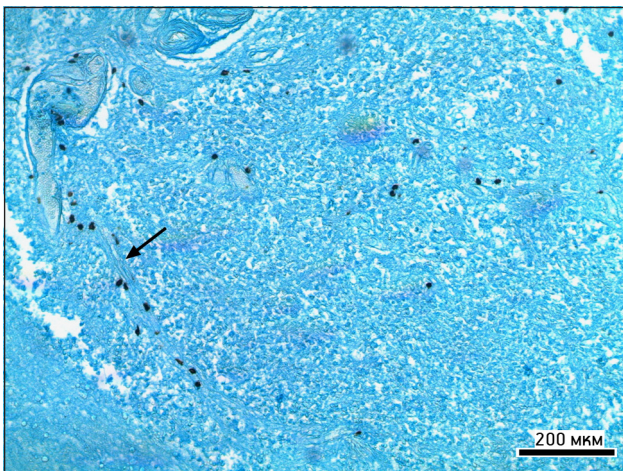


Рис. 2. Тучные клетки в строме эпифиза человека.

Иммуногистохимическая реакция на триптазу, подкраска астровым синим. Стрелка указывает на строму эпифиза

сеян в межклеточном пространстве, но нередко наблюдался в удлинённых структурах, похожих на отростки стромальных клеток. Слоистые конкременты разного размера и формы располагались, как правило, поодиночке (рис. 3), в отдельных случаях встречались небольшими группами. Нами не обнаружено какой-либо взаимосвязи расположения ТК в эпифизе и локализации кист, конкрементов или меланина.

Расчёт коэффициента корреляции между числом ТК в эпифизе, выявляемых с помощью ИГХ-реакции на триптазу, и возрастом исследованных субъектов показал наличие недостоверной положительной корреляции ($r=0,61$, $\rho=0,198$).

Полученные данные свидетельствуют, что ТК являются обязательным компонентом эпифиза человека — они были выявлены во всех препаратах у лиц всех исследованных возрастов. Эффективность выявления ТК критически зависит от использованного метода окраски. ИГХ-реакция на триптазу даёт наилучшие результаты, существенно превышая эффективность выявления мастоцитов альциановым синим, и особенно толуидиновым синим, причём данные, полученные с помощью иммуногистохимии и окраски альциановым синим (но не толуидиновым синим) строго коррелировали между собой.

Та же последовательность эффективности выявления ТК отмечена и при исследовании сосудистого сплетения человека [14]. D. Mašlínska и соавт. (2010) [27] также отметили наилучшую выявляемость ТК в эпифизе человека при использовании ИГХ-реакции на триптазу. В то же

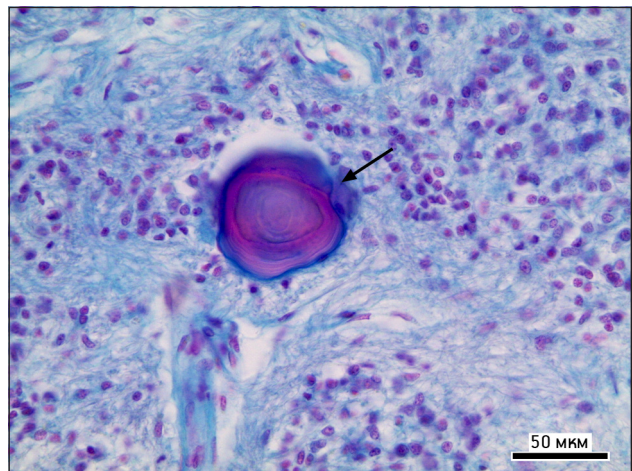


Рис. 3. Слоистый кальцификат в эпифизе человека.

Тучные клетки рядом с кальцификатом отсутствуют.

Окраска альциановым синим с подкраской ядерным прочным красным. Стрелка указывает на кальцификат

время, в целом ряде периферических органов (органы пищеварительной системы, кожа) человека и лабораторных животных ТК выявлялись при окраске толуидиновым синим не хуже (а в некоторых случаях даже лучше), чем после использования ИГХ-реакции на триптазу, тогда как альциановый синий давал наихудшие результаты [5, 18]. Эти разноречивые данные указывают, что определение методов, наиболее эффективно выявляющих ТК в конкретном органе, совершенно необходимо для их адекватного изучения.

Большое значение имеют наблюдения о степени дегрануляции ТК. Дегрануляция — выброс синтезируемого продукта из цитоплазматических гранул в окружающую ткань — является показателем активности ТК. Наши наблюдения о низкой степени дегрануляции ТК эпифиза согласуются с литературными данными [15] и свидетельствуют о низком уровне активности ТК (в отличие, например, от ТК сосудистого сплетения, где доля дегранулирующих ТК доходит до 60 %) [14].

Для эпифиза характерно присутствие заметного количества кальцификатов, причём есть данные о том, что они значительно увеличиваются при старении [17]. Кроме того, в одной из публикаций указывалось на преимущественное расположение ТК вблизи кальцификатов в эпифизе человека [27]. Исследование кальцификатов не входило в задачи данной работы, однако во всех исследованных нами случаях мы наблюдали ТК, случайным образом рассеянные в строме эпифиза, и приуроченности их расположения к кальцификатам нами не отмечено. Наши наблюдения подтверждаются данными других авторов [15].

Исследования возрастных изменений эпифиза указывают на снижение уровня мелатонина и изменение его циркадных флюктуаций в крови с возрастом, что свидетельствует о снижении функциональной активности пинеалоцитов, причины которого точно не установлены [2, 35]. Ослабление функции пинеалоцитов не связано со значительными структурными изменениями эпифиза при старении, поскольку (хотя имеющиеся морфологические данные об эпифизе в старости фрагментарны и неоднозначны) они не свидетельствуют о дегенеративных изменениях пинеалоцитов [2, 4, 35]. Что касается ТК в эпифизе при старении, то наши результаты свидетельствуют, что мастоциты присутствуют в эпифизе в старости, и, более того, даже на малой выборке образцов удалось выявить статистически достоверную тенденцию к увеличению их числа с возрастом (см. таблицу).

В то же время в работе J. J. Dropp (1979) [21] отмечается, что с возрастом число ТК в эпифизе человека снижается. Указанная работа была выполнена с использованием окраски крезоловым фиолетовым, который, как и толуидиновый синий, использованный нами, даёт метахроматическую окраску ТК. Данный метод, как показывают представленные нами данные, значительно уступает по эффективности выявления ТК не только ИГХ-реакции на триптазу, но и окраске альциановым синим. Характерно, что в нашей работе использование окраски толуидиновым синим, в отличие от окраски альциановым синим и ИГХ-реакции на триптазу, не выявило какого-либо изменения числа ТК в эпифизе с возрастом. По-видимому, именно использование малочувствительного метода не позволило в приведённом выше исследовании [21] обнаружить ТК в эпифизе в старости. Однако поскольку этот же метод выявлял в большинстве случаев ТК в эпифизе более молодых людей, результаты данной работы, по-видимому, свидетельствуют об изменении тинкториальных свойств пинеальных ТК при старении. Это предположение согласуется с данными о снижении функциональной активности ТК и их чувствительности к активаторам при старении [22, 23]. Учитывая этот факт, можно было бы ожидать увеличения числа ТК для компенсации их ослабленных функций, но на самом деле для различных органов человека и животных показано как увеличение, так и снижение числа ТК в старости [11, 13, 23, 24, 30]. Таким образом, вопрос об изменении числа и свойств ТК в эпифизе при старении требует дальнейших исследований.

Каковы функции ТК в эпифизе, пока не установлено. В организме ТК играют важную роль в иммунной защите, аллергических, репаративных процессах, развитии воспаления, регуляции проницаемости кровеносных сосудов, ангиогенезе и т. п. [10]. Такая полифункциональность ТК определяется обилием различных биологически активных соединений, которые синтезируются в них и хранятся в цитоплазматических гранулах. Среди них — био-генные амины (серотонин, гистамин), цитокины, факторы роста, протеазы, специфические для ТК (триптаза, химаза) и неспецифические (катепсин G, ренин, каспаза 3), простагландины, лейкотриены, нейропептиды — вазоинтестинальный пептид, гонадотропин-рилизинг-гормон [6, 33] и, что особенно интересно в контексте нашей работы, мелатонин [8, 26]. Однако до настоящего времени никем не была продемонстрирована способность именно пинеальных ТК к синтезу мела-

тонина, а характер их взаимоотношений с пинеалocyтaми и глaиальными клетками эпифиза остаётся неизвестным. Возможно, присутствие популяции иммунокомпетентных ТК в эпифизе каким-то образом способствует регуляции единой нейроиммунноэндокринной системы организма эпифизом.

Зaключение

Проведённое исследование показало, что тучные клетки являются обязательным компонентом эпифиза человека независимо от возраста. Данные, полученные нами, свидетельствуют об увеличении числа тучных клеток в эпифизе с возрастом.

Тучные клетки в большинстве своём присутствуют в строме эпифиза и не было обнаружено их преимущественного расположения вблизи кальцификатов, кист или скоплений меланина. Тучные клетки в эпифизе в подавляющем большинстве недегранулирующие, что указывает на их неактивное состояние.

Выявляемость тучных клеток в эпифизе варьировала значительно при использовании разных методов окраски препаратов. Наибольшее число тучных клеток выявляла иммуногистохимическая реакция на триптазу, которую и следует использовать для точного определения популяции тучных клеток эпифиза.

Литература

1. Анисимов В. Н. Эпифиз и продукция мелатонина // В кн.: Мелатонин в норме и патологии / Под ред. Ф. И. Комарова и др. М., 2004. С. 7–19.
2. Анисимов В. Н. Возрастные изменения функции эпифиза // В кн.: Мелатонин в норме и патологии / Под ред. Ф. И. Комарова и др. М., 2004. С. 20–33.
3. Анисимов В. Н. Влияние мелатонина на процесс старения // В кн.: Мелатонин в норме и патологии / Под ред. Ф. И. Комарова и др. М., 2004. С. 223–236.
4. Анисимов В. Н. Эпифиз, биоритмы и старение организма // Успехи физиол. наук. 2008. Т. 39. № 4. С. 40–65.
5. Атякшин Д. А., Бурцева А. С., Соколов Д. А. Оценка эффективности выявления тучных клеток в тощей кишке монгольских песчанок с помощью гистохимических методов // Журн. анат. гистопатол. 2016. Т. 5. № 4. С. 85–89.
6. Быков В. Л. Секреторные механизмы и секреторные продукты тучных клеток // Морфология. 1999. Т. 115. № 2. С. 72–79.
7. Зуев В. А., Трифионов Н. И., Линькова Н. С., Кветная Т. В. Мелатонин как молекулярный маркер возрастной патологии // Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 1. С. 62–69.
8. Кветной И. М., Ингель И. Э. Гормональная функция неэндокринных клеток: роль нового биологического феномена в регуляции гомеостаза // Бюл. экспер. биол. мед. 2000. Т. 130. № 11. С. 483–487.
9. Князькин И. В. Экстрапинеальный мелатонин в процессах ускоренного и преждевременного старения у крыс // Успехи геронтол. 2008. Т. 21. № 1. С. 80–82.

10. Кутукова Н. А., Назаров П. Г. Тучные клетки: роль в воспалении, восстановлении тканей и развитии фиброза // Цитокины и воспаление. 2014. Т. 13. № 2. С. 11–20.
11. Кутукова Н. А., Назаров П. Г., Кудрявцева Г. В., Шишкин В. И. Тучные клетки и старение // Успехи геронтол. 2016. Т. 29. № 4. С. 586–593.
12. Лилли Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия (пер. с англ.). М., 1969.
13. Турыгин В. В., Бабик Т. М., Бояков А. А. Характеристика тучных клеток сосудистых сплетений желудочков головного мозга человека при старении // Морфология. 2004. Т. 126. № 6. С. 61–62.
14. Фёдорова Е. А., Григорьев И. П., Сырцова М. А. и др. Выявление морфологических признаков дегрануляции тучных клеток сосудистого сплетения головного мозга человека с использованием различных методов окраски и иммуногистохимии // Морфология. 2018. Т. 153. № 2. С. 70–75.
15. Юнеман О. А. Морфологическая организация эпифиза и сосудистого сплетения III желудочка головного мозга человека // Морфол. вестн. 2012. № 3. С. 97–100.
16. Anisimov V. N., Khavinson V. Kh. Pineal peptides as modulators of aging // In.: Aging interventions and therapies / Rattan S. I. S., ed. Singapore: World Scientific, 2005. P. 127–146.
17. Antić S., Jovanovic I., Stefanović N. et al. Morphology and histochemical characteristics human pineal gland acervuli during the aging // Facta Univer. Ser. Med. Biol. 2004. Vol. 11. № 2. P. 63–68.
18. Atiakshin D., Samoilova V., Buchwalow I. et al. Characterization of mast cell populations using different methods for their identification // Histochem. Cell Biol. 2017. Vol. 147. № 6. P. 683–694.
19. Beil W. J., Schulz M., McEuen A. R. et al. Number, fixation properties, dye-binding and protease expression of duodenal mast cells: comparisons between healthy subjects and patients with gastritis or Crohn's disease // Histochem. J. 1997. Vol. 29. № 10. P. 759–773.
20. Costantini G. Interno ad alcune particolarità di struttura della glandola pineale // Pathologica (Italia). 1910. Vol. 2. P. 439–441.
21. Dropp J. J. Mast cells in the human brain // Acta Anat. (Basel). 1979. Vol. 105. № 4. P. 505–513.
22. Gashev A. A., Chatterjee V. Aged lymphatic contractility: recent answers and new questions // Lymphat. Res. Biol. 2013. Vol. 11. № 1. P. 2–13.
23. Gomez C. R., Nomellini V., Faunce D. E., Kovacs E. J. Innate immunity and aging // Exp. Geront. 2008. Vol. 43. № 8. P. 718–728.
24. Hart P. H., Grimbaldston M. A., Hosszu E. K. et al. Age-related changes in dermal mast cell prevalence in BALB/c mice: functional importance and correlation with dermal mast cell expression of Kit // Immunology. 1999. Vol. 98. № 3. P. 352–356.
25. Kvetnoy I. M. Extrapineal melatonin: location and role within diffuse neuroendocrine system // Histochem. J. 1999. Vol. 31. № 1. P. 1–12.
26. Maldonado M. D., Mora-Santos M., Naji L. et al. Evidence of melatonin synthesis and release by mast cells. Possible modulatory role on inflammation // Pharmacol. Res. 2010. Vol. 62. № 3. P. 282–287.
27. Mašliriška D., Laure-Kamionowska M., Deręgowski K., Mašlirski S. Association of mast cells with calcification in the human pineal gland // Folia Neuropathol. 2010. Vol. 48. № 4. P. 276–282.
28. Mayrhofer G. Fixation and staining of granules in mucosal mast cells and intraepithelial lymphocytes in the rat jejunum, with special reference to the relationship between the acid glycosaminoglycans in the two cell types // Histochem. J. 1980. Vol. 12. № 5. P. 513–526.
29. Metcalfe D. D., Baram D., Mekori Y. A. Mast cells // Physiol. Rev. 1997. Vol. 77. № 4. P. 1033–1079.

30. *Nguyen M., Pace A. J., Koller B. H.* Age-induced reprogramming of mast cell degranulation // *J. Immunol.* 2005. Vol. 175. № 9. P. 5701–5707.

31. *Pierpaoli W., Dall'Ara A., Pedrini E., Regelson W.* The pineal control of aging: the effects of melatonin and pineal grafting on the survival of older mice // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1991. Vol. 621. P. 291–313.

32. *Reiter R. J., Tan D.-X., Kim S. J.* Augmentation of indices of oxidative damage in life-long melatonin-deficient rats // *Mech. Ageing Dev.* 1999. Vol. 110. P. 157–173.

33. *Wernersson S., Pejler G.* Mast cell secretory granules: armed for battle // *Nat. Rev. Immunol.* 2014. Vol. 14. № 7. P. 478–494.

34. *Wingren U., Enerbäck L.* Mucosal mast cells of the rat intestine: a re-evaluation of fixation and staining properties, with special reference to protein blocking and solubility of the granular glycosaminoglycan // *Histochem. J.* 1983. Vol. 15. № 6. P. 571–582.

35. *Wu Y. H., Swaab D. F.* The human pineal gland and melatonin in aging and Alzheimer's disease // *J. Pineal. Res.* 2005. Vol. 38. № 3. P. 145–152.

Adv. geront. 2018. Vol. 31. № 4. P. 484–489

E. A. Fedorova¹, D. A. Sufieva^{1,2}, I. P. Grigorev¹, D. E. Korzhevskii¹

MAST CELLS OF THE HUMAN PINEAL GLAND

¹ Institute of Experimental Medicine, 12 Akad. Pavlova str., St. Petersburg 197376, e-mail: dek2@yandex.ru;

² I. M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry RAS, 44 Toreza pr., St. Petersburg 194223

The purpose of this study was to assess the possibilities of identifying mast cells using different histochemical and immunohistochemical methods and elucidating the features of their localization in the human pineal gland. The undertaken study showed that mast cells are an essential component of the human pineal gland, regardless of age. The data obtained indicate an increase in the number of mast cells in the pineal gland with age. Mast cells are mostly located in the pineal stroma and their preferred location has not been related to concretions, cysts or melanin accumulations. Mast cells in the pineal gland are predominantly non-degranulating, which indicates their inactive state. The detectability of mast cells in the pineal gland depended significantly on the applied method of staining of the preparations. The largest number of mast cells was revealed by tryptase immunohistochemistry, which should be used to accurately determine the population of mast cells of the pineal gland.

Key words: *pineal gland, mast cells, mast cell tryptase, brain*

Л. Б. Ким¹, А. Н. Пулятина¹, Г. С. Русских¹, О. Б. Цыпышева²

МЕЛАТОНИН И СТАРЕНИЕ МУЖЧИН В ЕВРОПЕЙСКОЙ ЧАСТИ АРКТИЧЕСКОЙ ЗОНЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ*

¹ Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, 630117, Новосибирск, ул. Тимакова, 2, e-mail: lenkim@centersem.ru; ² Ловозерская центральная районная больница, 184580, Мурманская обл., пос. Ревда, ул. Комсомольская, 2

Представлены результаты исследования содержания 6-сульфатоксимелатонина (6-SMT) в моче у мужчин работоспособного возраста (19–69 лет), проживающих в Европейской части Арктической зоны РФ. Показано количественное соответствие этого метаболита данным у группы сравнения, жителей Западной Сибири. С возрастом содержание 6-SMT снижалось, достигнув минимальных значений у северян 40–49 лет. В группе 60–69 лет отмечена тенденция к повышению, статистически значимой разницы в содержании 6-SMT ($p > 0,05$) относительно данных группы до 29 лет не было. Показано влияние алкоголя на уровень 6-SMT: он снижен у принимающих алкоголь северян по сравнению с данными у непьющих мужчин. С возрастом содержание свободного тестостерона в плазме крови снижалось, составив в группе 60–69 лет 50% от его уровня в группе до 29 лет. Отмечена активация реакций ПОЛ, которая не компенсировалась увеличением активности глутатионредуктазы и содержания SH-групп в плазме крови, относительно данных у группы сравнения. Возрастное снижение метаболита мелатонина, как эндогенного антиоксиданта, сопровождалось постепенным накоплением продуктов ПОЛ и ослаблением в системе антиоксидантной защиты за счет SH-групп.

Ключевые слова: мелатонин (6-сульфатоксимелатонин), тестостерон, перекисное окисление липидов, антиоксиданты, старение, фиброз, Арктика

Известно, что мелатонин, признанный как основной регулятор биологических ритмов, проявляет антиоксидантные, противовоспалительные, иммуномодулирующие, онкостатические свойства. Большая часть исследований мелатонина у жителей Арктики обусловлена частыми нарушениями сна, сезонными аффективными расстройствами и выяснением путей коррекции этих состояний [24, 26, 42]. При этом содержание мелатонина в биологи-

ческих средах северян зависело от времени суток и сезона года [20, 34, 35, 40, 43, 54].

В Арктике наиболее широко представлены факторы, которые могут оказывать влияние на уровень мелатонина и его эффекты. К ним относятся специфический фотопериодизм в виде полярного дня и полярной ночи [4, 22, 23, 48], интенсивное альbedo [32, 33], среднесуточные флюктуации атмосферного давления, факторы электромагнитной природы [5, 22], геомагнитные возмущения [57], гипоксия [1, 9, 25]. По-видимому, совокупное влияние этих факторов является причиной изменения скорости старения человека в Арктике. Об этом свидетельствуют результаты исследования функциональных показателей сердечно-сосудистой и дыхательной систем в различные возрастные периоды [9, 16, 19], частоты возраст-ассоциированных заболеваний [18] и, наконец, молекулярного маркера старения *p16INK4a* у северян [11]. В последние годы феномен преждевременного старения человека в Арктике активно обсуждается в связи с необходимостью интенсивного экономического освоения региона и разработки научных программ по улучшению качества жизни и увеличению продолжительности жизни. Тем не менее, многие вопросы, касающиеся механизмов старения в Арктическом регионе, до последнего времени остаются открытыми. В частности, не изучена возрастная динамика содержания мелатонина у северян. Недостаточно изучена его взаимосвязь со скоростью старения и обменными процессами, хотя он часто рассматривается как маркер старения [2, 7, 50] и возрастной патологии [7, 14, 36], который активно участвует в регуляции свободнорадикальных процессов [47], проявляя наибольшую

* Исследование выполнено при поддержке президиума РАН по Программе фундаментальных исследований «Поисковые фундаментальные научные исследования в интересах развития Арктической зоны Российской Федерации».

антиоксидантную активность среди известных водорастворимых антиоксидантов [4, 21].

Цель исследования — изучение содержания 6-сульфатоксимелатонина (6-SMT) в моче и продуктов ПОЛ у мужчин различных возрастных групп в Европейской части Арктической зоны РФ.

Материалы и методы

В исследовании, которое проводили в осенне-зимний период (ноябрь-декабрь) в Европейской части Арктической зоны РФ (пос. Ревда, Мурманская обл., 67°56′13″ с. ш. и 34°33′33″ в. д.), принял участие 91 мужчина 19–69 лет, рабочие горнорудного предприятия (основная группа).

После разъяснения задачи исследования все желающие принять участие в нем подписали информированное согласие. Средний возраст — 44,30±1,35 года, средний полярный стаж — 20,41±1,35 года. В зависимости от календарного возраста обследованные мужчины были распределены на пять возрастных групп: 1-я — лица до 29 лет ($n=13$, 25,62±0,81 года); 2-я — 30–39 лет ($n=24$, 34,46±0,58 года); 3-я — 40–49 лет ($n=20$, 43,85±0,65 года); 4-я — 50–59 лет ($n=19$, 55,42±0,61 года) и 5-я — 60–69 лет ($n=15$, 62,73±0,76 года).

Для сопоставления результатов исследования была сформирована группа сравнения из практически здоровых мужчин, жителей Западной Сибири (Новосибирск, 55°01′00″ с. ш. и 82°55′00″ в. д.). Средний возраст — 42,86±3,45 года. Группа сравнения была сопоставима с основной по полу, возрасту, общему стажу работы (20,29±3,68 года против 24,66±1,48 года), семейному положению (соотношение между женатыми мужчинами, холостыми и разведенными).

В утренней порции мочи определяли содержание метаболита мелатонина — 6-SMT методом ИФА в соответствии с рекомендациями производителя набора (6-sulfatoxymelatonin, ELISA «Bühlmann Laboratories AG», Switzerland). Оптическую плотность оценивали при 450 нм с использованием планшетного ридера «Stat Fax-2100 Microplate Reader» («Awareness Technology Inc.», USA).

Состояние ПОЛ исследовали по содержанию МДА в плазме крови в реакции с тиобарбитуровой кислотой [52]. Отдельные звенья системы антиоксидантной защиты организма оценивали по содержанию сульфгидрильных групп (SH-группы)

[56], церулоплазмина (КФ 1.16.3.1) [46] и активности глутатионредуктазы (КФ 1.6.4.2) [30]. Концентрацию глюкозы в плазме измеряли с помощью набора фирмы «Beckman Coulter» (USA) на автоматическом биохимическом анализаторе «AU 480 Beckman Coulter» (USA). Содержание свободного тестостерона в плазме крови измеряли методом ИФА в соответствии с рекомендациями производителя набора («Abcam», USA). Исследование одобрено биоэтическим комитетом ФИЦ ФТМ.

Статистическую обработку материала проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 10 (StatSoft Inc., USA). Для сравнения двух групп применяли критерий Манна—Уитни, для нескольких групп — Краскелла—Уоллиса. Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M — среднеарифметическая величина, m — ошибка среднеарифметической величины. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Содержание 6-SMT в моче у северян не отличалось от данных у группы сравнения и соответствовало референсным величинам (4,9–21,2 нг/мл), табл. 1. При этом содержание его имело обратную корреляционную связь с общим стажем работы ($r=-0,30$, $\rho=0,018$) и полярным стажем северян ($r=-0,25$, $\rho=0,040$).

Наряду с этим, отмечена связь уровня 6-SMT в моче с вредными привычками, такими как курение и прием алкоголя, которые признаны основными

Таблица 1

Распределение лабораторных показателей в плазме крови у мужчин обеих групп, $M \pm m$

Показатель	Основная группа	Группа сравнения	p
6-SMT, нг/мл	16,22±1,60	16,78±3,64	–
МДА, нмоль/мл	3,27±0,10	2,92±0,15	<0,05
Активность глутатионредуктазы, мкМ/л в час	0,73±0,01	0,60±0,03	<0,0005
Церулоплазмин, мг/л	279,05±6,18	258,19±16,01	–
SH-группы, мкмоль/л	2,86±0,06	2,57±0,14	<0,05
Свободный тестостерон, пг/мл	15,66±0,89	15,19±2,44	–
Глюкоза, ммоль/л	5,55±0,11	5,42±0,14	–

ми факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Так, у курящих северян содержание 6-SMT в моче ($15,76 \pm 1,79$ нг/мл) было несколько ниже относительно данных у некурящих северян ($17,94 \pm 3,54$ нг/мл, $\rho > 0,05$). У северян, принимающих алкоголь ($14,27 \pm 1,54$ нг/мл), его содержание в моче было в 1,8 раз ниже, чем у непьющих ($25,30 \pm 5,22$ нг/мл, $\rho = 0,05$). Можно полагать, что снижение 6-SMT в моче у принимающих алкоголь мужчин и у курящих северян может отразиться на скорости старения. В литературе неоднократно упоминается об угнетающем влиянии курения [38] и алкоголя на продукцию мелатонина [27, 44], но содержится мало сведений об их влиянии на экскрецию 6-SMT с мочой. Случайно обнаружено, что содержание 6-SMT в моче отрицательно коррелировало с общим потреблением алкоголя [39]. Этот факт был отмечен в исследовании, целью которого было изучение влияния потребления отдельных овощей на экскрецию 6-SMT с мочой у женщин-японок. В другом исследовании с участием 203 практически здоровых женщин 20–74 лет отмечали дозозависимое снижение концентрации 6-SMT в моче с увеличением потребления алкоголя за сутки до исследования [53]. Однако в двойном слепом исследовании, проведенном в Финляндии, было показано, что потребление добровольцами этанола в вечернее время приводило к ингибированию секреции мелатонина в первой половине ночи, но не влияло на последующий уровень экскреции его с мочой [27]. Обсуждалось несколько гипотез ингибирования секреции мелатонина при приеме алкоголя, но чаще всего упоминалось снижение активности ферментов, участвующих в синтезе мелатонина [44].

По нашим данным, у северян содержание в плазме крови МДА, являющегося конечным продуктом ПОЛ, было выше относительно группы сравнения (см. табл. 1). При этом показатели антиоксидантной защиты (активность глутатионредуктазы и содержание SH-групп) у них также оказались повышенными, но различий в содержании водорастворимого антиоксиданта церулоплазмина отмечено не было. По всей вероятности, повышенное содержание продуктов ПОЛ связано с недостаточной активацией других антиоксидантных ферментов (ферментативное звено антиоксидантной защиты), а также с дефицитом жирорастворимых витаминов (неферментативное звено антиоксидантной защиты). Подтверждением этого предположения могут быть результаты исследования жирорастворимых витаминов на Европейском Севере [3]. Измеряя

в течение года содержание α -токоферола и ретинола у мужчин-северян, авторы обнаружили самые низкие значения в декабре—январе, то есть в то время, которое сопоставимо с периодом наших исследований.

Содержание свободного тестостерона в плазме крови у северян не отличалось от данных у группы сравнения так же, как и содержание общего тестостерона [10]. Не было различий в содержании глюкозы в плазме крови между обеими группами (см. табл. 1).

Таким образом, содержание 6-SMT в моче у северян соответствовало референсным значениям, при этом оно было статистически значимо ниже у принимающих алкоголь мужчин и незначительно снижено у курящих. Отмечена активация реакций ПОЛ, которая не компенсировалась увеличением активности глутатионредуктазы и содержания SH-групп в плазме крови относительно данных у группы сравнения.

Анализ содержания 6-SMT в моче у мужчин различных возрастных групп показал динамику снижения метаболита с возрастом (табл. 2).

Содержание 6-SMT в моче в группе до 29 лет было максимальным. С возрастом содержание 6-SMT снижалось, достигая минимальных значений в группе 40–49 лет. В группах 50–59 и 60–69 лет отмечалась тенденция к его повышению. Но только в группе 60–69 лет содержание 6-SMT статистически значимо не отличалось относительно данных у группы до 29 лет ($\rho \geq 0,05$).

Одной из причин снижения экскреции 6-SMT с мочой может быть функциональная недостаточность ферментов, участвующих в синтезе мелатонина. Было показано снижение активности гидроксиндол-О-метилтрансферазы в экстрапинеальных источниках мелатонина (селезенке, печени и сердце) при физиологическом старении крыс (3–12 мес) [50]. При этом функция другого фермента — арилалкиламин-N-ацетилтрансферазы с возрастом не изменялась.

Возрастное снижение экскреции 6-SMT с мочой может отражаться на функциональных проявлениях мелатонина, которые зависят от количества и чувствительности мембранных рецепторов мелатонина, MT1 и MT2. В свою очередь, последнее зависит от уровня экспрессии рецепторов MT1 и MT2. Показано, что в процессе физиологического старения крыс (3–12 мес) снижался уровень экспрессии мРНК MT1 и MT2 и экспрессия белка MT1 в печени, почках, селезенке и сердце [51].

Распределение лабораторных показателей в плазме крови у мужчин разных возрастных групп, $M \pm m$

Показатель	Группы					p
	до 29 лет	30–39 лет	40–49 лет	50–59 лет	60–69 лет	
	1	2	3	4	5	
6-SMT, нг/мл	27,35±3,95	15,69±3,12	11,67±3,18	13,47±2,91	16,05±4,14	1–2=0,030 1–3=0,005 1–4=0,008
МДА, нмоль/мл	2,86±0,29	3,22±0,22	3,49±0,14	3,41±0,19	3,18±0,34	1–3=0,042 1–4=0,024
Активность глутатион-редуктазы, мкМ/л в час	0,70±0,02	0,72±0,02	0,74±0,02	0,71±0,03	0,75±0,03	–
Церулоплазмин, мг/л	261,87±17,38	269,07±14,62	278,13±10,87	298,88±14,67	284,65±10,76	–
SH-группы, мкмоль /л	3,10±0,13	2,97±0,13	2,93±0,08	2,81±0,12	2,50±0,11	1–5=0,002 2–5=0,014 3–5=0,004 4–5=0,023
Свободный тестостерон, пг/мл	22,30±2,40	17,61±1,24	15,65±2,29	12,70±1,52	11,72±1,70	1–3=0,021 1–4=0,002 1–5=0,0003 2–4=0,019 2–5=0,004
Глюкоза, ммоль/л	4,86±0,14	4,92±0,19	5,93±0,26	5,85±0,23	5,95±0,24	1–3=0,004 1–4=0,003 1–5=0,001 2–3=0,003 2–4=0,003 2–5=0,001

Обнаруженная возрастная динамика содержания 6-SMT у северян не противоречит данным других исследователей, изучавших возрастную зависимость мелатонина у жителей других стран [31, 37]. В частности, суточная экскреция 6-SMT с мочой имела отрицательную корреляцию с календарным возрастом у практически здоровых жителей Австралии — 21–82 лет [31], Германии — 20–84 лет [37], Портланда [49]. Максимальная экскреция была обнаружена у молодых (20–35 лет), но с возрастом она снижалась и достигала минимальных значений в возрасте 67–80 лет. Следует акцентировать внимание, что у лиц старше 80 лет она не отличалась от данных у группы 20–35 лет [31], тогда как у жителей Европейской части Арктической зоны РФ различия отсутствовали уже в 60–69 лет (см. табл. 2). Тенденцию к увеличению уровня 6-SMT в моче наблюдали у жителей старше 70 лет в Германии [37] и старше 80 лет в Портланде [49].

Таким образом, сравнение содержания 6-SMT в моче у северян различного возраста продемонстрировало его снижение в 40–59 лет с последующим незначительным повышением с возрастом. Наряду с этим, у жителей, живущих в более благоприятных и комфортных климатических усло-

виях, возрастное снижение содержания 6-SMT в моче сменялось его повышением в более позднем периоде (старше 70 и 80 лет). Не исключено, что незначительное увеличение уровня 6-SMT в моче у северян 60–69 лет и старше 70 лет у других жителей обеспечивается экстрапинеальными источниками мелатонина. Это предположение основано на результатах анализа биоптатов различных органов, полученных от 175 мужчин 16–84 лет [13]. Оказалось, что на фоне прогрессивно снижающейся секреции пинеального мелатонина, в ЖКТ число мелатонинсодержащих клеток сохранялось стабильным до 60 лет, в бронхиальном эпителии — до 70 лет.

Уместно заметить, что, несмотря на возрастное снижение уровня 6-SMT в моче, не было отмечено значимых морфологических изменений в самой железе. На это указывают данные МРТ-исследований области головы 237 практически здоровых лиц 21–74 лет [8]. В исследование были включены лица без церебральной, онкологической и эндокринной патологии. Автор не обнаружил значимых различий в размерах эпифиза (длина, ширина, толщина и объем) в возрастных группах 21–35, 35–60 и 60–74 года, но отметил наметив-

шую тенденцию к увеличению кист и кальциатов.

Аналогичные данные получены в отношении массы пинеальной железы. В период 16–80 лет у мужчин она сохранялась стабильной, уменьшение ее наблюдали после 80 лет [13]. Возрастные изменения в пинеальной железе проявлялись в накоплении липофусцина и аутофагосом, снижении общего числа пинеалоцитов и иммунопозитивных к мелатонину клеток [13].

Наряду со снижением числа пинеалоцитов, в железе отмечался фиброз [17]. Согласно нашим исследованиям, в развитии интерстициального фиброза у северян ключевую роль выполняет дисбаланс в системе локальной регуляции — нарушение соотношения матриксные металлопротеиназы (ММП)/тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ (ТИМП) в плазме крови [12]. Оказалось, что фиброзирование эпифиза обусловлено возрастным снижением экспрессии желатиназ в ткани железы. Иммуногистохимическое исследование, выполненное на аутопсийном материале, выявило двукратное снижение ММП-2 и ММП-9 у лиц старческого возраста (75–89 лет) по сравнению с данными у лиц пожилого возраста и двукратное снижение у долгожителей (90 лет и старше) по сравнению с лицами старческого возраста [15]. Эти данные свидетельствуют, что интерстициальный фиброз развивается системно во всех органах и усиливается с возрастом.

Из обзора [17] следует, что в пожилом и старческом возрасте в эпифизе менялось расположение сосудов от трабекулярного типа к альвеолярному, создавались условия, ухудшающие трофику железы, но выраженных атрофических изменений в ней не происходило. Отмечено постоянство массы эпифиза независимо от возраста. По мнению авторов, наличие кальцификатов, липофусцина, уменьшение ядерно-плазматического отношения в пинеалоцитах следует рассматривать как снижение функциональной активности пинеальной железы, а не как ее инволютивно-дистрофические изменения.

Есть предположение, что «кальцификация» пинеальной железы является активным процессом и напоминает в некоторых отношениях формирование костной ткани [55]. Считают, что в этом процессе участвуют мезенхимальные стволовые клетки и мелатонин. Авторы допускают, что сохранение «здорового» эпифиза (функционального состояния эпифиза молодых) может быть достигнуто путем

замедления преждевременной кальцификации или даже омоложения кальцифицированной железы.

Общеизвестно, что старение сопровождается нарушением липидного обмена и процессов ПОЛ. Выявлены возрастные особенности в содержании МДА в плазме крови у северян (см. табл. 2). В частности, в группе до 29 лет концентрация МДА в плазме крови была минимальной и постепенно увеличивалась с возрастом — в группе 30–39 лет, 40–49 лет ($p=0,042$), 50–59 лет ($p=0,024$) с тенденцией к снижению в группе 60–69 лет. Концентрация *SH*-групп в плазме крови имела обратную динамику: она была максимальной в группе до 29 лет и с возрастом снижалась в группе 60–69 лет ($p=0,002$). Возрастных различий в активности глутатионредуктазы и содержании церулоплазмينا в плазме крови не обнаружено.

Содержание глюкозы в плазме крови с возрастом увеличивалось, но не превысило границы нормативных значений (см. табл. 2). Минимальное содержание отмечено в группе до 29 лет. Увеличение с 40-летнего возраста содержания глюкозы обусловлено нарушением ее метаболизма с последующим повышением предрасположенности к развитию сахарного диабета. Однако нельзя исключить и другой механизм, связанный с потребностью глюкозы в продукции гормона [44]: повышение уровня глюкозы может быть связано с неиспользованием ее из-за подавления синтеза мелатонина, о чем свидетельствует возрастное снижение содержания *6-SMT* в моче, особенно в группе 40–49 лет (см. табл. 2).

В содержании свободного тестостерона наблюдали обратную динамику — с возрастом оно снижалось (см. табл. 2), что подтвердило высказанное предположение о возможном снижении свободного тестостерона в плазме крови [10], поскольку ранее было показано увеличение с возрастом мужчин в Заполярье содержания глобулина, связывающего половые гормоны [6]. Максимальное содержание свободного тестостерона отмечено в группе до 29 лет, минимальное — в группе 60–69 лет, составив лишь 50 % относительно данных группы до 29 лет (см. табл. 2). Ранее сообщалось, что содержание общего тестостерона также снижалось с возрастом [10, 16], но снижение было менее выражено — минимальное содержание в группе 60–69 лет соответствовало 65,5 % от данных группы до 29 лет [10].

Таким образом, исследование показало, что с возрастом у северян снижалось содержание *6-SMT* в моче, свободного тестостерона в плаз-

ме крови. Поскольку мелатонин является одним из самых эффективных эндогенных антиоксидантов, снижение с возрастом его уровня нашло отражение в интенсивности свободнорадикальных процессов и состоянии системы антиоксидантной защиты. У северян оно проявилось в возрастных различиях отношения про-и антиоксидантов — увеличение с возрастом уровня МДА и снижение *SH*-групп в плазме крови.

6-*SMT* в моче является не единственным, но основным метаболитом мелатонина. Из обзора [29] следует, что мелатонин подвергается гидроксилированию печеночными монооксигеназами с образованием 6-гидроксимелатонина, который при участии сульфотрансферазы преобразуется в 6-*SMT*. Возможны альтернативные пути катаболизма мелатонина, в частности деацетилирование специфической мелатониндеацетилазой до 5-метокситриптамина и окислительное расщепление пиррольного кольца с образованием *N1*-ацетил-*N2*-формил-5-метоксикинурамина (АФМК) и *N1*-ацетил-5-метоксикинурамина (АМК) [28, 29]. АФМК и АМК являются мощными scavенджерами активных форм O_2 и азота.

Для более полного представления метаболизма мелатонина у жителей Арктики целесообразно исследовать не только продукты катаболизма мелатонина (6-*SMT*, АФМК, АМК), но и ферменты синтеза гормона: а) арилалкиламин-*N*-ацетилтрансферазы для образования *N*-ацетилсеротонина и б) гидроксининдол-*O*-метилтрансферазы для мелатонина [2, 29]. Полученные результаты позволят выявить терапевтические мишени в регуляции метаболизма мелатонина у жителей Арктики.

Целесообразным представляется, наряду с изучением содержания 6-*SMT* в моче (уровень экскреции), оценивать содержание мелатонина в плазме, отражающее продукцию и секрецию гормона, поскольку циркулирующий мелатонин реализует свои функции, взаимодействуя с рецепторами МТ1 и МТ2 и внутриклеточными белками [41]. Известно, что уровень мелатонина в слюне составляет 40 % от его уровня в плазме, 6-*SMT* в моче — 50–80 % [44]. По-видимому, такое соотношение мелатонина в разных средах связано с особенностями метаболизма гормона, период полувыведения которого составляет 10–45 мин.

В одном из последних обзоров, посвященных эффектам мелатонина и здоровью человека, подчеркивается необходимость выполнения более качественных клинических исследований для лучшего понимания этой проблемы [45]. Это поло-

жение можно напрямую адресовать к исследованиям эффектов мелатонина у жителей в Арктике. Несмотря на то, что количественно содержание 6-*SMT* в моче соответствует референсным значениям, известные физиологические эффекты его могут быть модулированы или обнаружены другие воздействия. Наличие в Арктике перечисленных выше факторов, оказывающих влияние на уровень мелатонина (специфический фотопериодизм, магнитные флюктуации, северная тканевая гипоксия и другие), диктуют необходимость разработки нормативных значений для северян с учетом их полярного стажа, возраста и характера сменности трудовой деятельности.

Заключение

Исследование содержания 6-*SMT* в моче у мужчин в Европейской части Арктической зоны РФ показало, что количественно оно не отличалось от данных группы сравнения, жителей Западной Сибири, и соответствовало референсным значениям. Его содержание в моче было статистически значимо ниже у принимающих алкоголь мужчин и незначительно снижено у курящих ($p > 0,05$). С возрастом у северян содержание свободного тестостерона в плазме крови снижалось, составив в группе 60–69 лет 50 % от его уровня в группе до 29 лет. Отмечена активация реакций ПОЛ относительно данных у группы сравнения, которая не компенсировалась увеличением активности глутатионредуктазы и содержания *SH*-групп в плазме крови. С возрастом содержание продуктов ПОЛ возрастало, в то время как содержание *SH*-групп снижалось. Возрастное снижение метаболита мелатонина, как эндогенного антиоксиданта, сопровождалось постепенным накоплением продуктов ПОЛ и ослаблением в системе антиоксидантной защиты за счет *SH*-групп.

При выполнении работы использовали оборудование ЦКП «Современные оптические системы» ФИЦ ФТМ.

Авторы выражают искреннюю благодарность за бесценную помощь в организации и проведении исследования заместителю директора по науке НИЦ медико-биологических проблем адаптации человека в Арктике КНЦ РАН (Апатиты) докт. биол. наук Н. К. Белишевой.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Литература

1. Авцын А. П., Жаворонков А. А., Марачев А. Г., Милованов А. П. Патология человека на Севере. М.: Медицина, 1985.
2. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. Т. 1. СПб.: Наука, 2008.
3. Бойко Е. Р., Евдокимов В. Г., Вахнина Н. А. и др. Сезонные аспекты оксидативного стресса у человека в условиях Севера // *Авиакосмич. и экол. мед.* 2007. Т. 41. № 3. С. 44–47.
4. Борисенков М. Ф. Влияние естественного освещения в период «белых ночей» и мелатонина на суточную динамику общей антиоксидантной активности слюны человека // *Успехи геронтол.* 2007. Т. 20. № 2. С. 76–81.
5. Борисенков М. Ф. Влияние состояния магнитного поля Земли на суточную динамику общей антиоксидантной активности слюны человека на Севере // *Успехи геронтол.* 2007. Т. 20. № 4. С. 56–60.
6. Горенко И. Н., Типисова Е. В. Сравнительная характеристика системы «гипофиз-гонады» и уровня дофамина у мужчин различных территорий Европейского Севера // *Вестн. Северного (Арктического) федерального ун-та (серия «Медико-биологические науки»)*. 2013. № 4. С. 12–19.
7. Зуев В. А., Трифонов Н. И., Линьков Н. С., Кветная Т. В. Мелатонин как молекулярный маркер возрастной патологии // *Успехи геронтол.* 2017. Т. 30. № 1. С. 62–69.
8. Иванов С. В. Возрастная морфология эпифиза человека: прижизненное исследование // *Успехи геронтол.* 2007. Т. 20. № 2. С. 60–65.
9. Ким Л. Б. Транспорт кислорода при адаптации человека к условиям Арктики и кардиореспираторной патологии. Новосибирск: Наука, 2015.
10. Ким Л. Б., Русских Г. С., Геворгян М. М. и др. Половые гормоны и кардиоваскулярный риск у мужчин-горнорабочих в условиях Европейского Севера // *Физиология человека.* 2016. Т. 42. № 2. С. 92–99. doi: 10.7868/S0131164616020089.
11. Ким Л. Б., Кожин П. М., Путятин А. Н. Исследование молекулярного маркера старения у мужчин Европейского Севера России // *Журн. мед.-биол. исследований.* 2017. Т. 5. № 3. С. 70–78. doi: 10.17238/issn2542-1298.2017.5.3.70.
12. Ким Л. Б., Русских Г. С., Путятин А. Н., Цыпышева О. Б. Возрастная динамика содержания матриксных металлопротеиназ (-1, -2, -3, -9) и тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ (-1, -2, -4) в плазме крови у жителей Европейской части Арктической зоны Российской Федерации // *Успехи геронтол.* 2018. Т. 31. № 2. С. 223–230.
13. Князькин И. В. Пинеальная железа и экстрапинеальные источники мелатонина в висцеральных органах при естественном старении человека // *Успехи геронтол.* 2008. Т. 21. № 1. С. 83–85.
14. Кулеш А. А., Дробаха В. Е., Шестаков В. В. Роль мелатонина в развитии постинсультных когнитивных нарушений у пациентов пожилого и старческого возраста в сравнении с больными молодого и среднего возраста // *Успехи геронтол.* 2016. Т. 29. № 4. С. 651–657.
15. Линькова Н. С., Полякова В. О., Кветной И. М. Ремоделирование межклеточного матрикса в ткани эпифиза при возрастной инволюции // *Успехи геронтол.* 2011. Т. 24. № 3. С. 423–425.
16. Солонин Ю. Г., Бойко Е. Р., Марков А. Л. Возрастная динамика функциональных показателей у мужчин в Заполярье // *Успехи геронтол.* 2013. Т. 26. № 4. С. 647–651.
17. Хавинсон В. Х., Линькова Н. С. Морфофункциональные и молекулярные основы старения эпифиза // *Физиология человека.* 2012. Т. 38. № 1. С. 119–127.
18. Хаснулин В. И., Артамонова М. В., Хаснулин П. В. Реальное состояние здоровья жителей высоких широт в неблагоприятных климатогеографических условиях Арктики и показатели официальной статистики Здравоохранения // *Междунар. журн. прикладных и фундаментальных исследований.* 2015. № 9. С. 68–73.
19. Шишкин Г. С., Устюжанинова Н. В. Функциональные состояния внешнего дыхания здорового человека. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2012.
20. Adamsson M., Laike T., Morita T. Annual variation in daily light exposure and circadian change of melatonin and cortisol concentrations at a northern latitude with large seasonal differences in photoperiod length // *J. Physiol. Anthropol.* 2016. Vol. 36. № 1. P. 6. doi: 10.1186/s40101-016-0103-9.
21. Akinci A., Esrefoglu M., Cetin A., Ates B. Melatonin is more effective than ascorbic acid and β -carotene in improvement of gastric mucosal damage induced by intensive stress // *Arch. Med. Sci.* 2015. Vol. 11. № 5. P. 1129–1136. doi: 10.5114/aoms.2015.54870.
22. Arendt J. Melatonin: characteristics, concerns, and prospects // *J. Biol. Rhythms.* 2005. Vol. 20. № 4. P. 291–303.
23. Arendt J. Biological rhythms during residence in polar regions // *Chronobiol. Int.* 2012. Vol. 29. № 4. P. 379–394. doi: 10.3109/07420528.2012.668997.
24. Arendt J., Middleton B. Human seasonal and circadian studies in Antarctica (Halley, 75°S) // *Gen. Comp. Endocr.* 2018. Vol. 258. P. 250–258. doi: 10.1016/j.ygcen.2017.05.010.
25. Coste O., Beaumont M., Batéjat D. et al. Hypoxic depression of melatonin secretion after simulated long duration flights in man // *J. Pineal. Res.* 2004. Vol. 37. № 1. P. 1–10.
26. Danilenko K.V., Putilov A.A., Russkikh G.S. et al. Diurnal and seasonal variations of melatonin and serotonin in women with seasonal affective disorder // *Arctic. Med. Res.* 1994. Vol. 53. № 3. P. 137–145.
27. Ekman A. C., Leppäluoto J., Huttunen P. et al. Ethanol inhibits melatonin secretion in healthy volunteers in a dose-dependent randomized double blind cross-over study // *J. Clin. Endocr. Metab.* 1993. Vol. 77. № 3. P. 780–783. doi: 10.1210/jcem.77.3.8370699.
28. Hardeland R., Tan D. X., Reiter R. J. Kynuramines, metabolites of melatonin and other indoles: the resurrection of an almost forgotten class of biogenic amines // *J. Pineal. Res.* 2009. Vol. 47. № 2. P. 109–126. doi: 10.1111/j.1600-079X.2009.00701.x.
29. Hardeland R. Melatonin in aging and disease - multiple consequences of reduced secretion, options and limits of treatment // *Aging Dis.* 2012. Vol. 3. № 2. P. 194–225.
30. Horn H. D., Bruns F. H. Reduced diphosphopyridine nucleotide- and reduced triphosphopyridine nucleotidedependent glutathione reductase of human serum // *Biochem. Z.* 1958. Vol. 331. № 1. P. 58–64.
31. Kennaway D.J., Lushington K., Dawson D. et al. Urinary 6-sulfatoxymelatonin excretion and aging: new results and a critical review of the literature // *J. Pineal. Res.* 1999. Vol. 27. № 4. P. 210–220.
32. Leppäluoto J., Sikkilä K., Meyer-Rochow V.B., Hassi J. Low melatonin secretion associates with albedo in circumpolar environments // *J. Pineal. Res.* 2003. Vol. 35. № 3. P. 158–162.
33. Leppäluoto J., Sikkilä K., Meyer-Rochow V.B., Hassi J. Spring snow lowers human melatonin // *Int. J. Circumpolar. Hlth.* 2004. Vol. 63. Suppl. 2. P. 161–163.
34. Levine M. E., Milliron A. N., Duffy L. K. Diurnal and seasonal rhythms of melatonin, cortisol and testosterone in interior Alaska // *Arctic Med. Res.* 1994. Vol. 53. № 1. P. 25–34.
35. Levine M. E., Duffy L. K. Seasonal variation of the amino acid, L-tryptophan, in interior Alaska // *Int. J. Circumpolar. Hlth.* 1998. Vol. 57. Suppl. 1. P. 386–38.
36. Magri F., Sarra S., Cinchetti W. et al. Qualitative and quantitative changes of melatonin levels in physiological and pathological aging and in centenarians // *J. Pineal. Res.* 2004. Vol. 36. № 4. P. 256–261. doi: 10.1111/j.1600-079X.2004.00125.x.
37. Mahlberg R., Tilmann A., Salewski L., Kunz D. Normative data on the daily profile of urinary 6-sulfatoxymelatonin in healthy subjects between the ages of 20 and 84 // *Psychoneuroendocrinology.* 2006. Vol. 31. № 5. P. 634–641.
38. Nogueira L. M., Sampson J. N., Chu L. W. et al. Individual variations in serum melatonin levels through time: implica-

tions for epidemiologic studies // PLoS One. 2013. Vol. 8. № 12. P. e83208. doi: 10.1371/journal.pone.0083208.

39. Oba S., Nakamura K., Sahashi Y., Hattori A. et al. Consumption of vegetables alters morning urinary 6-sulfatoxymelatonin concentration // J. Pineal. Res. 2008. Vol. 45. № 1. P. 17–23. doi: 10.1111/j.1600-079X.2007.00549.x.

40. Pääkkönen T., Leppäluoto J., Mäkinen T. M. et al. Seasonal levels of melatonin, thyroid hormones, mood, and cognition near the Arctic Circle // Aviat. Space Environm. Med. 2008. Vol. 79. № 7. P. 695–699.

41. Pandi-Perumal S. R., Trakht I., Srinivasan V. et al. Physiological effects of melatonin: role of melatonin receptors and signal transduction pathways // Prog. Neurobiol. 2008. Vol. 85. № 3. P. 335–353. doi: 10.1016/j.pneurobio.2008.04.001.

42. Paul M. A., Love R. J., Hawton A. et al. Light treatment improves sleep quality and negative affectiveness in high arctic residents during winter // Photochem. Photobiol. 2015. Vol. 91. № 3. P. 567–573. doi: 10.1111/php.12418.

43. Paul M. A., Love R. J., Hawton A., Arendt J. Sleep and the endogenous melatonin rhythm of high arctic residents during the summer and winter // Physiol. Behav. 2015. Vol. 141. P. 199–206. doi: 10.1016/j.physbeh.2015.01.021.

44. Peuhkuri K., Sihvola N., Korpela R. Dietary factors and fluctuating levels of melatonin // Food Nutr. Res. 2012. Vol. 56. P. 17252. doi: 10.3402/fnr.v56i0.17252.

45. Posadzki P. P., Bajpai R., Kyaw B. M. et al. Melatonin and health: an umbrella review of health outcomes and biological mechanisms of action // BMC Med. 2018. Vol. 16. № 1. P. 18. doi: 10.1186/s12916-017-1000-8.

46. Ravin H. A. An improved colorimetric enzymatic assay of ceruloplasmin // J. Lab. clin. Med. 1961. Vol. 58. P. 161–168.

47. Reiter R. J., Tan D., Kim S. J. et al. Augmentation of indices of oxidative damage in life-long melatonin-deficient rats // Mech. Ageing Dev. 1999. Vol. 110. № 3. P. 157–173.

48. Ruhayel Y., Malm G., Haugen T.B et al. Seasonal variation in serum concentrations of reproductive hormones and urinary

excretion of 6-sulfatoxymelatonin in men living north and south of the Arctic Circle: a longitudinal study // Clin. Endocr. (Oxf). 2007. Vol. 67. № 1. P. 85–92.

49. Sack R. L., Lewy A. J., Erb D. L. et al. Human melatonin production decreases with age // J. Pineal. Res. 1986. Vol. 3. № 4. P. 379–388.

50. Sanchez-Hidalgo M., de la Lastra C. A., Carrascosa-Salmoral M. et al. Age-related changes in melatonin synthesis in rat extrapineal tissues // Exp. Geront. 2009. Vol. 44. № 5. P. 328–334. doi: 10.1016/j.exger.2009.02.002.

51. Sánchez-Hidalgo M., Guerrero Montávez J. M., Carrascosa-Salmoral Mdel P. et al. Decreased MT1 and MT2 melatonin receptor expression in extrapineal tissues of the rat during physiological aging // J. Pineal. Res. 2009. Vol. 46. № 1. P. 29–35. doi: 10.1111/j.1600-079X.2008.00604.x.

52. Steinbrecher U. P. Free Radicals, lipoproteins and membrane lipids / Ed. L. Douste-Blary and Padeti. Plenum, N. Y., 1990.

53. Stevens R. G., Davis S., Mirick D. K. et al. Alcohol consumption and urinary concentration of 6-sulfatoxymelatonin in healthy women // Epidemiology. 2000. Vol. 11. № 6. P. 660–665.

54. Stokkan K. A., Reiter R. J. Melatonin rhythms in Arctic urban residents // J. Pineal. Res. 1994. Vol. 16. № 1. P. 33–36.

55. Tan D. X., Xu B., Zhou X., Reiter R. J. Pineal calcification, melatonin production, aging, associated health consequences and rejuvenation of the pineal gland // Molecules. 2018. Vol. 23. № 2. P. E301. doi: 10.3390/molecules23020301.

56. Wayner D. D. M., Burton G. W., Ingold K. U. et al. The relative contributions of vitamin E, urate, ascorbate and proteins to the total peroxyl radical-trapping antioxidant activity of human blood plasma // Biochem. Biophys. Acta. 1987. Vol. 924. № 3. P. 408–419.

57. Weydahl A., Sothorn R. B., Cornélissen G., Wetterberg L. Geomagnetic activity influences the melatonin secretion at latitude 70 degrees N // Biomed. Pharmacother. 2001. Vol. 55. Suppl. 1. P. 57s–62s.

Adv. geront. 2018. Vol. 31. № 4. P. 490–497

L. B. Kim¹, A. N. Putyatina¹, G. S. Russkih¹, O. B. Tsipisheva²

MELATONIN AND MAN AGING IN THE EUROPEAN PART OF THE ARCTIC ZONE OF THE RUSSIAN FEDERATION

¹ Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, 2 Timakova str., Novosibirsk 630117, e-mail: lenkim@centercem.ru; ² Lovozero Central District Hospital, 2 Komsomolskaya str., pos. Revda, Murmansk region 184580

The analysis of 6-sulfatoxymelatonin (6-SMT) levels in working-age men (aged 19–69) who live in the European part of the Arctic zone of the Russian Federation is presented. Their urine 6-SMT levels were similar to those of comparison group (residents of Western Siberia). The level of 6-SMT decreased with age and was the lowest in 40–49-year group. Age group 60–69 tended to demonstrate increasing 6-SMT levels. Thus, they were insignificantly different ($p > 0,05$) compared to those of people under 29. We showed that alcohol influenced 6-SMT level. The level was lower in alcohol-consuming north men compared to non-consumers. Free testosterone level in plasma of northerners decreased with age. In 60–69-year group, the level was 50% of that in under-29-year group. Compared to controls, we observed the activation of lipid peroxidation that was not compensated by increased activity of glutathione reductase and plasma SH groups. Age-related decrease in the melatonin metabolite, as an endogenous antioxidant, was accompanied by a gradual accumulation of lipid peroxidation products and lower antioxidative protection mediated by SH groups.

Key words: melatonin (6-sulfatoxymelatonin), testosterone, lipid peroxidation, antioxidants, aging, fibrosis, Arctic

И. И. Заморский¹, Т. С. Щудрова¹, В. Г. Зеленюк¹, Н. С. Линькова^{2,3},
Т. Е. Ничик², В. Х. Хавинсон^{2,4}

ВЛИЯНИЕ ПЕПТИДОВ НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК У СТАРЫХ КРЫС

¹ Буковинский государственный медицинский университет, 58002, Украина, Черновцы, Театральная пл., 2, e-mail: igor.zamorskii@gmail.com; ² Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3, e-mail: khavinson@gerontology.ru; ³ Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, 195251, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, 29; ⁴ Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6

Более $\frac{1}{4}$ лиц пожилого и старческого возраста страдают патологией почек. В связи с этим профилактика заболеваний почек с помощью безопасных и эффективных нефропротекторов является актуальной задачей геронтологии. В работе изучено влияние полипептидного комплекса почек (ПКП), пептидов *AED*, *EDL*, *AEDG* на функциональное состояние почек у старых крыс. Применение ПКП, пептидов *AED* и *EDL* в 1,2–1,4 раза повышало диурез. ПКП и пептид *AED* снижали концентрацию белка в моче и его экскрецию в 1,5–2,8 раза. ПКП, пептиды *AED* и *EDL* повышали дистальный транспорт ионов натрия в 1,2–1,3 раза. Пептиды *AED* и *EDL* повышали экскрецию ионов натрия соответственно в 1,3 и 1,6 раза. Ренальные эффекты пептида *AEDG* заключались в снижении скорости клубочковой фильтрации на 21%, уменьшении концентрации белка в моче в 3,1 раза и его экскреции — в 2,5 раза. Пептид *AEDG* снижал абсолютную реабсорбцию ионов натрия в 1,3 раза и повышал дистальный транспорт ионов натрия в 1,4 раза. Реализация клубочково- и канальцево-канальцевого баланса при применении пептидов подтверждена корреляцией скорости клубочковой фильтрации и абсолютной реабсорбции ионов натрия, а также проксимальной и дистальной реабсорбции ионов натрия. В ткани почек под влиянием пептидов наблюдали повышение активности ферментов антиоксидантной защиты на фоне снижения интенсивности процессов пероксидации, что в комплексе с данными морфологического исследования свидетельствует об отсутствии нефротоксических эффектов. ПКП и пептиды *AED*, *EDL*, *AEDG* могут рассматриваться в качестве нефропротекторных веществ при старении почек.

Ключевые слова: пептиды, ренальные эффекты, нефропротекция, старение

По статистическим данным, у 10–16 % взрослого населения зарегистрирована патология почек. Каждый четвертый мужчина и каждая пятая женщина старше 65 лет страдают хронической

болезнью почек (ХБП), развитие которой ассоциируется с возрастным снижением почечной функции и наличием сопутствующих патологий — гипертензии, диабета, первичных ренальных заболеваний [13, 14]. Вследствие этого частота развития ХБН у лиц пожилого и старческого возраста увеличивается [13]. Результатом развития ХБП является снижение качества жизни, увеличение частоты госпитализаций, повышенный риск сердечно-сосудистых инцидентов и преждевременной смерти [12, 19].

Своевременное использование превентивных нефропротекторных средств, ранняя диагностика и терапия начальных стадий развития нарушений почечной функции способны предотвратить прогрессирование патологии и значительно снизить риск осложнений [9, 10]. Изучение изменений морфофункционального состояния почек позволяет выявить потенциальные нефропротекторы и создает предпосылки для их применения с целью профилактического и терапевтического воздействия на функцию почек и водно-солевого обмена.

В исследовании использовали пептиды, разработанные в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии: полипептидный комплекс почек (ПКП) [18] и короткие синтетические пептиды — аланил-глутамил-аспарагиновая кислота (*AED*) [17], глутамил-аспартил-лейцин (*EDL*) [16], аланил-глутамил-аспартил-глицин (*AEDG*) [15]. Эти пептиды стимулируют рост органотипических культур ткани почек у молодых и старых животных, регулируют экспрессию сигнальных молекул в первичных диссоциированных культурах клеток почек при их старении [6–8]. Ранее установлено нефропротекторное действие ПКП и пептидов *AED*, *EDL*, *AEDG* в экспери-

ментальных моделях токсического и ишемически-реперфузионного острого повреждения почек [2–4].

Цель исследования — изучение ренальных эффектов ПКП и пептидов *AED*, *EDL*, *AEDG* при курсовом введении старым крысам.

Материалы и методы

Работа выполнена на 35 нелинейных белых старых (20–24 мес) крысах обоего пола массой 300–350 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария с поддержанием постоянной температуры (18–22 °С) и относительной влажности 50–55 %, на стандартном сбалансированном пищевом рационе (полнорационный комбикорм) со свободным доступом к воде. Все исследования проведены в соответствии с Директивой Европейского союза 2010/63/EU о защите животных, используемых в научных целях [11].

Животные были рандомизированно распределены на пять равных групп: 1-я — контрольная; животным 2–5-й групп ежедневно в течение 10 дней внутрибрюшинно в виде водного раствора вводили пептиды: ПКП в дозе 300 мкг/кг, пептиды *EDL* и *AED* в дозе 3 мкг/кг и пептид *AEDG* в дозе 7 мкг/кг. Использование указанных концентраций пептидов было установлено в проведенных ранее экспериментах [2–4].

Функциональное состояние почек у крыс исследовали в условиях водной нагрузки (внутрижелудочное введение питьевой воды в объеме 5 % от массы тела с последующим сбором мочи в течение 2 ч). Животных выводили из эксперимента путем декапитации под тиопенталовым (80 мг/кг) наркозом. Для оценки функционального состояния почек фотокolorиметрическим методом определяли содержание креатинина в плазме крови и моче по реакции Яффе, концентрацию белка в моче — по реакции с сульфосалициловой кислотой, содержание ионов натрия и калия в плазме и моче — методом фотометрии пламени, содержание титруемых кислот и ионов аммония в моче — титрованием раствором гидрокарбоната натрия [5]. Стандартизацию показателей проводили путем пересчета на единицу массы тела животных или на 100 мкл клубочкового филтратата. На основании полученных данных рассчитывали показатели функций почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ), экскрецию белка, титруемых кислот, ионов аммония, ионов водорода, ионов натрия и калия, реабсорбцию воды, ионов натрия, проксималь-

ный и дистальный транспорт ионов натрия). Для оценки прооксидантно-антиоксидантного баланса определяли содержание МДА, окислительно-модифицированных белков, активность каталазы и глутатионпероксидазы в гомогенате почек [1]. Гистологические срезы почек, окрашенные гематоксилином и эозином, изучали методом световой микроскопии (микроскоп «ЛЮМАМ-Р8», цифровая фотокамера «Olympus C740UZ») с анализом в программе «ВидеоТест — Размер 5.0» («Видеотест», Россия).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы SPSS Statistics 17.0. Характер распределения в группе определяли с помощью критерия Колмогорова—Смирнова. Достоверность межгрупповых различий оценивали по параметрическому *t*-критерию Стьюдента (при нормальном распределении переменных) и непараметрическому *U*-критерию Манна—Уитни (в случае отсутствия согласия данных с нормальным распределением). Наличие корреляции показателей определяли с помощью *r*-критерия Спирмена. Уровень значимости различий оценивали при $p < 0,01$ и $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Влияние полипептидного комплекса почек на морфофункциональное состояние ткани почек у старых крыс

ПКП оказывает диуретическое действие, на что указывает достоверное увеличение диуреза в 1,2 раза по сравнению с контрольной группой на фоне тенденции к увеличению СКФ и уменьшения реабсорбции воды. Обнаружено гипозотемическое действие ПКП, на что указывает уменьшение концентрации креатинина в плазме крови в 1,3 раза по сравнению с контрольной группой. ПКП достоверно уменьшал содержание белка в моче в 1,8 раза и его экскрецию в 1,5 раза по сравнению с контрольной группой. Со стороны кислоторегулирующей функции почек под влиянием ПКП выявлено увеличение *pH* мочи на 5 % на фоне достоверного увеличения экскреции ионов аммония в 1,3 раза и отсутствия изменений показателя экскреции титруемых кислот. При исследовании влияния ПКП на состояние ионорегулирующей функции почек была выявлена тенденция к увеличению экскреции ионов натрия с мочой, обусловленного увеличением диуреза. При отсутствии достоверных изменений абсолютной, относительной и проксимальной реабсорбции ионов

натрия, под влиянием ПКП наблюдали усиление в 1,2 раза дистального транспорта ионов натрия, однако стандартизированный показатель оставался на уровне контрольных значений. В группе животных, которым вводили ПКП, не обнаружено изменений экскреции ионов калия и концентрации калия в плазме крови (табл. 1). Состояние внутрипочечных механизмов авторегуляции является важным критерием комплексной оценки почечной функции в физиологических условиях, при развитии патологии, а также при изучении ренальных эффектов биологически активных веществ. В контрольной группе животных функционирование клубочково-канальцевого баланса отображалось прямой корреляцией СКФ и абсолютной реабсорбции ионов натрия ($r=0,863$), проксимального транспорта ионов натрия ($r=0,893$), дистального транспорта ионов натрия ($r=0,932$), а канальцево-канальцевая связь выражалась обратной корреляцией показателей проксимального и дистального транспорта ионов натрия ($r=-0,863$). Функционирование клубочково-канальцевого баланса в условиях применения ПКП характеризовалось наличием корреля-

ции СКФ и абсолютной реабсорбции ионов натрия ($r=0,893$), проксимального транспорта ионов натрия ($r=0,821$), канальцево-канальцевая связь оставалась отрицательной ($r=-0,739$), как и у контрольных животных.

На гистологических препаратах почек у крыс контрольной группы отсутствовали патологические изменения морфологической организации ткани: клубочки нормального строения, эпителий проксимальных и дистальных канальцев без выраженных патологических изменений. При этом в 3% эпителиоцитов присутствуют признаки обратимой гидрорической дистрофии, просветы канальцев свободные, интерстиций морфологически соответствует норме (рис. 1). В почках крыс, которым вводили ПКП, выявлено обратимое гидрорическое набухание 9% эпителиоцитов проксимальных канальцев почек преимущественно юкстамедуллярной зоны, что находится в пределах возрастной физиологической нормы (рис. 2, а). Эти изменения могут быть обусловлены влиянием ПКП на транспортные процессы воды, белка и ионов в проксимальных канальцах почек.

Таблица 1

Распределение показателей у крыс исследуемых групп, $M \pm SD$

Показатель	Контрольная группа	ПКП, 300 мкг/кг	EDL, 3 мкг/кг	AED, 3 мкг/кг	AEDG, 7 мкг/кг
Диурез, мл/2 ч	3,51±0,14	4,25±0,21*	4,40±0,24*	4,78±0,29*	3,94±0,17
PCr, мкмоль/л	57,65±1,83	42,14±3,27*	61,36±3,70	63,38±3,66	61,70±2,88
СКФ, мкл/мин	516,32±39,12	605,63±49,87	507,84±53,45	566,07±58,34	406,22±33,44*
RH ₂ O, %	98,19±0,40	96,94±0,49	95,32±0,79*	95,59±0,69*	94,69±0,55*
Upr, г/л	0,031±0,006	0,017±0,005*	0,019±0,005	0,011±0,003**	0,01±0,001**
Epr, мг/2 ч	0,108±0,017	0,069±0,002*	0,084±0,004	0,048±0,01**	0,042±0,006*
pH мочи	7,16±0,08	7,55±0,09**	7,49±0,17*	7,13±0,14	7,40±0,12
ETK, мкмоль/2 ч	5,87±0,47	5,95±1,02	5,79±0,59	4,47±0,58	4,93±0,59
ENH ₄ ⁺ , мкмоль/2 ч	18,32±0,95	24,08±1,01*	16,67±1,31	16,29±0,95	21,10±2,13
ENa ⁺ , мкмоль/2 ч	1,36±0,14	2,11±0,52	4,38±0,16**	2,20±0,42**	1,66±0,14
RNa ⁺ , мкмоль/мин	85,61±7,50	99,58±7,76	86,01±8,55	87,56±7,30	66,42±5,72*
RFNa ⁺ , %	98,87±0,12	98,56±0,18	98,49±0,21	98,17±0,35**	98,62±0,11
TpNa ⁺ , ммоль/мин	67,33±6,15	78,12±6,39	66,50±7,15	67,80±6,11	50,89±4,64*
TdNa ⁺ , мкмоль/мин	3,99±0,19	4,87±0,29*	5,18±0,20**	5,16±0,27**	4,46±0,23
TdNa ⁺ , мкмоль/100 мкл	0,79±0,01	0,83±0,08	1,09±0,12*	0,97±0,10*	1,13±0,08**
PK ⁺ , ммоль/л	5,96±0,36	5,93±0,38	5,18±0,25	5,54±0,36	5,89±0,18
EK ⁺ , мкмоль/2 ч	22,61±2,85	21,66±2,20	24,31±2,83	19,90±2,40	21,79±2,28

Примечание. PCr — концентрация креатинина в плазме крови; RH₂O — реабсорбция воды; Upr — концентрация белка в моче; Epr — экскреция белка; ETK — экскреция титруемых кислот; ENH₄⁺ — экскреция ионов аммония; ENa⁺ — экскреция ионов натрия; RNa⁺ — абсолютная реабсорбция ионов натрия; RFNa⁺ — относительная реабсорбция ионов натрия; TpNa⁺ — проксимальный транспорт ионов натрия; TdNa⁺ — дистальный транспорт ионов натрия; PK⁺ — концентрация ионов калия в плазме крови; EK⁺ — экскреция ионов калия; здесь и в табл. 2: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ — статистически значимые различия с контрольной группой.

**Влияние пептида EDL
на морфофункциональное состояние ткани почек
у старых крыс**

Пептид *EDL* имел диуретический эффект, что подтверждалось увеличением диуреза в 1,3 раза по сравнению с контрольной группой (см. табл. 1). Пептид *EDL* не влиял на концентрацию креатинина в плазме крови и СКФ, но приводил к уменьшению реабсорбции воды на 2,9%, что свидетельствует о канальцевом механизме увеличения диуреза ($r=-0,571$). В группе животных, которым вводили пептид *EDL*, наблюдали тенденцию к уменьшению концентрации белка в моче и его экскреции, но отличие с контрольной группой не было достоверным. Со стороны ионорегулирующей функции почек под влиянием *EDL* установлено увеличение в 1,3 раза экскреции ионов натрия. При этом показатели абсолютной, относительной реабсорбции и проксимального транспорта ионов натрия не менялись, а наличие выраженной корреляционной связи со СКФ ($r=0,964$) свидетельствует о нормальном функционировании

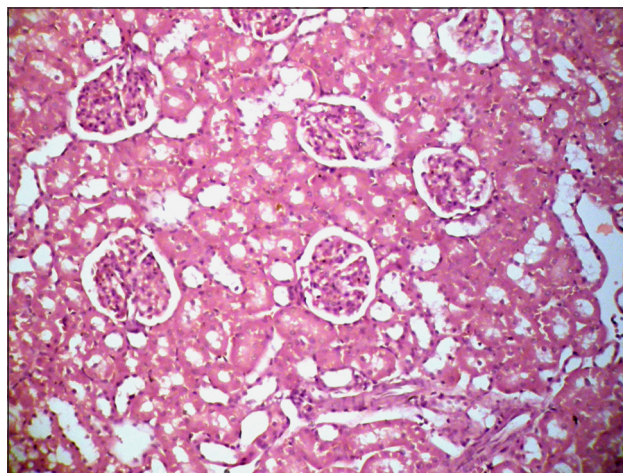


Рис. 1. Препарат коркового вещества почки крысы контрольной группы.

Окраска гематоксилином и эозином, ув. 100

клубочково-канальцевого баланса при применении пептида *EDL*. При отсутствии влияния пептида *EDL* на проксимальный транспорт натрия выявлено усиление дистального транспорта иона в 1,3 раза, что подтверждено увеличением стандар-

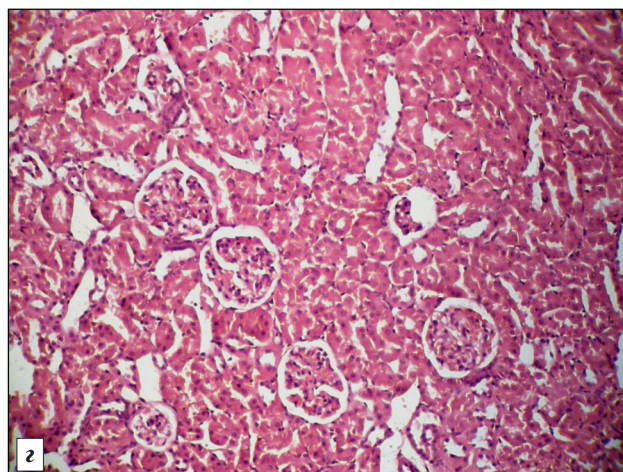
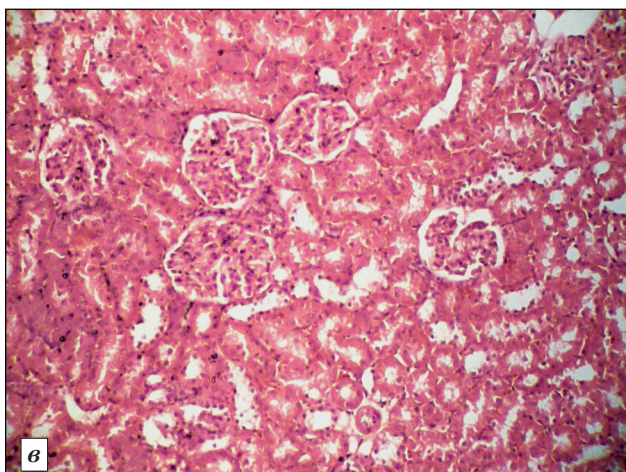
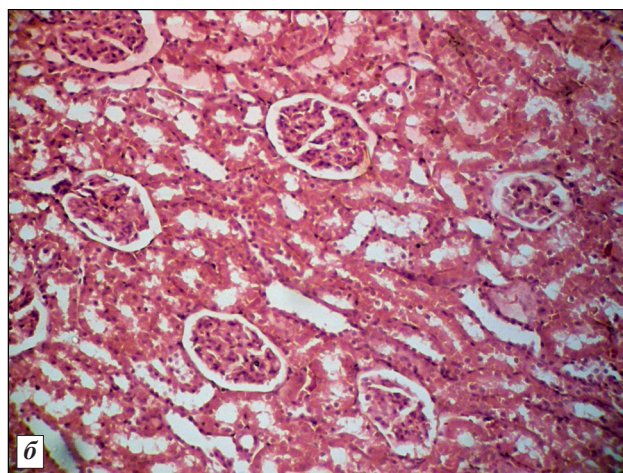
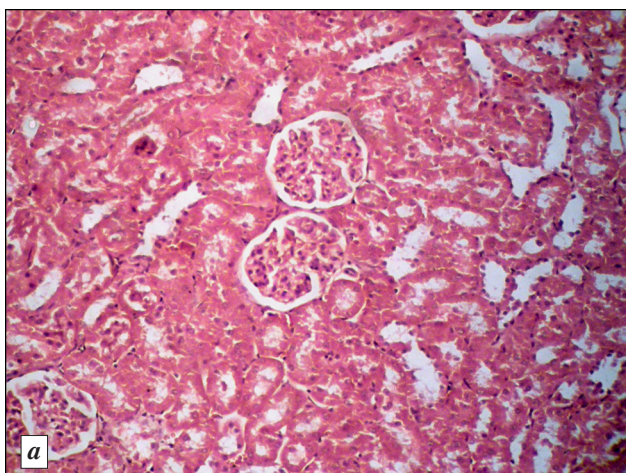


Рис. 2. Препарат коркового вещества почки крысы после введения пептидов:

а — полипептидного комплекса почек; б — *EDL*; в — *AED*; г — *AEDG*. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 100

тизированного по СКФ показателя, а канальцево-канальцевой баланс реализовался в отрицательной корреляционной зависимости ($r = -0,893$) показателей транспорта в разных отделах нефрона. При гистологическом исследовании выявлены единичные клетки эпителия проксимальных канальцев почек с признаками гидропического набухания (см. рис. 2, б), что соответствует физиологическим возрастным изменениям.

**Влияние пептида AED
на морфофункциональное состояние ткани почек
у старых крыс**

Пептид AED вызывает увеличение диуреза в 1,4 раза за счет уменьшения на 2,6 % канальцевой реабсорбции воды ($r = -0,758$), при отсутствии изменений СКФ и содержания креатинина в крови (см. табл. 1). Обнаружено существенное влияние на процессы транспорта белка: в группе животных, получавших пептид AED, наблюдали достоверное снижение концентрации белка в моче в 2,8 раза и снижение его экскреции в 2,3 раза. Под влиянием пептида AED выявлена тенденция к уменьшению экскреции титруемых кислот и ионов аммония без влияния на pH мочи. При применении пептида AED наблюдали увеличение экскреции ионов натрия с мочой в 1,6 раза, что обусловлено увеличением диуреза. Абсолютная реабсорбция ионов натрия не изменилась, однако показатель относительной реабсорбции уменьшился, что привело к усилению дистального транспорта ионов натрия в 1,3 раза по механизму канальцево-канальцевого баланса. Применение AED не влияло на процессы транспорта ионов калия и концентрацию ионов калия в плазме крови. Сохранение клубочково-канальцевого баланса при применении пептида AED характеризуется корреляционной зависимостью СКФ и абсолютной реабсорбции ионов натрия, проксимального транспорта ионов натрия ($r = 0,969$), а функционирование канальцево-канальцевого баланса подтверждено наличием обратной корреляционной связи проксимального и дистального транспорта ионов натрия ($r = -0,893$). Изучение гистопрепаратов почечной ткани выявило соответствие морфологической картины возрастной норме при отсутствии патологических изменений структуры клубочков, эпителия канальцев, интерстиция (см. рис. 2, в).

**Влияние пептида AEDG
на морфофункциональное состояние ткани почек
у старых крыс**

Пептид AEDG снижал СКФ на 21,3 % на фоне неизменной концентрации креатинина в крови (см. табл. 1). При применении пептида AEDG диурез оставался на уровне контрольных значений, реабсорбция воды уменьшилась на 1,5 % по сравнению с контрольной группой. Пептид AEDG оказал наиболее выраженное влияние на канальцевый транспорт белка: выявлено снижение содержания белка в моче в 3,1 раза и уменьшение его экскреции в 2,5 раза по сравнению с интактными животными. Пептид не влиял на кислоторегулирующую функцию почек и транспорт ионов калия. Снижение СКФ под влиянием пептида AEDG привело к уменьшению абсолютной реабсорбции ионов натрия в 1,3 раза за счет соответствующего снижения активности транспорта в проксимальном отделе нефрона. Активация канальцево-канальцевого баланса способствовала усилению дистального транспорта ионов натрия, на что указывает увеличение стандартизированного показателя в 1,4 раза. Реализация клубочково-канальцевого и канальцево-канальцевого баланса подтверждена корреляционной зависимостью СКФ и абсолютной реабсорбции ионов натрия ($r = 0,964$), проксимального транспорта ионов натрия ($r = 0,929$), а также проксимальной и дистальной реабсорбции ионов натрия ($r = -0,75$). При гистологическом исследовании выявлены дистрофические изменения в виде гидропического набухания 5 % эпителиоцитов проксимальных канальцев, что находится в пределах возрастной нормы (см. рис. 2, г).

**Влияние пептидов
на прооксидантно-антиоксидантный баланс
в ткани почек у старых крыс**

Важным компонентом поддержания гомеостаза является постоянство прооксидантно-антиоксидантного равновесия организма. Процессы перекисного окисления необходимы для нормального функционирования биосистем, регуляции физико-химических свойств мембран клеток. АФК участвуют в метаболизме клеток как вторичные мессенджеры при передаче межклеточных и внутриклеточных регуляторных сигналов, в то время как усиление перекисного окисления приводит к развитию оксидативного стресса, который играет существенную роль в патогенезе многих заболеваний. Исследование влияния курсового введения пептидов на показатели прооксидантно-

Распределение показателей у крыс исследуемых групп, $M \pm SD$

Группа	Активность глутатионпероксидазы, нмоль/(мин•мг)	Активность каталазы, мкмоль/(мин•мг)	МДА, мкмоль/г	Окислительная модификация белков, ед/г
Контрольная	109,33±6,33	7,74±0,30	29,72±0,57	11,43±0,32
ПКП	135,75±6,79*	8,79±0,26*	29,23±0,87	11,04±0,50
EDL	169,91±14,38**	8,76±0,19*	25,49±0,60**	10,16±0,39*
AED	145,14±14,2*	8,04±0,38	17,47±2,49**	11,47±0,50
AEDG	142,35±9,31*	8,69±0,46*	27,03±0,32**	12,23±0,42

антиоксидантного равновесия в почках крыс позволило выявить их основные тканеспецифические эффекты (табл. 2).

Под влиянием олигопептидов *EDL*, *AED* и *AEDG* наблюдали снижение интенсивности ПОЛ, что сочеталось с уменьшением содержания окислительно-модифицированных белков при введении крысам пептида *EDL*. Со стороны антиоксидантной системы наблюдали увеличение активности каталазы под влиянием ПКП, пептидов *EDL* и *AEDG*, активности глутатионпероксидазы — во всех группах по сравнению с контрольной, с наиболее выраженным эффектом при введении пептида *EDL*.

Заключение

На основании экспериментов можно сделать вывод о том, что при курсовом десятидневном введении старым животным все изученные пептиды (ПКП, *AED*, *EDL*, *AEDG*) влияют на процессы канальцевого транспорта воды, белка и ионов в нефронах при сохранении внутривисцеральных механизмов авторегуляции, при этом полипептидный комплекс почек, пептиды *AED* и *EDL* проявляют слабое диуретическое действие. Наряду с этим, отсутствие значительных сдвигов прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза и патологических изменений гистоструктуры почек свидетельствует об отсутствии у них нефротоксических свойств. Результаты исследования указывают на безопасность и перспективность применения полипептидного комплекса почек и коротких пептидов *AED*, *EDL*, *AEDG* для профилактики патологии почек при старении организма.

Литература

1. Арутюнян А. В., Дубинина Е. Е., Зыбина Н. Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: Метод. рекомендации. СПб., 2000.

2. Заморский И. И., Щудрова Т. С. Основные механизмы повреждения почек при рабдомиолизе и их коррекция органоспецифическими пептидами // Биофизика. 2014. Т. 59. № 5. С. 1023–1026.

3. Заморский И. И., Щудрова Т. С., Линькова Н. С. и др. Пептиды восстанавливают функциональное состояние почек при цисплатиновой острой почечной недостаточности // Бюл. экспер. биол. 2015. Т. 159. № 6. С. 708–712.

4. Заморский И. И., Щудрова Т. С., Линькова Н. С. и др. Нефропротективное действие пептида EDL при остром повреждении почек различного генеза // Бюл. экспер. биол. мед. 2017. Т. 163. № 3. С. 376–380.

5. Методы клинических лабораторных исследований (8-е изд.) / Под ред. проф. В. С. Камышников. М.: МЕДпресс-информ, 2016.

6. Рыжак А. П., Чалисова Н. И., Линькова Н. С. и др. Влияние полипептидов на пролиферацию и апоптоз клеток при старении // Клеточные технол. в биол. и мед. 2016. № 4. С. 221–225.

7. Хавинсон В. Х., Линькова Н. С., Полякова В. О. и др. Пептиды регулируют экспрессию сигнальных молекул в клеточных культурах почек при старении *in vitro* // Бюл. экспер. биол. мед. 2014. Т. 157. № 2. С. 227–230.

8. Чалисова Н. И., Линькова Н. С., Ничик Т. Е. и др. Пептидная регуляция процессов клеточного обновления в культурах тканей почек молодых и старых животных // Клеточные технол. в биол. и мед. 2015. № 1. С. 10–14.

9. Штрыголь С. Ю., Товчига О. В., Койро О. О., Щёкина Е. Г. Новые перспективы нефропротекции // Буков. мед. вісн. 2012. Т. 16. № 3 (63). С. 35–37.

10. Ahmad Q. Z., Jahan N., Ahmad G., Tajuddin J. Appraisal of nephroprotection and the scope of natural products in combating renal disorders // Nephrol Ther. 2014. Vol. 4. № 170. doi:10.4172/2161-0959.1000170

11. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council on the protection of animals used for scientific purposes // Offic. J. Europ. Union. 2010. L 276. Vol. 53. P. 33–80. doi:10.3000/17252555.L_2010.276.eng

12. Gansevoort R. T., Correa-Rotter R., Hemmelgarn B. R. et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention // Lancet. 2013. Vol. 382. P. 339–352.

13. Hill N. R., Fatoba S. T., Oke J. L. et al. Global prevalence of chronic kidney disease – a systematic review and meta-analysis // PLoS ONE. 2016. Vol. 11 (7). P. e0158765. http://doi.org/10.1371/journal.pone.0158765

14. Jha V., Garcia-Garcia G., Iseki K. et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives // Lancet. 2013. Vol. 382. P. 260–272.

15. Khavinson V. Kh. Tetrapeptide revealing geroprotective effect, pharmacological substance on its basis, and the method of its application: European patent. EP 1179008. 22.03.2006.

16. Khavinson V. Kh., Grigoriev E. I., Malinin V. V., Ryzhak G. A. Peptide stimulating liver tissue regeneration, pharmacological substance based thereon and method of its application: Eurasia Patent. EA 010156. 30.06.2008.

17. Khavinson V. Kh., Grigoriev E. I., Malinin V. V., Ryzhak G. A. Peptide normalizing osseous and cartilaginous tissue metabolism, pharmacological substance based thereon and method of its application: Eurasia Patent. EA 010574. 30.10.2008.

18. Khavinson V. Kh., Malinin V. V., Ryzhak G. A. Pharmaceutical substance normalizing kidneys functions and method for producing the same: Eurasia Patent. EA 010723. 30.10.2008.

19. Matsushita K., Van der Velde M., Astor B. C. et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality: a collaborative meta-analysis of general population cohorts // Lancet. 2010. Vol. 375. P. 2073–2081. doi:10.1016/S0140-6736(10)60674-5.

Adv. geront. 2018. Vol. 31. № 4. P. 498–504

I. I. Zamorskii¹, T. S. Shchudrova¹, V. G. Zeleniuk¹, N. S. Linkova^{2,3}, T. E. Nichik²,
V. Kh. Khavinson^{2,4}

THE INFLUENCE OF PEPTIDES ON THE MORPHOFUNCTIONAL STATE OF OLD RATS KIDNEYS

¹ Bukovinian State Medical University, 2 Teatralnaia sq., Chernovtsy 58002, Ukraine, e-mail: igor.zamorskii@gmail.com; ² Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 pr. Dinamo, St. Petersburg 197110, e-mail: khavinson@gerontology.ru; ³ Peter the Great Saint-Petersburg Polytechnic University, 29 Polytechnicheskaya str., St. Petersburg 195251; ⁴ I. P. Pavlov Institute of Physiology, RAS, 6 Makarova Emb., St. Petersburg 199034

More than a quarter of the elderly and senile age population suffers from kidney pathology. For this reason, a prophylaxis of kidney diseases with the safe and effective nephroprotectors is a priority of gerontology. An influence of polypeptide kidney complex (PKC), peptides *AED*, *EDL*, *AEDG* on the functional state of old rats kidneys was studied in research. Administration of PKC, peptides *AED* and *EDL* increased diuresis by 1,2–1,4 times. PKC and peptide *AED* reduced urine protein level and protein excretion by 1,5–2,8 times. PKC, peptides *AED* and *EDL* increased distal sodium transport by 1,2–1,3 times. Peptides *AED* and *EDL* increased sodium excretion by 1,3 and 1,6 times, respectively. Renal effects of peptide *AEDG* resulted in a reduction of glomerular filtration rate by 21%, decrease in urine protein level by 3,1 times and protein excretion — by 2,5 times. Peptide *AEDG* reduced absolute sodium reabsorption by 1,3 times and increased distal sodium transport by 1,4 times. Realization of glomerular-tubular and tubular-tubular balances is verified by correlation between glomerular filtration rate (GFR) and absolute sodium reabsorption, proximal and distal sodium reabsorption. In kidney tissue a stimulation of the antioxidant enzymes activity on the background of inhibition of the peroxidation processes intensity was observed, which in complex with morphological data evidences the absence of nephrotoxic effects. PKC, peptides *AED*, *EDL* and *AEDG* may be considered as nephroprotective agents in kidney aging.

Key words: peptides, renal effects, nephroprotection, aging

А. Г. Гунин, Н. Н. Голубцова, Н. О. Субботкина, А. С. Субботкин

ВЛИЯНИЕ МЕТФОРМИНА НА ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЧИСЛЕННОСТИ И ПРОЛИФЕРАЦИИ ФИБРОБЛАСТОВ ДЕРМЫ У МЫШЕЙ*

Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова, 428015, Чебоксары, Московский пр., 15, e-mail: histol@mail.ru

Цель работы — изучение влияния метформина на возрастные изменения численности и пролиферации фибробластов дермы у мышей. Исследование дермы проводили у пятимесячных мышей, которые с двухмесячного возраста в течение 90 дней получали питьевую воду с добавлением метформина в концентрации 500 мг/л. Контролем служили пятимесячные мыши, получавшие с 2 мес жизни обычную питьевую воду без метформина. В работе использован также материал от мышей двухмесячного возраста. В дерме проводили подсчет общей численности фибробластов и доли фибробластов с положительной окраской на антиген *Ki-67*. Результаты показали, что с 2 до 5 мес жизни у мышей в дерме происходит уменьшение общей численности фибробластов на 42,3% и доли фибробластов с положительной окраской на *Ki-67* — на 12%. При введении метформина общее число фибробластов в дерме у пятимесячных мышей было меньше на 13,4%, доля фибробластов с положительной окраской на *Ki-67* была снижена на 27,3% по сравнению с данными у животных, не получавших метформин. Таким образом, с возрастом у мышей уменьшается число фибробластов в дерме, что обусловлено снижением их пролиферативной активности. Метформин оказывает тормозящее влияние на пролиферацию фибробластов дермы у мышей.

Ключевые слова: дерма, фибробласты, метформин, *Ki-67*, пролиферация

Возрастные изменения затрагивают все уровни организации и регуляции функций организма человека. На тканевом уровне в качестве глобальных показателей возрастных изменений кожи можно рассматривать уменьшение численности фибробластов и кровеносных сосудов в дерме [7, 9]. Для клеточного метаболизма фундаментальное значение имеет поддержание постоянного уровня глюкозы. Как известно, сбои в регулировании стабильной концентрации глюкозы в крови приводят к развитию множества метаболических нарушений,

таких как инсулиновая резистентность, сахарный диабет, гипогликемическое состояние.

При терапии сахарного диабета 2-го типа успешно применяют метформин — лекарственный препарат из группы бигуанидов. Известно, что механизм действия антидиабетических бигуанидов связан с повышением чувствительности рецепторов к инсулину — ключевому регулятору концентрации глюкозы в плазме путем увеличения количества переносчиков глюкозы GLUT-4 в мембранах клеток жировой ткани и мышц [1]. На сегодняшний день эта группа препаратов рассматривается как очень перспективная для профилактики и лечения рака [2]. Вероятно, этим объясняется, что имеющиеся в литературе данные о влиянии метформина на структуры кожи получены в основном на раковых клетках или клеточных культурах. Известно, что метформин подавляет канцерогенез кожи, индуцируемый бенз(а)пиреном, у самок мышей [1]. Данный препарат оказывает антипролиферативное действие на клетки меланомы, тогда как нормальные человеческие меланоциты устойчивы к этим эффектам. 24-часовая обработка метформином вызывала остановку клеточного цикла в фазах G0/G1, а через 72 ч клетки меланомы подвергались аутофагии [11]. Таким образом, при неопластических процессах метформин демонстрирует антипролиферативное действие, которое регулируется, по-видимому, как зависимыми от 5'АМФ-активируемой протеинкиназы, так и независимыми механизмами, приводящими к ингибированию передачи *mTOR*, клеточного цикла путем снижения уровня циклина D1, стимуляции оси *p53/p21*, синтеза жирных кислот, ангиогенеза и воспаления [12].

На культуре фибробластов кожи 11-, 16-, 19- и 23-месячных SHR-мышей, получавших метформин с 3-го и 9-го дня жизни, показано, что

* Работа поддержана РФФИ (16-44-210018 и 18-44-210001).

он предотвращает накопление маркеров клеточного старения, таких как бета-галактозидаза, фибробластов с большой площадью ядер и высокой интенсивностью флюоресценции после окрашивания на гамма-*H2AX* [3]. В литературе также обсуждаются геропротекторные свойства бигуанидов [1]. Однако полностью отсутствуют данные о влиянии метформина на основные возраст-ассоциированные изменения, такие как пролиферация и численность фибробластов. Поэтому цель нашей работы заключалась в изучении влияния метформина на изменение численности и пролиферации фибробластов дермы у мышей с возрастом.

Материалы и методы

Эксперименты проведены на половозрелых лабораторных мышах *CFW*. Мыши 1-й группы ($n=10$) с исходной массой $21,5 \pm 1,3$ г с двухмесячного возраста ($M \pm m$) получали метформин (Глюкофаж, «Мерк Сантэ с.а.с.», Франция) в течение 3 мес в питьевой воде в концентрации 500 мг/л. Количество выпитой мышами жидкости регистрировали ежедневно. Было установлено, что ежедневно мыши выпивают $5,07 \pm 0,12$ мл ($M \pm m$) раствора. Таким образом, суточная доза метформина составила $\approx 2,54$ мг/мышь ($\approx 85-101$ мг/кг). По окончании эксперимента животным было 5 мес и их масса составила $30,9 \pm 1,3$ г. Животные 2-й группы ($n=10$) с исходной массой $21,4 \pm 0,8$ г с двухмесячного возраста получали питьевую воду без добавления метформина в течение 3 мес. По окончании эксперимента масса пятимесячных животных составляла $30,3 \pm 1,1$ г. 3-я группа — группа сравнения ($n=10$). В нее входили мыши в возрасте 2-х мес, имевшие массу $21,5 \pm 0,4$ г, которые не подвергались никаким воздействиям, и их масса была сопоставима с исходной массой животных 1-й и 2-й групп в начале эксперимента. Животные данной группы находились в стандартных условиях вивария на обычном пищевом и питьевом рационе. Проведение исследования одобрено этическим комитетом медицинского факультета ЧГУ им. И. Н. Ульянова.

Для морфологического исследования кожи всех мышей усыпляли углекислым газом и забирали образцы кожи размером 1×1 см с дорсальной поверхности шеи, которые фиксировали в 4 % растворе формалина в течение 24 ч. В области забора кусочков кожи для исследования не было повреждений и патологических изменений. Далее матери-

ал обезжировали и заливали в парафин. Из блоков изготавливали срезы толщиной 5–7 мкм.

В срезах кожи животных были исследованы численность и пролиферация фибробластов дермы. Общее число фибробластов дермы определяли в препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином. Маркер пролиферации — *Ki-67*, выявляли непрямым иммуногистохимическим методом [7]. Все препараты проводили по этапам иммуногистохимической реакции одновременно. Для обнаружения *Ki-67* в дерме в качестве первых антител использовали поликлональные кроличьи антитела (титр 1:50, NB110–89717SS, Novus Biologicals Inc, США). Визуализацию антигенов проводили с помощью системы «EnVision», конъюгированной с пероксидазой (K 4002, DakoCytomation, Дания). Выявление пероксидазы проводили с использованием 3,3-диаминобензидина [7]. Продукт реакции окрашивался в коричневый цвет. В качестве контроля специфичности окрашивания применяли такую же процедуру обработки срезов, но вместо первых антител использовали нормальную кроличью сыворотку в конечной концентрации 1 %. Полученные препараты сначала фотографировали при ув. объектива 40 с помощью микроскопа «Olympus CX-21» и цифровой камеры «Olympus Camedia 4040z». В каждом случае было сфотографировано как минимум 3–5 случайно выбранных полей зрения.

Для определения доли *Ki-67+* фибробластов в дерме сначала с помощью программы Sigma Scan pro 5.0 demo подсчитывали площадь анализируемого фрагмента препарата, затем в нем подсчитывали *Ki-67+* фибробласты. В результате вычисляли число таких фибробластов на 1 мм^2 ткани.

В срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, с помощью программы Sigma Scan pro 5.0 demo, определяли площадь анализируемого участка препарата и подсчитывали общее число фибробластов, после чего вычисляли количество фибробластов на 1 мм^2 ткани.

По каждой группе данных рассчитывали средние арифметические величины (M) и их стандартные ошибки (m). Достоверность изменений оценивали с помощью t -критерия Стьюдента. Достоверными считали отличия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Был проведен подсчет среднего числа фибробластов на 1 мм^2 ткани дермы. Фибробласты дифференцировали по характерной морфоло-

гической структуре — веретенообразные клетки с маленьким объемом цитоплазмы и вытянутым ядром. Следует отметить, что приведенные данные подсчетов представляют собой среднюю величину между числом клеток в сосочковом и сетчатом слоях, так как анализ осуществляли в обоих слоях дермы без разделения.

В результате морфометрических исследований было установлено, что число фибробластов в дерме мышей снижается с двух- до пятилетнего возраста. Так, у двухмесячных мышей в дерме определяется $3223,8 \pm 99,3$ ($M \pm m$) фибробластов на 1 мм^2 , а в возрасте 5 мес — $1860,3 \pm 74,7$, то есть за 3 мес наблюдается снижение количества фибробластов в дерме на 42,3%. Возрастные отличия между количеством фибробластов в дерме у мышей являются статистически достоверными ($p < 0,05$). При введении метформина число фибробластов в дерме у пятилетних мышей составило $1611,1 \pm 77,7$ на 1 мм^2 ткани (рис. 1, 2), то есть под действием метформина имеет место снижение количества фибробластов на 13,6%. Различия между данными пятилетних мышей с введением метформина и без такового являются статистически достоверными ($p < 0,05$).

Подсчет доли фибробластов с положительной окраской на антиген *Ki-67* показал, что у двухмесячных животных $5,0 \pm 0,4$ % ($M \pm m$) фибробластов были положительно окрашены на антиген *Ki-67* (см. рис. 1, рис. 3). У пятилетних мышей в дерме обнаружено $4,4 \pm 0,3$ % фибробластов с положительным окрашиванием на *Ki-67*, то есть с двух- до пятилетнего возраста у мышей происходит уменьшение численности *Ki-67* положительных фибробластов на 12%. При введении метформина в дерме пятилетних мышей выявлено $3,3 \pm 0,4$ % фибробластов с положительной окраской на *Ki-67*, то есть в группе пятилетних мышей, получавших метформин, пролиферативная активность фибробластов была ниже по сравнению с контрольной группой на 27,3%. Выявленные изменения имели достоверный характер ($p < 0,05$).

В результате исследования, проведенного на двух возрастных группах животных — двух- и пятилетних мышей, мы установили, что с возрастом у мышей наблюдается прогрессивное уменьшение количества основных тканеобразующих клеток дермы — фибробластов. Это согласуется с нашими данными, полученными ранее при анализе аутопсийного материала кожи людей, начиная от плодов 20–40 нед беременности и до глу-

бокой старости [7]. Значит, несмотря на существующие видовые морфофункциональные отличия кожи, у человека и мышей возрастные изменения имеют одинаковую закономерность в отношении содержания фибробластов.

Как было установлено ранее, одним из факторов, имеющих значение для поддержания количества фибробластов с возрастом, является их способность к пролиферации [7], которую в данной работе мы оценивали по иммуногистохимической экспрессии *Ki-67*. В экспериментальной модели с пероральным введением водного раствора метформина в концентрации 500 мг/л было установлено снижение пролиферативной активности фибробластов на фоне приема данного препарата и хронологического старения.

В коже антипролиферативное действие метформина обсуждается в доступной нам литературе только при канцерогенезе [2, 6, 8, 11].

Механизм действия метформина направлен на увеличение утилизации глюкозы периферическими тканями, активируя пострецепторные механизмы действия инсулина и транспортеры глюкозы.

Глюкоза активирует сигнальные каскады, которые регулируют различные части энергетического метаболизма и вследствие этого влияют на рост клеток и их пролиферацию [5].

Важным регулятором в трансдукции внутриклеточных сигналов является белок *mTOR*. Голодание по глюкозе уменьшает соотношение АТФ/АМФ в эукариотических клетках и активирует 5'-АМФ-зависимую протеинкиназу, которая ингибирует *mTOR*- GβL-Раптор (*mTORC1*) и транскрипцию генов глюконеогенеза [10]. Кроме того, показано, что экспрессия *mTOR* и других молекул этого сигнального пути связана с высоким индексом пролиферации *Ki-67* и неблагоприятным прогнозом при нейроэндокринных опухолях. *mTORC1* может ингибироваться белком *p53* [4]. При физиологическом старении экспрессия *p53* увеличивается. В то же время, белок *p53* участвует в регуляции транскрипции генов, останавливающих клеточный цикл через прямое участие в экспрессии белка *p21* — ингибитора циклин-зависимых киназ и, таким образом, влияет на пролиферацию. Следовательно, можно предположить, что ингибирование метформином пролиферативной активности фибробластов в коже мышей в возрастном аспекте опосредовано регуляторным путем *mTOR*.

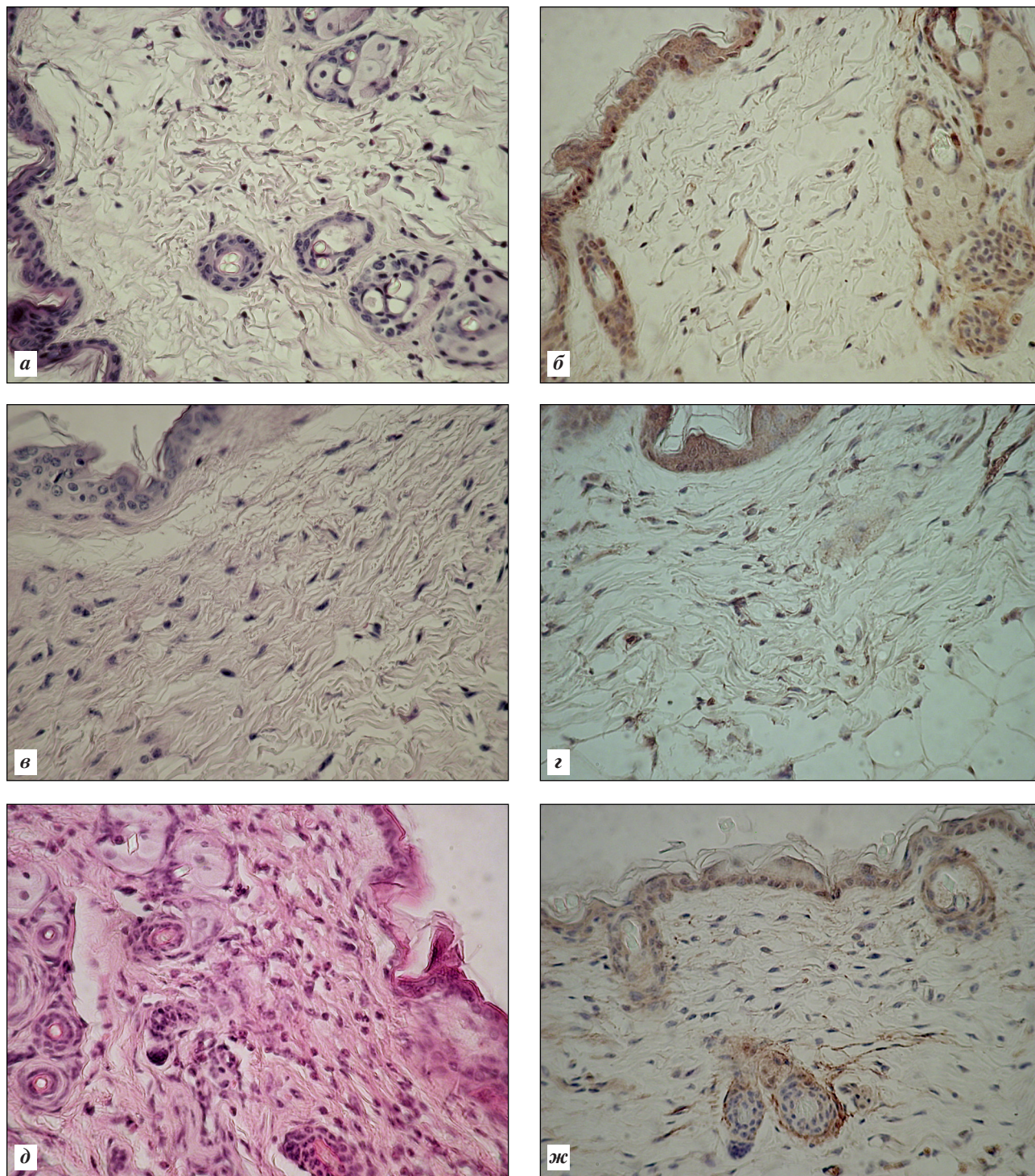


Рис. 1. Кожа пятимесячных мышей после трехмесячного введения метформина (а, б); кожа пятимесячных мышей без введения метформина (в, г); кожа двухмесячных мышей (д, е).

Окраска гематоксилином и эозином (а, в, д). Иммуногистохимическое окрашивание на Ki-67 (б, г, е). Ув. 400

Выводы

В дерме у мышей с возрастом уменьшается число фибробластов, что обусловлено снижением их пролиферативной активности.

Введение метформина в течение 90 дней приводит к снижению численности и пролиферативной активности фибробластов в дерме у мышей.

Литература

1. Анисимов В. Н. Антидиабетический бигуанид метформин как геропротектор и антиканцероген // Ожирение и метаболизм. 2011. № 3. С. 18–24.
2. Анисимов В. Н., Попович И. Г., Егормин П. А. и др. Перспективы применения антидиабетических бигуанидов для профилактики и лечения рака: результаты доклинических испытаний // Вопр. онкол. 2016. Т. 62. № 2. С. 234–244.

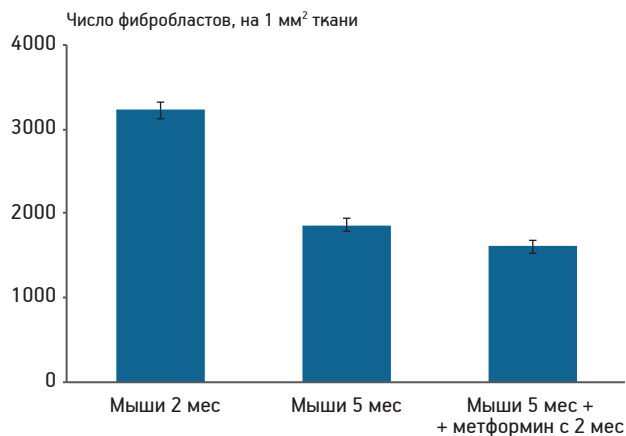


Рис. 2. Число фибробластов в дерме мышей двух- и пятимесячного возраста, а также мышей пятимесячного возраста, которые с 2 мес получали метформин ($M \pm m$).

Статистически достоверные отличия обнаружены между данными у двух- и пятимесячных мышей без метформина, между данными у пятимесячных мышей без метформина и пятимесячных мышей, получавших метформин ($p < 0,05$)

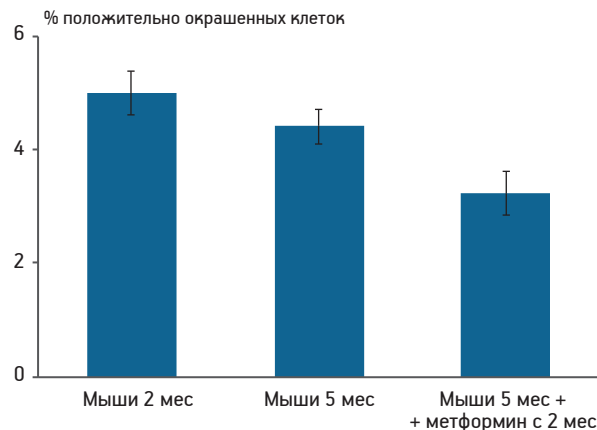


Рис. 3. Доля фибробластов с положительной окраской на Ki-67 в дерме мышей двух- и пятимесячного возраста, а также мышей пятимесячного возраста, которые с 2 мес получали метформин.

Статистически достоверные отличия обнаружены между данными у пятимесячных мышей без метформина и пятимесячных мышей, получавших метформин ($p < 0,05$)

3. Аркадьева А. В., Мамонов А. А., Попович И. Г. и др. Метформин замедляет процессы старения на клеточном уровне у мышей линии SHR // Цитология. 2011. Т. 53. № 2. С. 166–174.

4. Гриценко Д. А., Орлова О. А., Линькова Н. С., Хавинсон В. Х. Транскрипционный фактор p53 и старение кожи // Успехи геронтол. 2017. Т. 30. №1. С. 10–16.

5. Четина Е. В. Сигнальные пути нутриентов и ревматические заболевания // Науч.-практич. ревматол. 2013. Т. 51. № 3. С. 313–323.

6. Al-Wahab Z., Mert I., Tebbe C. et al. Metformin prevents aggressive ovarian cancer growth driven by high-energy diet: similarity with calorie restriction // Oncotarget. 2015. Vol. 6. №13. P. 10908–21093.

7. Gunin A. G., Petrov V. V., Golubtsova N. N. et al. Age-related changes in angiogenesis in human dermis // Exp. Geront. 2014. Vol. 55. P. 143–151.

8. Liu Y., Zhang Y., Jia K. et al. Metformin inhibits the proliferation of A431 cells by modulating the PI3K/Akt signaling pathway // Exp. Ther. Med. 2015. Vol. 9. № 4. P. 1401–1406.

9. Rinnerthaler M., Bischof J., Streubel M. K. et al. Oxidative stress in aging human skin // Biomolecules. 2015. Vol. 5. № 2. P. 545–589.

10. Shaw R. J., Bardeesy N., Manning B. D. et al. The LKB1 tumor suppressor negatively regulates mTOR signaling // Cancer Cell. 2004. Vol. 6. P. 91–99.

11. Tomic T., Botton T., Cerezo M. et al. Metformin inhibits melanoma development through autophagy and apoptosis mechanisms // Cell Death Dis. 2011. Vol. 2. P. e199.

12. Viollet B., Guigas B., Garcia N. S. et al. Cellular and molecular mechanisms of metformin: An overview // Clin. Sci. 2012. Vol. 122. P. 253–270.

Adv. geront. 2018. Vol. 31. № 4. P. 505–509

A. G. Gunin, N. N. Golubtsova, N. O. Subbotkina, A. S. Subbotkin

THE INFLUENCE OF METFORMIN ON AGE-RELATED CHANGES IN THE NUMBER AND PROLIFERATION OF DERMAL FIBROBLASTS IN MICE

Chuvash State University, 15 Moskovsky pr., Cheboksary 428015, e-mail: histol@mail.ru

The goal of our work was to examine the effects of metformin on age-related changes in the number and proliferation of dermal fibroblasts in mice. The study of the dermis was carried out at five months' mice that received drinking water with metformin at concentrations 500 mg/l from two months (within 90 days). Five months' mice received drinking water without metformin and they were as a control. Material of two months' mice was also used in the work. We counted the total number of dermal fibroblasts and lobe of fibroblasts with positive coloration on Ki-67. The results showed that there has been a decrease in the total number of dermal fibroblasts by 42,3% from two months of mouse's life up to five months and lobe of fibroblasts with positive coloration on Ki-67 by 12%. The total number of dermal fibroblasts in five months' mice was lower for 13,4% by using metformin. The lobe of fibroblasts with positive coloration on Ki-67 was reduced by 27,3% in comparison with information of animals that have not received metformin. Thus, age-related reduction of dermal fibroblasts in mice is due to decline in their proliferative activity. Metformin has an inhibited impact on proliferation of dermal fibroblasts in mice.

Key words: dermis, fibroblasts, metformin, Ki-67, proliferation

*А. А. Корыткин, Я. С. Новикова, Ю. М. Эль Мудни,
К. А. Ковалдов, Д. В. Захарова, М. В. Растеряева*

ОСОБЕННОСТИ ПЕРИПРОТЕЗНЫХ ПЕРЕЛОМОВ БЕДРЕННОЙ КОСТИ ПОСЛЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА У ПАЦИЕНТОВ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Приволжский исследовательский медицинский университет, 603155, Нижний Новгород, Верхневолжская наб., 18,
e-mail: novikova_jana@mail.ru

В статье представлен анализ результатов лечения 76 пациентов (78 тазобедренных суставов) с перипротезными переломами бедренной кости на базе отделения ортопедии взрослых Приволжского федерального медицинского исследовательского центра за десятилетний период (2006–2016 гг.). Установлены особенности течения перипротезных переломов бедренной кости у пациентов пожилого и старческого возраста: переломы чаще регистрируют у женщин, возникают по причине посттравматической патологии, доставляют пациентам большой дискомфорт и страдания. При хирургическом лечении пациентов старших возрастных групп часто требуется использование дополнительных фиксирующих конструкций, при выполнении ревизионного эндопротезирования предпочтительно проведение расширенной остеотомии большого вертела. Скрининговое обследование лиц с повышенным риском перипротезных переломов, пред- и послеоперационное обучение пациентов, учет возрастных особенностей при планировании и проведении операции могут послужить потенциальными стратегиями по снижению частоты перипротезных переломов и осложнений после лечения пациентов старших возрастных групп.

Ключевые слова: эндопротезирование тазобедренного сустава, перипротезные переломы, пожилой и старческий возраст

Перипротезные переломы — разрушение кости в зоне компонентов эндопротеза, возникающее во время операции или в любое время после замещения сустава, — являются серьезным и довольно частым осложнением как первичного, так и ревизионного тотального эндопротезирования тазобедренного сустава [2, 5]. Согласно данным различных исследований, частота интраоперационных перипротезных переломов бедренной кости колеблется в пределах 0,1–27,8%, а в послеоперационном периоде — 0,07–18% [9, 15]. Лечение больных с перипротезными пере-

ломами, несмотря на успехи развития травматологии и ортопедии, сопровождается трудностями для хирургов-ортопедов и пациентов, значительным количеством осложнений, частота развития которых достигает 25%, и высокой летальностью, поэтому на настоящий момент времени не теряет своей актуальности [4, 10, 13].

Некоторыми исследователями было доказано, что пожилой возраст пациента является одним из факторов риска возникновения перипротезных переломов бедренной кости [12, 15, 16]. Успешное лечение пациентов старших возрастных групп невозможно без учета особенностей функционирования организма со сниженными резервными и адаптационными возможностями, что дает основание считать обозначенную проблему не только травматолого-ортопедической, но и геронтологической. Особенности течения указанной патологии у пациентов пожилого и старческого возраста после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава, возможные способы её предупреждения и обоснование выбора тактики лечения в современной литературе освещены недостаточно полно и требуют дальнейшего изучения.

Цель исследования — определение особенностей течения перипротезных переломов бедренной кости после эндопротезирования тазобедренного сустава у пациентов пожилого и старческого возраста.

Материалы и методы

Проанализированы истории болезни и рентгенограммы 76 пациентов (78 тазобедренных суставов), проходивших лечение на базе отделения ортопедии взрослых Приволжского федерального медицинского исследовательского центра с 2006

по 2016 г. по поводу перипротезных переломов бедренной кости. Учитывая классификацию ВОЗ по возрасту, мы разделили исследуемых пациентов на две группы: 1-я — пациенты молодого и среднего возраста до 60 лет ($n=39$); 2-я — пациенты пожилого, старческого возраста и долгожители — 60 лет и старше ($n=37$). У двух женщин с временным интервалом были диагностированы и пролечены двусторонние перипротезные переломы бедренной кости (правый и левый тазобедренные суставы). Одна из них входила в 1-ю возрастную группу, другая — во 2-ю.

Тип перелома определяли согласно Объединенной системе классификации перипротезных переломов (United Classification System, UCS), предложенной в 2014 г. С. Р. Duncan и F. S. Haddad [6] для совершенствования Ванкуверской классификации. Также отмечали признаки остеолита и других состояний костной ткани, способных привести к перипротезному перелому. Различали следующие типы перипротезных переломов: тип *A* — переломы проксимального отдела бедренной кости на уровне большого и малого вертелов, трещины межвертельной области; тип *B* — переломы в области бедренного компонента эндопротеза (*B1* — при стабильном бедренном компоненте и хорошем качестве кости, *B2* — при нестабильном бедренном компоненте и хорошем качестве кости, *B3* — при нестабильном бедренном компоненте и плохом качестве кости, присутствует выраженный остеолит, перелом многооскольчатый); тип *C* — переломы дистальнее бедренного компонента эндопротеза; тип *D* — переломы диафиза бедренной кости между двумя эндопротезами (тазобедренного и коленного суставов) [6].

Стабильность бедренного компонента эндопротеза оценивали по рентгенограммам, выполненным на последнем контрольном осмотре. Критериями стабильности служили следующие признаки: отсутствие линий просветления на границах имплант—кость, имплант—цемент и кость—цемент; отсутствие пьедестала у основания ножки эндопротеза; отсутствие признаков миграции бедренного компонента эндопротеза; отсутствие гипертрофии костной ткани вокруг импланта, переломов цементной мантии [7]. Основными критериями положительной оценки результата лечения на момент последнего осмотра являлись наличие консолидации перипротезного перелома и нормальное функционирование импланта.

Для клинической оценки результатов лечения пациентов использовали шкалу оценки ограничения

функций тазобедренного сустава и исхода остеоартроза (Hip disability and Osteoarthritis Outcome Score, HOOS), являющуюся результивным показателем нарушения функций тазобедренного сустава и затруднений, вызванных этими нарушениями. Оценку интенсивности болевого синдрома у пациентов проводили с использованием десятибалльной визуальной аналоговой шкалы (Visual Analogue Scale, VAS). Пациентов опрашивали перед операцией, через 3, 6 и 12 мес после ее выполнения.

Статистический анализ данных осуществляли с использованием электронных таблиц Microsoft Excel и пакета прикладных программ Statistica 6.1. Описательная статистика представлена в виде $M \pm SD$, где M — среднее значение исследуемого признака, SD — среднеквадратичное отклонение. Для дискретных данных определяли показатели частоты (%). Для оценки различий в сравниваемых независимых группах использовали непараметрические методы — U -тест Манна—Уитни. При оценке динамики зависимых показателей в процессе наблюдения использовали знаковый ранговый тест Вилкоксона. Для сравнения бинарных показателей между независимыми группами применяли тест χ^2 и точный тест Фишера для небольших выборок. Выборки считали принадлежащими к разным генеральным совокупностям при уровне значимости $p \leq 0,05$. Степень согласованности изменений исследуемых параметров оценивали по результатам корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции [3].

Результаты и обсуждение

Из 76 пациентов 34 — мужчины (44,7%) и 42 — женщины (55,3%), средний возраст — $56,7 \pm 13,7$ года (25–92 года), ИМТ на момент возникновения перипротезного перелома — $27,5 \pm 4,2$ кг/м². Наблюдение пациентов длилось в среднем $34,8 \pm 28,7$ мес (6–124 мес). Распределение пациентов по типу перипротезного перелома, возрасту и полу представлено в табл. 1.

Установлено, что перипротезные переломы чаще случались у женщин пожилого и старческого возраста ($p=0,028$). Так, в группе до 60 лет мужчины и женщины встречались примерно одинаково часто (59 и 41% соответственно), в то время как в группе после 60 лет преобладали женщины (70,3 против 29,7%, $p=0,001$), что, возможно, связано с прогрессивным развитием остеопороза на фоне гормональных изменений

Таблица 1

Распределение пациентов обеих групп по типу перипротезного перелома и полу, абс. число

Тип перелома	Число случаев	1-я группа		2-я группа	
		мужчины	женщины	мужчины	женщины
A	20	7	4	1	8
B1	9	2	5	—	2
B2	24	10	3	5	6
B3	20	3	4	3	10
C	5	1	1	2	1
<i>Всего</i>	78	23	17	11	27

в периоде постменопаузы у женщин пожилого и старческого возраста [1, 8]. Наши данные согласуются с результатами исследований других авторов, которые также относят женский пол к одному из факторов риска возникновения перипротезных переломов [12]. Дефицит витамина D, связанный, в частности, с пониженным уровнем физической активности пожилых людей, может играть значительную роль в развитии остеопороза, впоследствии увеличивая риск перипротезных переломов [8].

Среди причин, по которым пациентам выполняли первичное тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава, были остеоартроз тазобедренного сустава — 47,4 %, посттравматическая патология (посттравматический коксартроз, перелом шейки бедра, ложный сустав проксимального отдела бедренной кости) — 25,6 %, ревматоидный артрит — 5,1 % и другие (аваскулярный некроз головки бедренной кости и прочее) — 21,9 %. Установлено, что у пациентов старше 60 лет первичное эндопротезирование по причине посттравматической патологии выполнялось в 2 раза чаще, чем у пациентов молодого и среднего возраста (34,2 против 17,5 %), что, вероятно, связано с более низким регенеративным потенциалом у людей старших возрастных групп [12].

Некоторые авторы относят использование бесцементных бедренных компонентов к факторам риска возникновения перипротезных переломов, в частности интраоперационных [4, 15]. Наши данные согласуются с мнением исследователей. Было установлено, что в исследуемой выборке в 71,8 % случаев при первичном эндопротезировании тазобедренного сустава пациентам имплантировали бесцементный бедренный компонент, у 28,2 % пациентов была установлена ножка эндопротеза с цементным типом фиксации. Таким

образом, перипротезные переломы чаще возникали у пациентов с бесцементным типом фиксации бедренного компонента, чем с цементным ($p=0,0001$). Процентное распределение пациентов по типу фиксации бедренного компонента сохраняло тенденции независимо от их возраста: и в 1-й, и во 2-й группах примерно в 70 % случаев перипротезные переломы были диагностированы при наличии бесцементного бедренного компонента эндопротеза.

Переломы типа A встречались в 25,6 % случаев, типа B1 — в 11,5 %, B2 — в 30,8 %, B3 — в 25,6 % и в 6,5 % случаев перипротезный перелом был классифицирован как тип C. В исследуемой выборке не было зарегистрировано ни одного перипротезного перелома типа D. Перипротезные переломы типа B одинаково часто встречались у пациентов обеих исследуемых возрастных групп, однако выявлены различия в их структуре. Так, в группе пациентов молодого и среднего возраста переломы типа B1, характеризующиеся сохранением стабильности импланта и хорошим качеством кости, диагностировали в 3 раза чаще (17,5 против 5,2 %, $p=0,002$). В группе пациентов пожилого и старческого возраста прослеживалась тенденция к образованию переломов типа B3, характеризующихся потерей стабильности ножки эндопротеза, плохим качеством костной ткани и считающимися более сложными для хирургического лечения, — они встречались в 2 раза чаще, чем у пациентов молодого и среднего возраста (34,2 против 17,5 %). Было установлено, что у женщин старше 60 лет перипротезные переломы типа B3 диагностировали в 3 раза чаще, чем у мужчин пожилого и старческого возраста ($p=0,037$).

Среди обстоятельств, приведших к возникновению перипротезного перелома бедренной кости, были выделены следующие: травма, полученная в быту или дорожно-транспортном происшествии (56,4 %), интраоперационное повреждение (38,5 %), остеолит, являющийся причиной низкоэнергетических переломов (5,1 %). По данным некоторых исследований, низкоэнергетические травмы, обусловленные падением с высоты собственного роста или из положения сидя, особенно у пациентов старших возрастных групп, являются частой причиной перипротезных переломов [12, 17]. Мы установили, что процентное соотношение обстоятельств возникновения перипротезных переломов в исследуемых группах пациентов сохранялось независимо от возраста.

Интерес представляет тот факт, что все перипротезные переломы, возникшие интраоперационно во время выполнения первичного эндопротезирования, произошли у пациентов 1-й группы. Вероятно, это может быть связано с агрессивной хирургической техникой, ошибками при выборе типа импланта в сочетании с анатомическими особенностями пациентов. У двух из них был установлен диагноз остеоартроза и у одного — системное заболевание соединительной ткани — ревматоидный полиартрит. Всем им имплантировали бесцементные бедренные компоненты эндопротеза.

В 3,9% случаев перипротезные переломы были диагностированы как осложнение первичного эндопротезирования тазобедренного сустава, в 96,1% — ревизионного, при этом количество последующих вмешательств после первого ревизионного не имело значения, так как основной объем перипротезных переломов, независимо от возраста, происходил при первой ревизии (57,5 и 63,2% в 1-й и во 2-й группах соответственно).

Распределение пациентов обеих групп по методам лечения представлено на рис. 1. Наиболее частым способом хирургического лечения перипротезных переломов бедренной кости, независимо от возраста пациентов, являлось ревизионное тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава с использованием бесцементных ножек типа Wagner и серкляжной фиксации — 37,2% случаев. Согласно данным зарубежных исследователей, ревизия с использованием бесцементных длинных ножек и серкляжной фиксации при перипротезных переломах с потерей стабильности бедренного компонента дает наиболее надежные результаты [12, 14].

Установлено, что у пациентов старше 60 лет для лечения перипротезных переломов гораздо чаще применяли метод остеосинтеза пластиной (18,4 против 2,5%, $p=0,023$). Тактику хирургического лечения перипротезных переломов с помощью ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава с использованием бесцементных ножек типа Wagner, импакционной костной пластики, серкляжной фиксации и остеосинтеза пластиной использовали для лечения сложных перипротезных переломов типа В3 и С исключительно у пациентов старше 60 лет (см. рис. 1).

Неудовлетворительное качество костной ткани, наличие обширных костных дефектов вследствие остеолита или после удаления нестабильных компонентов эндопротеза у пациентов старших возрастных групп приводит к необходимости бо-

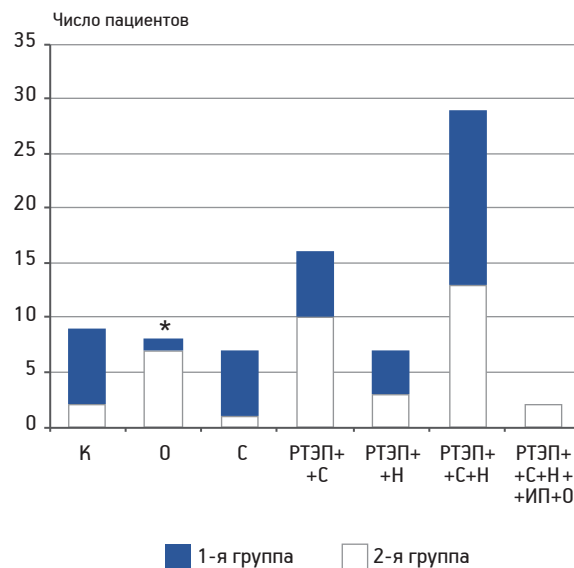


Рис. 1. Распределение пациентов обеих групп по методам лечения:

К — консервативное лечение; О — остеосинтез пластиной; С — серкляжные швы; РТЭП — ревизионное тотальное эндопротезирование; Н — конический рифленый титановый бедренный компонент типа Wagner; ИП — импакционная костная пластика; *статистически значимые отличия по сравнению с показателями у пациентов 2-й группы, $p=0,023$

лее частого использования дополнительных опорных элементов и фиксирующих конструкций, таких как серкляжные швы, титановые сетки и различные пластины типа Dall-Miles, LCPDF, Воронкевича. В нашем исследовании использование сеток или пластин потребовалось у 18,4% пациентов старше 60 лет и только у 5% пациентов до 60 лет.

Расширенная остеотомия большого вертела с целью удаления бесцементного бедренного компонента эндопротеза или для удаления цементной мантии была выполнена у 26,9% пациентов, при этом в группе до 60 лет расширенную остеотомию выполнили каждому пятому пациенту (20%), в то время как у пациентов старших возрастных групп манипуляцию проводили уже у каждого третьего (34,2%).

В группе пациентов пожилого и старческого возраста установлена прямая корреляция успешного исхода лечения перипротезного перелома, то есть его консолидации, и расширенной остеотомии большого вертела ($\gamma=0,65$; $p=0,037$). Полагаем, что при соответствующих показаниях и адекватной хирургической технике проведение расширенной остеотомии большого вертела по намеченным параметрам позволяет выполнить ревизионное оперативное вмешательство без дополнительного разрушения костной ткани бедра, способству-

ет сращению перипротезного перелома и облегчает послеоперационную реабилитацию. Тем не менее, пациентам старших возрастных групп важно лечить остеопороз для того, чтобы помочь сращению перелома и предотвратить повторные переломы в будущем [12].

Результаты анкетирования пациентов до и в различные сроки после лечения перипротезных переломов, согласно которым оценивали его эффективность, представлены в табл. 2.

По результатам анкетирования была выявлена эффективность лечения исследуемой выборки пациентов с перипротезными переломами. Результаты по VAS и HOOS через 3, 6 и 12 мес после лечения статистически значимо отличались от результатов опросников до лечения ($p < 0,001$), при этом с течением времени, прошедшего с момента операции, наблюдали тенденцию к улучшению функциональных результатов по HOOS и снижению интенсивности боли в тазобедренном суставе по VAS (см. табл. 2).

Используя визуальную аналоговую шкалу, у пациентов оценивали интенсивность испытываемой ими боли в области тазобедренного сустава в баллах от 1 до 10, где 1 балл соответствовал определению «боли нет», 10 баллов — «худшая боль, какую можно себе представить». Была установлена статистически значимая разница между группами пациентов до 60 лет и после по результатам VAS до лечения перипротезного перелома. Значения VAS перед операцией 7 баллов и более, соответствующие определению сильной, нестерпимой боли, чаще встречались в группе пациентов старше 60 лет по сравнению с группой пациентов молодого и среднего возраста ($\chi^2=4,11$; $p=0,043$). По субъективным ощущениям, пациентам пожилого и старческого возраста перипротезные переломы доставляют больший дискомфорт и страдания.

Риск развития послеоперационных осложнений после лечения пациентов с перипротезными пере-

ломами достаточно высок, кроме того, часто требуется проведение повторных оперативных вмешательств [12, 17]. Н. Lindahl и соавт. [11] сообщили, что количество послеоперационных осложнений по их наблюдениям составило около 18 %, при этом наиболее частыми причинами повторных операций явились несращение, асептическое расшатывание бедренного компонента эндопротеза и рецидивирующие вывихи. В нашем исследовании различные осложнения после лечения перипротезных переломов развились у 23 % пациентов: вывих головки эндопротеза — у 7,7 %, перипротезная инфекция — у 7,7 %, несращение — у 6,4 % и остеолит — у 1,3 %. У пациентов старших возрастных групп послеоперационные осложнения возникали несколько чаще (29 против 17,5 %), при этом вывихи головки эндопротеза случались чаще в 2 раза, а несращения — в 4 раза по сравнению с аналогичными показателями у пациентов молодого и среднего возраста.

Клинический пример

Пациентка К., 73 года, поступила в мае 2015 г. с жалобами на боли, ограничение движений в левом тазобедренном суставе — объем движений определить не удалось в связи с выраженным болевым синдромом, укорочением левой нижней конечности. Травма была получена в результате падения на левый бок. После клиничко-рентгенологического обследования диагностирован перипротезный перелом левой бедренной кости типа ВЗ, рекомендовано оперативное лечение (рис. 2). Оценка по шкале HOOS перед операцией — 22,5 балла, уровень болевого синдрома по VAS — 7. В анамнезе — тотальное эндопротезирование левого тазобедренного сустава по поводу перелома шейки левой бедренной кости, выполненное в 2013 г.

Через 10 дней после получения травмы проведено оперативное лечение: ревизионное эндопротезирование левого тазобедренного сустава с использованием бесцементного ревизионного бедренного компонента Wagner и серкляжной фиксации. Операцию проводили в положении пациентки на правом боку из заднего доступа к тазобедренному суставу с частичным захватом старого послеоперационного руб-

Таблица 2

Результаты анкетирования у пациентов обеих групп до и после лечения, баллы

Группа	Результаты анкетирования							
	VAS				HOOS			
	до лечения	через 3 мес	через 6 мес	через 12 мес	до лечения	через 3 мес	через 6 мес	через 12 мес
1-я	7,53±1,10	6,05±1,13*	4,47±1,58*	2,14±1,74*	20,81±4,81	29,82±6,11**	39,30±8,64**	50,34±12,09**
2-я	7,30±1,09	5,85±1,12*	4,35±1,61*	2,00±1,90*	20,93±4,85	30,27±6,16**	40,01±8,46**	50,04±13,37**

* Статистически значимые отличия по сравнению с показателями VAS до лечения, $p < 0,001$; ** статистически значимые отличия по сравнению с показателями HOOS до лечения, $p < 0,001$.



Рис. 2. Рентгенограмма таза пациентки К., 73 года, при поступлении: перипротезный перелом левой бедренной кости типа V3

ца. После удаления нестабильного цементного биполярного эндопротеза и фрагментов цементной мантрии, реэндопротезирования тазобедренного сустава был осуществлен остеосинтез перипротезного перелома тремя серкляжными проводочными шнурами (рис. 3, а).

Послеоперационное течение без осложнений. Движения в тазобедренном суставе оперированной нижней конечности начаты со следующего дня после оперативного вмешательства, дозированная нагрузка массой тела — спустя еще 5 дней. Пациентка была выписана на 9-й день после операции с улучшением. При выписке передвигалась на костылях с частичной опорой на оперированную ногу. Амплитуда движений в левом тазобедренном суставе: разгибание/сгибание — 0/0/60°; отведение/приведение — 20/0/0°; наружная/внутренняя ротация — 15/0/5°. На осмотре спустя 12 мес после операции оценка по шкале HOOS составила 53,8, уровень болевого синдрома по VAS снизился до 1. Наблюдение пациентки на момент написания статьи составило 29 мес: при контрольном осмотре жалоб не предъявляла, боли в тазобедренном суставе не беспокоили, функция конечности — хорошая, результатами операции довольна. По данным рентгенограммы тазобедренного сустава признаков нестабильности эндопротеза нет (см. рис. 3, б). В результате оперативного лечения удалось достичь полной консолидации перипротезного перелома и восстановления функциональности нижней конечности без каких-либо осложнений.

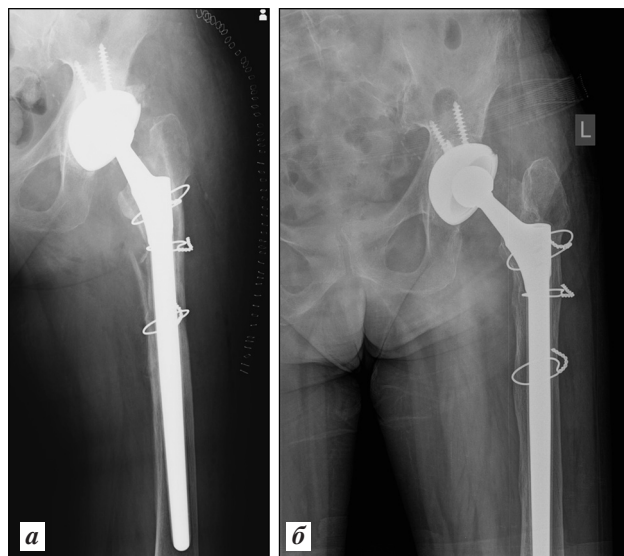


Рис. 3. Рентгенограммы таза пациентки К., 73 года, после лечения перипротезного перелома: а — на 5-й день после ревизионного эндопротезирования левого тазобедренного сустава; б — через 29 мес после операции

Заключение

Таким образом, перипротезные переломы бедренной кости у пациентов пожилого и старческого возраста имеют некоторые особенности, а именно: чаще регистрируются у женщин, возникают у пациентов с посттравматическими изменениями в тазобедренном суставе, доставляют пациентам больший дискомфорт и страдания; в большинстве случаев требуют ревизионного тотального эндопротезирования тазобедренного сустава с применением бесцементных ножек типа Wagner, серкляжной фиксации, использования дополнительных опорных элементов и фиксирующих конструкций, а успешный исход их лечения сопряжен с проведением расширенной остеотомии большого вертела; сопровождаются более частым развитием послеоперационных осложнений, в частности несращения и вывихов.

Литература

1. Боровков В. Н., Хрупапов А. А., Сорокин Г. В. Опыт применения фиксатора PFN для лечения переломов проксимального отдела бедренной кости у пациентов пожилого и старческого возраста // Травматол. и ортопед. России. 2010. № 2. С. 27–31.
2. Ключевский В. В., Даниляк В. В., Гильфанов С. И. и др. Современные подходы к лечению перипротезных переломов бедра // Гений ортопедии. 2008. № 4. С. 126–130.
3. Румянцев П. О. Саенко В. А., Румянцова У. В. Статистические методы анализа в клинической практике. Часть I. Одномерный статистический анализ // Пробл. эндокринологии. 2009. Т. 55. № 5. С. 48–55.
4. Хоминцев В. В., Метленко П. А., Богданов А. Н. и др. Ближайшие результаты лечения больных с перипротезными

переломами бедренной кости после эндопротезирования тазобедренного сустава // Травматол. и ортопед. России. 2015. № 4. С. 70–78.

5. Шестерня Н. А., Лазарев А. Ф., Иванников С. В. и др. Перипротезные переломы бедра при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава (алгоритм профилактики) // Кафедра травматол. и ортопед. 2016. Т. 18. № 2. С. 9–15.

6. Duncan C. P., Haddad F. S. The unified classification system (UCS): improving our understanding of periprosthetic fractures // Bone Joint J. 2014. Vol. 96. № 6. P. 713–716.

7. Engh C. A., Ho H., Powers C. C. et al. Osteolysis propensity among bilateral total hip arthroplasty patients // J. Arthroplasty. 2011. Vol. 26. № 4. P. 555–561.

8. Gerdhem P., Ringsberg K. A., Obrant K. J., Akesson K. Association between 25-hydroxy vitamin D levels, physical activity, muscle strength and fractures in the prospective population-based OPRA study of elderly women // Osteoporos. Int. 2005. Vol. 16. № 11. P. 1425–1431.

9. Hoffmann M. F., Lotzien S., Schildhauer T. A. Outcome of periprosthetic femoral fractures following total hip replacement treated with polyaxial locking plate // Europ. J. Orthop. Surg. Traumatol. 2016. Vol. 27. № 1. P. 107–112.

10. Katz J. N., Wright E. A., Polaris J. J. et al. Prevalence and risk factors for periprosthetic fracture in older recipients of total hip replacement: a cohort study // BMC Musculoskelet. Dis. 2014. Vol. 15. № 1. P. 168. doi: 10.1186/1471–2474–15–168.

11. Lindahl H., Malchau H., Herberts P., Garellick G. Periprosthetic femoral fractures: classification and demographics of 1049 periprosthetic femoral fractures from the Swedish National Hip Arthroplasty Register // J. Arthroplasty. 2005. Vol. 20. № 7. P. 857–865.

12. Marsland D., Mears S. C. A review of periprosthetic femoral fractures associated with total hip arthroplasty // Geriat. Orthop. Surg. Rehab. 2012. Vol. 3. № 3. P. 107–120.

13. Nauth A., Nousiainen M. T., Jenkinson R., Hall J. The treatment of periprosthetic fractures // Instr. Course Lect. 2015. Vol. 64. P. 161–173.

14. Rayan F., Konan S., Haddad F. S. Uncemented revision hip arthroplasty in B2 and B3 periprosthetic femoral fractures — a prospective analysis // Hip Int. 2010. Vol. 20. № 1. P. 38–42.

15. Sidler-Maier C. C., Waddell J. P. Incidence and predisposing factors of periprosthetic proximal femoral fractures: a literature review // Int. Orthop. 2015. Vol. 39. № 9. P. 1673–1682.

16. Zhang Z., Zhuo Q., Chai W. et al. Clinical characteristics and risk factors of periprosthetic femoral fractures associated with hip arthroplasty // Medicine. 2016. Vol. 95. № 35. P. e4751. doi: 10.1097/md.0000000000004751.

17. Zuurmond R. G., Van Wijhe W., Van Raay J. J., Bulstra S. K. High incidence of complications and poor clinical outcome in the operative treatment of periprosthetic femoral fractures: an analysis of 71 cases // Injury. 2010. Vol. 41. № 6. P. 629–633.

Adv. geront. 2018. Vol. 31. № 4. P. 510–516

A. A. Korytkin, Ya. S. Novikova, Y. M. El Moudni, K. A. Kovaldov, D. V. Zakharova,
M. V. Rasteryaeva

CHARACTERISTICS OF PERIPROSTHETIC FEMORAL FRACTURES AFTER TOTAL HIP REPLACEMENT IN ELDERLY PATIENTS

Privolzhsky Research Medical University, 18 Verkhnevolzhskaya nab., Nizhny Novgorod 603155,
e-mail: novikova_jana@mail.ru

In our study we analyzed 76 patients (78 hip joints) with periprosthetic femoral fractures after total hip replacement treated at Privolzhsky Federal Research Medical Centre in 2006–2016 period. We outlined specific features of periprosthetic fractures in elderly patients such as women having it more often, arise due to traumatic causes. Also elderly patients require more elaborate hardware such as cerclage wires, periprosthetic plates and additional surgical techniques such as extended trochanteric osteotomy to successfully treat periprosthetic fractures. Thorough preoperative diagnostics and planning, special educational courses which consider age-related factors could help decrease periprosthetic fractures incidence in elderly patients undergoing total hip replacement.

Key words: total hip replacement, periprosthetic fractures, elderly patients

Ю. А. Сафонова^{1,2}, Е. Г. Зоткин^{1,3}, О. А. Клиценко¹

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА ПАДЕНИЙ И ПЕРЕЛОМОВ С ПОМОЩЬЮ СТАБИЛОМЕТРИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ У ЛЮДЕЙ СТАРШЕ 65 ЛЕТ

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, e-mail: jula_safonova@mail.ru; ² Клиническая ревматологическая больница № 25, 190068, Санкт-Петербург, ул. Б. Подъячская, 30; ³ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой, 115522, Москва, Каширское шоссе 34А

Цель исследования — выявление параметров стабิโลграммы у людей старше 65 лет, имеющих корреляцию с падениями и переломами. В исследовании принимали участие 308 людей старше 65 лет. Тесты проводили с открытыми и закрытыми глазами, использовали европейский подход установки стоп на платформе — пятки вместе, носки врозь. Пациенты во время тестирования не использовали вспомогательные средства передвижения. Были выявлены гендерные различия у пациентов моложе 85 лет в скорости V ($p < 0,01$) и площади S ($p < 0,01$) статокинезограммы, а у людей в возрасте старше 85 лет — значимые отклонения скорости V центра давления в тестах как с открытыми, так и с закрытыми глазами ($p < 0,05$). Эти данные коррелируют с высокой частотой падений [61,4% (95% ДИ 45,5–75,6)] в данной возрастной группе. У пациентов с редкими (другими) переломами выявлены отклонения среднего направления колебаний при проведении пробы с открытыми глазами ($p < 0,05$). Не было выявлено статистически значимых различий стабิโลметрических показателей у пациентов старше 65 лет с переломами бедренной кости и вертебральными переломами ($p > 0,05$). Таким образом, метод стабิโลметрии может быть использован у людей пожилого возраста для раннего выявления нарушения баланса тела и риска развития падений, что позволит предотвратить развитие переломов.

Ключевые слова: прогнозирование переломов, падения, стабิโลметрия

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о неуклонном увеличении числа переломов у лиц пожилого и старческого возраста [4, 18]. Они являются причиной ухудшения качества жизни и повышения риска общей смертности [17]. Наиболее опасны в пожилом возрасте переломы проксимального отдела бедренной кости (ПОБК) и вертебральные переломы. Ряд зарубежных исследований (NORA, EVOS) указывают на высокую распространенность данных видов переломов у пациентов старше 50 лет

[22, 24]. Ежегодная частота переломов ПОБК в российской популяции в возрасте 50 лет и старше составляет в среднем 105,9 на 100 тыс. населения (78,8 у мужчин и 122,5 у женщин), при этом количество переломов ПОБК, полученных в результате минимальной травмы, колеблется от 86 до 100 % на основе эпидемиологических исследований регионов России [5]. Прогнозируется увеличение числа переломов ПОБК до 6,26 млн к 2050 г. с учетом влияния только одного фактора — постарения населения [18]. Ожидается увеличение низкоэнергетических переломов у людей старше 50 лет и в РФ — с 590 тыс. в 2010 г. до 730 тыс. в 2035 г. [1–4].

Наиболее распространенной причиной переломов у людей пожилого возраста являются падения [14], особенно у людей, страдающих остеопорозом и саркопенией. В результате падений происходит около 90 % переломов ПОБК [11]. М. С. Nevitt и соавт. (1993) в исследовании по низкотравматичным переломам проанализировали характер падения у 130 женщин, перенесших перелом бедренной кости, 294 пациенток с переломом лучевой кости и 467 женщин, упавших без последствий. Падение вбок статистически значимо более чем в 4 раза увеличивало риск перелома ПОБК (отношение неравенства — 4:3), падение вперед оказалось высоким фактором риска перелома лучевой кости, падение назад реже сопровождалось переломами [21]. Van Helden S. и соавт. (2008) также показали влияние падений вбок на риск развития переломов ПОБК в 5,7 раза (95 % ДИ 2,3–14), $p < 0,001$ [28].

У 15 % пациентов с переломами ПОБК вследствие падений происходили повторные переломы бедренной кости в последующие 4,2 года [9]. Медицинские расходы, связанные с лечени-

ем травм вследствие падений, только в 2009 г. составили 0,85–1,5 % от общего объема расходов здравоохранения в США, Австралии, странах ЕС и Великобритании [16]. По результатам исследования J. A. Stevens и соавт. (2006), медицинские затраты при фатальных падениях, представляющих угрозу жизни, составили 0,2 млрд долларов и увеличивались с возрастом, причем медицинские расходы были на 20 % выше для женщин, чем для мужчин [25].

Неустойчивая походка является ведущим фактором риска падения, особенно у пожилых людей. Впервые М. Е. Tinetti (1986) предложил клинический инструмент для оценки баланса, который используют у пожилых людей. Тем не менее, многие пункты данного инструмента трудно оценить, и он имеет плохую специфичность [27]. К. О. Berg и соавт. (1995) сформулировали тест BBS (Berg Balance Scale) для оценки поддержания баланса на основе 14 пунктов различной сложности и выполнения специфических задач. Данный тест был одним из наиболее широко используемых инструментов для оценки баланса. Однако он имел определенные ограничения в использовании и обладал чувствительностью 77 % [8]. В Кохрановском обзоре (2009) были рассмотрены 23 инструмента для оценки риска падений, причем лишь три из них полностью соответствовали критериям валидности и надежности. К ним относят рекомендованные Американским и Британским гериатрическими обществами (AGS/BGS3) тест «Встань и иди» (Get Up and Go Test), применение карты риска падений с оценкой «разговора на ходу» (Mobility Interaction Fall Chart) и группа коротких тестов оценки физической активности (SPPB-тесты) [12]. В 2015 г. была совершена попытка разработать рекомендации по измерению баланса у людей старшего возраста для клинических исследований. Из 56 рассматриваемых методов для оценки баланса только пять вышли в финальный раунд обсуждения. Но в окончательном варианте только два параметра были включены в окончательные рекомендации — это тест «Get Up and Go» и SPPB-тесты [23]. Эти тесты, использованные ранее в нашем исследовании, показали статистически значимые отклонения у пациентов с падениями в пожилом возрасте [6]. К сожалению, в реальной клинической практике в России тесты для оценки риска падений используют редко. Ряд зарубежных авторов указывают на необходимость разработки

и тестирования новых количественных методов исследования баланса тела, которые были бы экономически эффективны, приемлемы для реальной клинической практики, обладали бы высокой чувствительностью и специфичностью для оценки стабильности походки [10, 19].

Отечественными учеными был разработан метод регистрации проекции общего центра массы тела на плоскость опоры и его колебаний в положении обследуемого стоя, который называется стабилOMETРИЕЙ. Как метод исследования функции равновесия, проприорецептивной системы, зрительного анализатора, вестибулярного аппарата и других функций организма, прямо или косвенно связанных с поддержанием равновесия, стабилOMETРИЮ и ее варианты применяют во многих областях медицины [7].

Поиск публикаций в базе Medline с 1980 г. выявил небольшое число исследований, оценивающих риск падений у людей старше 65 лет с помощью стабилОГРАММЫ. Исследование D. L. Sturnieks и соавт. показало, что у падающих дома пациентов выявлено снижение показателей в латеральной и задней позиции [26]. Другое исследование J. W. Muir и соавт. (2013) выявило значительное снижение параметров стабилОГРАММЫ у людей старше 80 лет по сравнению с лицами более молодого возраста. Длина и скорость центра давления в медиолатеральной плоскости были несколько хуже в пожилом возрасте. Однако не было выявлено различий показателей у людей с падениями и без них ($p < 0,05$) [20]. По результатам систематического обзора (2011), большинство исследований, изучавших влияние стабилOMETРИЧЕСКИХ показателей, выполнено у женщин [15]. Систематический обзор (2012) показал, что задняя нестабильность была на 68 % чаще у падающих пациентов дома по сравнению с непадающими ($RR=1,68$, 95 % ДИ 1,01–2,80) [13].

В результате анализа научной литературы не удалось обнаружить опубликованных исследований, в которых бы проводилась оценка гендерных различий стабилOMETРИЧЕСКИХ показателей у пациентов с падениями и без, а также прогнозирование риска падений и переломов у пациентов старше 65 лет.

Цель исследования — оценка параметров стабилОГРАММЫ у людей старше 65 лет и выявление параметров стабилOMETРИЧЕСКОГО исследования, имевших статистически значимые связи с падениями и переломами.

Материалы и методы

Таблица 1

Были обследованы 308 пациентов старше 65 лет, средний возраст — $77 \pm 6,49$ года, проживавших в собственных домах и обратившихся за консультацией врача-гериатра. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании после ознакомления с ним. Получено одобрение местного локального этического комитета на проведение исследования. Характеристика обследованных пациентов представлена в табл. 1.

В исследуемой группе 84,7% были женщины, 15,3% — мужчины. Все пациенты были разделены на три возрастные группы: группа А — пациенты 65–74 лет (32,14%), группа В — 75–84 лет (53,57%), группа С — 85 лет и старше (14,29%). Одиноких пациентов, которые обслуживали себя самостоятельно, — 52,3%. Дегенеративные заболевания позвоночника и опорных суставов наблюдали у 69,5 и 44,5% соответственно.

В исследование не включали пациентов, имевших переломы нижних конечностей в течение 6 мес до начала исследования с сохраняющимся негативным воздействием на функции нижних конечностей, любые значительные нарушения или заболевания, негативно влияющие на передвижение (например, перемежающаяся хромота при тяжелом заболевании сосудов нижних конечностей, стеноз спинномозгового канала, тяжелый остеоартрит коленного или тазобедренного сустава, не поддающийся медикаментозной терапии и негативно влияющий на подвижность), пациенты с подтвержденным диагнозом значимого психиатрического заболевания (деменция, болезнь Альцгеймера, шизофрения, депрессия или биполярное расстройство), неврологические нарушения/заболевания со значительным и стойким функциональным дефицитом (инсульт с гемипарезом, травма спинного мозга, мышечная дистрофия, полимиозит, дерматомиозит, миопатия/миозиты, миастения гравис, болезнь Паркинсона, периферическая полинейропатия), подтвержденная сердечная недостаточность III или IV стадии по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (например, дилатационная кардиомиопатия), инфаркт миокарда, коронарное шунтирование, чрескожное коронарное вмешательство (ангиопластика или стентирование), тромбоз глубоких вен/тромбоэмболия легочных артерий в течение 12 нед до скрининга. Из исследования исключали пациентов с нестабильной стенокардией в настоящее

Общая характеристика обследованных пациентов

Параметр	Количество пациентов	
	абс. число	%
Возраст, лет		
65–74	99	32,1
75–84	165	53,6
85 и старше	44	14,3
Женщины	261	84,7
Мужчины	47	15,3
Одинокие люди	161	52,3
Хронические сопутствующие заболевания		
сердечно-сосудистая патология	292	94,8
сахарный диабет	73	23,7
ожирение	121	39,3
дегенеративно-дистрофическое заболевание позвоночника	214	69,5
остеоартрит опорных суставов	137	44,5
остеопороз	21	6,8

время, тяжелой патологией или дефектами клапанов сердца, тяжелой легочной неконтролируемой гипертензией, клинически значимыми нарушениями ритма, требующими терапевтического вмешательства, в последние 3 мес. Не включали пациентов с активным онкологическим заболеванием, а также лиц, нуждающихся в ежедневной помощи других лиц для совершения одного или более основных повседневных действий (например, способность самостоятельно пользоваться туалетом, умывальником и ванной, одеваться, питаться, причесываться) независимо от места проживания. Допускали пациентов, использовавших вспомогательные средства передвижения (трости).

Стабилометрическое исследование проводили на электронном устройстве «Стабилотренажер» ST-150 по ТУ 9441-005-49290937-2009 (ООО «Мера-ТСП», Россия). Программное обеспечение (1) STPL. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ в РФ № 2013610986 (штатное, основное); 59 (2) Stabip. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ в РФ № 2011614066 (штатное, вариант).

Исследование проводили в специальном помещении для предотвращения акустической ориентации пациента в пространстве. Стабилометрическую платформу устанавливали не менее чем в одном метре от стен. Помещение было оборудовано плотными жалюзи на окнах для регулировки потока есте-

ственного освещения. Пациент вставал босиком на платформу. Использовали европейский подход — положение пятки вместе, носки разведены под углом 30° . Внутренний край стоп выравнивался по линиям с наклоном 15° . В результате, стопы оказывались в развороте по внутреннему краю на требуемые 30° с расстоянием между пятками в 2 см. После установки стоп пациент принимал вертикальное положение. В процессе регистрации с открытыми глазами пациент фокусировал взгляд на специальном маркере (круг с диаметром 5 см на дистанции 3 м прямо перед глазами пациента). Во время исследования пациент стоял по возможности ровно и прямо, но в удобном для себя положении без использования вспомогательных средств передвижения. Во время стабилметрического исследования были исключены любые движения и любая речь, изменение направления взгляда. Время регистрации результатов в соответствии с программным обеспечением стабилплатформы составляло 51,2 с как с открытыми, так и закрытыми глазами.

Параметры стабилограммы:

X — среднее положение центра давления во фронтальной плоскости;

Y — среднее положение центра давления в сагиттальной плоскости;

$CovXY$ — коэффициент ковариации;

V — средняя скорость перемещения центра давления;

\angle — среднее направление колебаний;

S — площадь статокинезиограммы;

коэффициент LFS — длина пути за единицу площади;

QR — коэффициент Ромберга (применяют для количественного определения соотношения между зрительной и проприорецептивной системой для контроля баланса в основной стойке).

Полученные клинические результаты обрабатывали с использованием программы Statistica for Windows (версия 10 Лиц. ВХХR310F964808FA-V). Сопоставление частотных характеристик качественных показателей проводили с помощью непараметрических методов χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса (для малых групп), критерия Фишера. Сравнение количественных параметров в исследуемых группах осуществляли с использованием критериев Манна—Уитни, медианного χ^2 и модуля ANOVA. Доверительные интервалы принципиально важных показателей в выводах рассчитывали на основе углового пре-

образования Фишера. Критерием статистической значимости получаемых выводов считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$. Устойчивый вывод о наличии или отсутствии достоверных различий формулировали тогда, когда имели одинаковые по сути результаты по всему комплексу применявшихся критериев.

Результаты и обсуждение

Из 308 пациентов исследуемой когорты был проведен опрос случайным образом 108 пациентов о том, что они считают фактом падений. В ходе опроса оказалось, что 30,56 % пожилых людей считали имеющимся факт падений, когда это происшествие привело к серьезным последствиям (ушиб, перелом). Был проведен анализ падений у людей старше 65 лет: 56,5 % этих пациентов имели хотя бы одно падение за 12 мес наблюдения.

При оценке случаев падений в разных возрастных группах было выявлено, что у пациентов старше 85 лет количество падающих составило 61,4 % (95 % ДИ 45,5–75,6), что статистически значимо выше, чем в других возрастных группах ($p < 0,001$). При оценке падений по гендерной принадлежности выявлено, что 153 (87,9 %) женщины (95 % ДИ 82,1–92,4) и 21 (12,1 %) мужчина (95 % ДИ 7,6–17,9) имели падения за 12 мес наблюдений.

Проведен анализ частоты и локализации переломов у людей старше 65 лет (табл. 2).

В ходе исследования отмечено увеличение количества переломов на фоне падений у людей старше 85 лет. Не было выявлено статистически значимых различий в локализации переломов при падении людей в разных возрастных группах ($p > 0,05$). Высокая частота падений и переломов у людей пожилого и старческого возраста связана с нарушением постурального баланса, который можно оценить с помощью стабилметрического исследования.

Анализ стабилограммы с помощью корреляционного анализа у людей старше 65 лет показал, что при проведении пробы с открытыми глазами достоверно повышались колебания центра давления во фронтальной плоскости влево ($r=0,89$) и сагиттальной плоскости назад ($r=0,96$) при самостоятельной вертикализации. Одновременно увеличивалась скорость перемещения (V) и площадь (S) статокинезиограммы в пробе с закрытыми глазами ($r=0,35–0,73$) по сравнению с открытыми глазами. С увеличением возраста отмечали наибольшие отклонения скорости перемещения центра давле-

Частота и локализация переломов в результате падений в зависимости от возраста пациентов

Локализация переломов	65–74 года, n=99		75–84 года, n=165		Старше 85 лет, n=44		P
	абс. число (%)	95% ДИ	абс. число (%)	95% ДИ	абс. число (%)	95% ДИ	
Вертебральные, n=6	1 (1)	0,0–5,5	4 (2,4)	0,7–6,1	1 (2,3)	0,1–12	>0,05
Проксимальный отдел бедренной кости, n=2	0 (0)	0,0	1 (0,6)	0,0–3,3	1 (2,3)	0,1–12	>0,05
Дистальный отдел предплечья, n=18	4 (4)	1,1–10,0	11 (6,7)	3,4–11,6	3 (6,8)	1,4–18,7	>0,05
Другие переломы, n=15	3 (3)	0,6–8,6	11 (6,7)	3,4–11,6	1(2,3)	0,1–12	>0,05
Всего, n=41	8 (8,1)	3,6–15,3	27 (16,4)	11,1–22,9	6 (13,6)	5,2–27,4	>0,05

ния стоп на стабиллоплатформу ($\rho < 0,05$).

Был выполнен сравнительный гендерный анализ основных показателей статокинезиограммы, которые достоверно изменялись у людей пожилого возраста (рис. 1, 2).

У мужчин в пробе с открытыми и закрытыми глазами по сравнению с женщинами скорость перемещения V ($\rho < 0,01$) и площадь S ($\rho < 0,01$) стабиллограммы были статистически значимо больше.

Поскольку у 56,5% обследованных пациентов наблюдали случаи падений за предшествующие 12 мес наблюдения, была проведена сравнительная оценка стабиллометрических показателей у пациентов с падениями и без них (табл. 3).

При сравнительном анализе выявлено, что площадь (S) статокинезиограммы при проведении пробы с открытыми глазами статистически значимо больше у пациентов, имевших случаи падений, чем у пациентов, у которых падения не наблюдались ($\rho < 0,05$). Отмечено уменьшение коэффициента LFS ниже допустимых значений в пробе с закрытыми глазами у пациентов со случаями падений за последние 12 мес ($\rho < 0,05$). При анализе показателей стабиллометрии и числа падений с помощью рангового корреляционного ана-

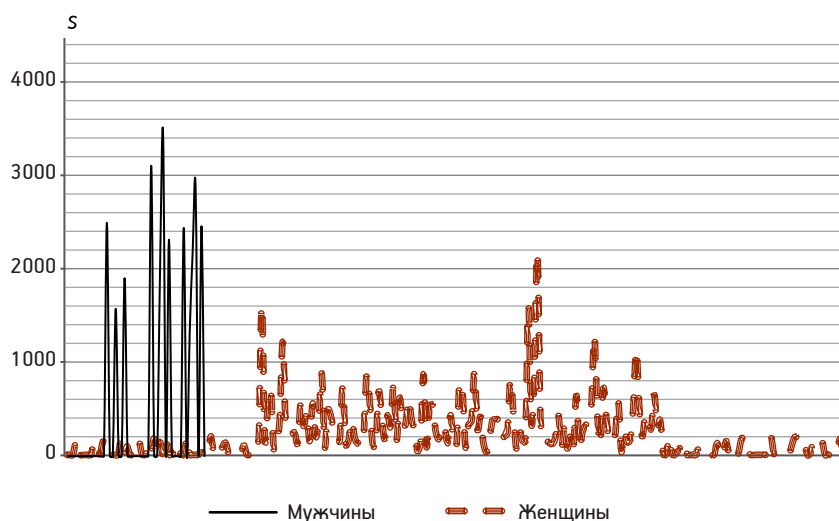


Рис. 1. Площадь стабиллограммы у мужчин и женщин при пробе с открытыми глазами

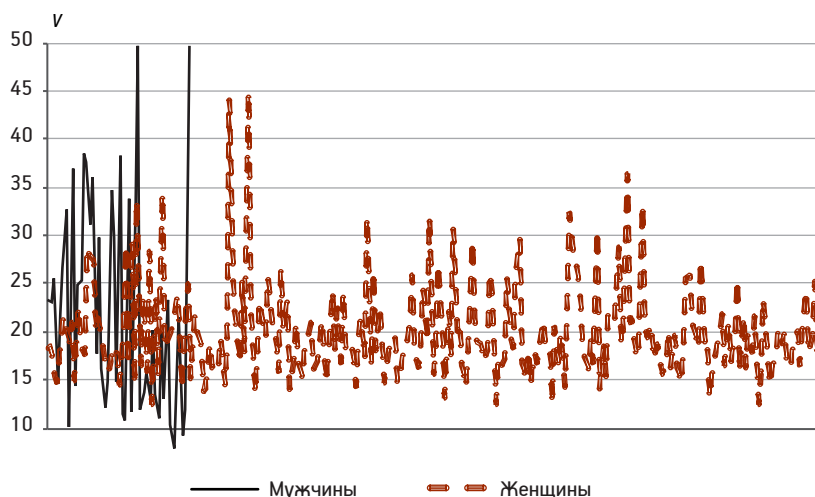


Рис. 2. Скорость стабиллограммы у мужчин и женщин при пробе с открытыми глазами

лиза по Спирмену была выявлена слабая корреляция числа падений и скорости перемещения при пробе с открытыми глазами ($r=0,14$, $\rho < 0,05$), площади при пробе с открытыми глазами ($r=0,19$,

Таблица 3

Средние значения стабилметрических показателей у пациентов старше 65 лет с падениями и без них

Параметр	Есть падения, n=174, M (SD)	Нет падений, n=134, M (SD)	p
<i>С открытыми глазами</i>			
X	-2,9 (11,2)	-4,0 (11,2)	>0,05
Y	-11,7 (23,9)	-13,6 (22,2)	>0,05
CovXY	-4,1 (16,3)	-3,5 (8,7)	>0,05
V	16,9 (8,1)	15,9 (7,9)	>0,05
∠	36,4 (48,8)	29,2 (39,9)	>0,05
S	444,9 (474,8)	334,7 (304,4)	<0,05
LFS	1,9 (1,3)	2,3 (1,9)	>0,05
<i>С закрытыми глазами</i>			
X	-1,7 (11,5)	-3,4 (10,9)	>0,05
Y	-8,8 (24,6)	-10,4 (21,1)	>0,05
CovXY	-2,9 (24,3)	-4,1 (14,9)	>0,05
V	28,3 (19,1)	27,6 (16,8)	>0,05
∠	24,0 (42,7)	26,3 (44,1)	>0,05
S	752,2 (825,9)	622,1 (615,5)	>0,05
LFS	2,0 (2,3)	2,4 (2,7)	<0,05

Примечание. p — значимость критерия Манна—Уитни.

$\rho < 0,001$) и площади при пробе с закрытыми глазами ($r = 0,13$, $\rho < 0,05$), коэффициента *LFS* при пробе с открытыми глазами ($r = -0,14$, $\rho < 0,05$) и *LFS* при пробе с закрытыми глазами ($r = -0,13$, $\rho < 0,05$). Поскольку были обнаружены гендерные различия стабилметрических показателей, проведен анализ статокинезиограммы у мужчин и женщин со случаями падений и без них (рис. 3, 4).

Коэффициент *LFS* оказался значительно больше у мужчин, имевших случаи падений за 12 мес наблюдения, по сравнению с мужчинами без падений, а также по сравнению с женщинами в целом ($\rho < 0,05$). Площадь (*S*) стабилограммы меньше у мужчин с падениями, чем у мужчин без падений, а также у женщин в целом ($\rho < 0,05$).

Учитывая высокую частоту падений, был проведен анализ стабилметрических показателей у пациентов, имевших переломы по причине падений за последние 12 мес наблюдения. При многофакторном анализе не было выявлено статистически значимых различий в параметрах стабилограммы у пациентов с переломами и без них ($\rho > 0,05$).

По результатам исследования возникла потребность в изучении параметров стабилограммы при различной локализации переломов. В ходе исследования выявлено, что среднее направление колебаний при проведении пробы с открытыми глазами больше у пациентов, имевших редкие (другие) переломы по причине падений ($\rho < 0,05$).

Выводы

Не все пациенты пожилого и старческого возраста считают важным для себя помнить о случившихся падениях и их предотвращать. В нашем исследовании 30,6 % пациентов констатируют факт падений только после получения серьезных травм, что послужило поводом с помощью объективного метода стабиллометрии выявить параметры, имеющие статистически значимые различия у пациентов со случаями падений.

Анализ научной литературы показал, что качественных публикаций, в которых

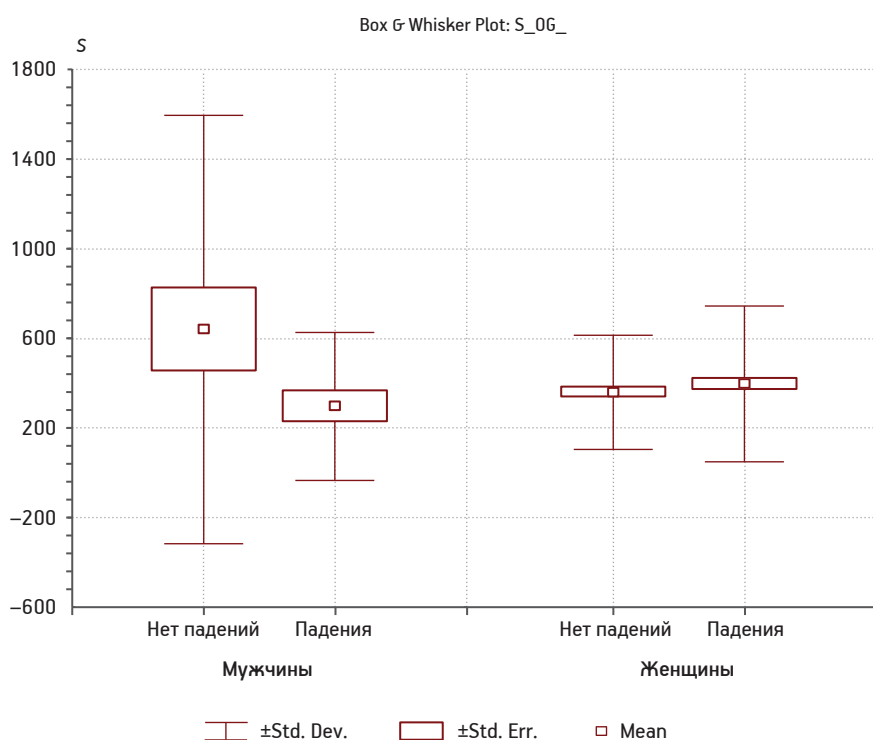


Рис. 3. Площадь стабилограммы у мужчин и женщин с падениями и без них

нестабильность походки рассматривается как фактор риска падений и их осложнений в виде переломов, немного. В представленной работе у людей пожилого и старческого возраста по данным статокинезограммы отмечали отклонения центра давления влево и назад ($r=0,89$, $r=0,96$ соответственно), что свидетельствует о том, что люди в старшей возрастной группе чаще падают в положении вбок и назад. Нами были получены статистически значимые различия скорости (V) центра давления в пробах с открытыми и закрытыми глазами ($p<0,05$) у пациентов 85 лет и старше, с одновременным увеличением частоты падений в данной возрастной группе до 61,4% (95% ДИ 45,5–75,6). У мужчин скорость (V) и площадь (S) стабиллограммы при проведении пробы с открытыми и закрытыми глазами больше, чем у женщин.

Полученные данные свидетельствуют о гендерных и возрастных различиях стабиллограммы у людей старше 65 лет. Площадь (S) стабиллограммы и коэффициент LFS были достоверно больше у людей старше 65 лет со случаями падений ($p<0,05$). Факт переломов не привел к изменениям стабиллометрических параметров ($p>0,05$). Однако у пациентов с редкими (другими) переломами выявлены отклонения среднего направления колебаний статокинезограммы при проведении пробы с открытыми глазами ($p<0,05$). Выявленные изменения говорят о неустойчивости людей пожилого и старческого возраста в вертикальной стойке, что может привести к падениям как фактору риска получения переломов.

Литература

1. Воронцова Т. Н., Богопольская А. С., Чёрный А. Ж., Шевченко С. Б. Структура контингента больных с переломами проксимального отдела бедренной кости и расчет среднегодовой потребности в экстренном хирургическом лечении // Травматол. и ортопед. России. 2016. № 1. С. 7–20.
2. Гладкова Е. Н., Ходырев В. Н., Лесняк О. М. Анализ эпидемиологии остеопоротических переломов с использованием информации, полученной от врачей первичного звена // Остеопороз и остеопатии. 2011. № 1. С. 14–18.
3. Древалъ А. В., Марченкова Л. А., Крюкова И. В. Частота переломов бедра и предплечья и затраты на их лече-

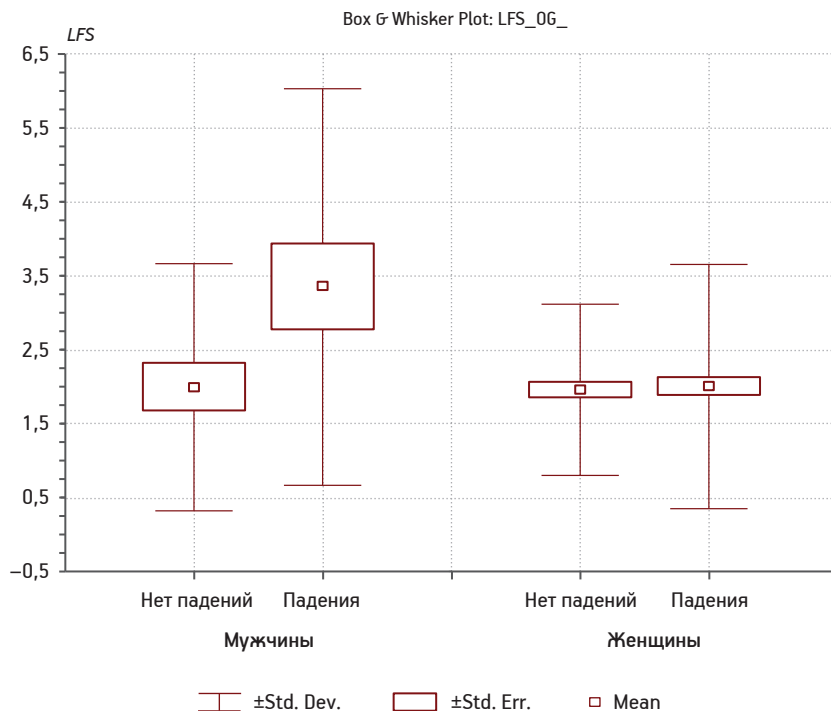


Рис. 4. Коэффициент LFS у мужчин и женщин с падениями и без них

ние в Московской области // Остеопороз и остеопатии. 2005. № 2. С. 8–13.

4. Лесняк О. М., Ершова О. Б. и др. Эпидемиология остеопоротических переломов в Российской Федерации и российская модель FRAX // Остеопороз и остеопатии. 2014. № 3. С. 3–8.

5. Лесняк О. М., Беневоленская Л. И. Остеопороз в Российской Федерации: проблемы и перспективы // Науч.-практич. ревматол. 2010. № 5. С. 14–18.

6. Сафонова Ю. А. Методы оценки риска падений у людей старше 65 лет // Успехи геронтол. 2016. Т. 29. № 3. С. 517–522.

7. Усачёв В. И., Говорун М. И., Голованов А. Е., Кузнецов М. С. Динамическая стабилизация вертикального положения тела человека // Изв. ЮФУ. Технические науки. Тематический выпуск. «Медицинские информационные системы». 2010. № 9. С. 164–169.

8. Berg K., Wood-Dauphinee S., Williams J. I. The Balance Scale: reliability assessment with elderly residents and patients with an acute stroke // Scand. J. Rehab. Med. 1995. Vol. 27. P. 27–36.

9. Berry S. D., Samelson E. J., Hannan M. T. et al. Second hip fracture in older men and women: the Framingham study // Arch. intern. Med. 2007. Vol. 167. № 18. P. 971–1976.

10. Boulgarides L. K., McGinty S. M., Willett J. A., Barnes C. W. Use of clinical and impairmentbase tests to predict falls by community-dwelling older adults // Phys. Ther. 2003. Vol. 83. № 4. P. 328–339.

11. Cumming R. G., Klineberg R. J. Fall frequency and characteristics and the risk of hip fractures // J. Amer. Geriat. Soc. 1994. Vol. 42. № 7. P. 774–778.

12. Gillespie L.D., Robertson M. C., Gillespie W. J. et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community // Cochrane Database Syst. Rev. 2012. Vol. 2. CD007146.

13. Gribble P. A., Hertel J., Plisky P. Using the Star Excursion Balance Test to Assess Dynamic Postural-Control Deficits and Outcomes in Lower Extremity Injury: A Literature and Systematic Review // J. Athlet. Training. 2012. Vol. 47. № 3. P. 339–357.

14. Guideline for the prevention of falls in older persons. American Geriatrics Society, British Geriatrics Society, and

American Academy of Orthopaedic Surgeons Panel on Falls Prevention // J. Amer. Geriat. Soc. 2001. Vol. 49. P. 664–672.

15. Hamacher D., Singh N. B., Van Dieen J. H. et al. Kinematic measures for assessing gait stability in elderly individuals: a systematic review // J. R. Soc. Interface. 2011. Vol. 8. P. 1682–1698.

16. Heinrich S., Rapp K., Rissmann U. et al. Cost of falls in old age: a systematic review // Osteoporos. Int. 2010. Vol. 21. P. 891–902.

17. Jackson R. D., LaCroix A. Z., Gass M. et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures // New Engl. J. Med. 2006. Vol. 354. P. 669–683.

18. Kannus P., Parkkari J., Sievnen H. et al. Epidemiology of hip fractures // Bone. 1996. Vol. 18. № 1. P. 57S–63S.

19. Laessle U., Hoeck H. C., Simonse O. et al. Fall risk in an active elderly population — can it be assessed? // J. Negat. Results Biomed. 2007. Vol. 6. P. 2.

20. Muir J. W., Kiel D. P., Hannan M. et al. Dynamic Parameters of Balance Which Correlate to Elderly Persons with a History of Falls // PLoS ONE. 2013. Vol. 8. № 8. P. e70566.

21. Nevitt M. C., Cummings S. R. Type of fall and risk of hip and wrist fractures: the study of osteoporotic fractures // J. Amer. Geriat. Soc. 1993. Vol. 41. P. 1226–1234.

22. O'Neill T. W., Felsenberg D., Varlow J. et al. The Prevalence of vertebral deformity in European men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study // J. Bone Miner. Res. 1996. Vol. 11. № 7. P. 1010–1018.

23. Sibley K. M., Howe T., Lamb S. E. et al. Recommendations for a Core Outcome Set for Measuring Standing Balance in Adult Populations: A Consensus-Based Approach // PLoS ONE. 2015. Vol. 10. № 3. P. e0120568.

24. Siris E., Miller P., Barrett-Connor E., Miller P. D. Predictors of falls among postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA) // Osteoporos. Int. 2009. Vol. 20. № 5. P. 715–722.

25. Stevens J. A., Corso P. S., Finkelstein E. A., Miller T. R. The costs of fatal and nonfatal falls among older adults // Injury Prev. 2006. Vol. 12. P. 290–295.

26. Sturnieks D. L., Menant J., Delbaere K. et al. Force-Controlled Balance Perturbations Associated with Falls in Older People: A Prospective Cohort Study // PLoS ONE. 2013. Vol. 8. № 8. P. e70981.

27. Tinetti M. E. Performance-oriented assessment of mobility problems in elderly patients // J. Amer. Geriat. Soc. 1986. Vol. 34. P. 119–126.

28. Van Helden S., Geel A. C., Geusens P. P. et al. Bone and fall-related fracture risks in women and men with a recent clinical fracture // J. Bone Joint Surg. Amer. 2008. Vol. 90. P. 241–248.

Adv. geront. 2018. Vol. 31. № 4. P. 517–524

Yu. A. Safonova^{1,2}, E. G. Zotkin^{1,3}, O. A. Klitsenko¹

PREDICTION OF THE RISK OF FALLS AND FRACTURES USING STABILOMETRIC STUDIES IN THE ELDERLY

¹ I. I. Mechnikov Northwestern State Medical University, 41 Kirochnaya str., St. Petersburg 191015, e-mail: jula_safonova@mail.ru; ² Rheumatic Clinical Hospital № 25, 30 B. Pod'yacheskaya, St. Petersburg 190068;

³ V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, 34A Kasirskoye shosse, Moscow 115522

The purpose of our study was to evaluate the parameters of the stabilogram in people over 65 years of age and to identify the parameters of the stabilometric study, which had statistically significant connections with falls and fractures. The study included 308 patients older than 65 years, living in their own homes. To perform the research tests with open (OG) and eyes closed (MO). It uses the European approach positioning stop on the platform: the patient is installed in the position of the foot heels together, toes apart. Patients during the testing behavior did not use orthopedic vehicles as walkers, walking sticks. The study found gender differences in the speed V ($p < 0,01$) and area S ($p < 0,01$), the center of pressure stop (CD) on at Stabiloplatform conducting tests with open and closed eyes. At the age of 85 years found significant deviations of speed (V) CD stabilogram in open and closed eyes tests ($p < 0,01$), corresponding to a high frequency of falls 61,36% (95% CI 45,5–75,6; $p < 0,05$). In patients with rare (other) fractures, there were deviations in the mean direction of the oscillations during a sample with open eyes $<$ (OG) ($p < 0,05$). There were no statistically significant differences in the stabilometric parameters in the presence of hip fractures and vertebral fractures ($p > 0,05$). Thus, the stabilometry method can be used in elderly people for early detection of imbalance and the risk of developing falls that will prevent the development of fractures.

Key words: fracture risk factors, fall prevention, stabilometry

В. И. Один, В. И. Диденко

ОНТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ БОЛЬНЫХ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ С РАЗЛИЧНЫМ ТИПОМ СТАРЕНИЯ

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6, e-mail: OdinVitali@mail.ru

Возрастная эректильная дисфункция (ЭД) может формироваться в процессе онтогенеза в соответствии с различными механизмами патогенеза старения в совокупности с определенным кластером заболеваний. Цель работы — изучение онтогенетических особенностей больных ЭД в позднем онтогенезе, различных по типу старения. Обследованы 65 мужчин старше 45 с явной формой ЭД. 1-ю группу составили больные с общесоматическими заболеваниями (ОСЗ), возникающими преимущественно по аккумуляционной модели старения, а во 2-ю вошли больные с возраст-ассоциированными заболеваниями (ВАЗ), возникающими преимущественно по онтогенетической модели старения. Оба варианта возрастной ЭД тесно связаны с онтогенетическими событиями, прежде всего с дебютом ожирения и утратой утренних эрекций, предшествующих дебюту ЭД, в среднем за декаду жизни. ЭД, сочетанная с ВАЗ, наиболее клинико-патогенетически скомпрометирована. Она характеризуется более ранним возрастом дебюта ЭД, дисметаболическим паттерном, низким геропротективным паттерном, низким качеством первичного здоровья, выраженной неустойчивостью гонадостата, слабой половой конституцией, снижением чувствительности гипоталамо-гипофизарного комплекса к сигналам обратной связи, большим пролиферативным паттерном. ЭД, сочетанная с ОСЗ, имела более поздний возраст дебюта ЭД, развивалась существенно позже от дебюта ожирения, имела меньший уровень объема тестикул при более сохранной их инкреторной функции, но при более высоком индексе IPSS. Таким образом, выделение двух вариантов ЭД, ассоциированных с различным типом старения в совокупности с применением онтогенетического анализа, позволило выявить существенные различия клинико-патогенетических форм, что имеет важное значение для развития представлений о диагностике и лечении возрастной ЭД.

Ключевые слова: старение, онтогенез, эректильная дисфункция, тестостерон, дегидроэпиандростерон сульфат, долгожители, метаболический синдром, ожирение

Понятие о различном типе старения возникло с развитием внутренней медицины и формированием понятия «патология» в XIX в. Впервые об этом стал говорить С. П. Боткин во время исследования старости на примере пожилых людей, живущих в Санкт-Петербургских богадельнях в 1889 г. Он предложил выделить два варианта старения: «физиологическое», под которым понимал здоровое увядание организма, и «патологическое», которое связывал с букетом болезней, ассоциированных с возрастом, прежде всего сердечно-сосудистой системы [5]. Позже этому вопросу в своей монографии «Father of gerontology» В. Г. Коренчевский [16] уделил особое внимание. В. М. Дильман в рамках эволюционной теории старения выделил четыре основных механизма старения (генетический, экологический, аккумуляционный и онтогенетический), взаимодействующих и закономерно формирующих в ходе онтогенеза 10 главных неинфекционных заболеваний [4, 12]. Причем данные заболевания могут усугублять друг друга. Такую интерференцию возрастных изменений В. Г. Коренчевский называл *vicious circles* старения [16]. Так, действительно, в дебюте сахарного диабета 2-го типа у мужчин наблюдается значительное усугубление андропазузы и, напротив, при достижении компенсации диабета (метаболического регресса заболевания) гонадостат демонстративно восстанавливается [6].

С другой стороны, существенно, что частота встречаемости эректильной дисфункции (ЭД) значительно увеличивается с возрастом [18]. Таким образом, была сформулирована гипотеза, что возрастная ЭД может формироваться в соответствии с одним из преимущественных механизмов патогенеза старения в совокупности с определенным кластером заболеваний, что будет определять тип старения.

Цель работы — изучение онтогенетических и клинико-лабораторных особенностей у больных ЭД в позднем онтогенезе, различающихся по типу старения.

Материалы и методы

Были обследованы 65 мужчин старше 45 лет с явной формой ЭД, то есть клинически выраженной и являющейся причиной обращения пациента к врачу. 1-ю группу ($n=31$, средний возраст — $68,0 \pm 1,43$ года, индекс МИЭФ-5 (Международный индекс эректильной функции) — $12,5 \pm 1,44$ балла) составили больные ЭД с общесоматическими заболеваниями (ОСЗ); 2-ю ($n=34$, средний возраст — $63,5 \pm 1,25$ года, индекс МИЭФ-5 — $14,0 \pm 1,40$ балла) — больные ЭД с возраст-ассоциированными заболеваниями (ВАЗ). В группу ОСЗ были включены пациенты только с заболеваниями, возникающими преимущественно по аккумуляционной модели старения, в том числе мочекаменная болезнь, остеохондроз, остеоартроз, геморрой, тромбоз, флебит, криптогенный цирроз печени, стеатогепатит, желчнокаменная болезнь, язвенная болезнь желудка и хронический пиелонефрит. В группу ВАЗ вошли пациенты только с заболеваниями, преимущественно развивающимися по онтогенетической модели старения, в том числе ИБС, сахарный диабет 2-го типа (СД2), гипертоническая болезнь, болезнь Паркинсона, хроническая недостаточность мозгового кровообращения, иммуноопосредованные артриты, рак толстой кишки. Все указанные заболевания были в состоянии компенсации, ремиссии или минимальной активности.

Критерии включения в исследование: возраст старше 45 лет, ЭД и наличие возрастного андрогенного дефицита ($AMS > 16$). ЭД верифицировали согласно критериям NIH (1993) [17]. Критериями исключения являлись другие формы андрогенного дефицита и тяжелые соматические заболевания.

Для оценки возрастного андрогенного дефицита использовали стандартную международную анкету-опросник AMS (Aging Male Symptom) [14]. Оценку эректильной функции проводили с помощью анкеты МИЭФ-5 [19]. Возрастную периодизацию проводили с помощью классификации периода позднего онтогенеза ВОЗ (1963). Размеры тестикул определяли с помощью орхидометра *Segor* с последующим расчетом объема по стандартной волюметрической шкале (*Dalzell*

USA Medical Systems). Должный объем тестикул у взрослых мужчин считали как $19,5 \pm 4,7$ мл [15].

Семейный анамнез включал сбор информации о наличии долгожителей в семье (наличие лиц 1-й и 2-й линии родства, проживших более 90 лет) и наследуемых заболеваний у родственников 1-й и 2-й линии родства, под которыми понимали соматические заболевания с высоким риском инвалидизации, смертности и высокой степенью вероятности наследования, такие как СД2, ИБС, гипертоническая болезнь, рак, системные и органоспецифические аутоиммунные заболевания. Ожирение верифицировали по классификации ВОЗ (1997) при $ИМТ \geq 30$ кг/м². Метаболический синдром верифицировали при наличии у пациента основного критерия и двух из дополнительных критериев [3]. Трохантерный индекс определяли как расчетный коэффициент отношения высоты тела к длине ноги от площади опоры до большого вертела, определяющий конституционно-эволютивный тип пациента [1]. При сборе андрологического анамнеза оценивали онтогенетические параметры, в том числе возраст спемархе, возраст конца гиперсексуальности, возраст утраты утренних эрекций, наличие в анамнезе ювенильной гинекомастии и гинекомастии позднего онтогенеза, наличие климактерического синдрома, а также возраст начала половой жизни и возраст окончания поллюций в браке. Для определения наличия и выраженности симптомов нижних мочевых путей (СНМП) использовали опросник IPSS/QL.

Исходя из задач исследования, у всех обследуемых проводили забор крови из кубитальной вены с 9 до 10 ч утра после ночного голодания (не менее 12 ч). Гормоны в сыворотке крови определяли с помощью автоматического хемолуминесцентного анализатора «Elesys 2010» с использованием наборов фирмы «Roche» (Швейцария). Референтные значения гормонов для взрослых мужчин составляли: для лютеинизирующего гормона (ЛГ) — $1,7-8,6$ мМЕ/мл; для фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) — $1,0-11,8$ мМЕ/мл; для тестостерона — $9,9-27,8$ нмоль/л; для секс-гормонсвязывающего глобулина (СГГ) — $29,9 (14,5-48,4)$ нмоль/л; для пролактина — $86-324$ мкМоль/мл; для эстрадиола — $28-156$ мкМоль/л; для тиреотропного гормона (ТТГ) — $0,27-4,2$ мкМЕ/мл; для дегидроэпиандростерон сульфата — ДГЭА-С (возраст (лет)–50thpercentile (нмоль/л)): 45–54 года — $5,94$ нмоль/л, 55–64 года — $3,75$ нмоль/л, 65–74 года — $2,45$ нмоль/л, >75 лет — $1,53$ нмоль/л;

для простат-специфического антигена (ПСА) — 0–4 нг/мл.

Трансректальное УЗИ выполняли на аппарате «Elegra» («Siemens», Германия) секторным ректальным датчиком с частотой 8 МГц. Должным объемом простаты считали менее 24 см³. Статистический анализ проводили с помощью компьютерной программы Statistica 7 for Windows. Данные представлены в виде $M \pm m$. В соответствии с целями и задачами исследования, а также с учетом специфики анализируемых переменных выполняли определение типов распределений данных, проверку статистических гипотез на основе *t*-критерия Стьюдента для тех показателей, тип распределения которых соответствовал требованиям нормальности, проверку статистических гипотез на основе непараметрических методов (χ^2 , критерия Фишера, Манна—Уитни, критерия Вилкоксона, критерия Фридмана), различные методы корреляционного анализа (Пирсона, Спирмена). Критерием статистической достоверности считали величину $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При анализе данных обращало на себя внимание преобладание случаев метаболического синдрома у лиц с ВАЗ (75 vs 66,7%, $p < 0,05$, в сравнении с группой ОСЗ), большая величина окружности талии ($104 \pm 0,8$ vs $101,5 \pm 0,72$ см, $p < 0,05$, в сравнении с группой ОСЗ), а также большая частота случаев ожирения (61,9 vs 37,5%, $p < 0,05$, в сравнении с группой ОСЗ).

Притом что возраст дебюта ожирения не различался ($55 \pm 3,41$ vs $54,5 \pm 4,36$ года в группе ВАЗ и ОСЗ соответственно, ns), время от дебюта ожирения до дебюта ЭД в группе ВАЗ было достоверно короче ($p < 0,05$). Известно, что ожирение через индукцию дисметаболического гипогонадизма может вызывать развитие ЭД [11]. В нашем исследовании данное патогенное влияние достоверно проявлялось в наибольшей мере в группе больных, стареющих по онтогенетической модели.

В целом целесообразность онтогенетического подхода к анализу особенностей возрастной ЭД подтверждалась достоверной корреляцией величин МИЭФ и возраста дебюта ожирения ($r_s = +0,270$, $p < 0,05$, для всей выборки), то есть чем раньше в онтогенезе у пациента дебютировало ожирение, тем более выраженным была тяжесть ЭД.

Геронтологические характеристики пациентов обеих групп

Группа	Долгожители в семье, %	ДГЭА-С, нмоль/л	Наследуемые заболевания, %
1-я	46,2*	3,1±0,08*	50,0*
2-я	22,2*	2,8±0,11*	88,9*

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: * $p < 0,05$ (сравнение между группами).

При анализе геронтологических показателей группа больных ВАЗ имела достоверно более низкий процент семейного долгожительства (табл. 1). Здесь следует отметить, что, по данным нашего исследования, возрастная ЭД не является тяжелым наследуемым заболеванием в отличие, например, от ревматоидного артрита, ассоциированного с аутоиммунным тиреоидитом, при котором наблюдается полное отсутствие в семье формальных долгожителей (проживших более 90 лет) [9].

Существенно, что несмотря на то, что группа ВАЗ была существенно моложе, в этой группе протективный маркер старения ДГЭА-С в сыворотке крови имел достоверно более низкое значение, чем в группе ОСЗ. И напротив, данная группа больных, стареющих преимущественно по онтогенетической модели, имела значительно более высокое число наследуемых заболеваний в семье (см. табл. 1), что свидетельствовало о низком качестве первичного здоровья данных лиц [7].

Таким образом ЭД, ассоциированная с кластером заболеваний, развивающихся преимущественно по онтогенетической модели старения, характеризовалась худшим геронтологическим статусом, определяющим прогноз длительности и качества периода позднего онтогенеза пациента. Правомочность такого аналитического подхода подтверждалась, в частности, наличием тесной прямой корреляционной связи величины МИЭФ и случаев долгожительства в семье, достигающей уровня достоверности в группе ОСЗ ($r_s = +0,329$, $p < 0,05$), то есть чем меньше было долгожителей в семье пробанда, тем более у него была выражена тяжесть ЭД.

При анализе онтогенетических характеристик обследованных лиц (табл. 2) обращает на себя внимание достоверное (кратное) преобладание случаев гинекомастии как ювенильной, так и позднего онтогенеза в группе ВАЗ в сравнении с группой ОСЗ. Данное обстоятельство позволяет констатировать у данной категории больных онтогенети-

Онтогенетические характеристики пациентов обеих групп

Группа	Ювенильная гинекомастия, %	Гинекомастия позднего онтогенеза, %	Возраст спемархе, лет	Трохантерный индекс, см	Возраст окончания периода гиперсексуальности, лет	Возраст окончания поллюций, лет	Возраст утраты утренних эрекций, лет	Наличие климактерического синдрома, %
1-я	21,0*	0*	14,3±0,21*	1,92±0,007*	65,0±3,37*	25,2±1,88*	62,5±1,81*	22,2
2-я	34,0*	19,1*	15,1±0,36*	1,90±0,005*	50,3±3,96*	20,0±0,90*	55,0±1,75*	17,0

ческую неустойчивость гонадостата, приводящую к дисбалансу половых гормонов.

Показатели, характеризующие развитие пубертата, также продемонстрировали задержку полового развития в группе ВАЭ. Так, возраст спемархе в группе ВАЭ был достоверно старше, а величина трохантерного индекса достоверно ниже, чем в группе ОСЭ, достигая значений гипоеволютивного типа.

По показателям половой конституции группа ВАЭ также была скомпроментирована. Так, в этой группе наблюдали достоверно более ранний возраст окончания поллюций при начале регулярной половой жизни, достоверно более молодой возраст утраты утренних эрекций, а также значительно более ранний возраст окончания периода гиперсексуальности. Таким образом, лица, стареющие преимущественно по онтогенетической модели, имели более слабую половую конституцию, чем лица, стареющие преимущественно по аккумуляционной модели. Частота наличия климактерического синдрома между группами не различалась.

Корреляционный анализ онтогенетических сексологических параметров показал наиболее тесную связь величины МИЭФ с возрастом утраты утренних эрекций ($r_s=+0,28$ vs $r_s=+0,22$, $\rho<0,05$, для лиц с ВАЭ и ОСЭ соответственно), то есть чем раньше в онтогенезе пациент утрачивал утренние эрекции, тем он имел более тяжелую степень ЭД.

Несмотря на то, что пациенты группы ВАЭ были существенно моложе, уровень тестостерона в крови у них был существенно ниже, чем в группе

ОСЭ, находясь на диагностически значимом уровне возрастного гипогонадизма (табл. 3) [2]. Что касается взаимоотношений тестостерона и ЭД, то корреляции величины МИЭФ и уровня тестостерона в крови были достоверные и прямые в обеих группах ($r_s=+0,257$ и $r_s=+0,260$, $\rho<0,05$, в группах ВАЭ и ОСЭ соответственно).

Содержание в крови гонадотропинов было существенно ниже в группе ВАЭ, достигая достоверных различий по показателю уровня ФСГ в крови. Данное обстоятельство позволяет говорить о нарушении гипоталамо-гипофизарной регуляции у лиц с ВАЭ, так как при более низком содержании в крови тестостерона в группе ВАЭ продукция гонадотропинов у этих больных была, тем не менее, значительно ослабленной. Обращает на себя внимание тот факт, что корреляции ФСГ и МИЭФ носили достоверный позитивный характер ($r_s=+0,257$ и $+0,260$, $\rho<0,05$, в группах с ВАЭ и ОСЭ соответственно), притом что аналогичные корреляции с ЛГ практически отсутствовали ($r_s<0,1$, ns). Данное наблюдение не имеет аналогов в доступной нам печати и требует дальнейших исследований.

Содержание в крови ССГ было достоверно ниже (кратно) во 2-й группе в сравнении с 1-й, что, по-видимому, объясняется сравнительно дисметаболическим фенотипом группы ВАЭ (см. выше). Ранее о тесной связи метаболического синдрома и низкого уровня ССГ в крови писали другие авторы [10]. Объем тестикул был достоверно ниже в группе ОСЭ в сравнении с ВАЭ. Ранее другие авторы сообщали о негативном влиянии хрониче-

Показатели гонадостата у пациентов обеих групп

Группа	Тестостерон, нмоль/л	ЛГ, мМЕ/мл	ФСГ, mIU/ml	ССГ, нмоль/л	Объем тестикул, см ³
1-я	15,6±1,15*	5,2±0,89	16,1±3,18*	40,7±8,01*	18,6±0,67*
2-я	12,4±1,05*	4,6±0,58	4,0±1,00*	18,3±6,67*	21,7±0,75*

ских соматических заболеваний на размеры тестикул [13].

Анализируемые группы не различались по качеству жизни, ассоциированному с СНМП (QL). В то же время, выраженность самих симптомов была значительно больше в группе ОСЗ ($9,00 \pm 1,70$ vs $3,50 \pm 1,83$ балла, $p < 0,05$, в группах ОСЗ и ВАЗ соответственно), что позволяет предположить развитие данных нарушений по преимущественно аккумуляционной модели старения. Что касается влияния СНМП на ЭД, то анализ показал отсутствие достоверной корреляции величины МИЭФ и индекса IPSS в обеих группах ($r < 0,1$, ns).

Содержание ПСА в крови между группами достоверно не различалось, находясь в пределах референтных значений, при этом в группе ВАЗ определялась выраженная негативная связь МИЭФ и ПСА ($r_s = -0,498$, $p < 0,05$), которая практически отсутствовала в группе ОСЗ ($r_s = -0,196$, ns). Данное обстоятельство позволяет предположить, что пролиферативные процессы в предстательной железе идут преимущественно по онтогенетической модели старения. В пользу этого предположения свидетельствует более значительный объем предстательной железы в группе ВАЗ ($35,50 \pm 4,45$ vs $54,02 \pm 5,53$ см³, $p < 0,05$, в группах ОСЗ и ВАЗ соответственно). Корреляция объема предстательной железы и величины МИЭФ была негативна в обоих случаях, не достигая уровня достоверности.

Ранее другие авторы обращали внимание, что гиперплазия предстательной железы клинически развивается именно в период андропазы и находится в тесной связи с такими факторами старения, как ожирение, гиперинсулинемия и т. д. [20]. В нашем исследовании группа ВАЗ действительно имела более выраженный дисметаболический фенотип.

Заключение

В целом оба варианта возрастной эректильной дисфункции тесно связаны с онтогенетическими событиями, прежде всего дебютом ожирения и утратой утренних эреций, предшествующих дебюту эректильной дисфункции, в среднем за декаду жизни.

Эректильная дисфункция, сочетанная с возраст-ассоциированными заболеваниями, наиболее клинико-патогенетически скомпрометирована. Так, она характеризуется: 1) более ранним возрастом

дебюта эректильной дисфункции; 2) дисметаболическим паттерном (большей частотой случаев метаболического синдрома, ожирения и более быстрым онтогенетическим продвижением от дебюта ожирения к дебюту эректильной дисфункции); 3) низким геропротективным паттерном (меньшим процентом семейного долгожительства, более низким уровнем ДГЭА-С и ССГ в крови); 4) низким качеством первичного здоровья (большей частотой наследуемых заболеваний); 5) выраженной неустойчивостью гонадостата (высокая частота гинекомастии в позднем онтогенезе и пубертате, поздний возраст сперматхе); 6) слабой половой конституцией (низкий трохантерный индекс, ранний возраст окончания поллюций, ранний возраст окончания гиперсексуальности, ранний возраст окончания утренних эреций); 7) снижением чувствительности гипоталамо-гипофизарного комплекса к сигналам обратной связи (более низкий уровень тестостерона в крови в сочетании с более низкими показателями гонадотропинов в крови); 8) большим пролиферативным паттерном (значительно больший объем предстательной железы). Ранее нами было показано, что эректильная дисфункция, сочетанная с возраст-ассоциированными заболеваниями, также ассоциирована со значительным повышением симпатической активности [8].

При этом эректильная дисфункция, сочетанная с общесоматическими заболеваниями, имела более поздний возраст дебюта эректильной дисфункции, развивалась существенно позже от дебюта ожирения, имела меньший уровень объема тестикул при более сохранной их инкреторной функции, но более высоком индексе IPSS.

Таким образом, выделение двух вариантов эректильной дисфункции, ассоциированных с различным типом старения в совокупности с применением онтогенетического анализа, позволило выявить существенные различия клинико-патогенетических форм, что имеет важное значение для развития представлений о диагностике и лечении возрастной эректильной дисфункции.

Литература

1. Васильченко Г. С., Агаркова Т. Е., Агарков С. Т. и др. Сексопатология: Справочник. М.: Медицина, 1990.
2. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Роживанов Р. В., Курбатов Д. Г. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин // Пробл. эндокринол. 2015. Т. 61. № 5. С. 60–71.
3. Диагностика и лечение метаболического синдрома: Российские рекомендации. Разработаны Комитетом экспер-

тов ВНОК // Кардиоваскуляр. тер. и проф. 2007. Т. 6. S61. С. 1–26.

4. Дильман В. М. Четыре модели медицины. Л.: Медицина, 1987.

5. Кадыян А. А. Население Санкт-Петербургских графских богаделен (материалы к изучению старости по исследованию, произведенному под руководством С. П. Боткина в 1889 г.). СПб., 1890.

6. Один В. И., Гамаюнова В. Б., Берштейн Л. М. Содержание дегидроэпиандростерона, тестостерона и кортизола при впервые выявленном сахарном диабете 2-го типа // Пробл. эндокринол. 1999. Т. 45. № 5. С. 18–21.

7. Один В. И. Кризис геронтологии: к вопросу о первичном здоровье в XX веке // Успехи геронтол. 2011. Т. 24. № 1. С. 11–23.

8. Один В. И., Диденко В. И., Кочанова Е. А. и др. Типы старения и вегетативный статус у больных эректильной дисфункцией в позднем онтогенезе // Вестн. Рос. ВМА. 2017. Т. 3. № 59. С. 105–108.

9. Один В. И., Дворовкин А. Э., Инамова О. В. и др. Особенности онтогенетических форм ревматоидного артрита, ассоциированного с аутоиммунным тиреоидитом // Успехи геронтол. 2018. Т. 31. № 1. С. 126–131.

10. Brand J. S., Van der Tweel I., Grobbee D. E. et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies // Int. J. Epidem. 2011. Vol. 40. № 1. P. 189–207.

11. Corona G., Vignozzi L., Sforza A. et al. Obesity and late-onset hypogonadism // Molec. Cell. Endocr. 2015. Vol. 418. P. 120–133.

12. Dilman V. M. Development, ageing and disease. A new rationale for an intervention strategy. Chur (Switzerland): Harwood Acad. Publ., 1994.

13. Handelsman D. J., Staraj S. Testicular size: the effects of aging, malnutrition, and illness // J. Androl. 1985. Vol. 6. № 3. P. 144–151.

14. Heinemann L. A. J. et al. The Aging Males' Symptoms (AMS) scale: update and compilation of international versions // H. Q. L. O. 2003. Vol. 1. P. 15–21.

15. Jockenhovet F. Male hypogonadism. Bremen, UNI-MED, 2004.

16. Korenchevsky V. G. Physiological and pathological ageing. Basel: S. Karger, 1961.

17. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence // J. A. M. A. 1993. Vol. 270. № 1. P. 83–90.

18. Quilter M., Hodges L., Von Hurst P. et al. Male Sexual Function in New Zealand: A Population-Based Cross-Sectional Survey of the Prevalence of Erectile Dysfunction in Men Aged 40–70 Years // J. Sex. Med. 2017. Vol. 14. №7. P. 928–936.

19. Rosen R. C., Riley A., Wagner G. et al. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction // Urology. 1997. Vol. 49. № 6. P. 822–830.

20. Tewari R., Rajender S., Natu S. M. et al. Diet, obesity, and prostate health: are we missing the link? // J. Androl. 2012. Vol. 33. № 5. P. 763–776.

Adv. geront. 2018. Vol. 31. № 4. P. 525–530

V. I. Odin, V. I. Didenko

ONTOGENETIC CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH ERECTILE DYSFUNCTION WITH DIFFERENT TYPES OF AGING

S. M. Kirov Military Medical Academy, 6 Acad. Lebedev str., St. Petersburg 194044, e-mail: OdinVitali@mail.ru

Age-related erectile dysfunction (ED) can be formed during ontogenesis in accordance with various mechanisms of the pathogenesis of aging in conjunction with a particular cluster of diseases. The aim of the work is to study ontogenetic features of ED patients in late ontogeny of various types of aging. 65 men over 45 with an explicit form of ED were examined. The first group consisted of patients with general-somatic diseases (GSD) arising mainly from the accumulation model of aging, and the second group included patients with age-associated diseases (AAD), arising primarily from the ontogenetic model of aging. Both variants of age-related ED are closely related to ontogenetic events, especially with the debut of obesity and the loss of morning erections, preceding the ED debut, on average over a decade of life. ED, combined with AAD, is most clinically and pathogenetically compromised. Thus, it is characterized by: earlier age of debut ED, dismetabolic pattern, low geroprotective pattern, poor quality of primary health, pronounced instability of gonadostat, weak sexual constitution, decreased sensitivity of hypothalamic-pituitary complex to feedback signals, the large proliferative pattern. ED associated with GSD had a later age of debut ED, developed much later from the debut of obesity, had a lower level of testicular volume with a more conserved incretory function, but a higher index of IPSS. Thus, the separation of two ED variants associated with different types of aging in conjunction with the use of ontogenetic analysis, allowed to identify significant differences in such clinical and pathogenetic forms, which is important for the development of ideas about the diagnosis and treatment of age-related ED.

Key words: *aging, ontogeny, erectile dysfunction, testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, centenarian, metabolic syndrome, obesity*

С. Ф. Задворьев^{1,2}, О. Б. Крысюк³, А. Г. Обрезан^{3,4}, А. А. Яковлев^{1,3}

ВЛИЯНИЕ СПОРТИВНОГО АНАМНЕЗА НА ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ВЕТЕРАНОВ СПОРТА

¹ Городская многопрофильная больница № 2, 194354, Санкт-Петербург, пер. Учебный, 5, e-mail: zadvoryevsf@yandex.ru; ² Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья им. П. Ф. Лесгафта, 190121, Санкт-Петербург, ул. Декабристов, 35; ³ Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9, e-mail: doctor_kob@mail.ru; ⁴ Международный медицинский центр «СОГАЗ», 191186, Санкт-Петербург, ул. Малая Конюшенная, 8, e-mail: obrezan1@yandex.ru

В статье проанализирована распространенность и специфика нарушений сердечного ритма и проводимости у ветеранов спорта с сердечно-сосудистыми заболеваниями по сравнению с сопоставимой по половозрастному составу и распространенности гипертонической болезни и атеросклероза когортой пациентов кардиологического стационара без спортивного анамнеза. Показано, что в группе ветеранов спорта была более высока распространенность гемодинамически значимых пауз асистолии (ОР 2,94, $p=0,044$), синусатриальных блокад (ОР 5,51, $p=0,02$) и случаев имплантации постоянного электрокардиостимулятора (ОР 5,14, $p=0,017$). Более высокий уровень спортивного мастерства и спортивный стаж ассоциированы с более высоким риском фибрилляции предсердий, а более длительная спортивная карьера — с нарушениями внутрисердечной проводимости и дилатацией предсердий. Частота встречаемости эксцентрической гипертрофии нарастала с увеличением спортивного стажа и уменьшались с нарастанием периода декондиционирования. Изменения были наиболее выражены в группе со спортивным званием мастера спорта и выше, обуславливая целесообразность скрининга нарушений ритма и проводимости в этой группе пациентов.

Ключевые слова: ветераны спорта, нарушения сердечного ритма и проводимости, персонализированная медицина, спортивное сердце, электрокардиостимуляция

«Спортивное сердце» рассматривают как комплекс адаптационных и компенсаторных изменений сердечно-сосудистой системы спортсмена в ответ на регулярные физические нагрузки [2]. Как правило, физиологическое «спортивное сердце» трактуют как набор частично обратимых изменений, и особенности миокарда у ветеранов спорта отличаются от таковых у действующих спортсменов более молодого возраста. Увеличение популярности массового спорта и числа спортсменов высоких

достижений за последние десятилетия превратили проблему изменений сердечно-сосудистой системы у ветеранов спорта из частной и фундаментальной в рутинный аспект современной клинической практической кардиологии, встречающийся на протяжении практики каждому клиницисту.

Среди изменений электрической активности сердца у ветеранов спорта и действующих спортсменов чаще всего отмечают возрастание частоты фибрилляции предсердий (ФП) и нарушений внутрипредсердного или атриовентрикулярного (АВ) проведения.

Популяционные данные демонстрируют, что повышенная физическая активность, даже на любительском уровне, ассоциирована с повышением риска суправентрикулярных нарушений сердечного ритма, в частности ФП [9]. Различные реестры оценивают это отношение рисков в 1,5–5,5 раза [6, 9]. Риск ФП коррелирует у спортсменов с расширением зубца Р на ЭКГ в сравнении с лицами без спортивного анамнеза, что свидетельствует о патогенетической общности замедления внутрипредсердного проведения и ФП у спортсменов. Сходные изменения нередко можно обнаружить и у любителей [13].

Применительно к пациентам кардиологического профиля со спортивным анамнезом и без такового можно заключить, что факт спортивного анамнеза существенно влияет на характер течения кардиоваскулярной патологии, в частности ИБС [1]. Изменения касаются не только клинической картины, но и морфологических особенностей. Так, по данным А. Х. Талибова [4], у ветеранов спорта выявлена склонность к концентрической гипертрофии миокарда с дилатацией левого предсердия. В то же время, согласно другим данным, у спортс-

менов высокой квалификации, выступавших в видах спорта, тренирующих выносливость, отмечается дилатация предсердий и желудочков при отсутствии значимого прироста толщины камер сердца [8].

Данные, касающиеся внутрисердечной проводимости, менее однозначны. С одной стороны, исследования variability сердечного ритма у спортсменов демонстрируют, что брадикардия, отмечающаяся у большого процента тренированных спортсменов, отмечается начиная с подросткового возраста [15] и носит функциональный характер [5], определяясь ваготонией. В то же время, популяционные исследования ветеранов спорта высших достижений демонстрируют, что брадикардия покоя сохраняется спустя десятки лет после прекращения спортивной карьеры [8]. Исследование R. Stein и соавт. [11] и ряд последующих исследований [5] показывают, что в рамках электрофизио-

логического исследования с полной вегетативной блокадой паттерн электрической активности синус-атриального (СА) и атриовентрикулярного (АВ) узлов у тренированных спортсменов типичен для органического поражения проводящей системы сердца. Сходные изменения выявляются в экспериментах на животных [3].

Цель исследования — анализ распространенности и специфики частых сердечно-сосудистых заболеваний у ветеранов спорта, наблюдающихся в условиях кардиологического отделения стационара, по сравнению с пациентами кардиологического профиля без спортивного анамнеза.

Материалы и методы

Были ретроспективно проанализированы истории болезни 88 пациентов стационара кардиологического профиля, госпитализированных для лечения. Базовые характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Как видно из данных таблицы, большинство прогноз-определяющих сердечно-сосудистых заболеваний встречались с одинаковой частотой в обеих группах пациентов. Значимые различия касались более высокого ИМТ в контрольной группе и более высокой частоты имплантации искусственного водителя ритма в группе ветеранов спорта.

Для анализа морфофункциональных особенностей кардиоваскулярной патологии у ветеранов спорта были использованы следующие методы:

- клинико-анамнестический метод, включавший персональную историю сердечно-сосудистых заболеваний и оценку субъективной выраженности симптомов нарушений сердечного ритма (использовали модифицированную шкалу EHRA [14]) и сердечной недостаточности;

- у ветеранов спорта регистрировали также стаж спортивной активности, фиксированный от момента начала систематических занятий детским спортом до окончания любительской регулярной спортивной активности, и период от ее окончания до поступления в стационар;

- стандартная 12-канальная ЭКГ покоя;
- эхо-КГ-исследование в В-режиме по стандартному протоколу;
- холтеровское ЭКГ-мониторирование (ХМ ЭКГ) со стандартными лестничными пробами (пробы с максимальной нагрузкой

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов обследованных групп

Показатель	Ветераны спорта	Контрольная группа
Число пациентов	36	52
Возраст, лет	60,1±10,6	61,5±12,0
Доля женщин, %	17,2	24,0
Частота гипертонической болезни в анамнезе, %	71,4	82,7
Адаптированное САД на момент поступления в стационар, мм рт. ст.	137,0±20,8	134,0±18,0
Распространенный атеросклероз*	37,9	31,0
Доля пациентов с анамнезом ФП или ТП, %	44,8	41,3
Доля пациентов, подвергнутых РЧА ФП, %	6,8	3,8
Средний стаж занятий спортом, лет	17,7±8,9	–
Средний перерыв в занятиях любительским спортом, лет	24,9±17,1	–
ХСН III–IV ФК NYHA, %	27,6	27,0
Рост, см	175,9±10,4	174,0±8,8
Масса тела, кг	82,2±16,2	89,8±17,3
ИМТ, кг/м ²	26,6±3,6	29,6±4,8 ^{1)*}
ППТ, м ²	1,98±0,22	2,07±0,23
Имплантация ПЭКС	14,3	2,9 ^{2)*}

Примечание. РЧА — радиочастотная абляция; ППТ — площадь поверхности тела; ПЭКС — постоянный электрокардиостимулятор; ТП — трепетание предсердий; * ангиографически и/или ультрасонографически подтвержденная ИБС с многососудистым поражением коронарного бассейна и/или гемодинамически значимое атеросклеротическое двух или более из числа нижеследующих бассейнов: коронарные артерии, почечные артерии, брахиоцефальные артерии, артерии нижних конечностей, мезентериальные артерии; ^{1)*} $p < 0,05$; ^{2)*} $p < 0,01$.

не проводили ввиду наличия у большинства пациентов противопоказаний к ним);

- липидограмма с оценкой коэффициента атерогенности.

Все исследования проводили после достижения оптимальных ключевых показателей гемодинамики — ЧСС и АД.

Для статистической обработки результатов использовали методы описательной статистики (определение среднего арифметического, стандартного отклонения), критерий Колмогорова—Смирнова для оценки гипотезы о принадлежности выборки нормальному распределению, корреляционный анализ по Пирсону и Спирмену, *U*-критерий Манна—Уитни.

Результаты и обсуждение

Эхокардиографическая специфика пациентов кардиологического профиля со спортивным анамнезом

В соответствии с данными табл. 1, табл. 2, в группах ветеранов спорта и контрольной, стандартизованных по демографическим и анамнестическим характеристикам, отмечается сопоставимая выраженность разных показателей ремоделирования и гипертрофии миокарда камер сердца. При этом группа спортсменов была гетерогенной. В ряде случаев имела место взаимосвязь показателей морфометрии миокарда и длительности спортивного анамнеза или длительности перерыва в соревновательно-тренировочной деятельности.

С увеличением спортивного стажа увеличивались показатели дилатации ЛЖ — конечного диастолического размера (КДО) ЛЖ ($r=0,51$, $\rho=0,005$), КДО ЛЖ ($r=0,46$, $\rho=0,024$) и ИКДО ($r=0,48$, $\rho=0,023$), дилатации ЛП—ИОЛП ($r=0,55$, $\rho=0,019$), а также уменьшались ОТС ЛЖ ($r=-0,58$, $\rho=0,002$) и ТМЖП ($r=-0,42$, $\rho=0,028$).

С увеличением перерыва в спорте уменьшались КДО ($r=0,45$, $\rho=0,029$), ИКСО ($r=-0,47$, $\rho=0,035$), ИКДО ($r=-0,45$, $\rho=0,036$) и систолический индекс ($r=-0,43$, $\rho=0,047$), но увеличивались ОТС ЛЖ ($r=0,57$, $\rho=0,002$) и ТМЖП ($r=0,47$, $\rho=0,011$).

С увеличением спортивного разряда/звания отмечалось увеличение ИОЛП ($\rho=0,035$) и ОЛП ($r=0,54$, $\rho=0,020$).

В совокупной группе обследованных пациентов ни один из указанных показателей, кроме ИОЛП

($r=0,32$, $\rho=0,015$), не продемонстрировал аналогичной ассоциации с возрастом, а в группе спортсменов аналогичные по направлению взаимосвязи наблюдали между возрастом и ИКСО ($r=-0,49$, $\rho=0,024$), ИКДО ($r=-0,57$, $\rho=0,003$) и ИКДО ($r=-0,38$, $\rho=0,047$).

Частота встречаемости ФП у женщин составила 40 % в группе ветеранов спорта, 44 % — в контрольной группе, у мужчин — 45,8 и 40,5 % соответственно (различия статистически незначимы).

Из представленных на рис. 1 данных следует, что с возрастанием спортивного звания отмечается отчетливый прирост распространенности ФП. Данная зависимость коррелировала со спортивным стажем (21,1±10 лет в группе с ФП и 14,1±6,1 года в группе без ФП, $\rho=0,003$), но не с длительностью перерыва (19,5±15,5 против 29,9±16,6 года, $\rho=0,12$) и не с возрастом ($\rho=0,56$). У лиц, предпочитавших динамические виды спорта, эта закономерность выражена в наибольшей степени.

Спортивный стаж был ассоциирован с максимальной достигнутой частотой желудочковых сокращений (ЧЖС) при нагрузочных пробах ($r=0,64$, $\rho=0,006$), и была тенденция к ассоциации между более высоким спортивным званием и более низ-

Таблица 2

Эхокардиографические показатели морфометрии миокарда у пациентов обеих групп

Показатель	Ветераны спорта, $n=36$	Контрольная группа, $n=52$
ЧСС в покое (СР), уд/мин	66,2±10,3	66,5±9,0
ЧСС в покое (ФП), уд/мин	80,0±15,9	83,0±16,0
ИММ ЛЖ, г/м ²	126,5±46,0	115,9±33,0
ИКДО ЛЖ, мл/м ²	62,9±19,9	61,6±22,2
ИКСО ЛЖ, мл/м ²	28,5±19,4	27,8±22,9
ФВ ЛЖ, %	54,5±13,5	56,9±13,5
Диаметр ЛП, мм	42,7±5,0	44,9±6,0
ИОЛП, мл/м ²	35,4±10,3	35,9±12,8
Индекс УО, мл/м ²	35,7±10,8	34,9±10,9
Систолический индекс, мл/мин/м ²	2,56±0,96	2,66±0,97
ОТС ЛЖ	0,459±0,110	0,433±0,085
ТМЖП, мм	12,5±3,2	11,4±1,7
ТЗСЛЖ, мм	11,2±1,9	10,8±1,6

Примечание. СР — синусовый ритм; ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ИКДО — индекс конечного диастолического объема; ИКСО — индекс конечного систолического объема; ЛП — левое предсердие; ИОЛП — индекс объема левого предсердия; УО — ударный объем; ОТС — относительная толщина стенки; ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки в диастолу; ТЗСЛЖ — толщина задней стенки ЛЖ в диастолу.

кой минимальной ЧЖС по результатам ХМ ЭКГ ($r=-0,48$, $\rho=0,060$). Среднесуточная ЧЖС не коррелировала с особенностями спортивного анамнеза как у ветеранов спорта с ФП, так и у лиц с синусовым ритмом.

Распространенность нарушений внутрисердечной проводимости (выраженная как АВ-блокада любой градации и/или расширение сегмента QRS на ЭКГ до $\geq 0,1$ с) возрас-

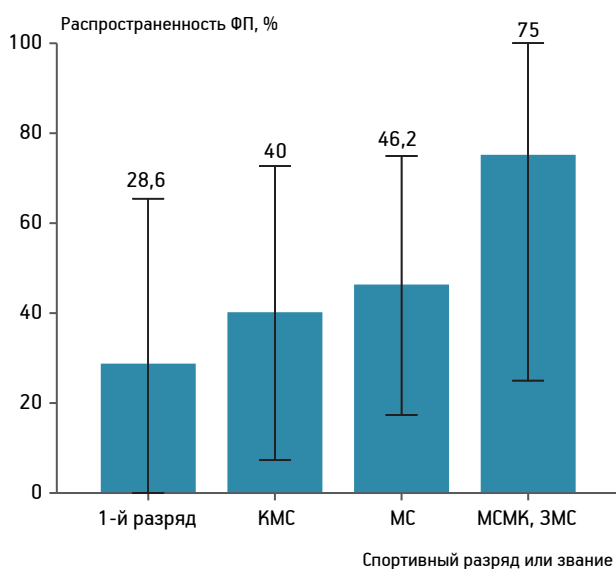
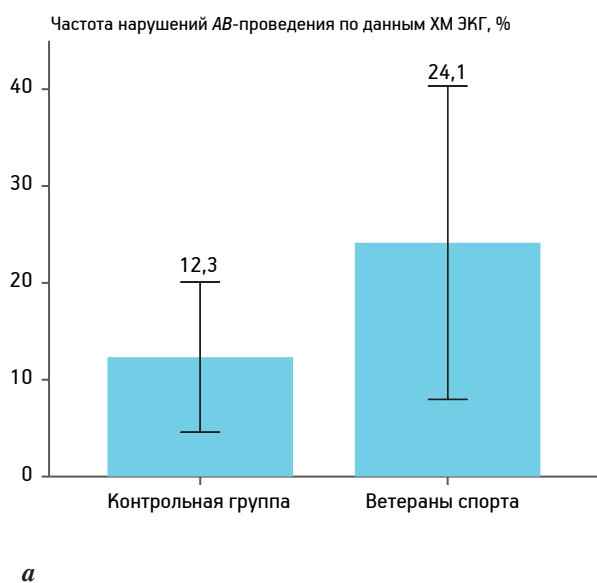


Рис. 1. Распространенность фибрилляции предсердий у обследованных ветеранов спорта в зависимости от спортивного звания или разряда



а

тала с повышением спортивного разряда/звания ($\rho=0,027$).

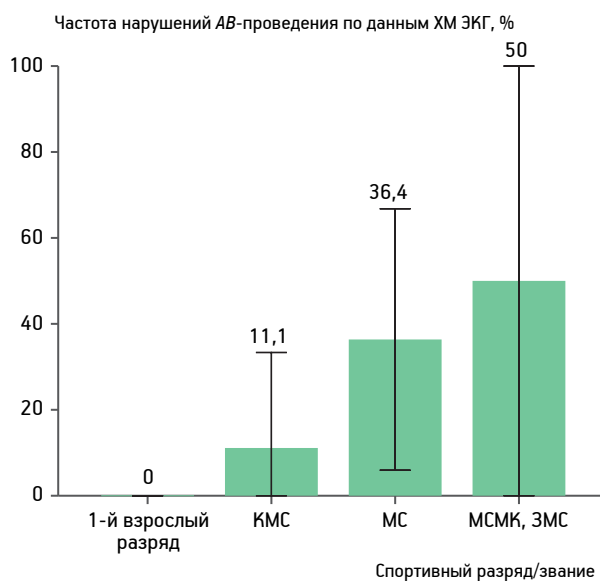
Как следует из полученных нами данных, представленных на рис. 2, распространенность нарушений АВ-проводения подчиняется той же взаимосвязи с уровнем спортивных достижений, что и распространенность ФП. Минимальная частота встречаемости отмечается у перворазрядников и кандидатов в мастера спорта, максимальна она в группе мастеров спорта (МС), мастеров спорта международного класса (МСМК) и заслуженных мастеров спорта (ЗМС), тогда как контрольная группа по данному показателю занимает промежуточное положение.

Выраженность клинических симптомов фибрилляции предсердий

Как показано в табл. 2, обследованные когорты пациентов с ФП были сопоставимы по ЧЖС. На рис. 3 продемонстрировано распределение пациентов по выраженности симптомов ФП. Доля бессимптомных пациентов (I класс *mEHRA*) у ветеранов спорта была выше, чем в контрольной группе ($\rho=0,02$).

Особенности гемодинамически значимых пауз асистолии

Паузы асистолии >2 с при синусовом ритме или >3 с при ФП за время ХМ ЭКГ выявлялись в группе ветеранов спорта и в контрольной



б

Рис. 2. Распространенность АВ-блокад у пациентов обеих групп (а) и у ветеранов спорта в зависимости от спортивного звания или разряда (б), $\rho=0,045$

ной группе с частотой 27,3 и 9,3 % соответственно ($OR=2,94$, $p=0,044$).

Средняя длительность максимальной паузы асистолии по данным ХМ ЭКГ составила $2\ 203\pm 751$ мс в группе ветеранов спорта и $1\ 722\pm 495$ мс в группе лиц без спортивного анамнеза ($p=0,017$). Эта разница определялась в основном различием в длительности максимальной паузы асистолии у пациентов с ФП. В группе ветеранов спорта отмечалась тенденция к увеличению максимальной паузы асистолии с увеличением максимального спортивного разряда/звания ($p=0,061$) и с увеличением спортивного стажа ($r=0,50$, $p=0,048$).

Постоянный электрокардиостимулятор был имплантирован 14,3 % ветеранов спорта и 2,9 % пациентов контрольной группы ($OR=4,93$, $p=0,017$). Также распространенность СА-блокад I–III степени (безотносительно наличия показаний к имплантации ЭКС) по данным ХМ ЭКГ была выше в группе ветеранов спорта (16 % — в группе ветеранов спорта и 2,9 % — в контрольной группе, $p=0,02$).

Выявленные закономерности указывают на наличие специфических электрофизиологических предвестников ремоделирования миокарда у ветеранов спорта. Существуют особенности течения ФП и АВ-блокад у ветеранов спорта. Повышение распространенности ФП с увеличением длительности и интенсивности занятий спортом свидетельствует о значимости данного фактора в возникновении нарушений ритма. По объективным показателям гемодинамики ФП у ветеранов спорта не отличается от таковой в контрольной группе, однако нарушения сердечного ритма сопровождаются менее выраженной клинической симптоматикой.

Поскольку риск тромбоэмболических осложнений ФП повышен не только у лиц с симптомной ФП, но и у бессимптомных пациентов [7], то такие нарушения ритма не следует рассматривать как случайную находку, не требующую лечения. Низкая выраженность клинических симптомов нарушений ритма (в $2/3$ случаев они не ощущаются и не влияют на толерантность к ФН) обуславливает позднее обращение за медицинской помощью и малую ожидаемую пользу от использования методов терапии контроля ритма. (Несмотря на это, следует заметить, что частота применения стратегии контроля ритма в двух группах значимо не отличалась.)

Наличие транзиторных нарушений АВ-проведения согласуется с данными о существовании у спортсменов высокой квалификации, специ-

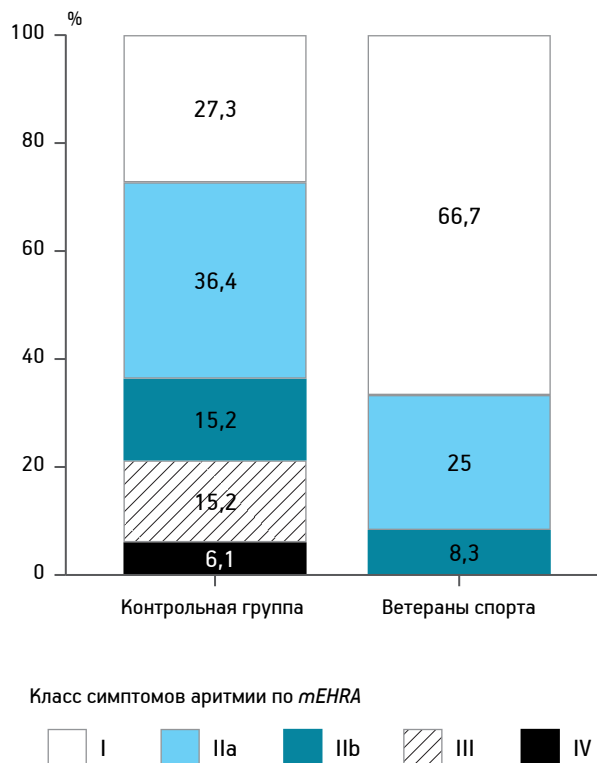


Рис. 3. Распределение обследованных пациентов по выраженности симптомов фибрилляции предсердий на момент начала подбора терапии для контроля частоты желудочковых сокращений

ализирующихся в видах спорта на выносливость, диффузного мелкоочагового кардиосклероза, какой был продемонстрирован с помощью методов визуализации [10, 12].

Если клиническая значимость выявленных различий частоты встречаемости ФП понятна, то вполне резонным кажется вопрос о клинической значимости выявленных нарушений АВ-проведения.

На сегодняшний момент, принимая во внимание данные о сопоставимой средней ЧСС покоя, нет оснований считать, что ветераны спорта адаптированы к более низкой ЧСС и, следовательно, могут переносить клинически значимые паузы асистолии.

Тенденция к отрицательной корреляции между риском нарушений ритма и длительностью перерыва в спорте, вероятно, связана с лимитирующей ролью иных причин, приведших к более раннему завершению карьеры у лиц без ФП и более позднему — у лиц с ФП. Полученные данные о гемодинамической незначимости суправентрикулярных нарушений ритма у большинства спортсменов также свидетельствуют в пользу того, что у спортсменов-любителей ФП не является лим-

тирующим фактором в отношении занятий спортом на любительском уровне.

Проанализированные данные не позволяют сделать вывод о существовании у спортсменов с кардиологической патологией каких-либо особенностей ремоделирования миокарда, подтверждаемых посредством рутинных методов визуализации. Все особенности геометрии миокарда ЛЖ в виде склонности к дилатации ЛЖ без утолщения его стенок (то есть эксцентрическое ремоделирование, или эксцентрическая гипертрофия ЛЖ), описываемые как наиболее частые отклонения геометрии миокарда, выявляемые у действующих спортсменов, отмечаются в группе лиц, завершивших спортивную карьеру сравнительно недавно (в пределах 10 лет). И в долгосрочной перспективе ветераны спорта приходят к тем изменениям, которые характерны в целом для пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Таким образом, их геометрия миокарда при длительном перерыве в тренировочной деятельности определяется уже не спортивным анамнезом, а развившимся патологическим состоянием.

Единственные изменения, сохраняющиеся в перспективе после окончания спортивной карьеры, — это ремоделирование предсердий, строго ассоциированное с нарушениями АВ-проведения и суправентрикулярной аритмией.

Выводы

Ветераны спорта с сердечно-сосудистыми заболеваниями представляют собой когорту кардиологических пациентов, требующую особого подхода к диагностике.

В сравнении с пациентами со сходным демографическим и нозологическим профилем, но без спортивного анамнеза, ветераны спорта характеризуются значимым приростом частоты встречаемости нарушений внутрисердечного проведения и гемодинамически значимых пауз асистолии, требующих рассмотрения вопросов об имплантации искусственного водителя ритма.

Сложность в курации таких пациентов представляет также высокая распространенность бессимптомных форм нарушений сердечного ритма.

У лиц с высокими спортивными достижениями (мастер спорта и выше), особенно в видах спорта с преобладающей динамической составляющей, выявлена повышенная распространенность фибрилляции предсердий в сравнении со средней для

популяции российских пациентов кардиологического профиля.

В связи с этим, у пациентов кардиологического профиля с длительным спортивным анамнезом высоких достижений целесообразно рассмотреть вопрос о скрининговом ЭКГ-мониторинге для исключения малосимптомных и неманифестированных нарушений сердечного ритма и проводимости, требующих своевременного выявления и лечения.

У ветеранов спорта с сердечно-сосудистыми заболеваниями на клиническую картину частых сердечно-сосудистых заболеваний наслаивается клиничко-электрокардиографическая картина диффузного кардиосклероза с нарушениями ритма и внутрисердечной проводимости (чаще всего это фибрилляция предсердий с дистальной АВ-блокадой/сочетанием АВ-блокады и блокады одной из ножек пучка Гиса), что наиболее отчетливо видно при анализе подгруппы пациентов со спортивным званием мастера спорта или выше. Это обуславливает необходимость более аккуратной интерпретации изменений на ЭКГ (в частности, появляющихся в молодом возрасте нарушений внутрисердечного проведения) у ветеранов спорта с длительным стажем и высокими спортивными достижениями.

Необходимы дальнейшие лонгитудинальные исследования данного вопроса для оценки скорости и выраженности таких изменений и определения отчетливых показаний к скрининговому ЭКГ-мониторингу, а также для определения валидности данных наблюдений в отношении спортсменов и ветеранов спорта без клинически выраженных сердечно-сосудистых заболеваний.

Литература

1. Ачкасов Е. Е., Машковский Е. В., Богова О. Т. и др. Ремоделирование миокарда при ишемической болезни сердца у ветеранов спорта // Мед.-соц. экспертиза и реабилитация. 2013. № 4. С. 10–14.
2. Бойцов С. А., Колос И. П., Лидов П. И. и др. Национальные рекомендации по допуску спортсменов с отклонениями со стороны сердечно-сосудистой системы к тренировочно-соревновательному процессу // Рац. фармакогер. в кардиол. 2011. Т. 6. С. 1–60.
3. Васягина Т. И., Бирюкова О. В. Типы пространственной организации синусно-предсердного узла собак с разным уровнем функционального резерва организма // Современные технол. в мед. 2016. Т. 8. № 2. С. 40–45. doi:10.17691/stm2016.8.2.05.
4. Талибов А. Х. Морфологические и функциональные изменения сердечно-сосудистой системы ветеранов спорта в зависимости от состояния тренированности // Клини. геронтол. 2011. Т. 9. № 10. С. 14–17.
5. Boyett M.R., D'Souza A., Zhang H. et al. Viewpoint: is the resting bradycardia in athletes the result of remodeling of the si-

noatrial node rather than high vagal tone? // *J. Appl. Physiol.* 2013 Vol. 114. № 9. P.1351–1355. doi:10.1152/jappphysiol.01126.2012.

6. Flannery M.D., Kalman J.M., Sanders P., La Gerche A. State of the art review: atrial fibrillation in athletes // *Heart Lung Circ.* 2017 Vol. 26. № 9: P. 983–989. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hlc.2017.05.132>.

7. Guerra F., Brambatti M., Nieuwlaat R. et al. Symptomatic atrial fibrillation and risk of cardiovascular events: data from the Euro Heart Survey // *Europace.* 2017 Vol. 19. № 12. P. 1922–1929. doi:10.1093/europace/eux205.

8. Luthi P., Zuber M., Ritter M. et al. Echocardiographic findings in former professional cyclists after long-term deconditioning of more than 30 years // *Europ. J. Echocardiogr.* 2008. Vol. 9. № 2. P. 261–267. doi:10.1016/j.euje.2007.03.001.

9. Merghani A., Malhotra A., Sharma S. The U-shaped relationship between exercise and cardiac morbidity // *Trends cardiovas. med.* 2016. Vol. 26. P. 232–240.

10. Van De Schoor F.R., Aengevaeren V.L., Hopman M.T. et al. Myocardial fibrosis in athletes // *Mayo Clin Proc.* 2016. Vol. 91. № 11. P. 1617–1631. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.07.012>.

11. Stein R., Medeiros C. M., Rosito G. A. et al. Intrinsic sinus and atrioventricular node electrophysiologic adaptations in endurance athletes // *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2002. Vol. 39. № 6. P. 1033–1038.

12. Tahir E., Starekova J., Muellerleile K. et al. Myocardial fibrosis in competitive triathletes detected by contrast-enhanced CMR correlates with exercise-induced hypertension and competition history // *JACC Cardiovas. Imaging.* 2017. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.09.016.

13. Wilhelm M., Roten L., Tanner H. et al. Gender differences of atrial and ventricular remodeling and autonomic tone in nonelite athletes // *Amer. J. Cardiol.* 2011 Vol. 108. № 10. P.1489–1495. doi:10.1016/j.amjcard.2011.06.073.

14. Wynn G.J., Todd D.M., Webber M. et al. The European heart rhythm association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification // *Europace.* 2014. Vol. 16. № 7. P. 965–972. doi: 10.1093/europace/eut395.

15. Zdravkovic M., Perunicic J., Krotin M. et al. Echocardiographic study of early left ventricular remodeling in highly trained preadolescent footballers // *J. Sci. Med. Sport.* 2010. Vol. 13. P. 602–606.

Adv. geront. 2018. Vol. 31. № 4. P. 531–537

S. F. Zadvorev^{1,2}, O. B. Krysiuk³, A. G. Obrezan^{3,4}, A. A. Yakovlev^{1,3}

THE INFLUENCE OF PERSONAL HISTORY OF ATHLETIC ACTIVITY ON CLINICAL COURSE OF CARDIOVASCULAR DISEASES IN FORMER ATHLETES

¹ City multi-field hospital № 2, 5 Uchebnyi per., St. Petersburg 194354, e-mail: zadvoryevsf@yandex.ru;

² P. F. Lesgaft National State University of Physical Education, Sport and Health, 35 Dekabristov str., St. Petersburg 190121; ³ St. Petersburg State University, 7–9 Universitetskaya emb., St. Petersburg 199034, e-mail: doctor_kob@mail.ru; ⁴ International medical center «Sogaz», 8 M. Konyushennaya str.,

St. Petersburg 191186, e-mail: obrezan1@yandex.ru

In this article, the prevalence of cardiac arrhythmias and conduction disorders is evaluated in former athletes with established cardiovascular diseases compared to cohort with comparable demographic profile and prevalence of hypertension and atherosclerosis. It is shown that the group of former athletes had a higher prevalence of hemodynamically significant pauses of asystole (RR 2,94, $p=0,044$), SA node blocks (RR 5,51, $p=0,02$) and required implantation of a permanent pacemaker more frequently (RR 5,14, $p=0,017$). A higher level of sports performance and sports experience are associated with higher risk of atrial fibrillation, and a longer career in sports is associated with higher burden of arrhythmias and dilated atria. The frequency of occurrence of eccentric hypertrophy increased with increasing athletic experience and inversely linked with the period of deconditioning. The changes are most pronounced in elite athletes, mandating the screening of rhythm and conduction disturbances in this subpopulation.

Key words: former athletes, cardiac rhythm and conduction disorders, personalized medicine, athlete's heart, cardiac pacemaker

С. А. Бортулев¹, М. В. Александров¹, М. Б. Иванов², В. А. Ильина³,
Р. К. Кантемирова^{4, 5, 6}, С. В. Сердюков^{4, 5}

КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ ПРОДУКТАМИ ГОРЕНИЯ У ЛИЦ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

¹ Российский нейрохирургический институт им. проф. А. Л. Поленова, 191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, 12, e-mail: sergeybort@yandex.ru; ² Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 1; ³ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, 192242, Санкт-Петербург, Будапештская ул., 3, лит. А; ⁴ Федеральный научный центр реабилитации инвалидов им. Г. А. Альбрехта, 195067, Санкт-Петербург, ул. Бестужевская, 50; ⁵ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ⁶ Санкт-Петербургский государственный университет, 190034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

Работа выполнена с целью уточнения механизмов нарушения сердечной деятельности и оценки степени тяжести кардиотоксичности при остром отравлении продуктами горения в возрастном аспекте. Обследован 71 пациент с тяжелым отравлением угарным газом. Группу сравнения составили 22 пациента с острыми тяжелыми отравлениями опиатами. Методическую основу клинического исследования составило суточное мониторирование ЭКГ. Исследования выполнены в 1-е и 3–4-е сутки. Остаточная кардиальная дисфункция оценена на 12–14-е сутки. Группой сравнения на этом этапе выбраны 14 пациентов с острым инфарктом миокарда. Патоморфологические изменения изучены на трупном материале 24 экспериментальных животных, подвергшихся затравке оксидом углерода в дозе 16 г/м³ в течение 5 мин, на 31-е сутки от токсической травмы. Установлено, что острое отравление продуктами горения приводит к развитию грубых электрофизиологических нарушений, классифицирующих кардиотоксический эффект как тяжелый или крайне тяжелый. Экспрессия признаков кардиотоксичности выше у пациентов среднего и пожилого возраста. В исходе отравления у всех пострадавших сформировалась токсическая кардиомиопатия.

Ключевые слова: отравление продуктами горения, оксид углерода, опиаты, острый инфаркт миокарда, кардиотоксичность, токсическая кардиомиопатия, экспериментальные животные, суточное мониторирование ЭКГ, электрофизиологические нарушения, пациенты среднего и пожилого возраста

Ежегодно в РФ регистрируют более 160 тыс. пожаров, гибель в очаге горения составляет 11–14 тыс. человек, более 12 тыс. пострадавших доставляются в стационары для оказания медицинской по-

мощи. При этом у 30–35 % госпитализированных не имеется ожогового повреждения покровных тканей, в клинической картине доминируют симптомы острого отравления продуктами горения. В структуре острых отравлений доля отравлений оксидом углерода составляет 5–6 %. Летальность при данном виде интоксикации составляет 12–16 % [9]. Цель исследования — уточнение механизмов нарушения сердечной деятельности и оценка степени тяжести кардиотоксичности при остром отравлении продуктами горения в возрастном аспекте.

Материалы и методы

Исследование состоит из клинической и экспериментальной частей. Методологической основой клинической части явилось сравнительное проспективное открытое когортное исследование с использованием клинических, электрофизиологических, биохимических и медико-статистических методов. Экспериментальная часть построена на методологической основе проспективного рандомизированного лонгитудного исследования с использованием токсикометрических, электрофизиологических, морфологических и статистических биометрических методов. При описании распространенности феноменологии в исследуемых группах частоту встречаемости признака и ее среднеквадратичное отклонение рассчитывали методом Бернулли. Вероятность различий распространенности признака в сравниваемых выборках оценивали по критерию согласия χ^2 .

Для оценки достоверности изменений выраженности признака в группе был применен ранговый T -критерий Манна–Уитни. При нормальном распределении исследованных параметров достоверность различий определяли с использованием t -критерия Стьюдента для парных связанных и непарных выборок. Для оценки сопряжения исследованных параметров рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона. Полученные в процессе исследования данные обрабатывали с помощью программной системы Statistica 6 for Windows.

Клиническая часть выполнена в два этапа. На первом этапе обследован 71 пациент 21–62 лет с острым тяжелым отравлением оксидом углерода (СО), из них в возрасте 21–44 лет — 55 человек, среднего и пожилого возраста (51–62 года) — 16 человек. В основу деления больных на возрастные группы была положена классификация ВОЗ (1993).

Критерии включения в основную группу: острое отравление продуктами горения в результате пожара; подтверждение острого отравления СО при химико-токсикологическом анализе; угнетение сознания до уровня комы или оглушения на момент поступления в стационар; поступление в стационар не позднее 2 ч с момента отравления; возраст старше 18 лет; отсутствие в анамнезе указаний на заболевания сердечно-сосудистой системы, перенесенные сосудистые катастрофы; отсутствие в анамнезе указаний на другую значимую соматическую патологию и сахарный диабет; площадь ожогов кожи не более 5%; концентрация этанола в крови не выше 2‰; отсутствие грубой социальной дезадаптации у больного.

Группу сравнения составили 22 пациента 22–38 лет со сходными синдромами острого тяжелого отравления опиатами. Все исследования проводили в 1-е и 3–4-е сутки острого отравления [5, 6].

Всем пациентам определены газовый и кислотно-основной состав крови, маркеры повреждения миокарда (тропонин T , МВ-фракция креатинфосфокиназы, КФК), мочевины и креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по MDRD (мл/мин в $1,73 \text{ м}^2$), ферменты цитолиза (АЛТ, АСТ, общая КФК), электролиты крови (калий, натрий, кальций), выполнена стандартная ЭКГ в 12 отведениях, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (СМЭКГ) в трех отведениях, характеризующих потенциалы верхушки, нижней стенки и боковых

отделов ЛЖ. Уровни электролитов крови, газового и кислотно-основного состава крови при поступлении в стационар в обеих группах были сопоставимы, на фоне проводимой терапии нормализовались ко 2–3-м суткам.

Отдельно в группе отравлений СО определяли показатели карбоксигемоглобина (HbCO) для оценки степени тяжести отравления и выполняли бронхоскопию для оценки степени тяжести термохимического поражения дыхательных путей. Пациенты этой группы, наравне с дезинтоксикационной терапией, коррекцией кислотно-основных, электролитных нарушений и ИВЛ, получали кислородотерапию на догоспитальном этапе, оксигенотерапию в стационаре, лечебный трахеобронхиальный лаваж, небулайзерную терапию, антидот Ацизол в дозе 60 мг/мл по 1,0 мл 3 раза в течение первых 2 ч. В группе отравлений опиатами проводили индикацию наркотического вещества в моче и крови. Этим пациентам вводили антидот Налоксон в дозе 0,4 мг/мл.

На втором этапе клинического исследования в исходе острого отравления СО на 12–14-е сутки всем пациентам выполнено СМЭКГ для оценки остаточной кардиальной дисфункции. Группу сравнения составили результаты СМЭКГ у 14 больных 45–55 лет с острым непроникающим инфарктом миокарда на 12–14-е сутки, перенесшие операцию стентирования инфарктсвязанной артерии в первые сутки.

Экспериментальная часть исследования представлена результатами электрокардиографического и гистоморфологического исследований у 24 белых нелинейных половозрелых крыс самцов, массой 200–220 г, подвергшихся затравке оксидом углерода в дозе 16 г/м^3 в течение 5 мин. В ходе затравки были воспроизведены условия острого тяжелого отравления СО. По окончании экспозиции оксида углерода все крысы заняли боковое положение, двое животных пали. На секционном материале крыс, павших во время затравки, в миокарде обнаружены только признаки внезапной смерти — полнокровие сосудов, отек кардиомиоцитов. Выжившим животным выполняли динамическую регистрацию ЭКГ в 1-е, 21-е, 31-е сутки. Через 31 сут все животные умерщвлены методом декапитации, миокард сердца и паренхима почек подвергнуты гистоморфологическим исследованиям [7].

Результаты и обсуждение

Механизм токсического действия оксида углерода заключается в вытеснении из транспортных и структурных белков кислорода с образованием связанных форм — карбоксигемоглобина и карбоксимиоглобина (в том числе, в миокарде). В результате, формируется смешанная (гемическая + тканевая) гипоксия, наиболее чувствительными к которой являются головной мозг и миокард. Снижение уровня свободного и связанного (оксигемоглобина) кислорода крови в коронарном русле и формирование тканевой гипоксии местно в миокарде с «выключенными», не участвующими в тканевом дыхании кардиомиоцитами, принято считать причиной «прямого» кардиотоксического эффекта оксида углерода. При этом выявляемые методом стандартной ЭКГ изменения принято называть «неспецифическими», «дисметаболическими» [15]. Однако феномены, выявляемые при СМЭКГ, не могут быть объяснены только дисметаболическими эффектами и прямым кардиотоксическим действием угарного газа.

Опиаты по механизму относят к веществам депримирующего действия; угнетая дыхательный центр, они приводят к развитию «центральной» гипоксии.

В течении острого отравления условно выделяют две клинические стадии — токсикогенную и соматогенную. Токсикогенная стадия обусловлена сроком, в течение которого токсический агент находится в организме в количестве, достаточном для реализации своих специфических свойств. Соматогенная стадия определяется сроком после удаления или разрушения яда в виде следового поражения различных органов и систем организма.

Для осмысления результатов исследования важно упомянуть о механизмах регуляции сердечной деятельности. Выделяют два контура — автономный и центральный. Организация автономного контура налажена между ядрами продолговатого мозга, синоатриальным (СА) и атриовентрикулярным (АВ) узлом посредством блуждающего нерва (10-я пара черепных нервов, *n. vagus*), при этом левый блуждающий нерв иннервирует преимущественно СА-узел, а правый — преимущественно АВ-узел посредством верхних, средних и нижних кардиальных ветвей [3]. Симпатическая иннервация осуществляется из боковых рогов верхних грудных сегментов спинного мозга. Центральный контур представлен корковыми механизмами регуляции, высшими ве-

гетативными центрами (гипоталамо-гипофизарной осью) и подкорковыми центрами, в том числе сосудодвигательным, дыхательным и пр. Эффективная работа всех звеньев регуляторной цепи обеспечивает зависимость работы сердца от факторов внешней среды, от внутренних органов и от собственных потребностей миокарда.

Среди этиологических причин нарушений сердечного ритма, наравне с кардиальными (поражения миокарда, перикарда, клапанного аппарата сердца, СА- и АВ-узлов, механическое раздражение сердца), выделяют и экстракардиальные причины. К последним, помимо электролитных, гормональных и токсических, относят нарушения нервной регуляции сердца: функциональные (стрессовые, в том числе гипердреналовые или катехоламинергические), нервно-рефлекторные (при глотании, натуживании, смене положения тела, патологии ЖКТ, позвоночника и прочее) и органические (опухоль мозга, черепно-мозговые травмы, оперативные вмешательства на головном мозге, инфаркт мозга, эпилепсия и пр.) [20]. Структурные изменения миокарда вследствие нарушения нервной регуляции сердца нашли отражение как в отечественных классификациях Г. Ф. Ланга (1936) — «миокардиодистрофии вследствие нарушения иннервации» и М. С. Кушаковского (1977) — «нейрогенная кардиомиопатия», так и в зарубежных — кардиомиопатия такоубо (стрессовая кардиомиопатия) [8, 13, 14].

Стоит отметить, что функции возбуждения и торможения латерализованы по полушариям. Так, правое полушарие ассоциируется с симпатической активностью — увеличением ЧСС. Левое полушарие отвечает за парасимпатическую стимуляцию — уменьшение ЧСС. Аритмогенная экспрессия также зависит от локализации поражения полушарий: правосторонние поражения вызывают наджелудочковые нарушения ритма, левосторонние — желудочковые [3].

При токсической травме мозга развивается острая церебральная недостаточность, клинически проявляющаяся комой, вследствие чего развивается разобщение в центральном контуре регуляции сердечной деятельности. Это явление принято называть цереброкардиальным синдромом. Особенностью отравлений веществами нейротоксического действия, по сравнению с фокусными органическими процессами в головном мозге, является диффузное воздействие на структуры

обоих полушарий, что закономерно приводит к появлению как желудочковых, так и наджелудочковых нарушений ритма (рис. 1). При этом в токсикогенную фазу острого отравления наблюдают гиперсимпатикотонию [2], что проявляется синусовой тахикардией со снижением вариабельности ритма сердца — снижением $SDNN$, $pNN50$, более выраженным у пациентов среднего и пожилого возраста.

В соматогенную фазу отравления преобладает парасимпатическая активность, что приводит к замедлению ритма сердца, при этом в группе отравлений CO наблюдают признаки гиперторможения — транзиторные АВ-блокады I степени, АВ-блокады II степени 2-го типа Мобица, паузы более 2 с, более выраженные у пострадавших среднего и пожилого возраста. Также наблюдают снижение циркадного индекса. Более выраженное его снижение наблюдали у пациентов с отравлениями CO среднего и пожилого возраста (табл. 1). Наджелудочковые и желудочковые нарушения ритма в группе CO сохранялись не только в соматогенную фазу отравления, но и в сроки 12–14 дней после химической травмы, что является клиническими проявлениями повреждения миокарда и проводящей системы предсердий и желудочков, подтвержденными на экспериментальных моделях.

Известно также, что стимуляция коры правой островковой доли головного мозга приводит к повышению АД, левой — к увеличению интервала QT

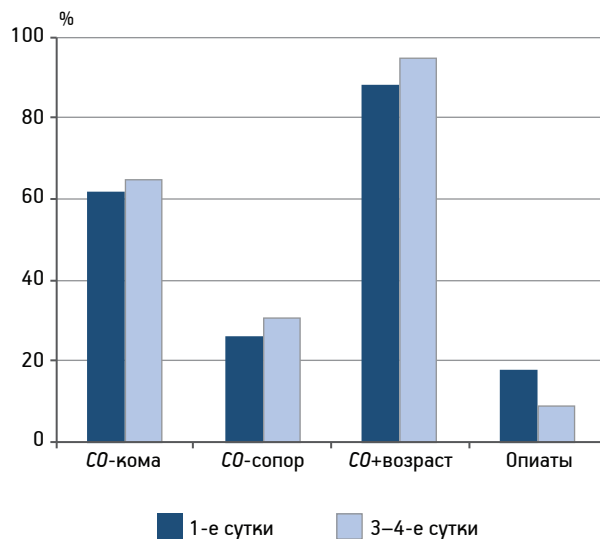


Рис. 1. Частота желудочковых экстрасистол высокого (III–V) ФК (по М. Руан, 1975) в 1-е и 3–4-е сутки острого отравления у пациентов обследованных групп:

CO -кома — больные с коматозной формой отравления;
 CO -сопор — отравление средней степени тяжести;
 CO +возраст — подгруппа больных среднего и пожилого возраста; Опиаты — группа больных с тяжелыми отравлениями опиатами

и снижению сегмента ST , а раздражение латеральных отделов гипоталамуса — к подъему сегмента ST [3]. В исследованных группах в токсикогенную фазу отравления наблюдали все перечисленные эффекты: умеренную артериальную гипертензию, разнонаправленные относительно изолинии на-

Таблица 1

Распределение показателей суточного мониторинга ЭКГ и АД у пациентов обеих групп в 1-е и 3–4-е сутки с момента получения химической травмы

Показатель	Отравление CO , n=71				Отравление опиатами, n=22	
	21–44		51–62		22–38	
	1-е	3–4-е	1-е	3–4-е	1-е	3–4-е
ЧСС средняя, уд/мин ⁻¹	106,8±9,2*	83,5±5,5	101,2±6,6*	86,2±7,1	119,1±12,9	76,5±5,5
САД ср., мм рт. ст.	138±14	128±18	146±21*	142±12*	122	126
ДАД ср., мм рт. ст.	86±12	78±16	92±14*	88±14	72	82
$SDNN$, мс	58±9	91±12	63±11	85±14	56±9	101±11
$pNN50$, %	28±8	32±8*	26±11	31±9*	24±8	48±9
Циркадный индекс, отн. ед.	–	1,24±0,12*	–	1,12±0,09*	–	1,45
Паузы более 2 тыс. мс, %	17±9*	8±4	6±5	17±8	5±4	0
СА-блокада, %	0	0	6±5	6±5	0	0
АВ-блокада I степени, %	13±10*	17±8*	25±8*	33±9*	9±4	6±4
II степени 2-го типа, %	8±4*	0	12±10*	6±5	6	0
Депрессия ST , %	92±6*	72±7*	100–5*	75±8	32	19

* Достоверные различия при сравнении с результатами в группе больных с отравлением опиатами ($p < 0,05$).

рушения реполяризации и удлинение электрической систолы. В соматогенную фазу в группах опитов и СО наблюдали нормализацию АД, однако при отравлении угарным газом увеличение интервала QT и изменение сегмента ST сохранялись, что объясняется развитием токсической кардиомиопатии. Нарушения реполяризации в группе СО были более выраженными у пациентов среднего и пожилого возраста по амплитуде и продолжительности.

Нарушение вегетативной регуляции сердечной деятельности и активация гипоталамо-гипофизарной оси неизбежно приводят к катехоламиновому срыву. Происходит не только активация коры надпочечников, но и увеличение выделения адреналина и норадреналина из пресинаптических окончаний нервных волокон. При этом увеличение ЧСС и АД — не единственное следствие катехоламиновой бури. Стимуляция норадреналином образования циклического аденозин 3',5'-циклофосфата (цАМФ) через активацию аденилатциклазы нервных окончаний вызывает открытие кальциевых каналов, миграцию в клетку кальция и обратный ток калия. ЭКГ-признаками последнего является увеличение амплитуды зубца T, при этом преждевременное распространение потенциала действия, удлинение фазы деполяризации и укорочение реполяризации также провоцируют нарушения сердечного ритма [3].

Другим эффектом норадреналина является активация ПОЛ и, как следствие, повреждение клеточных структур. Лабораторным признаком последнего является увеличение в периферической крови продуктов клеточного распада — общей КФК и ее сердечной фракции — КФК МВ. Тахикардия, гипертензия, длительный выход калия из клеток приводят к увеличению нагрузки на миокард, кислородной недостаточности, увеличению коронарной перфузии и вторичному реперфузионному повреждению кардиомиоцитов [21].

Следует отметить, что изолированным развитием цереброкардиального синдрома объясняется дисфункция сердечной деятельности при отравлениях опиатами. На фоне дезинтоксикационной терапии и восстановления формально ясного сознания состояние пациента быстро улучшается, электрофизиологические паттерны нарушений со стороны сердца регрессируют [5]. В группе отравлений СО в токсикогенную фазу отравления тяжесть сердечной дисфункции выше, и после регресса клинической картины отравления сохраняются инструментальные признаки кар-

диальных нарушений, что заставляет рассмотреть конкурирующие механизмы их формирования.

Одним из таких механизмов при среднетяжелых и тяжелых отравлениях СО следует считать кардиореспираторный синдром. Морфологическая бронхоскопическая картина поражения органов дыхания при острых отравлениях продуктами горения характеризуется гиперемией слизистой оболочки трахеобронхиального дерева, множественными эрозиями слизистой оболочки до уровня субсегментарных бронхов, участками некроза на фоне бледной слизистой оболочки с наложениями фибрина и обтурацией сегментарных и субсегментарных бронхов. В просвете бронхов обнаруживают обилие фибринозного и гнойного секрета, значительное количество трудно отделяемых продуктов горения на стенках и в просвете, что соответствует термохимическому поражению дыхательных путей (ТХПДП) III степени. Эндоскопическая картина ТХПДП I и II степени характеризуется гиперемией слизистой оболочки трахеобронхиального дерева до уровня долевых бронхов, множественными эрозиями в трахее, главных бронхах, единичными эрозиями в долевых и сегментарных бронхах, серозным и фибринозным секретом в просвете и умеренным количеством продуктов горения, легко удаляющихся при санации.

При исследовании функции внешнего дыхания при спирографии обнаруживают нарушение проходимости дыхательных путей по обструктивному типу, что характеризуется снижением объемных и скоростных показателей [12, 16]. При рентгенографии органов грудной клетки у части пациентов выявляют инфильтративные изменения в легких, различные по площади и локализации. В крови определяют снижение парциального давления кислорода (P_{aO_2}). Выявленные морфологические и функциональные изменения нивелировались к 10–11-м суткам. Клиническая картина поражения респираторной системы проявляется дыхательной недостаточностью и в токсикогенную фазу отравления требует проведения ИВЛ. После выхода из комы пациентам выполняли трахеобронхиальный лаваж и небулайзерную терапию. Тем не менее, на фоне формально ясного сознания пациенты продолжали жаловаться на одышку и кашель, в положении лежа высоко поднимали головной конец кровати. Тяжесть ТХПДП демонстрирует корреляцию с тяжестью острой церебральной недостаточности (коэффициент корреляции 0,72) и с амплитудой изменений сегмента ST (коэффи-

циент корреляции 0,71). Известно, что нарушения проходимости дыхательных путей приводят к удлинению интервала QT, снижению variability ритма сердца ($\rho NN50$), развитию нарушений ритма сердца — тахикардии, желудочковой и наджелудочковой экстрасистолии [10, 11]. Таким образом, нарушение регуляции в паре легкие—сердце усугубляет кардиальную дисфункцию в токсико-генную и соматогенную фазу отравления; повреждение дыхательного дерева и нарушение функции внешнего дыхания приводят к длительной симптоматике дыхательной недостаточности.

Другим механизмом нарушений сердечной деятельности можно назвать ренокардиальный синдром (кардиоренальный синдром 3-го типа). Исходя из определения кардиоренального синдрома, это патологические взаимообусловленные состояния с вовлечением сердца и почек, развивающиеся вследствие острой или хронической дисфункции одного из органов с последующей острой или хронической дисфункцией другого. В эксперименте на крысах нами было проиллюстрировано развитие при острых тяжелых отравлениях CO поражения коркового и мозгового веществ почек — дистрофии проксимальных и дистальных канальцев, сужения просвета дистальных канальцев вследствие набухания эпителиоцитов, некрозов отдельных эпителиоцитов и групп, деструкции ядер клеток по типу кариолизиса, неравномерного кровенаполнения перитубулярных капилляров с чередованием малокровных и полнокровных сосудов, сегментарного полнокровия капилляров клубочка, при этом капиллярная сеть клубочков заполняла большую часть пространства капсулы Боумена (рис. 2). Эти процессы, очевидно, связаны как с прямым

нефротоксическим действием свободной и связанной молекулы оксида углерода, так и с появлением в крови недоокисленных метаболитов, продуктов деструкции и некроза тканей [1].

У обследованных пациентов на 3–4-е сутки наблюдали увеличение уровня креатинина и снижение СКФ. При этом уровень СКФ находился в пределах 60–90 мл/мин в $1,73 \text{ м}^2$, что соответствует легкой почечной дисфункции (I степени). Изменения сохранялись до 8–10-х суток, характеризовались большей экспрессией у пациентов среднего и пожилого возраста (табл. 2).

Таким образом, после затухания катехоламиновой «бури» и восстановления нервной регуляции сердечной деятельности сохранение кардиальной дисфункции при отравлении CO поддерживается нарушением регуляции в паре почки—сердце. Это нашло отражение в результатах факторного анализа: со снижением уровня СКФ коррелирует ФК желудочковой экстрасистолии (коэффициент корреляции 0,63). При этом известна зависимость исхода острого отравления CO в условиях пожара от тяжести повреждения паренхимы почек [1].

Совокупность патофизиологических звеньев на маршруте мозг—сердце, почки—сердце и легкие—сердце приводит к возникновению «бури» нейрогуморальных и клинко-физиологических нарушений в 1–11-е сутки с момента получения химической травмы CO. Основными электрофизиологическими маркерами кардиальной дисфункции являются ФК желудочковой экстрасистолии, параметры электрической нестабильности миокарда и нарушения реполяризации, регистрируемые при СМЭКГ. На основе перечисленных критериев авторами исследования была предложена своя

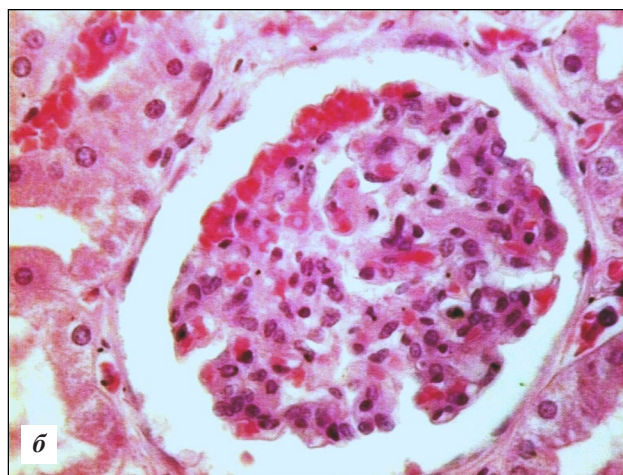
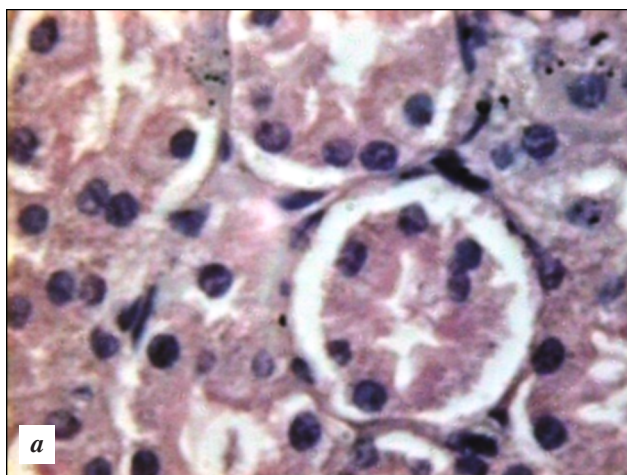


Рис. 2. Почки крысы:

а — дистрофия эпителиоцитов проксимальных канальцев со смещением их в просвет канальцев;
б — сегментарное полнокровие капилляров клубочка. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 1000

Таблица 2

Основные лабораторные параметры, характеризующие фильтрационную функцию почек и синдром цитолиза, у пациентов с отравлением СО

Показатель	21–44 года		51–62 года	
	1-е	4–5-е	1-е	4–5-е
Сутки				
Креатинин, мкмоль/л	63±21	84±22	78±24	88±18
Мочевина, ммоль/л	5,1±1,1	5,8±2,2	6,9±2,1	6,2±1,8
СКФ, мл/мин в 1,73 м ²	98±12	82±16**	92±14	80±14**
КФК общ., ммоль/л	1 250±162*	158±24**	1 443±421*	241±36*. **
АСТ, ммоль/л	56±14	21±12**	62±12	48±14*
АЛТ, ммоль/л	43±11	22±16**	48±16	26±8**

* Достоверные различия между группами ($p<0,05$); ** достоверные различия по сравнению со значениями, зарегистрированными в 1-е сутки ($p<0,05$).

Таблица 3

**Токсическая кардиомиопатия при отравлении СО:
электрофизиологическая характеристика острого периода
у пациентов данной группы**

Параметр		Степень тяжести кардиотоксичности		
		средняя	тяжелая	крайне тяжелая
Тяжесть отравления, частота %	Средняя степень	70	30	–
	Средняя степень (группа 51–62 года)	–	70	30
	Тяжелая степень	–	30	70
Желудочковая экстрасистолия	I–II	+	–	–
	III–IVa	–	+	–
	IVb–V	–	–	+
Электрическая нестабильность миокарда	Положительный анализ на турбулентность сердечного ритма	+	++	+++
	QTc>450 мс Альтернация зубца T на ЭКГ (max)>65 мкВ			
Нарушения реполяризации		+/-	+	+

оригинальная классификация кардиотоксичности (табл. 3).

В нашем исследовании у пациентов с отравлением СО средней степени тяжести наблюдали кардиотоксичность средней степени тяжести, которая характеризовалась гемодинамически незначимыми желудочковыми нарушениями ритма в сочетании с одним из признаков электрической нестабильности миокарда (как правило, увеличением скорректированного интервала QT>450 мс). Примерно у половины пациентов регистрировали нарушения реполяризации.

Тяжелую степень кардиотоксичности наблюдали у большинства пациентов среднего

и пожилого возраста с отравлением СО средней степени тяжести, а также у меньшей части молодых пациентов этой подгруппы и подгруппы отравлений тяжелой степени. Для тяжелой степени кардиотоксичности были характерны промежуточные (III–IVa) ФК желудочковых нарушений ритма и положительные результаты анализа по двум из трех методик оценки электрической нестабильности. У всех пациентов регистрировали нарушения реполяризации.

Крайне тяжелую степень кардиотоксичности регистрировали у большинства пациентов с отравлением СО тяжелой степени. Она характеризовалась наиболее грубыми желудочковыми нарушениями ритма, наибольшей экспрессией всех методик оценки электрической нестабильности, нарушениями реполяризации с наибольшей амплитудой и продолжительностью.

Объяснению кардиальной дисфункции после 11 сут служат результаты экспериментальной части исследования миокарда и сердечного ритма у крыс. Исследование сердечной мышцы у крыс проводили на поперечных топографических срезах, проходящих через базальный, средний и верхушечный слои, что позволяло оценить все слои сердца. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином и трихромом по Массону.

Патоморфологические изменения выявлены в кардиомиоцитах и в интерстиции. Кардиомиопатия характеризовалась исчезновением поперечной исчерченности мышечных волокон, восковидной дегенерацией, зернистой и вакуольной дистрофией. В ряде случаев выявляли очаги некроза отдельных кардиомиоцитов с перифокальной воспалительной инфильтрацией. Изменения в интерстициальной ткани во всех исследованных препаратах представляли собой картину диффузного мелкоочагового фиброза на фоне отека. Наиболее выраженные изменения обнаруживали в эндокарде, что свидетельствует о более тяжелом поражении

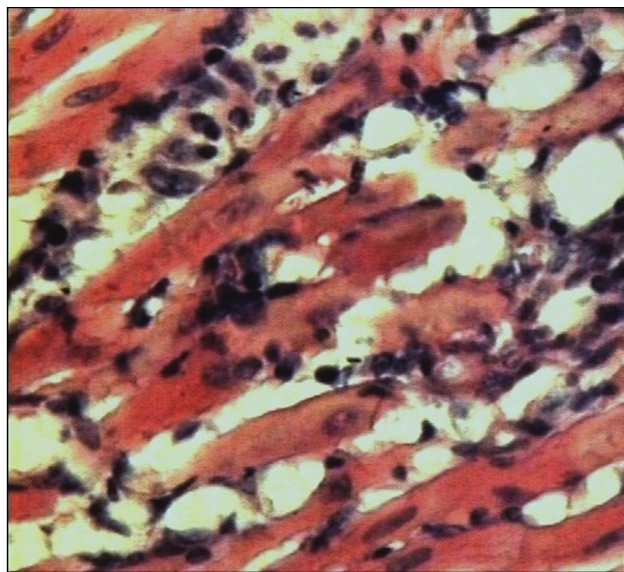
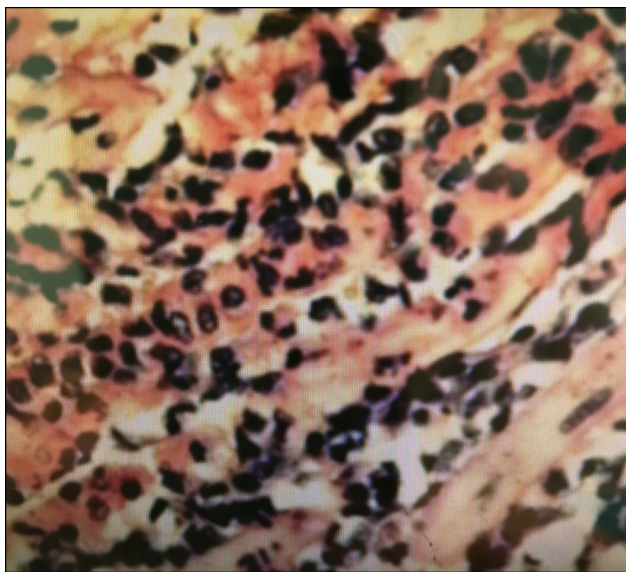


Рис. 3. Сердце крысы. Некроз отдельных кардиомиоцитов со смешанноклеточной реакцией (наличие лейкоцитов, лимфоцитов и гистиоцитов).

Окраска гематоксилином и эозином, ув. 400

[7]. Описанные процессы наблюдали в обоих предсердиях и желудочках крыс и имели диффузный характер (рис. 3, 4, 5).

ЭКГ у всех крыс к 31-м суткам характеризовалась синусовым ритмом, нормо- или тахикардией (относительно ЧСС до отравления), частой одиночной политопной, парной монорморфной и полиморфной желудочковой экстрасистолией, пробежками желудочковой тахикардии, одиночной и парной наджелудочковой экстрасистолией. Также регистрировали удлинение интервала QT на 25 % относительно исходной длины у 30 % животных.

В исходе острого отравления CO перед выпиской на 12–14-е сутки всем пациентам выполнено СМЭКГ. На этом этапе для оценки электрической нестабильности миокарда в качестве группы сравнения были выбраны пациенты с непроникающим $Q(-)$ инфарктом миокарда (ИМ) после операции реваскуляризации инфарктсвязанной коронарной артерии в острейшую стадию инфаркта. Исследование также выполнено на 12–14-е сутки. Контрольной группой служили здоровые добровольцы. У 75 % обследованных с отравлением CO регистрировали желудочковую экстрасистолию высокого ФК по Rayan, $1/3$ которых демонстрировала высокую турбулентность ритма сердца. При этом IV и V ФК при отравлении CO регистрировали на 17 % чаще, чем при ИМ, у 62,5 % — увеличение скорректированного интервала $QTc > 450$ мс, что почти в 4 раза чаще

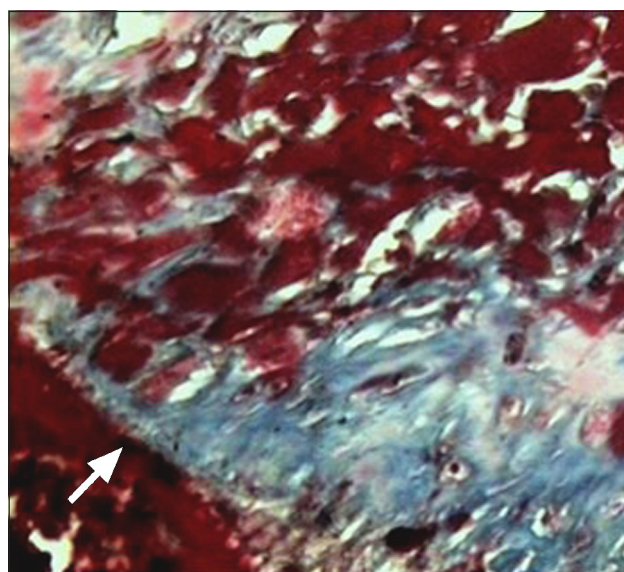


Рис 4. Сердце крысы. Разрастание фиброзной ткани под эндокардом (отмечен стрелкой) с вмурованными мышечными волокнами.

Окраска трихромом по Массону, ув. 400

ИМ, у 37,5 % — микроволновую альтернацию зубца T (АЭТ), которая превысила 65 мкВ, при этом в группе ИМ анализ на АЭТ не дал положительных результатов. Нарушения реполяризации по типу депрессии сегмента ST и снижение variability ритма сердца преобладали у пациентов с ИМ [6].

Таким образом (табл. 4), у абсолютного большинства пациентов с острым отравлением CO к моменту выписки из стационара не происходит полного регресса признаков кардио-

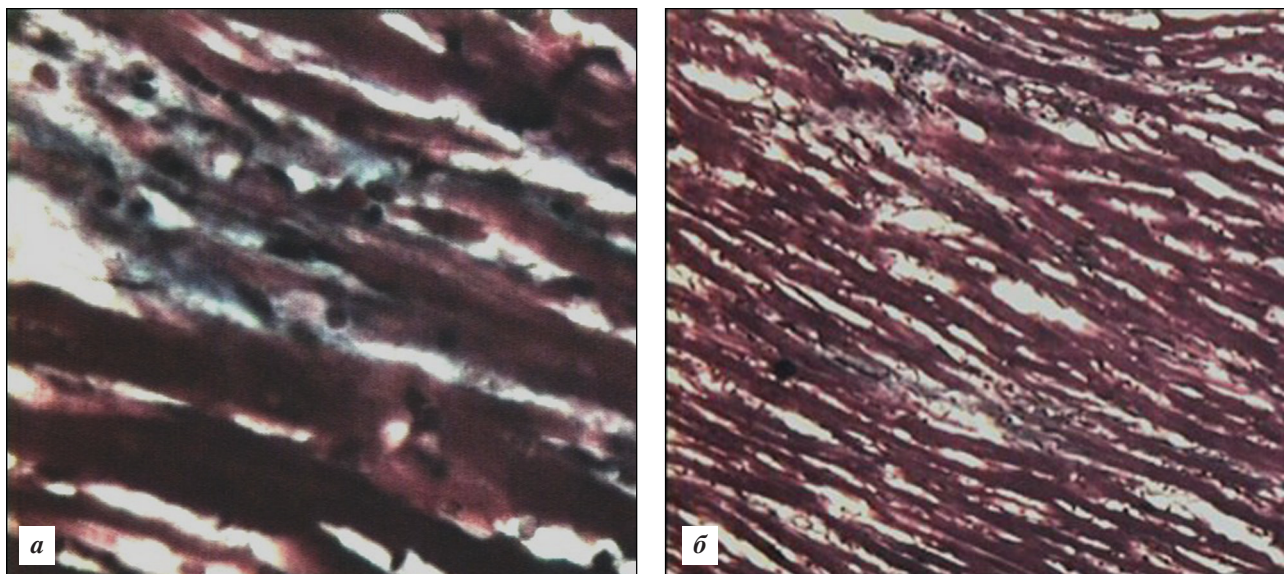


Рис. 5. Сердце крысы. Мелкоочаговое (а) и диффузное (б) разрастание фиброзной ткани в миокарде. Окраска трихромом по Массону, ув. 400

Частота признаков электрической нестабильности миокарда у пациентов при отравлении СО (перед выпиской) и у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) на 12–14-е сутки, %

Признак		СО	ОИМ	Здоровые
Число желудочковых экстрасистол высокого ФК	III	50	92	0
	IV, V	25	8	0
Положительный анализ на турбулентность сердечного ритма		37,5	0	0
$QTc > 450$ мс		62,5	16	0
$AZT (max) > 65$ мкВ		37,5	0	0
Реполяризация	элевация $ST > 1,5$ мм	0	50	0
	депрессия $ST > 2,0$ мм	12,5	50	0
Снижение ВРС		6	16	8

Примечание. Группа сравнения — «здоровые» добровольцы.

токсического повреждения. По нашему мнению, данные факты в практическом аспекте определяют серьёзный отдалённый прогноз пострадавших от отравления СО, особенно в группе среднего и пожилого возраста, что диктует необходимость длительного активного кардиологического диспансерного наблюдения. Показательно, что проявления электрической нестабильности у этих пациентов на 12–14-е сутки более выражены, чем в те же сроки в группе больных, перенёсших первичную реваскуляризацию по поводу острого ИМ.

До недавнего времени почти исключительно правым на альтернацию зубца *T* обладала одна нозологическая форма — ИБС [17, 18].

Позже информативность методики была продемонстрирована на других кардиологических нозологических единицах [4, 19]. Правомочность выбора ИМ в качестве группы сравнения и проведения анализа на альтернацию зубца *T* при отравлениях СО обусловлена результатами экспериментальной части исследования: в исходе отравления СО у всех крыс при исследовании сердечной мышцы обнаружен диффузный мелкоочаговый фиброз, что патоморфологически однородно ИМ, в контексте проведенного исследования является кардиомиопатией. Принципиальное отличие — при ИМ происходят фокусные изменения в миокарде, при отравлении СО — диффузный процесс.

Данное исследование позволило сформулировать вывод о формировании в исходе острого отравления СО кардиомиопатии. Механизм кардиомиопатии обусловлен совокупностью кардиоспецифического действия самого СО развитием цереброкardiaльного, кардиореспираторного и ренокардиального синдромов вследствие тяжелой термохимической травмы и тяжелой гипоксии. Тяжесть токсической кардиомиопатии зависит от тяжести отравления СО и возраста пострадавшего.

Выводы

У пациентов среднего и пожилого возраста при остром отравлении продуктами горения в сравнении с аналогичной группой пострадавших молодого возраста регистрируют более тяжелые электрофизиологические нарушения, обуславливающие более высокую тяжесть токсической кардиомиопатии, что определяет серьёзность прогноза и требует длительного активного врачебного наблюдения после выписки из стационара.

Оценка степени тяжести кардиотоксичности после регресса клинических проявлений химической травмы должна основываться на совокупности нарушений сердечной деятельности, регистрируемых инструментальными методами диагностики, что приобретает особую важность у пациентов среднего и пожилого возраста.

Кардиомиопатия при остром отравлении оксидом углерода возникает как следствие не только прямого кардиоспецифического действия СО на кардиомициты и возбудимые ткани сердца, но и как следствие срыва нервной регуляции сердечной деятельности, запуска цереброкardiaльного, кардиореспираторного и ренокардиального синдромов. При этом скорость клубочковой фильтрации у пациентов среднего и пожилого возраста достоверно ниже, чем у пациентов молодого возраста, что свидетельствует о более тяжелой ренальной дисфункции. В исходе острого отравления в эксперименте продемонстрировано формирование диффузного мелкоочагового фиброза интерстиция миокарда, дистрофии канальцев и некроза эпителиоцитов в почках к 31-м суткам.

Фактор термохимического поражения дыхательных путей при отравлении оксидом углерода обуславливает более высокую степень тяжести кардиальной дисфункции в токсикогенную фазу в сравнении с отравлением опиатами.

При токсической травме мозга вследствие отравления опиатами кардиальная дисфункция возникает преимущественно как результат развития цереброкardiaльного синдрома.

Литература

1. Бабаханян Р. В., Ягмуров О. Д., Петров Л. В. Особенности клинико-морфологической характеристики поражений почек при комбинированной термохимической травме // Нефрология. 2006. Т. 10. № 2. С. 65–69.
2. Бадалян А. В., Суходолова Г. Н., Марупов З. Н. и др. Изменение вегетативной нервной системы у больных с отравлением угарным газом // Общ. реаниматол. 2009. № 6. С. 45–48.
3. Басенцова Н. Ю., Шишкин А. Н., Тибеккина Л. М. Цереброкardiaльный синдром и его особенности у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения // Вестн. СПбГУ. 2017. Т. 12. С. 31–47.
4. Бокерия О. Л., Базаев В. А., Санакоев М. К. Микровольтная альтернатива Т-волны: механизмы и применение как предиктора внезапной сердечной смерти // Анналы аритмол. 2010. № 1. С. 11–20.
5. Бортулев С. А., Александров М. В., Шилов В. В. и др. Первичные кардиотоксические эффекты при тяжелых отравлениях опиоидами // Проф. и клин. мед. 2011. Т. 1 (39). № 2. С. 45–50.
6. Бортулев С. А., Александров М. В., Васильев С. А., Трофимов А. А. Токсическое поражение миокарда при тяжелых отравлениях продуктами горения // Скорая мед. помощь. 2013. № 2. С. 78–83.
7. Бортулев С. А., Александров М. В., Ильина В. А. и др. Морфологическая характеристика кардиомиопатии при остром тяжелом отравлении оксидом углерода // Вестн. Рос. ВМА. 2015. № 4 (52). С. 161–164.
8. Гиляревский С. Р. Кардиомиопатия такоцубо. Подходы к диагностике и лечению. М.: МЕДпресс-информ, 2013.
9. Зобнин Ю. В., Саватеева-Любимова Т. Н., Коваленко А. Л. и др. Отравление монооксидом углерода (угарным газом). СПб.: Тактик-Студио, 2011.
10. Карпов Р. С., Дудко В. А., Кляшев С. М. Сердце–легкие: патогенез, клиника, функциональная диагностика и лечение сочетанных форм ишемической болезни сердца и хронических обструктивных болезней легких. Томск: СТТ, 2004.
11. Кондратьев А. И., Долгих В. Т., Лукач В. Н., Торопов А. В. Кардиореспираторные предикторы течения острого коронарного синдрома на реанимационном этапе // Скорая мед. помощь. 2014. № 4. С. 65–69.
12. Кузнецов О. А., Шилов В. В., Александров М. В. и др. Показатели функции внешнего дыхания при использовании небулайзерной терапии в комплексном лечении с отравлениями угарным газом при пожаре // Скорая мед. помощь. 2009. Т. 10. № 4. С. 78–81.
13. Кушаковский М. С. Метаболические болезни сердца. СПб.: Фолиант, 2000.
14. Ланг Г. Ф. О поражениях сердечной мышцы и об электрокардиографических проявлениях с биохимической точки зрения // В кн.: Вопросы патологии кровообращения и клиника сердечно-сосудистых болезней. Л.: Биомедгиз, 1936.
15. Лужников Е. А., Пирцхалава А. В., Лукин-Бутенко Г. А. Особенности клиники и лечения острых отравлений окисью углерода. Тбилиси: Сабчота Сакартвело, 1985.
16. Полозова Е. В., Шилов В. В., Кузнецов О. А. Основные клинические проявления поражения дыхательной системы при острых тяжелых отравлениях угарным газом, осложненным термохимическим поражением дыхательных путей // Эфферент. тер. 2009. Т. 15. № 3–4. С. 35–39.
17. Попов В. В. Новые ЭКГ-маркеры электрической нестабильности миокарда у больных ишемической болезнью сердца // Нижегород. мед. журн. 2006. № 6. С. 96–103.
18. Радзевич А. Э., Попов В. В., Князева М. Ю. Значение турбулентности сердечного ритма и альтернативы Т-волны в диагностике электрической нестабильности миокарда // Рос. кардиол. журн. 2006. № 5 (61). С. 93–99.
19. Трешкур Т. В., Татарина А. А., Пармон Е. В. Альтернатива зубца Т: способна ли предсказывать непредсказуемое? // Вестн. аритмол. 2009. № 58. С. 42–51.
20. Чудновская Е. А. Нарушения сердечного ритма: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение // Рус. мед. журн. 2013. № 19. С. 1064–1067.
21. Kavakli H. S., Erel O., Delice O. et al. Oxidative stress increases in carbon monoxide poisoning patients // Hum. Exp. Toxicol. 2011. Vol. 30. № 2. P. 160–164.

*S. A. Bortulev*¹, *M. V. Aleksandrov*¹, *M. B. Ivanov*², *V. A. Ilina*³,
R. K. Kantemirova^{4,5,6}, *S. V. Serdyukov*^{4,5}

**CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDY OF THE PECULIARITIES OF CARDIAC ACTIVITY DISORDERS
DURING POISONING BY COMBUSTION PRODUCTS IN PERSONS OF DIFFERENT AGE GROUPS**

¹ A. L. Polenov Russian neurosurgical Institute, 12 Mayakovskogo str., St. Petersburg 191014, e-mail: sergeybort@yandex.ru; ² Institute of toxicology of the Federal medical-biological Agency, 1 Bekhterev str., St. Petersburg 192019; ³ I. I. Dzhanlidze Saint-Petersburg research Institute of emergency care, 3 lit. A Budapeshtskaya str., St. Petersburg 192242; ⁴ G. A. Albrecht Federal Scientific Center of Rehabilitation of the Disabled, 50 Bestuzhevskaya str., St. Petersburg 195067; ⁵ I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41 Kirochnaya str., St. Petersburg 193015; ⁶ Saint-Petersburg State University, 7–9 Universitetskaya nab., St. Petersburg 199034

The work is carried out to clarify the mechanisms of cardiac activity disorders and assess the severity of cardiotoxicity in acute poisoning by combustion products in the age aspect. 71 patients with severe carbon monoxide poisoning were examined. The comparison group consisted of 22 patients with acute severe opiate poisoning. The methodological basis of the clinical study was daily monitoring of ECG. The studies were performed in 1 and 3–4 days. Residual cardiac dysfunction was estimated at 12–14 days. The comparison group selected 14 patients with acute myocardial infarction at this stage. Pathomorphological changes were studied on the cadaveric material of 24 experimental animals exposed to carbon monoxide at a dose of 16 g/m³ for 5 minutes on 31 days from toxic injury. It is established that acute poisoning by combustion products leads to the development of severe electrophysiological disorders classifying cardiotoxic effect as severe or extremely severe. Expression of signs of cardiotoxicity is higher in middle-aged and elderly patients. In the outcome of the poisoning, all the victims have formed a toxic cardiomyopathy.

Key words: *poisoning by combustion products, carbon monoxide, opiates, acute myocardial infarction, cardiotoxicity, toxic cardiomyopathy, experimental animals, daily monitoring of ECG, electrophysiological disorders, middle-aged and elderly patients*

И. Т. Муркамилов^{1,2}, И. С. Сабиров², К. А. Айтбаев³, В. В. Фомин⁴,
Ж. А. Муркамилова⁵, А. И. Сабирова², Э. Р. Райимжанов^{1,6}, Н. А. Реджапова⁷,
Ф. А. Юсупов⁷, Э. А. Айдаров¹

ПОЧЕЧНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И ПОКАЗАТЕЛИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ЖЕСТКОСТИ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

¹ Кыргызская государственная медицинская академия им. И. К. Ахунбаева, Кыргызстан, 720020, Бишкек, ул. Ахунбаева, 92, e-mail: murkamilov.i@mail.ru; ² Кыргызско-Российский славянский университет им. Первого Президента России Б. Н. Ельцина, Кыргызстан, 720000, Бишкек, ул. Киевская, 44; ³ Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины, Кыргызстан, 720040, Бишкек, ул. Т. Молдо, 3; ⁴ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2; ⁵ Центр семейной медицины № 7, Кыргызстан, 720040, Бишкек, ул. Т. Молдо, 3/1; ⁶ Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н. Н. Бурденко, 105229, Москва, Госпитальная площадь, 3; ⁷ Ошский государственный университет, Кыргызстан, 714000, Ош, ул. Ленина, 331

В работе изучены параметры артериальной жесткости (индекс жесткости, *SI* м/с; индекс отражения, *RI*%; индекс аугментации, *Aip*; биологический возраст сосудистой системы, *VA* лет; возрастной индекс, *AGI*; альтернативный индекс жесткости, *aSI*; индекс увеличения при ЧП=75, *Aip* 75%), центрального АД и содержание цистатина *C* в сыворотке крови. Всего обследованы 98 лиц (женщины, *n*=45 и мужчины, *n*=53) пожилого и старческого возраста. Проведен сравнительный анализ артериальной жесткости и ее взаимосвязь с уровнем цистатина *C* крови в обследованных группах с учетом половых различий. У женщин пожилого и старческого возраста индекс аугментации и его увеличение при частоте пульса 75, атерогенные липиды (содержание общего холестерина, холестерина ЛПНП и триглицеридов сыворотки крови) были достоверно выше, а показатели альтернативного индекса жесткости существенно ниже по сравнению с показателями у мужчин пожилого и старческого возраста. Наибольшее число корреляций было обнаружено между показателями артериальной жесткости и уровнем цистатина *C* крови в группе женщин пожилого и старческого возраста.

Ключевые слова: артериальная жесткость, цистатин *C*, почечная дисфункция, пожилой и старческий возраст

Старение населения — это одна из серьезных проблем, которая в настоящее время приобретает огромное значение для экономической и социальной политики [1, 3, 4, 15]. Интерес к изучению процесса старения населения возник еще в 80–90 гг. прошлого века [17]. В настоящее время во всем мире все больше людей доживают до пожилого (60–74 года) и старческого (75–89 лет) возраста. Так, ежемесячно 1 млн человек достигает 60-летнего возраста, и к 2025 г. число людей пожилого возраста достигнет более

1 млрд [9]. Вместе с тем, предполагается, что за период 1950–2050 гг. число людей старческого возраста во всем мире возрастет до 400 млн [7]. Очевидно, что прирост численности лиц пожилого и старческого возраста приведет к существенному увеличению затрат на здравоохранение и социальное обеспечение, в связи с чем становится ощутима значимость геронтологии для государства в целом. Одновременно увеличение численности людей пожилого и старческого возраста в структуре населения, несомненно, ставит новые задачи и вопросы перед современной медициной.

Известно, что с возрастом заметно увеличиваются факторы риска социально значимых заболеваний, таких как ИБС, цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ), ХОБЛ, хроническая болезнь почек (ХБП) и др. Исследованиями последних лет установлено, что масштабы распространения ХБП уже приобрели характер пандемии [10, 12, 20, 21, 30, 38]. Этому способствовало, прежде всего, увеличение доли лиц, страдающих метаболическими, обменными и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), а также численности людей старших возрастных групп [25]. Если в структуре смертности от всех причин значительно преобладают ССЗ, то в большинстве случаев смерти от неинфекционных заболеваний в возрасте до 70 лет 82 % случаев приходится на страны с низким и средним уровнем дохода, а ССЗ являются причиной смерти в 37 % [13].

С позиции физиологии, в процессе старения со стороны почек происходят характерные изменения [2, 5, 6], выражающиеся в виде уменьшения их размеров на 20–30 % в возрасте 70 лет,

уменьшения числа клубочков, длины и объема почечных канальцев, накопления коллагена в интерстициальной ткани почек и в мезангии, что запускает развитие инволютивной перестройки в почечной паренхиме [12], отмечается снижение функции почек со скоростью примерно 1% в год, или уменьшение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на 1 мл/мин в год [8].

Безусловно, функциональное состояние почек у пожилых людей усугубляется также присутствием коморбидной патологии [13, 16], в частности ССЗ, тяжесть которых определяет скорость прогрессирования почечной дисфункции и выживаемость пациентов ХБП независимо от этапа лечения [12]. Следует отметить тот факт, что в последние годы отмечается увеличение доли лиц пожилого и старческого возраста с терминальными стадиями почечной дисфункции и находящихся на почечно-заместительной терапии (ПЗТ), в частности гемодиализе [12]. Следовательно, вопросы вторичной профилактики ССЗ и своевременная диагностика субклинических нарушений функции почек в популяции людей пожилого и старческого возраста остаются краеугольным камнем в современной медицине [16, 12].

Таким образом, заметное увеличение доли лиц пожилого и старческого возраста, а также увеличение патологии почек в этой группе населения побудило нас провести поиск возможных путей прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний и почечной дисфункции. Цель исследования — изучение показателей артериальной жесткости и их взаимосвязь с уровнем цистатина С крови у лиц пожилого и старческого возраста с учетом половых различий.

Материалы и методы

Работа выполнена с учетом требований биоэтической этики, протокол и дизайн исследования одобрены этическим комитетом КГМА им. И. К. Ахунбаева (протокол № 6 от 11.12.2017 г.). Объектом исследования послужила группа лиц пожилого и старческого возраста ($n=98$) 60–89 лет, из них 45 женщин и 53 мужчины, находившихся на лечении в Национальном госпитале Министерства здравоохранения Кыргызской Республики (Бишкек) в период 2017–2018 гг. За пожилой и старческий возраст принимали значения биологического возраста 60–74 и 75–89 лет соответственно.

Тип исследования — одномоментное поперечное изучение. Для достижения поставленной цели все обследованные лица в зависимости от пола были подразделены на две группы: 1-я — 45 женщин; 2-я — 53 мужчины. Было проведено комплексное клиническое обследование с верификацией диагноза. У всех пациентов проводили сбор анамнеза (длительность течения артериальной гипертензии (АГ), ИБС, ЦВЗ, ХОБЛ и ХБП), измерение роста и массы тела с расчетом ИМТ по общепринятой формуле, подсчет ЧСС. АД измеряли на правой и левой руке в положении больного сидя после 10-минутного отдыха 2 раза через 5 мин, в анализ включали среднее двух измерений; ЧСС измеряли в течение 1 мин в положении больного сидя после отдыха. На основании измерения САД и ДАД вычисляли пульсовое АД по формуле: $\text{пульсовое АД} = \text{САД} - \text{ДАД}$; среднее АД по формуле: $\text{среднее АД} = \text{ДАД} + \text{пульсовое АД} / 3$. Двойное произведение (ДП) по формуле: $\text{ДП} = \text{ЧСС} \cdot \text{САД} / 100$. Дисфункцию почек диагностировали на основании измерения содержания уровня цистатина С крови и расчетной СКФ, разработанных в 2003 г. [28]. В исследование не включали пациентов с ХБП, находящихся на этапе ПЗТ, в режиме кортикостероидной терапии и с тиреотоксикозом, сопровождающихся изменением содержания уровня цистатина С в сыворотке крови, и лица моложе 60 лет.

Исследование центрального АД (ЦАД) проводили на аппарате «АнгиоСкан-01» («АнгиоСкан-Электроник», Россия) в соответствии с требованиями по подготовке испытуемого и процедуре проведения тестов [14]. За 24 ч до исследования исключали физические нагрузки и курение, прием кофеина, алкоголя и других стимуляторов. При контурном анализе пульсовой волны оценивали такие параметры, как ЦАД — прогноз (*Spa*, Systolic Pressure Aortic — prognosis), индекс жесткости (*SI* м/с, stiffness index), индекс отражения (*RI* %, reflection index), индекс аугментации (*Aip*, augmentation index), нормализованный для частоты пульса (ЧП=75 уд/мин), биологический возраст сосудистой системы (*VA*, лет), возрастной индекс (*AGI*), альтернативный индекс жесткости (*aSI*) и индекс увеличения при ЧП=75, *Aip* 75 %.

Лабораторное обследование включало оценку параметров липидного спектра (общий холестерин — ХС; ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, триглицериды — ТГ) и биохимического анализа крови (содержание кальция, мочевой кислоты). Согласно рекомендациям Ассоциации врачей общей практи-

ки (2017 г.), за коморбидность принимали сочетание у одного пациента двух или более хронических заболеваний [13].

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием статистической компьютерной программы Statistica 10.0 компании «StatSoft». При описании выборки использовали среднее арифметическое (M) и среднее квадратичное отклонение (m) для признаков с нормальным распределением. Для оценки значимости различий средних величин использовали t -критерий Стьюдента для признаков с нормальным распределением, для сравнения двух независимых групп — критерий Манна—Уитни. При определении взаимосвязей различных параметров использовали корреляционный анализ Пирсона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Распределение пациентов по нозологическим формам было равнозначным, за исключением сахарного диабета (СД) 2-го типа, доля которого оказалась больше у женщин пожилого и старческого возраста (табл. 1). Наряду с этим, в этой же когорте отмечена тенденция к увеличению числа пациентов с ИБС. Следует подчеркнуть, что в обеих группах чаще встречалось сочетание у одного пациента двух или более хронических заболеваний, при этом межполовых различий по коморбидной патологии обнаружено не было.

У пациентов с СД 2-го типа ИБС встречается в 2–4 раза чаще, чем у людей того же возраста без диабета [22]. Хорошо известное Фремингемское исследование показало, что после поправки данных по возрасту, курению, уровню АД и содержанию ХС в крови, наличие СД 2-го типа увеличивало риск развития ИБС у мужчин на 66 % и у женщин на 20,3 %. Подобного рода данные значимости диабета получены и другими исследователями. В частности, R.Huxley и соавт. (2006), основываясь на данных метаанализа 37 проспективных исследований, установил, что риск коронарной смерти, ассоциированной с СД 2-го типа, у женщин на 50 % выше, чем у мужчин [29]. Перечисленные половые различия распространяются и на отдаленные исходы обострения ИБС. Так, в аналитических отчетах FINMONICA WHO MONICA (World Health Organization Multinational Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Disease) СД 2-го типа достовер-

Клиническая характеристика обследованных пациентов, абс. число (%)

Заболевание	Женщины, <i>n</i> =45	Мужчины, <i>n</i> =53	<i>p</i>
Гипертоническая болезнь	19 (42)	24 (45)	0,621
Цереброваскулярные заболевания	4 (9)	6 (11)	0,743
Коронарная болезнь сердца	19 (42)	17 (32)	0,305
ХОБЛ	9 (20)	12 (23)	0,719
Сахарный диабет 2-го типа	6 (13)	4 (7)	0,000
Коморбидные заболевания	27 (60)	31 (58)	0,841

но увеличивал 28-дневную смертность на 58 % у мужчин и на 160 % — у женщин [46].

В табл. 2 представлены клинико-инструментальные показатели у обследованных пациентов. Из данных видно, что исходно изучаемые группы по возрасту, ЧСС, параметрам гемодинамики были схожими. Однако отмечена клинически значимая разница в показателях САД и ЦАД, средние значения которых были выше у женщин.

Вместе с тем, в одноименной когорте показатели ИМТ было существенно выше ($29,1 \pm 4,97$ против $26,5 \pm 5,40$ кг/м²; $p = 0,016$) по сравнению с мужчинами (см. табл. 2). Известно, что при увеличении массы тела риск развития АГ увеличивается втрое по сравнению с людьми, имеющими нормальную массу тела. В более ранних исследованиях установлено, что на каждые 4,5 кг прибавки массы тела САД увеличивается на 4,5 мм рт. ст. [41]. Это объясняется тем, что при ожирении возникает увеличение объема циркулирующей крови, ударного объема и сердечного выброса при относительно нормальном сосудистом сопротивлении [42]. Ожирение, как фактор риска у женщин с АГ, особенно старческого возраста, встречается чаще, чем у мужчин. Одной из причин этого является гипэстрогения, возникающая в период постменопаузы. Напротив, прием изофлавоноидов (фитоэстрогенов) уменьшает артериальную жесткость у женщин старших возрастных групп [44, 47]. Отмечают некоторые особенности распространности ожирения при разных типах АГ. В ряде работ показано, что у женщин с абдоминальным типом ожирения, имеющих АГ, снижение ИМТ является важным моментом при контроле заболевания [31, 27]. Примечательно, что в обеих группах значения ДП были схожими.

Таблица 2

Клинико-лабораторные параметры у обследованных пациентов

Показатель	Женщины, n=45	Мужчины, n=53	p
Возраст, лет	67,1±7,10	67,4±7,23	0,814
ИМТ, кг/м ²	29,1±4,97	26,5±5,40	0,016
ЧСС, уд/мин	76,3±13,3	76,0±13,7	0,910
САД, мм рт. ст.	136,0±22,0	129,0±16,0	0,089
ДАД, мм рт. ст.	82,0±10	80,0±9	0,358
АД, мм рт. ст.			
центральное	132±20	127±16	0,208
пульсовое	54±18	49±13	0,115
среднее	45±7	43±5	0,089
Двойное произведение, ед.	103,8±25,3	98,5±23,5	0,282
Альтернативный индекс жесткости (aSI)	8,12±2,34	10,08±3,18	0,001
Возрастной индекс (AGI)	-0,10 (-0,30; 0,10)	-0,20 (-0,40; 0,00)	0,251
Возраст сосудистой системы (VA)	66,8±13,4	62,7±12,6	0,136
Индекс отражения (RI)	45,8 (31,5; 63,0)	40,1 (25,6; 55,7)	0,194
Индекс жесткости (SI)	7,80 (7,20; 8,70)	8,10 (7,40; 8,40)	0,656
Индекс аугментации (AIP)	20,0 (15,3; 35,1)	16,9 (13,6; 26,4)	0,039
Индекс увеличения при ЧП=75 (Aip 75 %)	23,3 (17,0; 31,0)	16,9 (10,8; 25,1)	0,003

Альтернативный индекс жесткости артерий был существенно выше у мужчин (10,08±3,18 против 8,12±2,34; $p=0,001$) по сравнению с женщинами (см. табл. 2). Каких-либо межгрупповых различий по возрастному индексу, возрасту сосудистой системы, индексу отражения и индексу жесткости получено не было. У женщин отмечено статистически значимое увеличение аугментационного индекса (AIP) и индекса увеличения при частоте пульса (Aip 75 %) 20 (15,3; 35,1) против 16,9 (13,6; 26,4), $p=0,039$, и 23,3 (17,0; 31,0) против 16,9 (10,8; 25,1), $p=0,003$, соответственно по сравнению с мужчинами.

Проблема артериальной жесткости магистральных артерий всегда занимала значимое место в клинической медицине. Особый смысл приобрели данные о значении артериальной жесткости и ее суррогатных маркеров, таких как АД и пульсовое АД, которые выступают в качестве риск-факторов сердечно-сосудистых событий и смертности [11, 24, 35, 37]. В наблюдательном популяционном исследовании с участием лиц пожилого и старческого возраста установлено значение индекса артериальной жесткости для развития мозгового инсульта [26]. Как отмечено выше, в когорте лиц женского пола параметры индекса увеличения жесткости были ощутимо выше, и этот

факт согласуется с результатами ранее проведенных исследований [31]. Так, у лиц старческого возраста высокая жесткость артерий в большей мере выражена у женщин. Факторы, определяющие повышенную жесткость именно у женщин, могут быть независимы и зависимы от менопаузы [40, 43].

В табл. 3 представлены показатели биохимического анализа крови. Из ее данных следует, что у женщин достоверно увеличено содержание общего ХС (5,25±1,44 против 4,45±1,25 ммоль/л; $p=0,003$), ХС ЛПНП (3,46±1,08 против 2,87±0,94 ммоль/л; $p=0,003$) и ТГ (1,39 (1,0; 2,16) против 1,17 (0,84; 1,53) ммоль/л; $p=0,013$) по сравнению с мужчинами. Следует отметить, что повышенный уровень ТГ является независимым фактором риска коронарной смерти для женщин.

Установлено, что снижение содержания в сыворотке ОХС и ХС ЛПНП при использовании сопоставимых доз статинов было более выраженным у женщин [34]. Весьма важным моментом является наличие факторов риска развития ИБС, присутствующих только женщинам и зависящих от репродуктивного статуса (наличие синдрома поликистоза яичников, преэклампсия в анамнезе, возраст наступления менопаузы) [39]. Присоединение новых факторов риска после менопаузы в связи с потерей протективного эффекта эстрогенов дополнительно существенно повышает заболеваемость и смертность от коронарной патологии [19].

В обследованных группах содержание уровня кальция, мочевой кислоты и цистатина С крови достоверно не различалось (см. табл. 3). Следовательно, расчетная СКФ на основе измерения цистатина С в обеих когортах была схожая. Здесь уместно будет отметить, что СКФ, рассчитанная по креатинину крови, возможно, дала бы межполовое различие, так как известно, что у женщин пожилого и старческого возраста СКФ и клиренс креатинина ниже. К тому же уровень креатинина крови варьирует в связи с возрастом, полом, уровнем метаболизма в мышечной ткани и функционального резерва почек, в связи с чем тест с изме-

Лабораторные параметры у обследованных пациентов

Показатель	Женщины, n=45	Мужчины, n=53	p
Холестерин, ммоль/л	5,25±1,44	4,45±1,25	0,003
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,46±1,08	2,87±0,94	0,003
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,16±0,26	1,12±0,28	0,476
Триглицериды, ммоль/л	1,39 (1,0; 2,16)	1,17 (0,84; 1,53)	0,013
Кальций, ммоль/л	2,13±0,33	2,16±0,15	0,622
Мочевая кислота, ммоль/л	0,391±0,097	0,411±0,122	0,390
Цистатин С, мг/л	1,20 (1,06; 1,48)	1,25 (1,14; 1,48)	0,245
Расчетная СКФ, мл/мин	58,4±19,4	56,3±18,9	0,591

рением концентрации креатинина крови для выявления почечной дисфункции на начальных этапах возникновения ХБП представляется невозможным. Напротив, содержание уровня цистатина С крови на ранних стадиях почечной дисфункции окажется весьма информативным [18, 28, 45]. Расчетные формулы для определения суммарной функции почек у пожилых и лиц старческого возраста согласно клиренсу креатинина занижают истинные значения СКФ, что приводит к ложноотрицательным результатам, тогда как уровень цистатина С лишен этого недостатка и является надежным маркером СКФ в гериатрической практике [23, 36].

О. Simonsen и соавт. (1985) на основании сравнительного изучения лабораторных маркеров почечной дисфункции показали, что уровень цистатина С может быть индикатором СКФ [39], хотя этот белок впервые был обнаружен в 1961 г. в цереброспинальной жидкости, моче и других биологических жидкостях. Как отмечено, уровень цистатина С не зависит от возраста и пола, что нашло подтверждение в наших исследованиях (см. табл. 3). Установлено, что ведущей причиной смерти пациентов с почечной дисфункцией являются сосудистые осложнения [12, 32, 33]. Взаимосвязь параметров артериальной жесткости и возникновения сердечно-сосудистых событий в популяции людей молодого и среднего возраста изучена достаточно. Однако мало публикаций, где освещены связи уровня цистатина С крови и жесткости артерий у лиц пожилого и старческого воз-

раста. Принимая это во внимание, был проведен корреляционный анализ содержания уровня цистатина С крови и параметров артериальной жесткости сначала в общей выборке, далее в каждой группе отдельно. В табл. 4 отражены результаты вышеуказанного анализа. В общей группе наличие тесной прямой связи обнаружено между уровнем цистатина С крови и ЦАД ($r=0,383$; $p=0,000$), AIp 75 % ($r=0,419$; $p=0,000$), AIp ($r=0,358$; $p=0,001$) и RI ($r=0,308$; $p=0,001$). Тогда как у женщин отмечено увеличение силы корреляции показателей уровня цистатина С крови и параметров жесткости артерий (см. табл. 4). Вместе с тем, в когорте женщин выявлена значимая положительная взаимосвязь уровня цистатина С крови и индекса SI ($r=0,505$; $p=0,000$). Как это ни парадоксально, каких-либо корреляционных сдвигов уровня цистатина С крови и индекса артериальной жесткости у мужчин получено не было (см. табл. 4). Кроме того, во всех группах взаимосвязь уровня

Результаты корреляционного анализа, влияющие на уровень цистатина С крови, у обследованных пациентов

Независимая переменная	Цистатин С					
	общая группа, n=98		женщины, n=45		мужчины, n=53	
	r	p	r	p	r	p
ЦАД, мм рт. ст.	0,383	0,000	0,435	0,003	0,282	0,057
Индекс увеличения при ЧП=75 (AIp 75 %)	0,419	0,000	0,534	0,000	0,183	0,222
Аугментационный индекс (AIp)	0,358	0,001	0,495	0,001	0,087	0,563
Альтернативный индекс жесткости (aSI)	-0,179	0,091	0,256	0,093	-0,081	0,590
Индекс отражения (RI)	0,308	0,000	0,471	0,001	-0,101	0,504
Возрастной индекс (AGI)	0,105	0,325	0,162	0,293	0,006	0,967
Возраст сосудистой системы (VA)	0,136	0,201	0,165	0,285	0,071	0,637
Индекс жесткости (SI)	-0,015	0,885	0,505	0,000	-0,075	0,618

цистатина С крови, возрастного индекса, а также возраста сосудистой стенки не определялась.

Подводя итоги, отметим, что увеличение артериальной жесткости при ХБП рассматривается как один из новых факторов риска прогрессирования ренальной дисфункции при глобальной стратификации сердечно-сосудистого риска и субклинический маркер поражения органов-мишеней.

Заключение

У женщин пожилого и старческого возраста увеличение ИМТ, уровня холестерина, холестерина ЛПНП и триглицеридов сыворотки крови достоверно ассоциируется с признаками почечной дисфункции и повышения жесткости артерий.

Литература

1. Анисимов В. Н. Можно ли получить однозначный ответ на вопрос: существует ли программа старения? // Рос. хим. журн. 2009. Т. 53. № 3. С. 10–20.
2. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения (2-е изд.). СПб., 2008.
3. Анисимов В. Н., Серпов В. Ю., Финагентов А. В., Хавинсон В. Х. Новый этап развития геронтологии и гериатрии в России: проблемы создания системы гериатрической помощи. Часть 2. Структура системы, научный подход // Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 4. С. 486–497.
4. Арьев А. Л., Овсянникова Н. А., Жулёв Н. М., Евстратова Л. В. Цереброкардиоренальный синдром — новая концепция в гериатрии // Успехи геронтол. 2010. Т. 23. № 4. С. 579–588.
5. Арьев А. Л., Рябова Т. С. Морфологическая характеристика IgA-нефропатии в возрастном аспекте // Успехи геронтол. 2010. Т. 23. № 4. С. 657–665.
6. Беловол А. Н., Князькова И. И. Хроническая боль в гериатрии // Мистецтво лікування. 2011. № 8. С. 25–30. doi:http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/1797.
7. Бюллетень ВОЗ. <http://www.who.int/bulletin/volumes/88/6/10-020610/ru/index.html>.
8. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману (пер. с англ.) / Под общ. ред. А. Г. Гилмана. М.: Практика, 2006.
9. Лазебник Л. Б., Конев Ю. В., Дроздов В. Н., Ефремов Л. И. Полипрагмазия: гериатрический аспект проблемы // Consilium medicum. 2007. № 12. С. 29–34.
10. Муркамилов И. Т., Айтбаев К. А., Сабиров И. С. и др. Хроническая болезнь почек и сердечно-сосудистые осложнения: фокус на центральное артериальное давление // Системные гипертензии. 2017. Т. 14. № 1. С. 58–60.
11. Муркамилов И. Т., Сабиров И. С., Фомин В. В., Юсупов Ф. А. Дисфункция эндотелия и жесткость артериальной стенки: новые мишени при диабетической нефропатии // Тер. арх. 2017. Т. 89. № 10. С. 87–94. doi:10.17116/terarkh2017891087-94.
12. Нефрология: Национальное рук. / Под ред. Н. А. Мухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
13. Оганов Г. В., Денисов И. Н., Симаненков В. И. и др. Коморбидная патология в клинической практике: Клинические рекомендации // Кардиоваскулярная тер. и проф. 2017. Т. 16. № 6. С. 5–56. doi:10.15829/1728-8800-2017-6-5-56.
14. Парфенов А. С. Ранняя диагностика сердечно-сосудистых заболеваний с использованием аппаратно-программного комплекса «Ангиоскан -01» // Поликлиника. 2012. № 21. С. 70–74.
15. Салеев Р. А., Федорова Н. С., Салеева Г. Т., Викторов В. Н. Особенности определения качества жизни у пациентов пожилого и старческого возраста // Пробл. стоматол. 2017. Т. 13. № 1. С. 84–87. doi:10.18481/2077-7566-2017-13-1-84-87.
16. Фомин В. В., Милованов Ю. С., Милованова Л. Ю. и др. Хроническая болезнь почек у пожилых: особенности диагностики и ведения // Клин. нефрол. 2014. № 3. С. 3–7.
17. Atchison K. The General Oral Health Assessment Index (The Geriatric Oral Health Assessment Index) // Measur. Oral Hlth Qual. Life. 1997. С. 71–80.
18. Canney M., Sexton D. J., O'Leary N. et al. Examining the utility of cystatin C as a confirmatory test of chronic kidney disease across the age range in middle-aged and older community-dwelling adults // J. Epid. Commun. Hlth. 2018. Vol. 72. № 4. P. 287–293. doi:10.1136/jech-2017-209864.
19. Castanho V. S., Oliveria L. S., Pinheiro H. P. et al. Sex differences in risk factors for coronary heart disease: a study in a Brazilian population // BMC Publ. Hlth. 2001. № 1. С. 3. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-1-3>.
20. Couser W. G., Remuzzi G., Mendis S. et al. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases // Kidney Int. 2011. Vol. 80. № 12. P.1258–1270. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.2011.368>.
21. Delanaye P., Glasscock R. J., De Broe M. E. Epidemiology of chronic kidney disease: think (at least) twice! // Clin. kidney J. 2017. Vol. 10. № 3. P. 370–374. doi:<https://doi.org/10.1093/ckj/sfw154>.
22. Feskens E. J., Kromhout D. Glucose tolerance and the risk of cardiovascular disease: the Zutphen Study // J. clin. Epidem. 1992. Т. 45. № 11. P. 1327–1334. doi: [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(92\)90173-K](https://doi.org/10.1016/0895-4356(92)90173-K).
23. Finney H., Bates C. J., Price C. P. Plasma cystatin C determinations in a healthy elderly population // Arch. Geront. Geriat. 1999. Vol. 29. № 1. P. 75–94. doi: [https://doi.org/10.1016/S0167-4943\(99\)00025-4](https://doi.org/10.1016/S0167-4943(99)00025-4).
24. Fuster V., Kelly B. B., Vedanthan R. Global cardiovascular health: urgent need for an intersectoral approach // J. Amer. Coll Cardiol. 2011. Vol. 58. № 12. P. 1208–1210. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.05.038>.
25. Gąsowski J., Piotrowicz K., Messerli F. H. Arterial hypertension after age 65: from epidemiology and pathophysiology to therapy. Do we know where we stand? // Kardiol. Pol. 2018. Vol. 76. № 4. P. 723–730. doi: 10.5603/KP.2018.0075.
26. Hansen T. W., Staessen J. A., Torp-Redersen C. et al. Ambulatory arterial stiffness index predict stroke in a general population // J. Hypertens. 2006. Vol. 24. № 11. P. 2247–2253. doi:10.1097/01.hjh.0000249703.57478.78.
27. Hildén K., Hanson U., Persson M., Fadl H. Overweight and obesity: a remaining problem in women treated for severe gestational diabetes // Diabet. Med. 2016. Vol. 33. № 8. P. 1045–1051. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.13156>.
28. Hoek F. J., Kemperman F. A., Krediet R. T. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate // Nephrol. Dial. Transplant. 2003. Vol. 18. № 10. P. 2024–2031. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfg349>.
29. Huxley R., Barzi F., Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies // Brit. med. J. 2006. Vol. 332. № 7533. P. 73–78. doi:10.1136/bmj.38678.389583.7C.
30. Jha V., Garcia-Garcia G., Iseki K. et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives // Lancet. 2013. Vol. 382. № 9888. P. 260–272. doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60687-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60687-X).
31. Kanai H., Tokunaga K., Fujioka S. et al. Decrease in intra-abdominal visceral fat may reduce blood pressure in obese hypertensive women // Hypertension. 1996. Vol. 27. № 1. P. 125–129. doi:<https://doi.org/10.1161/01.HYP.27.1.125>.
32. Kim T. J., Kang M. K., Jeong H. G. et al. Cystatin C is a useful predictor of early neurological deterioration fol-

lowing ischaemic stroke in elderly patients with normal renal function // *Europ. Stroke J.* 2017. Vol. 2. № 1. P. 23–30. doi:10.1177/2396987316677197.

33. *Modig S., Elmståhl S.* Kidney function and use of non-steroidal anti-inflammatory drugs among elderly people: a cross-sectional study on potential hazards for an at risk population // *Int. J. clin. Pharm.* 2018. № 1. C. 1–8. doi: <https://doi.org/10.1007/s11096-018-0598-8>.

34. *Nakajima K.* Sex-related differences in response of plasma lipids to simvastatin: the Saitama Postmenopausal Lipid Intervention Study. S-POLIS Group // *Clin. Ther.* 1999. Vol. 21. № 12. P. 2047–2057. doi: [https://doi.org/10.1016/S0149-2918\(00\)87236-7](https://doi.org/10.1016/S0149-2918(00)87236-7).

35. *Oren A., Vos L. E., Uiterwaal C. S. et al.* Aortic stiffness and carotid intimal-media thickness: two independent markers of subclinical vascular damage in young adults? // *Europ. J. clin. Invest.* 2003. Vol. 33. № 11. P. 949–954. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.2003.01259.x>.

36. *Qiu X., Liu C., Ye Y. et al.* The diagnostic value of serum creatinine and cystatin c in evaluating glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease: a systematic literature review and meta-analysis // *Oncotarget.* 2017. Vol. 8. № 42. P. 72985–72999. doi:10.18632/oncotarget.20271.

37. *Safiri S., Ayubi E.* Comments on the association between reduced arterial stiffness and preserved diastolic function of the left ventricle in middle-aged and elderly patients // *J. clin. Hypertens.* 2018. Vol. 20. № 1. P. 202–202. doi: <https://doi.org/10.1111/jch.13131>.

38. *Sanyaolu A., Okorie C., Annan R. et al.* Epidemiology and management of chronic renal failure: a global public health problem // *Biostatist. Epidem. Int. J.* 2018. Vol. 1. № 1. P. 11–16. doi:10.30881/beij.00005.

39. *Simonsen O., Grubb A., Thysell H.* The blood serum concentration of cystatin C (gamma-trace) as a measure of the glomerular filtration rate // *Scand. J. clin. Lab. Invest.* 1985. Vol. 45. № 2. P. 97–101. doi:10.3109/00365518509160980.

40. *Smulyen H., Asmar R. G., Ridnicki A. et al.* Comparative effects of ageing in men and women on the properties of the arte-

rial tree // *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2001. Vol. 37. № 5. P. 1374–1380. doi: [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(01\)01166-4](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01166-4).

41. *Stamler J., Rose G., Stamler R. et al.* INTERSALT study findings. Public health and medical care implications // *Hypertension.* 1989. Vol. 14. № 5. P. 570–577. doi: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.14.5.570>

42. *Poirier P., Giles T. D., Bray G. A. et al.* American Heart Association; Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism // *Circulation.* 2006. Vol. 113. № 6. P. 898–918. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.171016>.

43. *Tan Y. Y., Cast G.-C. M., Wan der Schouw Y. T.* Gender differences in risk factors for coronary heart disease // *Rev. Maturitas.* 2010. Vol. 65. № 2. P. 149–160. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2009.09.023>.

44. *Van der Schouw Y. T., Pijpe A., Lebrun C. E. et al.* Higher usual dietary intake of phytoestrogens is associated with lower aortic stiffness in postmenopausal females // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002. Vol. 22. № 8. P. 1316–1322. doi: <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000027176.83618.1A>.

45. *Wasen E., Isoaho R., Mattila K. et al.* Estimation of glomerular filtration rate in the elderly: a comparison of creatinine-based formulae with serum cystatin C // *J. Int. Med.* 2004. Vol. 256. № 1. P. 70–78. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01340.x>.

46. *WHO MONICA Project Principal Investigators et al.* The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration // *J. clin. Epidem.* 1988. Vol. 41. № 2. P. 105–114. doi: [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(88\)90084-4](https://doi.org/10.1016/0895-4356(88)90084-4).

47. *Zhan X., Shu X. O., Gao Y. T. et al.* Soy food consumption is associated with lower risk of coronary heart disease in Chinese women // *J. Nutr.* 2003. № 133. P. 2874–2878. doi: <https://doi.org/10.1093/jn/133.9.2874>.

Adv. geront. 2018. Vol. 31. № 4. P. 549–555

I. T. Murkamilov^{1,2}, I. S. Sabirov², K. A. Aitbaev³, V. V. Fomin⁴, Zh. A. Murkamilova⁵, A. I. Sabirova², Z. R. Rayimzhanov^{1,6}, N. A. Redjapova⁷, F. A. Yusupov⁷, Z. A. Aidarov¹

RENAL DYSFUNCTION AND INDICATORS OF ARTERIAL HORMITY IN PERSONS OF ELDERLY AND SENILE AGE

¹ I. K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, 92 Akhunbaev str., Bishkek 720020, Kyrgyzstan, e-mail: murkamilov.i@mail.ru; ² First President of Russia B. N. Yeltsin Kyrgyz Russian Slavic University, 44 Kievskaya str., Bishkek 720000, Kyrgyzstan; ³ Scientific and research Institute of molecular biology and medicine, 3 T. Moldo str., Bishkek, 720040, Kyrgyzstan; ⁴ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, 2 Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow 119991; ⁵ Family Medicine Center № 7, 3/1 T. Moldo str., Bishkek 720040, Kyrgyzstan; ⁶ N. N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, 3 Gospitalnaya sq., Moscow 105229; ⁷ Osh State University, 331 Lenin str., Osh 71400, Kyrgyzstan

In the presented paper had been examined parameters of arterial stiffness (stiffness index, *SI* m/s; reflection index, *RI*%; augmentation index, *AIP*; biological age of the vascular system, *VA* years; age index, *AGI*; alternative stiffness index, *aSI*; index of increase in HP=75, *AIP* 75%), central arterial pressure and cystatin C content in serum. A totally were examined 98 persons (women, *n*=45 and men, *n*=53) elderly and older. A comparative analysis of arterial stiffness and its relationship with blood cystatin C in the examined groups with gender differences taken into account. In the elderly and older women, the augmentation index and its increase at a pulse rate of 75, atherogenic lipids (total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol and serum triglycerides) were significantly higher, and the indicators of the alternative stiffness index were significantly lower compared to men elderly and older. The greatest number of correlation interrelations was found between the indices of arterial stiffness and the level of cystatin C in the group of women of elderly and senile age.

Key words: arterial stiffness, cystatin C, renal dysfunction, elderly and senile age

Р. К. Кантемирова^{1,2,3}, *Э. Д. Фидарова*^{1,4}, *Т. С. Чернякина*^{1,2}, *Г. М. Глазунова*²,
*Е. О. Свиридова*¹, *Е. В. Кароль*^{2,4}, *Ю. С. Титков*³

ДИНАМИКА И СТРУКТУРА ПЕРВИЧНОЙ ИНВАЛИДНОСТИ У ЛИЦ ПЕНСИОННОГО ВОЗРАСТА ПО ОБРАЩАЕМОСТИ В БЮРО МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА С 2006 ПО 2017 ГОД

¹ Федеральный научный центр реабилитации инвалидов им. Г. А. Альбрехта, 195067, Санкт-Петербург, ул. Бестужевская, 50, e-mail: terapium@yandex.ru; ² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 191015, Санкт-Петербург, ул. Киришская, 41; ³ Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9; ⁴ Главное бюро медико-социальной экспертизы по Санкт-Петербургу, 191014, Санкт-Петербург, Литейный пр., 58, лит. А

В статье приведены данные о первичной инвалидности у лиц трудоспособного и старше трудоспособного (пенсионного) возраста по результатам освидетельствования граждан в бюро медико-социальной экспертизы Санкт-Петербурга в период 2006–2017 гг. Отражены особенности уровня, структуры, динамики и распределения по группам инвалидности в пенсионном возрасте. Выявлено значительное увеличение уровня инвалидности в 2007 г. с прогрессирующим снижением до 2011 г. и плавным снижением до 2017 г. За исследуемый период произошло перераспределение лиц пенсионного возраста впервые признанных инвалидами по группам инвалидности — увеличение доли I и III групп инвалидности за счет уменьшения II группы инвалидности.

Ключевые слова: *медико-социальная экспертиза, первичная инвалидность, группы инвалидности, трудоспособный возраст, пенсионный возраст*

Показатели заболеваемости, смертности и первичной инвалидности являются основными характеристиками состояния здоровья населения [1, 3, 4]. В рамках реализации Государственной программы «Развитие здравоохранения в Российской Федерации» к 2020 г. планируется снизить инвалидность и смертность населения [9, 11]. Высокие показатели заболеваемости, инвалидности и смертности во многом обусловлены увеличением абсолютного числа и удельного веса лиц пенсионного возраста в структуре населения [5, 2, 10].

Социально-экономические преобразования в России за последние 20 лет привели к существенным изменениям в демографической ситуации и здоровье населения страны [2, 6, 11]. В первую очередь эти изменения затронули наименее социально защищенные группы населения — гражд-

дан и инвалидов пенсионного возраста [7, 8, 11]. С возрастом, как известно, закономерно происходят негативные изменения в организме человека, проявляющиеся в накоплении и утяжелении хронической патологии, увеличении травматизма, ограничении жизнедеятельности и инвалидности и, как следствие, — в увеличении его потребности в мерах реабилитации, социальной помощи и защиты [2, 3, 8]. Увеличение доли пожилых людей в структуре населения страны является одной из важнейших проблем здравоохранения и социальных служб, что связано с их более высокой заболеваемостью, инвалидностью и смертностью по сравнению с населением трудоспособного возраста [5–7].

Изучение показателей инвалидности является актуальной проблемой не только для органов здравоохранения и социальной защиты, но и для исполнительных и законодательных органов всех уровней иерархической вертикали управления государством [5, 10, 12, 13].

Цель работы — изучение особенностей динамики распространенности, структуры инвалидности населения Санкт-Петербурга и сравнительная характеристика показателей первичной инвалидности у групп населения трудоспособного и пенсионного возраста.

Материалы и методы

Материалы исследования — формы государственной статистической отчетности (ф7-собес) о результатах первичного освидетельствования граждан 18 лет и старше в Бюро медико-социальной

экспертизы (БМСЭ) по Санкт-Петербургу в период 2006–2017 гг. Методы исследования — ретроспективный анализ, сравнительно-сопоставительный синтез показателей уровня инвалидности на 10 тыс. населения и структуры инвалидности по полу, возрасту, группам инвалидности. По данным статистической обработки, расчета и анализа основных показателей первичной инвалидности у граждан пенсионного возраста в Санкт-Петербурге получены следующие результаты.

Результаты и обсуждение

Анализ показателей у лиц трудоспособного (ТВ) и старше трудоспособного (пенсионного) возраста (ПВ), впервые признанных инвалидами (ВПИ), показал значительное увеличение показателя на 10 тыс. населения в 2007 г. по сравнению с 2006 г., затем отмечено неуклонное снижение показателя инвалидности как в ПВ, так и в ТВ до 2009 г., продолжающееся плавное снижение показателей до 2012 г. В 2006 г. уровень ВПИ в пенсионном возрасте превышал в 6,54 раза уровень ВПИ в ТВ, а в 2007 г. данный показатель превышал в 11,3 раза, затем различие уменьшается: в 2008 г. — в 6,3 раза, в 2009 г. — в 4,26

раза, в 2010 г. — в 3,48 раза и с 2011 по 2017 г. сохраняется уменьшение до 2,6 раза (рис. 1).

Устойчивое и значительное увеличение численности лиц ПВ ВПИ в Санкт-Петербурге произошло в 2006 г. с 383,50 до 661,82‰ в 2007 г. (в 1,72 раза). Основной причиной этого явились многочисленные обращения в бюро МСЭ граждан, награжденных знаком «Жителю блокадного Ленинграда», для установления группы инвалидности, а также блокадников с целью усиления группы инвалидности, которая давала право на получение пенсии по старости и по инвалидности в соответствии с Федеральным законом от 25.11.06 № 196-ФЗ [8]. Когда большая часть блокадников были признаны инвалидами, за период 2007–2013 гг. число ВПИ пенсионного возраста сократилось в 2012 г. до 105,72‰, или в 6,26 раза по сравнению с 2007 г.

Доля лиц ПВ в 2006 г. превышала долю лиц ТВ в 2,23 раза, в 2007 г. — в 4 раза, в 2008 г. доля лиц ПВ уменьшилась на 1,22 % в 2010 г. и на 2,66 % в 2011 г., затем показатели сравнялись, составив в ПВ 53,3–54,5 %, в ТВ — 46,7–45,5 % (рис. 2).

Анализ гендерной структуры показал, что в ПВ доля ВПИ женщин превышает долю мужчин, составив в 2008 г. 66,2 % против 33,8 %, тенденция превышения сохранялась до 2017 г.,

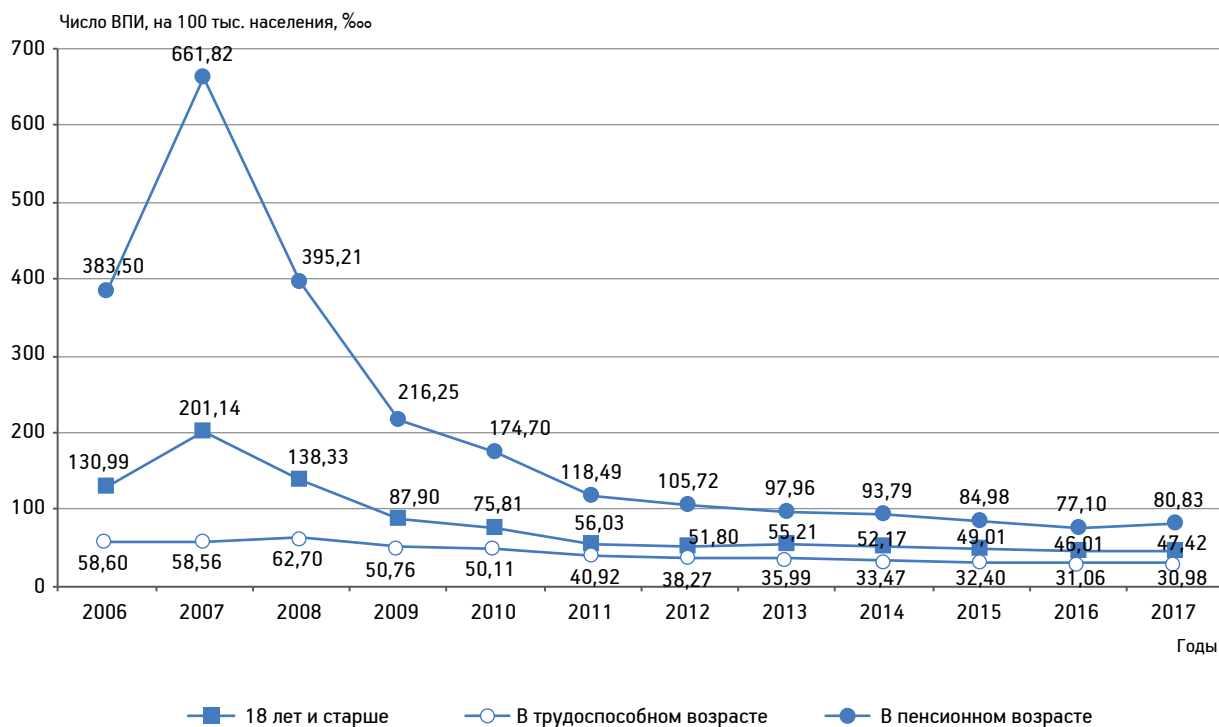


Рис. 1. Динамика показателя впервые признанных инвалидами (ВПИ) граждан 18 лет и старше по Санкт-Петербургу (на 10 тыс. населения) за период 2006–2017 гг.

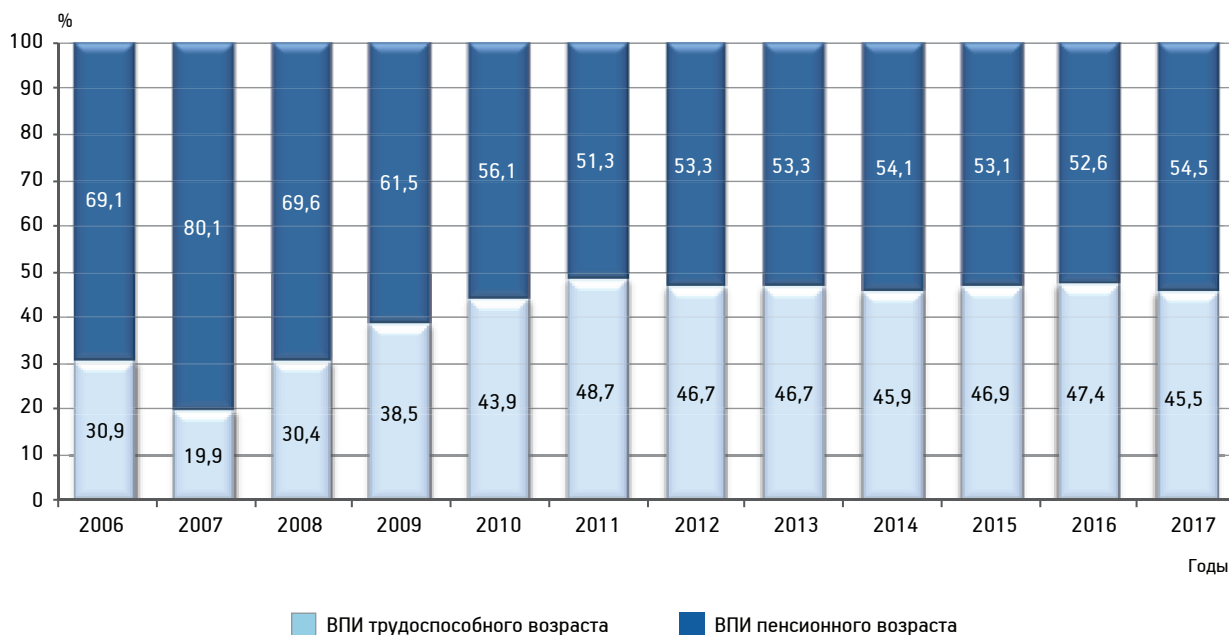


Рис. 2. Возрастная структура впервые признанных инвалидами (ВПИ) граждан 18 лет и старше в Санкт-Петербурге в динамике за 2006–2017 гг.

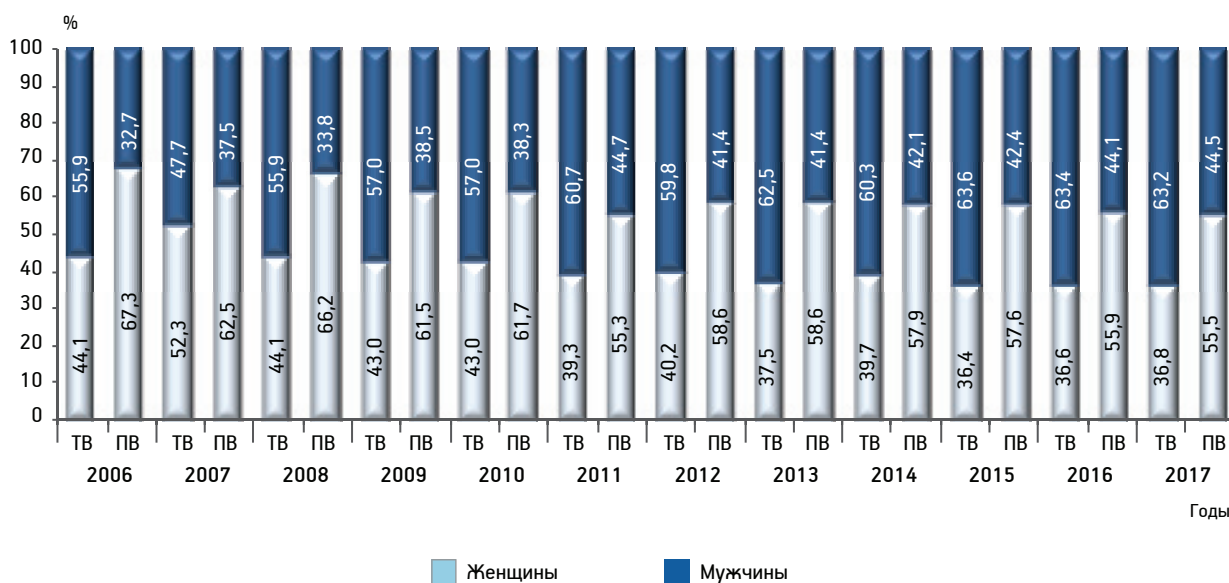


Рис. 3. Гендерная структура впервые признанных инвалидами граждан 18 лет и старше в Санкт-Петербурге за период 2006–2017 гг. (ТВ — трудоспособный возраст, ПВ — пенсионный возраст)

составив 55,5 % против 44,5 %. Доля ВПИ женщин ТВ меньше, чем мужчин, а с 2007 г. их доля непрерывно уменьшалась с 52,3 % до 36,8 % в 2017 г., тогда как доля мужчин, напротив, увеличивалась с 47,7 % до 63,2 % (рис. 3).

В течение 12 анализируемых лет отмечен неравномерный темп увеличения/снижения уровня показателя ВПИ (рис. 4). Так, в ПВ отмечено два подъема — в 2007 г. на 171,5 % и в 2013 г. на 191,3 %, с сохраняющимся превышением уровня инвалидов ПВ до 102,5 % в 2017 г. Темп убыли показателя ВПИ в ТВ ускорился со 101,4 % до максимально

низкого уровня 20,9 % в 2012 г., с последующим значительным увеличением в 2013 г. — 239 %, с последующим повторным падением до 86,9 %, в 2015 г. — 89,4 %, в 2016 г. — 86,9 % и в 2017 г. — 95,9 %.

Анализ структуры тяжести инвалидности у ВПИ граждан ПВ выявил следующие особенности (табл. 1): преобладание инвалидов II группы, доля которых уменьшилась за 12 лет в 2 раза (с 81,86 до 40,26 %). Вместе с тем, доля лиц ПВ I группы увеличилась в 4,2 раза (с 2,44 до 10,56 %),

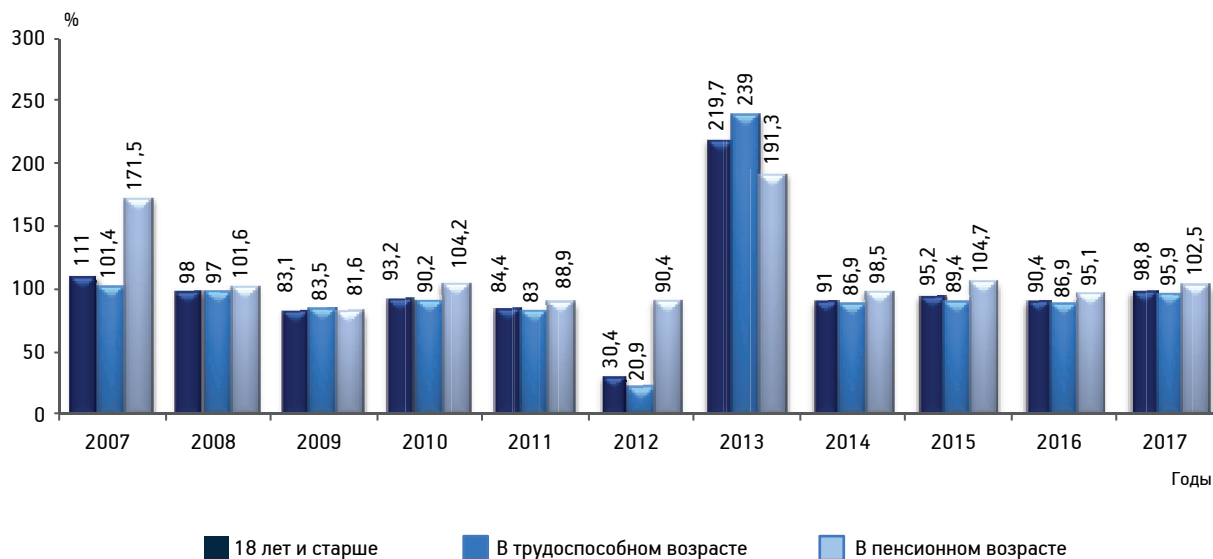


Рис. 4. Динамика показателя впервые признанных инвалидами граждан 18 лет и старше

Таблица 1

Распределение впервые признанных инвалидами граждан пенсионного возраста по группам инвалидности за период 2006–2017 гг.

Год	Всего	I группа		II группа		III группа	
		абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
2006	34 280	836	2,44	28 061	81,86	5 383	15,70
2007	63 734	1212	1,90	50 727	79,59	11 795	18,51
2008	35 242	755	2,14	27 541	78,15	6 946	19,71
2009	19 042	639	3,36	13 263	69,65	5 140	26,99
2010	14 075	1 105	7,85	8 587	61,01	4 383	31,14
2011	8 879	805	9,07	4 436	49,96	3 638	40,97
2012	7 696	752	9,77	3 748	48,70	3 196	41,53
2013	6 858	733	10,69	3 057	44,58	3 068	44,74
2014	6 172	689	11,16	2 518	40,80	2 965	48,04
2015	5 270	556	10,55	2 061	39,11	2 653	50,34
2016	4 861	530	10,90	1 863	38,33	2 468	50,77
2017	5 169	546	10,56	2 081	40,26	2 542	49,18

а доля лиц III группы — в 3,13 раза (с 15,7 до 49,18 %).

Анализ распределения ВПИ граждан по классам болезней (МКБ-10) за анализируемый период с 2007 по 2017 г. (табл. 2) показал, что уровень инвалидности в ПВ превышал уровень инвалидности в ТВ в 2007 г. в 10,53 раза, а в 2017 г. — в 2,61 раза. Лидирующее место как в 2007 г., так и в 2017 г. занимают болезни системы кровообращения. Уровень инвалидности вследствие болезней системы кровообращения в ПВ превышал уровень инвалидности в ТВ в 15,34 раза в 2007 г., в 2,14 раза — в 2017 г. Второе ранговое место занимают злокачественные новообразо-

вания, вследствие которых уровень инвалидности в ПВ превышал уровень инвалидности в ТВ в 2,94 раза в 2007 г., в 3,3 раза — в 2017 г. Третье ранговое место занимают болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани, вследствие которых уровень инвалидности в ПВ также превышает уровень инвалидности в ТВ в 2007 г. в 3,52 раза, в 2017 г. — в 1,88 раза. Конкурирующее место с болезнями костно-мышечной системы и соединительной ткани занимают психические расстройства и расстройства поведения, вследствие которых уровень инвалидности в ПВ незначительно превышал уровень инвалидности в ТВ в 2007 г. — в 1,06 раза, в 2017 г. — в 1,47 раза.

Распределение граждан, впервые признанных инвалидами, по классам болезней и возрасту

Класс болезней, отдельная болезнь	2007 г.				2017 г.			
	трудоспособный		пенсионный		трудоспособный		пенсионный	
	абс. число	на 10 тыс.	абс. число	на 10 тыс.	абс. число	на 10 тыс.	абс. число	на 10 тыс.
1. <i>Всего</i>	16 801	62,95	75 079	661,82	9 541	30,98	11 409	80,83
2. из них в сельских поселениях	0	0	0	0	9	0,03	2	0,01
3. в том числе (из строки 1) туберкулез	434	1,63	69	0,61	221	0,72	27	0,19
4. из них туберкулез легких	416	1,56	64	0,56	85	0,28	10	0,07
5. Болезнь, вызванная ВИЧ	74	0,28	0	0	235	0,76	14	0,10
6. Злокачественные новообразования	3 071	11,51	3 835	33,81	2 532	8,22	3 831	27,14
7. Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	432	1,62	430	3,79	124	0,40	133	0,94
8. из них сахарный диабет	385	1,44	385	3,39	113	0,37	123	0,87
9. Психические расстройства и расстройства поведения	982	3,68	443	3,91	740	2,40	500	3,54
10. из них шизофрения	485	1,82	41	0,36	415	1,35	34	0,24
11. Болезни нервной системы	909	3,41	591	5,21	480	1,56	288	2,04
12. Болезни глаза и его придаточного аппарата	204	0,76	385	3,39	96	0,31	183	1,30
13. Болезни уха и сосцевидного отростка	33	0,12	9	0,08	101	0,33	105	0,74
14. Болезни системы кровообращения, из них	6 048	22,66	63734	561,81	3 265	10,60	5169	36,62
15. хронические ревматические болезни сердца	89	0,33	1261	11,12	23	0,07	31	0,22
16. болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением	755	2,83	5560	49,01	254	0,82	136	0,96
17. ИБС	2 706	10,14	20 327	179,18	1 589	5,16	2348	16,64
18. цереброваскулярные болезни	1 846	6,92	14 653	129,17	1 044	3,39	2142	15,18
19. Болезни органов дыхания	355	1,33	979	8,63	111	0,36	150	1,06
20. Болезни органов пищеварения	486	1,82	349	3,08	167	0,54	65	0,46
21. Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	1 699	6,37	2 543	22,42	550	1,79	512	3,63
22. из них дорсопатии	944	3,54	1065	9,39	220	0,71	111	0,79
23. Болезни мочеполовой системы	151	0,57	111	0,98	106	0,34	68	0,48
24. Последствия травм, отравлений и других воздействий внешних причин, из них	1 392	5,22	783	6,90	252	0,82	87	0,62
25. последствия травм головы	366	1,37	125	1,10	133	0,43	27	0,19
26. последствия травм опорно-двигательного аппарата	973	3,65	652	5,75	114	0,37	60	0,43
27. последствия термических и химических ожогов и отморожений	50	0,19	0	0	5	0,02	0	0
28. последствия других и неуточненных воздействий внешних причин	3	0,01	3	0,03	0	0	0	0
29. в том числе (из строки 24) последствия травм в результате дорожно-транспортных происшествий	0	0	0	0	34	0,11	12	0,09

Окончание табл. 2

Класс болезней, отдельная болезнь	2007 г.				2017 г.			
	трудоспособный		пенсионный		трудоспособный		пенсионный	
	абс. число	на 10 тыс.	абс. число	на 10 тыс.	абс. число	на 10 тыс.	абс. число	на 10 тыс.
30. Последствия производственных травм, из них	91	0,34	25	0,22	24	0,08	13	0,09
31. последствия травм головы	20	0,07	1	0,01	6	0,02	2	0,01
32. последствия травм опорно-двигательного аппарата	70	0,26	23	0,20	17	0,06	11	0,08
33. последствия термических и химических ожогов и отморожений	0	0	1	0,01	1	0	0	0
34. последствия других и неуточненных воздействий внешних причин	0	0	0	0	0	0	0	0
35. в том числе (из строки 30) последствия травм в результате дорожно-транспортных происшествий	0	0	0	0	2	0,01	4	0,03
36. Профессиональные болезни	80	0,30	40	0,35	64	0,21	18	0,13
37. из них пневмокониозы	3	0,01	2	0,02	0	0	1	0,01
38. в том числе силикотуберкулез	0	0	0	0	0	0	0	0
39. Поствакцинальные осложнения	0	0	0	0	0	0	0	0
40. Прочие болезни	360	1,35	753	6,64	473	1,54	246	1,74

По всем нозологическим формам численность ВПИ в 2017 г. по сравнению с 2007 г. сократилась в возрастной группе как пенсионного, так и трудоспособного возраста.

Заключение

Анализ инвалидности населения старше 18 лет по обращаемости в Бюро медико-социальной экспертизы Санкт-Петербурга за 12 лет (2006–2017 гг.) позволил выявить следующие особенности. Наиболее высокий уровень инвалидности в группе населения пенсионного возраста отмечен в 2007 г., который превышал уровень инвалидности трудоспособного населения 18 лет и старше в 11,3 раза, затем показатель ежегодно уменьшался и в 2017 г. превышал показатель у трудоспособных граждан в 2,6 раза. Доля лиц пенсионного возраста в 2006 г. составляла 19,9 %, а к 2017 г. увеличилась до 45,5 %, превышая долю лиц трудоспособного возраста в 2,23 раза. Выявлено преобладание инвалидов II группы, доля которых уменьшилась за 12 лет в 2 раза. Вместе с тем, доля лиц ПВ I группы увеличилась в 4,2 раза.

Лидирующее место занимают болезни системы кровообращения как в пенсионном, так и в трудоспособном возрасте. Уровень впервые признанных

инвалидами вследствие болезней системы кровообращения в пенсионном возрасте в 2007 г. значительно превышал уровень в трудоспособном возрасте (более чем в 15 раз), а в 2017 г. разница уменьшилась почти в 7 раз.

Несмотря на значительное уменьшение численности лиц, впервые признанных инвалидами, в последующие годы возрастная категория инвалидов пенсионного возраста по-прежнему составляет большую часть инвалидов Санкт-Петербурга и, соответственно, требует особого внимания в силу значительно большей тяжести инвалидности. Более значительная тяжесть инвалидности определяет существенно большую потребность данной категории инвалидов по сравнению с другими возрастными группами инвалидов в мерах социальной защиты и помощи, в том числе и в реабилитационных мероприятиях.

Понимание многофакторности проблемы инвалидности, региональных особенностей и зависимости от различных условий жизни важно для целенаправленного воздействия на формирующие её факторы и проведения соответствующих мер по профилактике и снижению инвалидности у граждан пенсионного возраста, а также своевременного и адресного оказания им социальной помощи и поддержки.

Литература

1. Бородинкина О. И., Маннилла С., Титков Д. Основные направления повышения качества жизни людей с ограниченными возможностями: по результатам социологического исследования в г. Санкт-Петербурге // В сб.: Инвалиды в современном обществе: опыт России и Финляндии / Под ред. О. И. Бородинкиной. СПб.: Скифия-принт, 2010. С. 170–198.
2. Заболотных И. И., Кантемирова Р. К., Ишутина И. С. Основы клинико-экспертной диагностики патологии внутренних органов: Рук. для врачей. СПб.: СпецЛит, 2017.
3. Инвалидность и социальное положение инвалидов в России / Под ред. Т. М. Малевой. М.: Дело, 2017.
4. Кантемирова Р. К., Кароль Е. В., Фидарова З. Д. Динамика и структура повторной инвалидности вследствие цереброваскулярных болезней у лиц пожилого возраста в Санкт-Петербурге за период 2005–2014 гг. // Успехи геронтол. 2016. Т. 29. № 1. С. 177–181.
5. Кантемирова Р. К. Модели гериатрической реабилитации // В кн.: Гериатрия: Национальное рук. / Под ред. О. Н. Ткачевой и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. С. 608.
6. Кантемирова Р. К., Кароль Е. В., Фидарова З. Д. Анализ показателей первичной инвалидности вследствие цереброваскулярных болезней у лиц пенсионного возраста по результатам медико-социальной экспертизы в Санкт-Петербурге // Успехи геронтол. 2015. Т. 28. № 4. С. 783–788.
7. Кароль Е. В., Кантемирова Р. К. Инвалидность в пожилом возрасте вследствие цереброваскулярных болезней: ве-
- душие дезадаптирующие синдромы // Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 2. С. 215–222.
8. Кароль Е. В., Ломоносова О. В., Кантемирова Р. К. и др. Основные показатели первичной инвалидности вследствие цереброваскулярных болезней в Санкт-Петербурге за период 2014–2016 гг. // В сб.: Давиденковские чтения — 2017. СПб., 2017. С. 144–145.
9. Кароль Е. В., Ломоносова О. В., Хандрикова Я. Н., Кантемирова Р. К. Анализ показателей первичной инвалидности вследствие цереброваскулярных болезней в Санкт-Петербурге в 2014–2016 гг. // Кардиоваскулярная тер. и проф. 2017. Т. 16. С. 36b–37a.
10. Коробов М. В. Особенности инвалидности граждан пенсионного возраста Санкт-Петербурга // Мед.-соц. экспертиза и реабилитация. 2015. Т. 18. № 4. С. 12–17.
11. Лебедев А. А., Пузин С. Н., Потапов В. Н. и др. От геронтологии к медицине антистарения // Мед.-соц. экспертиза и реабилитация. 2014. № 2. С. 4–6.
12. О социальной защите инвалидов в Российской Федерации: Федеральный закон от 24.11.1995 N 181-ФЗ // В сб.: Собрание законодательства Российской Федерации. № 48, 27.11.95, ст. 4563.
13. Приказ № 1024н от 17 декабря 2015 г. «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан Федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы».

Adv. geront. 2018. Vol. 31. № 4. P. 556–562

R. K. Kantemirova^{1,2,3}, Z. D. Fidarova^{1,4}, T.S. Chernyakina^{1,2}, G. M. Glazunova²,
E. O. Sviridova¹, E. V. Karol^{2,4}, Yu. S. Titkov³

DYNAMICS AND STRUCTURE OF PRIMARY DISABILITY IN PERSONS OF RETIREMENT AGE WHEN APPLYING TO THE BUREAU OF MEDICAL AND SOCIAL EXPERTISE OF SAINT-PETERSBURG FROM 2006 TO 2017

¹ G. A. Albrecht Federal Scientific Center for the Rehabilitation of the Disabled, 50 Bestuzhevskaya str., St. Petersburg 195067, e-mail: terapium@yandex.ru; ² I. I. Mechnikov North-West State Medical University, 41 Kirochnaya str., St. Petersburg 191015; ³ Saint-Petersburg State University, 7–9 Universitetskaya nab., St. Petersburg 199034; ⁴ Chief Bureau of Medical and Social Expertise of Saint-Petersburg, 58 lit. A Liteyny pr., St. Petersburg 191104

The article presents data on primary disability in elderly and able-bodied people and older than able-bodied (retirement) age as a result of the survey of citizens in the Bureau of Medical and Social Expertise of St. Petersburg in the period 2006–2017. The features of the level, structure, dynamics and distribution by groups of disability in retirement age are reflected. There was a significant increase in the level of disability in 2007, with a progressive decline to 2011 and a gradual decline until 2017. During the study period, there was a redistribution of persons of a retirement age for the first time recognized as disabled by groups of disabilities — an increase in the proportion of individuals in Groups I and III of disability due to a decrease in II disability groups.

Key words: medical and social expertise, primary disability, disability groups, working age, elderly age

М. Ю. Бобошко^{1,2}, И. П. Бердникова¹, Н. В. Мальцева¹,
Е. С. Гарбарук¹, Ю. В. Коротков³

РЕАБИЛИТАЦИЯ ПОЖИЛЫХ СЛАБОСЛЫШАЩИХ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ПОМОЩИ СЛУХОВЫХ АППАРАТОВ С ТЕХНОЛОГИЕЙ Понижения частоты

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6–8, e-mail: boboshkom@gmail.com; ² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

³ Аудиологический центр «Аэрон», 125130, Москва, ул. Нарвская, 1а

Цель исследования — оценка эффективности реабилитации пожилых слабослышащих пациентов при помощи слуховых аппаратов с функцией понижения частоты Frequency Composition™. Обследованы 23 человека (средний возраст — 64 года) с хронической двусторонней сенсоневральной тугоухостью II–III степени. В зависимости от данных тональной пороговой аудиометрии в наушниках, пациенты были разделены на две группы: 1-я — 11 человек со средним наклоном аудиограммы 27,9 дБ нПС (относительно нормального порога слышимости) на октаву в области частот 1–2 кГц; 2-я — 12 человек со средним наклоном аудиограммы 24,1 дБ нПС на октаву в области 2–4 кГц. При сопоставлении средних показателей речевой аудиометрии разборчивость фраз у пациентов 1-й группы была достоверно хуже, чем у пациентов 2-й ($p < 0,05$ для измерений в тишине; $p < 0,01$ для измерений на фоне шума). Активация алгоритма Frequency Composition™ имела достоверно больший эффект у пациентов 1-й группы ($p < 0,05$). Таким образом, установлено, что функция понижения частоты может быть полезной для улучшения восприятия тональных сигналов и распознавания речи, особенно у пациентов с максимально выраженным наклоном аудиограммы в зоне 1–2 кГц. Для эффективного использования данной технологии необходим строгий отбор пациентов и адаптация к новому алгоритму обработки звукового сигнала в слуховом аппарате.

Ключевые слова: пресбиакузис, разборчивость речи, слуховые аппараты, технология понижения частоты сигнала, русский матриксный фразовый тест

Тугоухость является одной из актуальных проблем оториноларингологии и геронтологии. Число лиц, страдающих нарушениями слуха, постоянно растет, что неизбежно требует разработки наиболее рациональных методов комплексной медицинской и социальной реабилитации. По данным ВОЗ на 2018 г., в мире насчитывается около

466 млн человек с тугоухостью, и если не принимать никаких мер, то к 2050 г. число людей с инвалидизирующей потерей слуха может превысить 900 млн [24]. Известно, что около 70 % случаев тугоухости приходится на долю поражений звуковоспринимающего аппарата, характерных для пресбиакузиса и плохо поддающихся медикаментозному лечению, поэтому все большее значение отводится электроакустической коррекции слуха. Однако, по данным мировой статистики, количество больных, удовлетворенных такой реабилитацией, составляет лишь около 20 %. Причины низкой эффективности слухопротезирования до конца не ясны [7, 13]. Это может быть связано с неадекватным выбором амплитудно-частотных характеристик слухового аппарата (СА), наличием центральных слуховых расстройств, нарушением слухового восприятия в разных частотных диапазонах. У лиц преклонного возраста отказ от слухопротезирования может быть также обусловлен уменьшением умственной работоспособности, нарушениями памяти, расстройствами зрения, тонкой моторики рук и т. п. [2, 3, 6]. При этом известно, что позднее слухопротезирование пожилых лиц ведет к разрыву социальных связей, когнитивным расстройствам, трудностям при освоении СА.

Современная промышленность предлагает большое число всевозможных моделей СА, но, несмотря на совершенствование технических средств, используемых в процессе электроакустической коррекции слуха, и развитие современных методов аудиологической диагностики, остается еще множество нерешенных вопросов как по созданию оптимального алгоритма обследования пациента перед подбором СА, так и по оценке его эффективности в зависимости от состояния слухового

анализатора и характеристик СА. Наиболее трудным для слухопротезирования является снижение слуха, характеризующееся крутонисходящим профилем аудиограммы. В ряде случаев усиление в области высоких частот имеет незначительный эффект и не позволяет улучшить разборчивость речи. Такая ситуация может наблюдаться, например, при наличии так называемых «мертвых зон» улитки.

Для решения этой проблемы в современных СА используется технология понижения частоты сигнала. Существует несколько алгоритмов понижения частоты: нелинейная частотная компрессия [20, 21], частотная транспозиция [14], частотная трансляция [15] и др. Детальное описание этих методов представлено в литературном обзоре J. M. Alexander (2013) [8]. Нелинейная частотная компрессия реализована в продукции таких производителей слуховых аппаратов, как «Phonak» (Швейцария) и «Unitron» (Канада); частотная транспозиция — в продукции «Widex» (Дания); частотная трансляция — в слуховых аппаратах «Oticon» (Дания), «Bernafon» (Швейцария). В частности, одним из методов понижения частоты является алгоритм Frequency Composition™, разработанный производителем слуховых аппаратов «Bernafon».

Исследования, посвященные сравнению различных подходов к понижению частоты, не выявили значимых отличий между используемыми алгоритмами [8, 9, 22]. При этом использование технологии понижения частоты сигнала не во всех случаях является гарантией улучшения восприятия речи.

Цель исследования — оценка эффективности реабилитации пожилых пациентов с хронической сенсоневральной тугоухостью при помощи слуховых аппаратов с функцией понижения частоты Frequency Composition™.

Материалы и методы

Обследованы 23 пациента (средний возраст — 64 года) с хронической двусторонней сенсоневральной тугоухостью II–III степени (10 женщин, 13 мужчин) с разным опытом использования СА.

Перед аудиологическим обследованием всем пациентам выполняли отоскопию и ориентировочную оценку слуха по схеме слухового паспорта, после чего проводили тональную пороговую аудиометрию в наушниках. Основным критерием включения в исследование была крутонисходящая форма аудиометрической кривой с наклоном бо-

лее 20 дБ нПС (относительно нормального порога слышимости) между частотами 1 и 2 кГц или 2 и 4 кГц. Всем испытуемым были подобраны программируемые заушные СА воздушного звукопроводения «Juna 9» («Bernafon») с индивидуальными ушными вкладышами, выполненными из твердого акрилового материала. Частотная транспозиция осуществлялась с помощью программной опции Frequency Composition™, на базе 23.0 версии программного настроечного модуля OASIS.

Эффективность использования функции понижения частоты Frequency Composition™ оценивали исследованиями в свободном звуковом поле: методом речевой аудиометрии в формате Ольденбургского фразового теста, называемого также Русским матричным фразовым тестом (RuMatrix), в тишине и в шуме [4], а также с помощью тональной пороговой аудиометрии. Сначала исследования выполняли при использовании пациентом СА, настроенного без включения функции Frequency Composition™, а затем — с включением данной функции.

Речевой материал в тесте RuMatrix представлен семантически непредсказуемыми фразами из пяти слов (1-е слово — имя собственное, 2-е — глагол, 3-е — числительное, 4-е — прилагательное, 5-е — существительное, например «Иван хочет семь красных улиц»). Длительность типичного трека, состоящего из 20 фраз, составляет около 4 мин. Задача пациента — повторение услышанного предложения или хотя бы отдельных слов, если полностью повторить фразу пациент затрудняется. Исследование проводили в адаптивном режиме: интенсивность речевого сигнала менялась автоматически в зависимости от ответов пациента, увеличиваясь при неправильном ответе и уменьшаясь при правильном. Сначала пациенту в свободном звуковом поле подавали 20 фраз в тишине. Оценивали интенсивность, при которой достигалась 50 % разборчивость речи (SRT_{50} — Speech Reception Threshold) в дБ УЗД (относительно исходного уровня звукового давления). Затем проводили тестирование на фоне помехи, представляющей собой усредненный шум речевого спектра интенсивностью 65 дБ УЗД. Оценивали отношение сигнал/шум (SNR — Signal-to-Noise Ratio) в дБ SNR , при котором достигался уровень 50 % речевой разборчивости (SRT_{50}). Измерения выполняли в условиях открытого выбора (испытуемые повторяли услышанные фразы, не имея визуальной опоры).

Все аудиологические тесты проводили в заглушенной камере с уровнем фонового шума не выше 32–34 дБ УЗД (данные усредненных измерений). Для тональной пороговой аудиометрии использовали клинический аудиометр АС 40 («Interacoustics», Дания) с головными телефонами TDH-39. Для проведения теста *RuMatrix* использовали ноутбук с программным обеспечением Oldenburg Measurement Application («HörTech GmbH», Ольденбург), звуковую карту EarBox («Aurites», Гамбург, Германия) и акустическую колонку GENELEC (Германия), расположенную перед испытуемым на расстоянии 1 м от его головы.

Статистическую обработку результатов исследований осуществляли посредством следующих методов математической статистики: *t*-test, критерий Манна—Уитни; расчет корреляций по Пирсону и Спирмену. Статистические решения принимали на 5% уровне значимости. Расчеты проводили при помощи программного комплекса Excel и SPSS.

Результаты и обсуждение

В зависимости от данных тональной пороговой аудиометрии в наушниках, пациенты были разделены на две группы: 1-я — 11 человек со средним наклоном аудиограммы 27,9 дБ нПС на октаву в области частот 1–2 кГц (рис. 1, а); 2-я — 12 пациентов со средним наклоном аудиограммы 24,1 дБ нПС на октаву в области 2–4 кГц (см. рис. 1, б).

По данным тональной пороговой аудиометрии в свободном звуковом поле было отмечено улучшение восприятия высокочастотных тонов в СА при активированном алгоритме Frequency Composition™. В 1-й группе пороги слуха при включении данного алгоритма улучшились на 14,5±5,2 дБ

нПС (на частоте 2 кГц), а во 2-й — на 12,7±9,0 дБ нПС (на частоте 4 кГц).

Также при использовании СА с технологией понижения частоты было отмечено улучшение восприятия речи в тишине и в шуме. По данным теста *RuMatrix*, SRT_{50} в тишине с включенным алгоритмом Frequency Composition™ достигался при меньших интенсивностях сигнала, однако изменения были достоверны только в 1-й группе. У пациентов 1-й группы улучшение SRT_{50} в тишине в среднем составило 2,53 дБ УЗД ($p < 0,05$), а у пациентов 2-й группы — только 0,48 дБ УЗД (рис. 2).

При исследовании восприятия речи в шуме наибольший эффект от использования алгоритма Frequency Composition™ отмечен также в 1-й группе — установлено достоверное улучшение SRT_{50} в шуме на 1,06 дБ SNR при активировании тестируемого алгоритма ($p = 0,032$). Во 2-й группе эффект использования технологии понижения частоты сигнала не был достоверным ($p > 0,05$) — улучшение (SRT_{50}) в шуме составило лишь 0,66 дБ SNR (рис. 3).

При анализе межгрупповой сопоставимости полученных результатов было установлено, что при использовании пациентами СА с активированным алгоритмом Frequency Composition™ улучшение порогов слуха на высокие частоты по данным тональной пороговой аудиометрии в свободном звуковом поле было соизмеримым и достоверным у пациентов обеих групп.

Что касается разборчивости речи, то улучшение результатов теста *RUMatrix* было отмечено у 75% (9 из 12 чел.) пациентов 1-й группы и у 55% (6 из 11 чел.) — 2-й группы. Ухудшение разборчивости при использовании технологии Frequency Composition™ имело место лишь у 2 человек (по одному в каждой из групп). У остальных пациентов (2 — в 1-й группе, 4 — во 2-й) измене-

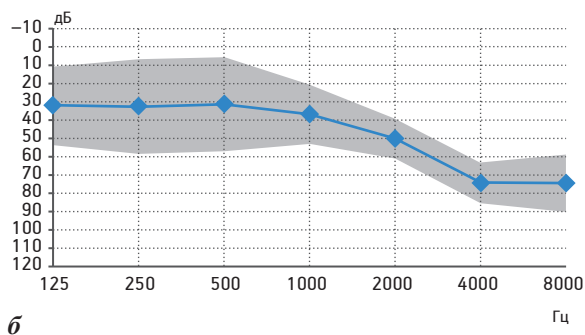
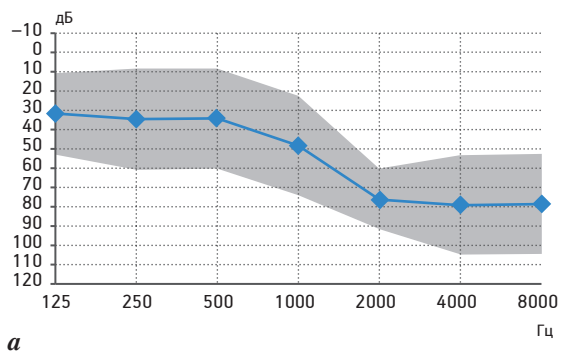


Рис. 1. Усредненные данные тональной пороговой аудиометрии у пациентов: а — 1-я группа (с максимальным наклоном аудиограммы в зоне 1–2 кГц); б — 2-я группа (с максимальным наклоном аудиограммы в зоне 2–4 кГц)

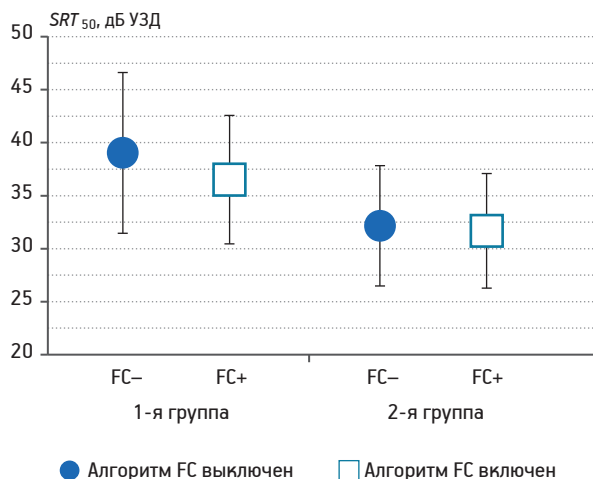


Рис. 2. Результаты теста RuMatrix в тишине у пациентов обеих групп.

По оси ординат — интенсивность, при которой достигалась 50 % разборчивость речи (в дБ УЗД) при выключенном («FC–») и включенном («FC+») алгоритме Frequency Composition™

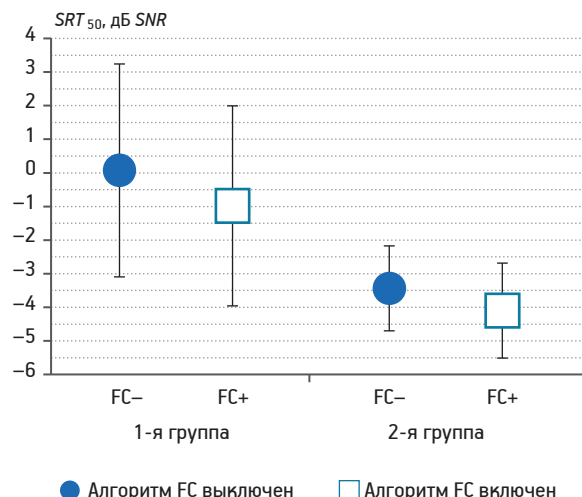


Рис. 3. Результаты теста RuMatrix в шуме у пациентов обеих групп.

По оси ординат — отношение сигнал/шум, при котором достигался уровень 50 % речевой разборчивости (в дБ SNR) при выключенном («FC–») и включенном («FC+») алгоритме Frequency Composition™

ний разборчивости после включения данной технологии не отмечено.

При сопоставлении средних показателей теста RuMatrix, разборчивость речи как в тишине, так и в шуме у пациентов 1-й группы была достоверно хуже, чем у пациентов 2-й группы ($p < 0,05$ для измерений в тишине; $p < 0,01$ для измерений на фоне шума). Поэтому активация алгоритма Frequency Composition™ имела достоверно больший эффект у пациентов 1-й группы ($p < 0,05$), у которых снижение слуха было максимально выражено, начиная с частоты 2 кГц. У пациентов 2-й группы максимальное снижение слуха диагностировали начиная с частоты 4 кГц, которая имеет меньшее влияние на разборчивость речи. Частоты выше 3 400 Гц практически не вносят вклада в разборчивость, поскольку диапазон частот 100–3 400 Гц обеспечивает более 90 % разборчивости речи [1].

Для каждого языка характерно определенное число звуковых единиц. Так, в русском языке имеется 35 согласных и 6 гласных фонем. Речевые сигналы ограничены частотным диапазоном 100–10 000 Гц и уровнями 50–80 дБ. Энергия гласных фонем сосредоточена, главным образом, в диапазоне 200–1 500 Гц, а энергия согласных звуков — в более высокочастотном диапазоне, то есть согласные — это звуки речи, разборчивость которых напрямую зависит от возможности восприятия высоких частот, поэтому пациенты с большим снижением слуха на них ис-

пытывают значительные трудности в процессе коммуникации [9, 17, 23].

Тестируемая функция понижения частоты Frequency Composition™ (частотная трансляция) направлена на улучшение восприятия речевого сигнала пациентами с преимущественным снижением слуха на высоких частотах — высокочастотные составляющие речи перемещаются в сохранную зону более низких частот. Эффективность разных алгоритмов понижения частоты оценивается неоднозначно [22]. В ряде работ отмечено улучшение восприятия речи в тишине [12, 18] и в шуме [10] при использовании СА с данной технологией. В то же время, другие исследователи не всегда отмечают улучшение разборчивости речи при использовании таких устройств [16], так как транспозиция высоких частот может исказить низкочастотные составляющие речевого сигнала.

Как и в других работах, в нашем исследовании положительный эффект от использования технологии понижения частоты был отмечен не для всех пациентов: у 25 % испытуемых 1-й группы и у 45 % 2-й группы отмечено отсутствие положительной динамики или даже ухудшение разборчивости речи в СА с тестируемой технологией. Аналогичная неоднородность результатов представлена в различных исследованиях [10, 16]. Как указывают некоторые авторы, причинами отсутствия улучшения разборчивости речи при использовании СА с технологией понижения частоты могут быть следую-

щие факторы: наличие мертвых зон улитки и/или центральных слуховых расстройств, влияние предыдущего опыта использования СА с различными техническими характеристиками и алгоритмами настройки [5, 10].

Вместе с тем, в ряде статей представлены данные о положительном воздействии технологии понижения частоты на разборчивость речи у пациентов со II–III степенью сенсоневральной тугоухости как у взрослых [10, 20], так и у детей [12, 25]. Среди факторов, влияющих на повышение разборчивости речи в тишине и шуме, многие исследователи отмечают длительность применения СА с включенным алгоритмом понижения частоты [10, 11]. В задачу нашей работы не входило изучение эффекта адаптации, в то время как разными авторами указывается, что длительность адаптации, способствующей не только повышению разборчивости, но и более комфортному восприятию звуков, может составлять от 2 нед до 4 мес. Проведенное исследование показало, что даже пациенты с положительным влиянием технологии Frequency Composition™ на разборчивость речи часто отмечали неестественность звучания некоторых речевых и неречевых сигналов в СА с включенным алгоритмом понижения частоты, что подтверждает необходимость периода привыкания к СА с такой функцией.

Другими факторами, влияющими на эффективность описываемой технологии, является крутизна наклона аудиометрической кривой и степень снижения слуха. По данным литературы, меньший эффект может наблюдаться у пациентов с очень большой крутизной наклона аудиограммы в высокочастотной области [19, 21]. Авторы объясняют это явление дефицитом остаточного слуха, что приводит к использованию алгоритма понижения частоты в узкой частотной полосе [21]. В настоящем исследовании такой тенденции проследить не удалось. При этом пациенты с более высокими порогами слуха демонстрировали худшие результаты с включенным алгоритмом Frequency Composition™, что согласуется с данными других авторов [12, 22].

Заключение

Алгоритм понижения частоты Frequency Composition™ помогает улучшить восприятие тональных сигналов, а также распознавание речи, особенно в шуме. Для эффективного использования данной технологии необходим строгий отбор паци-

ентов, критерии которого нуждаются в уточнении. Также необходимо в дальнейшем учесть фактор привыкания пациента к алгоритму обработки звукового сигнала.

Литература

1. Алдошина И. А., Приттс Р. Музыкальная акустика. СПб.: Композитор, 2006.
2. Бобошко М. Ю., Гарбарук Е. С., Жилинская Е. В., Салахбеков М. А. Центральные слуховые расстройства (обзор литературы) // Рос. оториноларингол. 2014. Т. 5. С. 87–96.
3. Бобошко М. Ю., Мальцева Н. В., Бердникова И. П. и др. Эффективность слухопротезирования при использовании разных формул настройки слухового аппарата // Рос. оториноларингол. 2014. Т. 3. С. 137–144.
4. Бобошко М. Ю., Жилинская Е. В., Важыбок А. и др. Речевая аудиометрия с использованием матричного фразового теста // Вестн. оториноларингол. 2016. Т. 81. № 5. С. 40–44.
5. Бобошко М. Ю., Голованова Л. Е., Жилинская Е. В., Огородникова Е. А. Эффективность слухопротезирования у лиц пожилого и старческого возраста // Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 1. С. 114–120.
6. Бобошко М. Ю., Голованова Л. Е., Жилинская Е. В., Огородникова Е. А. Разборчивость речи при тугоухости у лиц пожилого и старческого возраста // Успехи геронтол. 2016. Т. 29. № 4. С. 663–669.
7. Таварткиладзе Г. А. Руководство по клинической аудиологии. М.: Медицина, 2013.
8. Alexander J. M. Individual variability in recognition of frequency-lowered speech // Seminars Hearing. 2013. Vol. 34. P. 86–109.
9. Bentler R., Walker E., McCreery R. et al. Nonlinear frequency compression in hearing aids: impact on speech and language development // Ear Hear. 2014. Vol. 35. № 4. P. 143–152.
10. Bohnert A., Nyffeler M., Keilmann A. Advantages of a non-linear frequency compression algorithm in noise // Europ. Arch. Oto-Rhino-Laryngol. 2010. Vol. 7. P. 1045–1053.
11. Ellis R. J., Munro K. J. Benefit from, and Acclimatization to, Frequency Compression Hearing Aids in Experienced Adult Hearing-Aid Users // Int. J. Audiol. 2015. Vol. 54. P. 37–47.
12. Glista D., Scollie S., Bagatto M. et al. Evaluation of non-linear frequency compression: clinical outcomes // Int. J. Audiol. 2009. Vol. 48. № 9. P. 632–644.
13. Kiessling J., Kollmeier B., Diller G. Versorgung und Rehabilitation mit Hörgeräten. Stuttgart: Thieme, 2008.
14. Kuk F., Keenan D., Korhonen P., Lau C. Efficacy of linear frequency transposition on consonant identification in quiet and in noise // J. Amer. Acad. Audiol. 2009. Vol. 20. P. 465.
15. Kuriger K., Lesimple C. Frequency Composition: A new approach to frequency lowering // [Electronic resource]. Updated 2012. Available at: http://185.34.132.41/Professionals/Downloads/~media/PDF/English/Global/Bernafon/WhitePaper/BF_WP_Frequency_Composition_UK.ashx
16. Picou E. M., Steven C., Ricketts T. A. Evaluation of the effects of nonlinear frequency compression on speech recognition and sound quality for adults with mild to moderate hearing loss // Int. J. Audiol. 2015. Vol. 54. P. 162–169.
17. Pittman A. L. Short-term word-learning rate in children with normal hearing and children with hearing loss in limited and extended high-frequency bandwidths // J. Speech Lang Hear Res. 2008. Vol. 51. № 3. P. 785–797.
18. Robinson J. D., Baer T., Moore B. C. J. Using Transposition to Improve Consonant Discrimination and Detection for Listeners with Severe High-Frequency Hearing Loss // Int. J. Audiol. 2007. Vol. 46. P. 293–308.

19. Sakamoto S., Goto K., Tateno M., Kaga K. Frequency Compression Hearing Aid for Severe-To-Profound Hearing Impairments // *Auris Nasus Larynx*. 2000. Vol. 27. P. 327–334.

20. Simpson A., Hersbach A. A., McDermott H. J. Improvements in Speech Perception with an Experimental Nonlinear Frequency Compression Hearing Device // *Int. J. Audiol.* 2005. Vol. 44. P. 281–292.

21. Simpson A., Hersbach A. A., McDermott H. J. Frequency-compression outcomes in listeners with steeply sloping audiograms // *Int. J. Audiol.* 2006. Vol. 45. P. 619–629.

22. Simpson A., Bond A., Loeliger M., Clarke S. Speech intelligibility benefits of frequency-lowering algorithms in adult hearing aid users: a systematic review and meta-analysis // *Int. J. Audiol.* 2017. Vol. 18. P. 1–13.

23. Stelmachowicz P. G., Pittman A. L., Hoover B. M. et al. The importance of high-frequency audibility in the speech and language development of children with hearing loss // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2004. Vol. 130. № 5. P. 556–562.

24. WHO. Deafness and hearing loss. Fact sheet. Updated March 2018 // Available at: <http://www.who.int/deafness/world-hearing-day/World-Hearing-Day-Banner-RU.pdf>

25. Wolfe J., John A., Schafer E. et al. Evaluation of nonlinear frequency compression for school-age children with moderate to moderately severe hearing loss // *J. Amer. Acad. Audiol.* 2010. Vol. 21. № 10. P. 618–628.

Adv. geront. 2018. Vol. 31. № 4. P. 563–568

M. Yu. Boboshko^{1,2}, I. P. Berdnikova¹, N. V. Maltseva¹, E. S. Garbaruk¹, Yu. V. Korotkov³

REHABILITATION OF HEARING IMPAIRED ELDERLY PATIENTS BY MEANS OF HEARING AIDS WITH FREQUENCY LOWERING TECHNOLOGY

¹Academician I. P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, 6–8 L. Tolstoy str., St. Petersburg 197022, e-mail: boboshkom@gmail.com; ²I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41 Kirochnaya str., St. Petersburg 191015; ³Audiology Center Aeron, 1a Narvskaya str., Moscow 125130

The objective of this study was to assess the effectiveness of rehabilitation of hearing impaired elderly patients using hearing aids with frequency lowering technology called Frequency Composition™. 23 hearing aid users (mean age 64 years) with moderate to severe sensorineural hearing loss were tested. All participants were divided into two groups according to configuration of audiogram: 11 people with averaged slope of 27,9 dB per an octave within frequency range of 1–2 kHz (the 1st group) and 12 people with slope of 24,1 dB at 2–4 kHz (the 2nd group). Average speech tests scores of the 1st group were significantly worse than for the 2nd group ($p < 0,05$ in quiet; $p < 0,01$ in noise). It has been seen that the 1st group had significant better improvement of speech understanding using of Frequency Composition™ than the 2nd group. It has been shown that frequency lowering can improve perception of high frequency sounds and enhance speech intelligibility especially in patients with audiogram slope within frequency range of 1–2 kHz. To effective use of frequency lowering technology a careful selection of patients and adaptation to the new algorithm of amplification are required.

Key words: presbycusis, speech perception, hearing aids, frequency lowering, Russian Matrix Sentence Test

С. Н. Пузин¹, О. В. Мячина², И. Э. Есауленко², А. А. Зуйкова², А. Н. Пашков²,
М. А. Шургая³, С. С. Меметов⁴

ВЛИЯНИЕ АНТРОПОТЕХНОГЕННОЙ НАГРУЗКИ НА МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПЕРВИЧНОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И ИНВАЛИДНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8;

² Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10, e-mail: mail@vsmaburdenko.ru; ³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, e-mail: rmaro@rmaro.ru; ⁴ Ростовский государственный медицинский университет, 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29, e-mail: okt@rostgmu.ru

Старение населения — глобальный социальный феномен, который влияет на важнейшие показатели здоровья населения. Старшее поколение особенно уязвимо в современных условиях урбанизации и связанной с ней экологической ситуации. Осмысление показателей инвалидности и заболеваемости у населения, изучение факторов, обуславливающих негативные процессы повреждения здоровья, учет региональных особенностей этих процессов необходимы для планирования профилактических мер. В возрастной структуре первичной инвалидности взрослого населения в Воронежской обл. преобладают инвалиды пожилого возраста, составляя 53,3%, инвалидов среднего и молодого возраста меньше — 30,1 и 16,6% соответственно. Эти показатели выше среднероссийских. В работе представлены данные анализа неканцерогенного риска для здоровья населения промышленного Левобережного р-на Воронежа, подвергающегося постоянной аэротехногенной нагрузке, с последующим анализом первичной заболеваемости патологией с высоким уровнем неканцерогенного риска. Установлено, что коэффициенты опасности, характеризующие неканцерогенный риск, превышали приемлемый уровень ($HQ>1$) в районе исследования по диоксиду азота, акрилонитрилу, акролеину, 1,3-бутадиену, оксиду меди, хрому⁶. Неприемлемый уровень неканцерогенного риска ($HI>1$) характерен для развития патологий органов дыхания ($HI=285,06$), сердечно-сосудистой ($HI=125,72$) и эндокринной систем ($HI=25,58$). Анализ первичной заболеваемости этих нозологических форм свидетельствует об их высокой распространенности в среднемноголетней структуре заболеваемости взрослого населения района. При наблюдении больных и проведении реабилитационных мер у пациентов с болезнями органов дыхания, системы кровообращения и эндокринной системы необходимо учитывать особенности антропогенной нагрузки, которой они подвергаются, причинно-следственные связи между воздействием токсикантов и развитием заболевания.

Ключевые слова: население разного возраста, аэротехногенная нагрузка, неканцерогенный риск, первичная заболеваемость, медико-социальная реабилитация

Старение населения — глобальный социальный феномен, который влияет на важнейшие показатели здоровья населения. В последние годы в РФ особенно острый характер приобрела проблема инвалидности. Прогнозируется дальнейший рост численности контингента инвалидов, особенно пожилой возрастной категории населения, с учетом особой демографической ситуации старения населения. Характерные особенности функционирования органов и систем в пожилом возрасте обуславливают увеличение заболеваемости и частоты гериатрических синдромов на фоне взаимного отягощения.

В возрастной структуре первичной инвалидности взрослого населения в Воронежской обл. преобладают инвалиды пожилого возраста, составляя 53,3%, инвалидов среднего и молодого возраста меньше — 30,1 и 16,6% соответственно. Эти показатели выше среднероссийских: удельный вес инвалидов среднего возраста — 28%, пожилого возраста — 53%. В динамике отмечается увеличение удельного веса инвалидов пожилого и среднего возраста и снижение удельного веса инвалидов молодого возраста. Так, в 2014 г. удельный вес инвалидов пожилого возраста составлял 51,8%, среднего возраста — 31,4%, молодого возраста — 16,8% [10].

Старшее поколение особенно уязвимо в современных условиях урбанизации и связанной с ней экологической ситуации. В этом аспекте важной тенденцией последних лет является усиление внимания к экологически обусловленным заболе-

ваниям человека. Вклад антропогенных факторов в развитие нарушений здоровья составляет 10–57 %, причем до 40 % всей патологии, ассоциируемой с экологическими факторами, приходится на детей [2, 3]. В связи с этим, анализ и оценка риска здоровью людей под влиянием различных факторов окружающей среды, сравнительной медико-социальной и экономической значимости вредных воздействий техногенных факторов на биосистемы являются наиболее быстро развивающимися междисциплинарными научно-практическими направлениями [1, 4, 7, 8]. Несмотря на это, проблема ухудшения здоровья населения приобретает характер нарастающей угрозы как в целом по России, так и по отдельным ее областям [11]. Наблюдается тенденция к увеличению заболеваемости сахарным диабетом, болезнями крови, нервной системы, гипертонической болезнью, ИБС, бронхиальной астмой, ХОБЛ. В условиях устойчивых негативных тенденций, связанных с увеличением заболеваемости и переходом хронических заболеваний в инвалидность, сохранение здоровья населения является одной из важнейших социальных задач общества [6].

В связи с этим, целью исследования явилась оценка неканцерогенного риска для здоровья населения промышленного Левобережного р-на Воронежа, подвергающегося постоянной аэротехногенной нагрузке, с последующим анализом первичной заболеваемости патологией с высоким уровнем неканцерогенного риска.

Материалы и методы

Оценка неканцерогенного риска в Левобережном р-не Воронежа проведена по данным Центра гигиены и эпидемиологии Воронежской обл. в соответствии с Р2.1.10.1920-04 «Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду».

При этом для оценки экспозиции избран основной путь поступления загрязняющих веществ в организм — ингаляционный. Риск хронического воздействия оценивали по среднему арифметическому значению среднесуточных концентраций. Для характеристики неканцерогенного риска от воздействия на организм химических веществ использован коэффициент опасности (HQ), рассчитываемый как отношение фактической концентрации вредного вещества (C_i) к референтной (безопасной) концентрации (RfC_i). Величина

$HQ > 1$ говорит о вероятности вредного токсического действия на организм.

С учетом однонаправленности воздействия веществ (на органы и системы человеческого организма) рассчитывали индекс опасности (HI) по формуле $HI = HQ_1 + HQ_2 + \dots + HQ_n$, где n — число веществ однонаправленного воздействия [9].

Анализ первичной заболеваемости взрослого населения проведен по данным статистической отчетной формы № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации». Период исследования составил 9 лет — с 2009 по 2017 г. Статистическую обработку данных проводили с использованием методов математической и медицинской статистики при помощи пакета анализа данных (надстройка) Microsoft Office Excel.

Результаты и обсуждение

Выбор района исследования обусловлен скоплением в нем промышленных предприятий: ОАО «ВАСО», ОАО «Воронежсинтезкаучук», ЗАО «Воронежский шинный завод», ТЭЦ-1 ОАО «Квадра», высоким автотранспортным потоком по ул. Героев Стратосферы, Ленинградскому и Ленинскому проспектам, расположением здесь же мониторингового поста наблюдения за загрязняющими атмосферный воздух веществами, а также обслуживающей этот район городской поликлиники.

При оценке хронического ингаляционного воздействия по среднему арифметическому значению среднесуточных концентраций установлено, что коэффициенты опасности, характеризующие неканцерогенный риск, превышали приемлемый уровень ($HQ > 1$) в промышленном Левобережном р-не Воронежа по восьми веществам (диоксид азота, акрилонитрил, акролеин, 1,3-бутадиен, взвешенные вещества, оксид меди, диоксид серы, хром⁺⁶), *таблица*. Наиболее значительный неканцерогенный риск обусловлен присутствием в атмосферном воздухе акролеина и 1,3-бутадиена, $HQ = 125,0$. В целом сумма коэффициентов опасности (ΣHQ), характеризующих неканцерогенный риск при хроническом ингаляционном воздействии загрязняющих веществ, в промышленном Левобережном р-не составила 286,71. Для выявления региональных специфических особенностей было проведено аналогичное исследование в Центральном р-не Воронежа, который по уров-

Концентрации веществ, загрязняющих атмосферный воздух, и коэффициенты опасности

Вещество	Среднее арифметическое значение среднесуточной концентрации, мг/м ³ *	Концентрация, принятая для расчета риска, мг/м ³ **	Референтная концентрация (RfC), мг/м ³	Коэффициент опасности, HQ
Диоксид азота	0,043328099	0,0433281	0,04000	1,08
Акрилонитрил	<0,01	0,005	0,00200	2,50
Акролеин	<0,005	0,0025	0,00002	125,00
1,3-бутадиен	<0,5	0,25	0,00200	125,00
Взвешенные вещества	0,087082645	0,08708264	0,04000	2,18
Оксид марганца	–	–	0,00005	–
Оксид меди	<0,001	0,0005	0,00002	25,00
Озон	0,01677	0,01677	0,03000	0,56
Диоксид серы	0,0305025	0,0305025	0,02000	1,53
Стирол	0,001105833	0,00110583	1,00000	0,00
Оксид углерода	1,141363636	1,14136364	3,00000	0,38
Фенол	0,00201	0,00201	0,00600	0,34
Формальдегид	0,001806667	0,00180667	0,00300	0,60
Сажа	–	–	0,05000	–
Свинец	–	–	0,00050	–
Хром ⁺⁶	<0,0005	0,00025	0,00010	2,54
Сумма коэффициентов HQ				286,71
HI органы дыхания				286,33
HI сердечно-сосудистая система				125,72
HI эндокринная система				25,00

* Прочерк означает, что в данной мониторинговой точке загрязнитель не контролируется; <0,01 означает, что на уровне нижнего предела чувствительности метода вещество не обнаружено; ** согласно Р 2.1.10.1920–04 «Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду» п. 4.2.16, принята величина концентрации, равная 1/2 предела количественного определения этого химического соединения (1/2 нижнего предела чувствительности метода).

ню аэротехногенной нагрузки считается условно чистым, где показатель ΣHQ действительно оказался значительно ниже и составил 155,43. Другими исследователями в Воронеже установлено превышение допустимого уровня неканцерогенного риска от взвешенных веществ, диоксида азота, меди, акролеина в Левобережном, Ленинском и Коминтерновском р-нах, а также от хрома⁺⁶ и 1,3-бутадиена только в Левобережном р-не [5].

При оценке однонаправленного воздействия веществ установлено, что неприемлемый уровень неканцерогенного риска ($HI > 1$) характерен для соединений, влияющих на органы дыхания ($HI = 286,33$): диоксид азота, акрилонитрил, акролеин, 1,3-бутадиен, взвешенные вещества, оксид меди, озон, диоксид серы, фенол, формальдегид, хром⁺⁶. Далее по риску воздействия находится сердечно-сосудистая система ($HI = 125,72$) вследствие загрязнения атмосферного воздуха 1,3-бутадиеном, оксидом углерода, фенолом и эндокринная система ($HI = 25,00$) из-за воздействия оксида меди.

Анализ первичной заболеваемости выявил преобладание болезней органов дыхания. Структура заболеваемости органов дыхания определялась распространением острых респираторных инфекций верхних и нижних дыхательных путей, в меньшей степени — хронических болезней миндалин, аденоидов и бронхиальной астмы. Ее показатели на протяжении всего периода наблюдения составляют более 200 случаев на 1 тыс. населения ежегодно (рис. 1).

Среди болезней системы кровообращения распространены патологии, характеризующиеся повышенным кровяным давлением, ИБС — стенокардия, острый инфаркт миокарда и цереброваскулярные болезни. Резкое увеличение заболеваемости этими нозологическими формами наблюдается в районе с 2015 г. (рис. 2).

Распространенность болезней эндокринной системы обусловлена патологией щитовидной железы, связанной с йодной недостаточностью, что эндемично для нашего региона, сахарным диабетом 2-го типа и ожирением. Значительный прирост за-

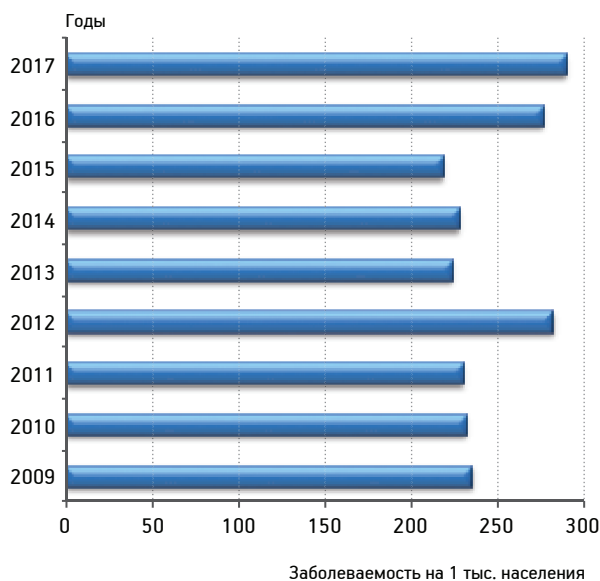


Рис. 1. Динамика показателей первичной заболеваемости органов дыхания у взрослого населения Левобережного р-на Воронежа

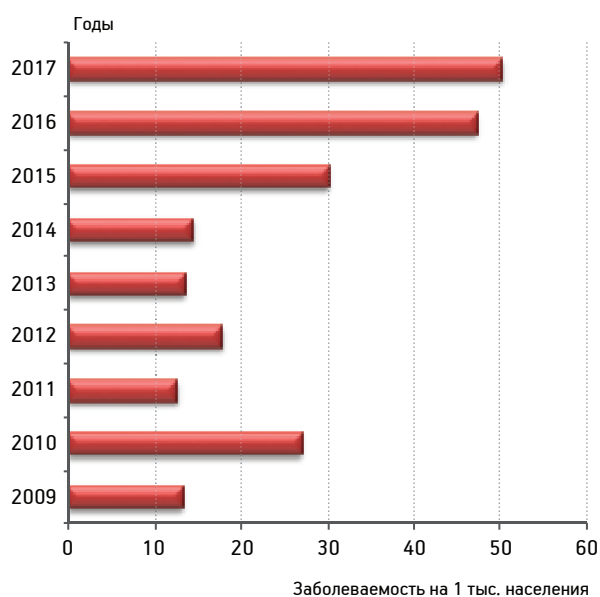


Рис. 2. Динамика показателей первичной заболеваемости при поражении системы кровообращения у взрослого населения Левобережного р-на Воронежа

болеваемости с поражением эндокринной системы отмечен в 2010, 2013 и 2017 гг. (рис. 3).

Изучение литературных данных свидетельствует о постоянном увеличении бронхолегочной, сердечно-сосудистой и эндокринной патологии не только в Воронеже и России, но и в других экономически развитых странах, что приводит к тяжелым медико-социальным последствиям. Среди причин, предрасполагающих к формированию данных патологических состояний, помимо наследственной

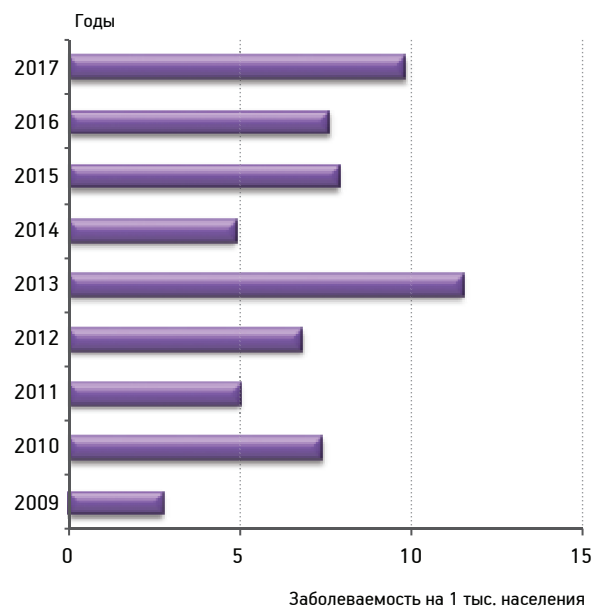


Рис. 3. Динамика показателей первичной заболеваемости при поражении эндокринной системы, патологии расстройства питания и нарушении обмена веществ у взрослого населения Левобережного р-на Воронежа

предрасположенности, образа жизни, выделяется вредное воздействие токсикантов, содержащихся в атмосферном воздухе в районе проживания больных. Аэротехногенную нагрузку можно рассматривать как стрессорный фактор, которому подвергаются жители урбанизированных территорий. При длительном воздействии токсикантов адаптивные возможности организма истощаются и развивается экологическая дезадаптация, проявляющаяся каким-либо заболеванием в зависимости от конституциональных и приобретенных в онтогенезе особенностей.

Заключение

Коэффициенты опасности, характеризующие неканцерогенный риск, превышали приемлемый уровень ($HQ > 1$) в Левобережном р-не Воронежа по диоксиду азота, акрилонитрилу, акролеину, 1,3-бутадиену, взвешенным веществам, оксиду меди, диоксиду серы, хрому⁶. Неприемлемый уровень неканцерогенного риска ($HI > 1$) характерен для развития патологий органов дыхания ($HI = 285,06$), сердечно-сосудистой ($HI = 125,72$) и эндокринной систем ($HI = 25,58$).

Анализ первичной заболеваемости этих нозологических форм свидетельствует об их высокой распространенности в среднемноголетней структуре заболеваемости взрослого населения района. При наблюдении и проведении реабилитацион-

ных мер у пациентов с болезнями органов дыхания, системы кровообращения и эндокринной системы необходимо учитывать особенности антропогенной нагрузки, которой они подвергаются, причинно-следственные связи между воздействием токсикантов и развитием заболевания.

Осмысление показателей заболеваемости у населения, изучение факторов, обуславливающих негативные процессы повреждения здоровья, и учет региональных особенностей этих процессов необходимы для планирования профилактических мер, в том числе по предупреждению инвалидизации населения.

Литература

1. Авалиани С. Л., Новиков С. М., Шашина Т. А. и др. Проблемы совершенствования системы управления качеством окружающей среды на основе анализа риска здоровью населения // Гигиена и санитария. 2014. № 6. С. 5–9.
2. Боев В. М., Боев М. В., Тулина Л. М. и др. Детерминированные экологические факторы риска для здоровья населения моногородов // Анализ риска здоровью. 2013. № 2. С. 39–44.
3. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2013 году» [Электронный ресурс]. Режим доступа (http://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/3b8/gd_2013_dlya-sayta.pdf). (дата обращения 28.12.2016).
4. Новиков С. М., Шашина Т. А., Хамидулина Н. Н. и др. Актуальные проблемы в системе государственного регулирования химической безопасности // Гигиена и санитария. 2013. № 4. С. 19–24.
5. Платунин А. В., Колнет И. В., Морковина Д. А. Оценка степени риска здоровью населения в условиях химического и шумового загрязнения атмосферного воздуха // Науч.-мед. вест. Центрального Черноземья. 2014. № 57. С. 172–176.
6. Пузин С. Н., Шургая М. А., Шкурко М. А. и др. Аспекты реабилитации инвалидов пожилого возраста в Российской Федерации // Мед.-соц. экспертиза и реабилитация. 2016. Т. 19. № 3. С. 115–122.
7. Рахманин Ю. А., Румянцев Г. И., Новиков С. М. и др. Интегрирующая роль медицины, окружающей среды в профилактике, ранней диагностике и лечении нарушений здоровья, связанных с воздействием факторов среды обитания человека // Гигиена и санитария. 2005. № 6. С. 3–6.
8. Рахманин Ю. А., Новиков С. М., Авалиани С. Л. и др. Современные проблемы оценки риска воздействия факторов окружающей среды на здоровье населения и пути ее совершенствования // Анализ риска здоровью. 2015. № 2. С. 4–11.
9. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. Р 2.1.10.1920–04. М.: ФЦ Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004.
10. Шургая М. А. Региональные тенденции первичной инвалидности граждан пенсионного возраста в Российской Федерации // Мед.-соц. экспертиза и реабилитация. 2016. № 1. С. 28–32.
11. Яцына И. В., Синева Е. Л., Тулакин А. В. и др. Здоровье детей промышленно развитого региона // Гигиена и санитария. 2015. № 5. С. 39–44.

Adv. geront. 2018. Vol. 31. № 4. P. 569–573

S. N. Puzin¹, O. V. Myachina², I. E. Esaulenko², A. A. Zuikova², A. N. Pashkov²,
M. A. Shurgaya³, S. S. Memetov⁴

EFFECT OF ANTHROPO-TECHNOGENIC LOAD ON MEDICO-SOCIAL ASPECTS OF PRIMARY MORBIDITY AND DISABILITY OF POPULATION

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8 Malaya Trubetskaya str., Moscow 119881;

² N. N. Burdenko Voronezh State Medical University, 10 Studencheskaya str., Voronezh 394036,
e-mail: mail@vsmaburdenko.ru; ³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,
2/1 Barrikadnaya str., Moscow 125993, e-mail: rmapo@rmapo.ru; ⁴ Rostov State Medical University,
29 Nakhichevansky lane, Rostov-on-Don 344022, e-mail: okt@rostgmu.ru

Population aging is a global social phenomenon that affects the most important health indicators of the population. The older generation is particularly vulnerable in the current conditions of urbanization and the associated environmental situation. The comprehension of indicators of disability and morbidity of the population, the study of the factors that determine the negative processes of health damage, taking into account regional features of these processes are necessary for the planning of preventive measures. In the age structure of the primary disability of the adult population in the Voronezh region elderly disabled people make up 53,3%, middle and young people with disabilities are less — 30,1 and 16,6%, respectively. These indicators are higher than the average Russian. The results of non-carcinogenic risk and primary morbidity analysis in population of Levoberezhniy district of Voronezh under permanent anthropotechnogenic load have presented. It has been established that non-carcinogenic risk coefficients were bigger that acceptable level ($HQ>1$) by for nitrogen dioxide, acrylonitrile, acrolein, 1,3-butadiene, copper oxide, chromium⁺⁶. Unacceptable level of non-carcinogenic risk is typical for respiratory organs pathology, pathologies of cardiovascular system and endocrine system. Analysis of the primary morbidity of these nosological forms shows their high distribution in adult population morbidity. Under rehabilitation measures in patients with respiratory organs diseases, circulatory system and endocrine system diseases it is necessary to consider anthropotechnogenic load and relationship between agents and disease development.

Key words: population of different ages, aerotechnogenic load, non-carcinogenic risk, primary morbidity, medical and social rehabilitation

Н. И. Глушков^{1,2}, Т. Л. Горшенин^{1,2}, С. К. Дулаева¹

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЁННОГО РАКА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, e-mail: rectorat@szgmu.ru; ² Госпиталь для ветеранов войн, 193079, Санкт-Петербург, ул. Народная, 21, корп. 2, e-mail: gvv@zdrav.spb.ru

Проанализированы результаты хирургического лечения 545 больных пожилого и старческого возраста с осложненными формами рака ободочной кишки. Среди осложнений чаще всего встречалась острая кишечная непроходимость — 413 (75,8%), реже были выявлены перифокальное воспаление с абсцедированием — 80 (14,7%), кровотечение — 30 (5,5%) и перфорация опухоли — 22 (4%). Операции на толстой кишке выполняли как традиционным методом — 408 (74,9%), так и с использованием эндовидеохирургических технологий — 137 (25,1%). Выполнено 335 (61,5%) радикальных, 50 (9,2%) паллиативных, 160 (29,3%) симптоматических операций. Операции на толстой кишке, выполненные по поводу развившихся осложнений рака, сопровождалась высокой летальностью (22,9%) и большой частотой послеоперационных осложнений (37,1%). Самыми частыми были раневые осложнения — 105 (19,3%) и пневмония — 67 (12,3%). Наибольшая послеоперационная летальность отмечена после операций по поводу перфорации опухоли ободочной кишки (59,1%). Эндовидеохирургические операции на толстой кишке сопровождалась меньшим количеством послеоперационных осложнений (17,5%), уровень послеоперационной летальности также был ниже (2,2%).

Ключевые слова: *осложненный рак ободочной кишки, пожилой и старческий возраст, полиморбидность*

Проблема лечения рака толстой кишки продолжает сохранять свою актуальность [8, 10]. По литературным данным, частота осложнений после операций по поводу осложненного рака толстой кишки остается довольно высокой — 11,3–65,6% [1, 3, 13], общая послеоперационная летальность при обтурационной опухолевой толстокишечной непроходимости составляет 31,3–41,6% [4, 6, 9, 16]. У лиц пожилого и старческого возраста послеоперационная летальность достигает 74% [5, 7, 11, 15]. Последняя при экстренном хирургическом вмешательстве по поводу рака толстой кишки,

по данным большинства отечественных и зарубежных исследователей, составляет не менее 25–30%, а иногда достигает 68% [2, 12, 14, 17]. В этой связи остаются актуальными вопросы анализа структуры послеоперационных осложнений и поиск путей улучшения результатов лечения осложненных форм рака толстой кишки.

Цель работы — оценка результатов хирургического лечения осложненных форм рака ободочной кишки у больных пожилого и старческого возраста в условиях полиморбидности.

Материалы и методы

Проведен анализ результатов лечения 545 пациентов с осложненными формами рака ободочной кишки, проходивших лечение в отделении общей хирургии Санкт-Петербургского госпиталя для ветеранов войн в период 2008–2016 гг. Женщин было 347 (63,7%), мужчин — 198 (36,3%). Возраст больных варьировал от 60 до 99 лет, составив в среднем 85,6 года. Большинство больных поступали в экстренном порядке по скорой помощи. Ряд пациентов был переведен из терапевтических и неврологических отделений госпиталя в связи с остро развившимися осложнениями рака толстой кишки. Для экстренно поступавших больных была характерна поздняя госпитализация — 332 (60,9%) пациента поступили позже 24 ч от момента начала заболевания.

Всем больным при поступлении проводили комплексное обследование, включавшее УЗИ, рентгенографию груди, живота, ЭКГ, исследование крови, осмотр терапевта. Все больные имели выраженную в той или иной степени сопутствующую патологию. Чаще всего отмечали заболевания со стороны сердечно-сосудистой и нервной систем. Нередко у одного пациента имелось до шести

одновременно протекающих нозологических форм. Влияние коморбидности на течение периоперационного периода оценивали, используя возраст-зависимый критерий М. Чарлсона. Этот критерий варьировал в границах от 4 до 12, составив в среднем 9,28. Операционно-анестезиологический риск оценивали с помощью шкалы ASA. У большинства больных были III–IV степень риска. Уровень вероятной послеоперационной летальности оценивали с помощью шкалы St-POSSUM. Согласно критериям этой шкалы, уровень летальности предстоящей операции колебался от 8,44 до 96,64 %, составив в среднем 20,4 %. Среди осложнений колоректального рака наиболее частой была острая кишечная непроходимость — 413 (75,8 %), реже были выявлены перифокальное воспаление с абсцедированием — 80 (14,7 %), кровотечение — 30 (5,5 %) и перфорация опухоли — 22 (4 %).

Все больные были распределены на две группы: контрольная — 408 (74,9 %) пациентов, которым оперативные вмешательства выполняли традиционным методом; основная — 137 (25,1 %) больных, которым хирургическое лечение осуществляли с использованием эндовидеохирургических технологий. Противопоказания к проведению операций с помощью эндовидеохирургических технологий мы разделяли на абсолютные и относительные, местные и общие. К местным абсолютным противопоказаниям относили признаки декомпенсированной кишечной непроходимости с нарушением гомеостаза; наличие множественных послеоперационных рубцов, занимающих более половины площади передней брюшной стенки или функционирующих каловых свищей; распространенный перитонит давностью более 12 ч; перерастяжение петель кишечника, при котором требовалась назоинтестинальная интубация. К местным относительным противопоказаниям относили большие невправимые вентральные грыжи, несформированные кишечные свищи, тотальный спаечный процесс брюшной полости. Общие абсолютные противопоказания включали острые сердечно-сосудистые расстройства (острый коронарный синдром, ОНМК), нарушение основных систем и функций организма в стадии декомпенсации. К общим относительным противопоказаниям относили нестабильную стенокардию, бронхиальную астму с частыми обострениями, ожирение IV степени, порталную гипертензию, перенесенную массивную лучевую терапию.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программ Statistica 8.0

for Windows и Microsoft Excel. Анализ достоверности различия средних величин проведен по критерию Стьюдента (t -критерий), оценку сопряженности качественных признаков проводили с использованием критерия Пирсона χ^2 . Статистически значимыми считали результаты при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждения

Все больные, в зависимости от характера развившегося осложнения, тяжести состояния, степени выраженности сопутствующей патологии, были оперированы в экстренном, срочном или отсроченном порядке. Экстренному оперативному вмешательству подвергались пациенты с клинической картиной распространенного перитонита, декомпенсированной кишечной непроходимостью и продолжающимся профузным кишечным кровотечением. Предоперационную подготовку этой группы больных осуществляли или в условиях хирургической реанимации, или на операционном столе. Другим больным лечебные мероприятия начинали с проведения комплекса консервативных мер и осуществляли в хирургическом отделении. При декомпенсации патологии сердечно-сосудистой, нервной, дыхательной систем лечение пациентов, предоперационную подготовку осуществляли в отделениях специализированной реанимации. Виды и объем оперативных вмешательств, выполненных пациентам с осложнениями рака ободочной кишки, представлены в *табл. 1*. Объем оперативных вмешательств зависел от тяжести состояния больного, стадии онкологического процесса, распространения опухоли на соседние органы и ткани, квалификации операционной бригады.

Выполнено 408 (74,9 %) традиционных операций, из них 238 (58,3 %) радикальных, 44 (10,8 %) — паллиативных, 126 (30,9 %) — симптоматических. Эндовидеохирургические вмешательства произведены у 137 (25,1 %) пациентов, из них у 97 (70,8 %) — радикальные, у 6 (4,45 %) — паллиативные и у 34 (24,8 %) — симптоматические.

Стадию онкологического процесса окончательно оценивали после морфологического исследования удаленного препарата. У большинства больных отмечена III стадия заболевания — 280 (51,2 %), IV стадия — у 164 (30,1 %).

Послеоперационные осложнения развились у 202 (37,1 %) больных: после традиционных операций — у 178 (43,6 %), после эндовидеохирурги-

Объем и вид оперативных вмешательств в зависимости от осложнения рака ободочной кишки, абс. число

Вид операции	Осложнения рака ободочной кишки				
	ОКН	ПФВ	кровотечение	перфорация	всего
Традиционные					
правосторонняя гемиколэктомия	89	12	8	6	115
левосторонняя гемиколэктомия	9	1	3	–	13
резекция поперечно-ободочной кишки	6	1	–	–	7
резекция сигмовидной кишки	8	1	10	–	19
операция по типу Гартмана	88	27	–	11	126
субтотальная колэктомия	2	–	–	–	2
обходной анастомоз	32	–	–	–	32
колостомия	77	12	–	5	94
<i>Всего</i>	311	54	21	22	408
Эндовидеохирургические					
правосторонняя гемиколэктомия	37	16	1	–	54
левосторонняя гемиколэктомия	5	–	–	–	5
резекция поперечно-ободочной кишки	2	–	–	–	2
резекция сигмовидной кишки	4	1	8	–	13
операция по типу Гартмана	22	7	–	–	29
обходной анастомоз	16	–	–	–	16
колостомия	16	2	–	–	18
<i>Всего</i>	102	26	9	–	137
<i>Итого</i>	413	80	30	22	545

Примечание. ОКН — острая кишечная непроходимость; ПФВ — перифокальное воспаление.

ческих — у 24 (17,5 %). Все развившиеся осложнения мы разделили на абдоминальные (табл. 2) и экстраабдоминальные (табл. 3).

Чаще всего из абдоминальных осложнений отмечали инфекционные осложнения со стороны ран — 105 (19,3 %). Это осложнение значительно чаще возникало после операций, выполненных традиционными методами, — 90 (85,7 %). После видеоассистированных операций это осложнение отмечено в 15 (14,3 %) случаях. Ведение ран осуществляли по общепринятой методике — дренирование с обязательным исследованием раневого отделяемого на микрофлору с определением чувствительности к антибактериальным препаратам. Чаще всего микрофлора имела смешанный характер, но преобладали *St. aureus* и *E. coli* (90 %). Тяжелое течение раневого процесса отмечено в тех случаях, когда инфекция была обусловлена MRSA. В ряде случаев нагноение операционной раны сочеталось с эвентрацией. При III и IV степени эвентрации проводили оперативное лечение — ушивание эвентрации, при этом использовали ВАК-систему.

Несостоятельность анастомозов развилась у 12 (2,2 %) пациентов. Тонко-толстокишечные анастомозы были сформированы в 218 (65,1%)

случаях. Несостоятельность отмечена у 9 (4,1 %) пациентов: у 4 — после традиционной правосторонней гемиколэктомии (3,5 %), у 1 — после обходного илеотрансверзоанастомоза (3,1 %), выполненного открытым способом, у 1 (1,9 %) — после лапароскопической правосторонней гемиколэктомии, у 2 (100 %) — после субтотальной колэктомии с формированием илеосигмоанастомоза. Анастомозы формировали как ручным способом, так и с использованием линейных сшивающих аппаратов. В этих случаях возникшей несостоятельности выполняли релапаротомию с разобщением анастомоза и формированием илеостомы по Бруку с санацией и дренированием брюшной полости.

Толсто-толстокишечные анастомозы были сформированы в 68 (20,3 %) случаях. Несостоятельность толсто-толстокишечных анастомозов отмечена у 3 (4,4 %) больных, оперированных традиционным способом, при субкомпенсированной кишечной непроходимости, обусловленной раком левой половины ободочной кишки. Было выполнено разобщение анастомоза с формированием концевых стом, санация и дренирование брюшной полости. Допускаем заканчивать операцию на левой половине толстой кишки формированием анастомоза только при ком-

Таблица 2

Абдоминальные послеоперационные осложнения в зависимости от вида оперативного вмешательства, абс. число

Вид операции	ИОХВ	Эвентрация	Несостоятельность анастомоза	Внутрибрюшное кровотечение	Некроз стомы	Перфорация острой язвы	Ранняя спаечная ОКН	Всего
Традиционные								
правосторонняя гемиколэктомия	30	6	4	4	-	1	-	45
левосторонняя гемиколэктомия	2	-	1	-	-	-	1	4
резекция поперечно-ободочной кишки	-	-	1	-	-	-	-	1
резекция сигмовидной кишки	4	1	1	-	-	-	-	6
операция по типу Гартмана	19	4	1	-	4	-	-	28
субтотальная колэктомия	2	-	2	-	-	-	-	4
обходной анастомоз	8	2	1	-	-	-	-	11
колостомия	25	8	-	-	7	1	1	42
<i>Всего</i>	90	21	11	4	11	2	2	141
Эндовидеохирургические								
правосторонняя гемиколэктомия	6	-	1	-	-	-	-	7
левосторонняя гемиколэктомия	-	-	-	-	-	-	1	1
резекция поперечно-ободочной кишки	-	-	-	-	-	-	-	-
резекция сигмовидной кишки	2	-	-	-	-	-	-	2
операция по типу Гартмана	4	1	-	-	1	-	-	5
обходной анастомоз	2	-	-	-	-	-	-	2
колостомия	1	-	-	-	1	-	-	2
<i>Всего</i>	15	1	1	-	2	-	1	20
<i>Итого</i>	105	22	12	4	13	2	3	161

Примечание. ИОХВ — инфекция в области хирургического вмешательства; ОКН — острая кишечная непроходимость.

пенсированной степени кишечной непроходимости, принимая во внимание тяжесть состояния больного, выраженность сопутствующей патологии, степень интраоперационной кровопотери, длительность и травматичность операции.

Из 18 левосторонних гемиколэктомий несостоятельность была у 1 (5,6%) больного после традиционной операции. Резекция сигмовидной кишки с формированием первичного анастомоза была выполнена 32 (9,6%) пациентам, из них 19 (59,4%) — традиционных и 13 (40,6%) — эндовидеохирургических. Несостоятельность возникла в одном случае (3,1%). Мы наблюдали 4 (0,7%) случая внутрибрюшного кровотечения в раннем послеоперационном периоде. В 1 (0,7%) случае это осложнение было отмечено после видеоассистированной правосторонней гемиколэктомии. Источником кровотечения была культя подвздошно-ободочной артерии, которая была коагулирована аппаратом «Liga Sure».

Раннюю спаечную кишечную непроходимость наблюдали в 1 (0,2%) случае после традиционного оперативного вмешательства и в 2 (1,5%) случаях — после лапароскопических операций. В 1 (0,7%) случае отмечено ущемление петли тонкой кишки после правосторонней видеоассистированной гемиколэктомии в нетщательно ушитое окно брыжейки тонкой кишки и мезоколон. После этого осложнения при выполнении видеоассистированной правосторонней гемиколэктомии мы перестали ушивать окно в брыжейке и более тако-

Таблица 3

Экстраабдоминальные послеоперационные осложнения в зависимости от вида оперативного вмешательства, абс. число

Вид операции	Осложнения						Всего
	пневмония	ОИМ	ОНМК	ААК	ЖКК	ТЭЛА	
Традиционные							
правосторонняя гемиколэктомия	16	2	0	5	2	3	28
левосторонняя гемиколэктомия	0	0	0	0	0	0	0
резекция поперечно-ободочной кишки	0	0	0	0	0	0	0
резекция сигмовидной кишки	1	1	0	0	0	2	4
операция по типу Гартмана	14	6	0	3	0	6	29
субтотальная колэктомия	1	0	0	0	0	2	3
обходной анастомоз	5	2	0	1	0	0	8
колостомия	23	2	3	1	0	5	34
<i>Всего</i>	60	13	3	10	2	18	106
Эндовидеохирургические							
правосторонняя гемиколэктомия	2	0	1	2	0	1	6
левосторонняя гемиколэктомия	0	1	0	0	0	0	1
резекция поперечно-ободочной кишки	0	0	0	0	0	0	0
резекция сигмовидной кишки	0	0	0	0	0	0	0
операция по типу Гартмана	1	0	0	1	0	0	2
обходной анастомоз	1	0	0	1	0	0	2
колостомия	3	0	0	1	0	1	5
<i>Всего</i>	7	1	1	5	0	2	16
<i>Итого</i>	67	14	4	15	2	20	122

Примечание. ОИМ — острый инфаркт миокарда; ААК — антибиотик-ассоциированный колит; ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

го осложнения не наблюдали. В открытой хирургии мы старались тщательно ушивать окно в брыжейке. При видеоассистированной левосторонней гемиколэктомии в 1 (0,7%) случае произошло ущемление петли тонкой кишки между трансверзоректоанастомозом и задней стенкой живота. Это осложнение было распознано на 3-и сутки послеоперационного периода и купировано выполнением релапароскопии и выведением петли кишки. В обоих случаях пациенты были выписаны.

Экстраабдоминальные осложнения отмечены у 122 (22,4%) пациентов (см. табл. 3). После традиционных операций это осложнение развилось у 106 (25,9%) пациентов, после эндовидеохирургических операций — у 16 (11,7%). Чаще всего были выявлены послеоперационные пневмонии — 67 (12,3%), причем они значительно чаще развивались после традиционных операций — 60 (14,7%). После видеоассистированных операций это осложнение выявлено у 7 (5,1%) пациентов. Основную причину этого мы видим в том, что после эндовидеохирургических операций пациенты, ввиду значительно менее выраженного болевого синдрома и нарушений биомеханики дыхания, быстрее возвращаются к обычному двигательному режиму. У 14 (2,6%) пациентов в раннем послеоперационном периоде развился острый инфаркт миокарда. Лечение таких больных осуществляли совместно с кардиологами в отделениях кардиореанимации. ОНМК отмечено у 4 (0,7%) больных. В одном случае это произо-

шло после видеоассистированной правосторонней гемиколэктомии. На фоне благоприятно протекающего послеоперационного периода у больной появилась острая неврологическая симптоматика. Это осложнение было своевременно распознано. Больная была переведена в отделение нейрореанимации. Затем проводили этапное лечение в неврологическом отделении и отделении реабилитации. Больная была выписана с минимальным неврологическим дефицитом.

Массивная тромбоэмболия легочной артерии развилась у 20 (3,7%) больных. В большинстве случаев она привела к фатальному исходу. В одном случае это явилось причиной летального исхода после видеоассистированной правосторонней гемиколэктомии. Тромбоэмболия легочной артерии развивалась несмотря на используемые медикаментозные и немедикаментозные методы профилактики этого осложнения. В 15 (2,8%) случаях наблюдали грозное осложнение антибактериальной терапии — антибиотик-ассоциированный колит. В ряде случаев он приводил к псевдомембранозному колиту, который заканчивался летальным исходом. После проведенного анализа данного осложнения при антибактериальной терапии мы в обязательном порядке назначали пробиотики. Это позволило значительно снизить частоту встречаемости этого осложнения.

Таким образом, осложненное течение послеоперационного периода отмечено у 202 (37,1%) пациентов: у 116 (57,4%) выявлено одно осложнение, у 59 (29,2%) — 2, у 15 (7,3%) — три и у 12 (5,9%) пациентов — более трех одновременно протекающих осложнений. Чем большее число осложнений развивалось одновременно или последовательно у одного пациента, тем меньше шансов на выздоровление у него оставалось (табл. 4).

При развитии трех осложнений и более летальность приближалась к 100%. Наиболее частыми сочетаниями были раневые осложнения и пневмония. Присоединение к этому дуэту или антибиотик-ассоциированного колита на фоне массивной антибактериальной терапии, или остро развивающейся сосудистой катастрофы (острый инфаркт миокарда, ОНМК) делали летальный исход неизбежным.

Всего из 545 оперированных пациентов умерли 125 (22,9%). На уровень послеоперационной летальности влияли различные факторы: возраст, тяжесть состояния, характер развившегося осложнения, стадия онкологического процесса, объем выполненного хирургического пособия, со-

путствующая патология. Наибольшая летальность отмечена в группе больных старше 91 года — 40,7%. Уровень послеоперационной летальности зависел от развившегося осложнения рака ободочной кишки (табл. 5).

Наименьшей летальностью сопровождались кровотечения из распадающейся опухоли. Это находит свое объяснение в том, что, как правило, кровотечения при раке толстой кишки не носят профузный характер, не бывают массивными. Показаниями к неотложным оперативным вмешательствам являлись рецидивы кровотечения. Так как кровотечения не сопровождались тяжелой кровопотерей, то имелось время для более тщательной предоперационной подготовки и обследования больных с привлечением мультидисциплинарной бригады врачей-специалистов.

Наибольшей послеоперационной летальностью сопровождались операции при сочетании осложнений рака ободочной кишки. Перфорация толстой кишки сопровождалась наибольшей летальностью (59,1%), — это связано с тем, что это была группа тяжелых больных, поступивших с клинической картиной распространенного перитонита.

Таблица 4

Распределение пациентов по числу развившихся осложнений и летальности, абс. число (%)

Число осложнений	Количество пациентов	Летальный исход
1	116 (57,4)	43 (37,0)
2	59 (29,2)	27 (45,8)
3	15 (7,4)	11 (73,3)
Более 3	12 (6,0)	11 (91,7)
<i>Всего</i>	202 (100)	92 (45,54)

Таблица 5

Распределение пациентов по видам осложнения рака ободочной кишки и летальности

Осложнение	Число прооперированных больных	Летальность, n (%)
Острая кишечная непроходимость	413	89 (21,5)
Перифокальное воспаление	80	20 (25)
Кровотечение	30	3 (10)
Перфорация	22	13 (59,1)
<i>Всего</i>	545	125 (22,9)

Заклучение

Таким образом, операции при осложненном раке ободочной кишки у больных пожилого и старческого возраста сопровождаются значительным количеством послеоперационных осложнений (37,1%) и высокой летальностью (22,9%). Наиболее частым осложнением послеоперационного периода является инфекция области операционного вмешательства 105 (19,3%) и пневмония 67 (12,3%). Эндовидеохирургические оперативные вмешательства, выполняемые по поводу осложненного рака ободочной кишки, позволяют улучшить результаты лечения, при этом уменьшить число послеоперационных осложнений с 43,6 до 17,5%, а летальность — с 29,9 до 2,2%.

Литература

1. Абдулаев М. А., Авдеев А. М., Абдухалимов К. С. и др. Возможности лапароскопии в диагностике и лечении острой кишечной непроходимости // Вестн. СПбГУ. Сер. 11. 2015. Вып. 1. С. 72–83.
2. Александрова Г. А., Лебедев Г. С., Огрызко Е. В. и др. Социально значимые заболевания населения России в 2013 году (статистические материалы). М.: Изд-во МЗ РФ, 2014.
3. Алиев С. А., Алиев Э. С. Колоректальный рак: заболеваемость, смертность, инвалидность, некоторые факторы риска // Вестн. хир. 2007. № 4. С. 118–122.
4. Антипова С. В., Калинин Е. В., Шляхтин В. В. Алгоритм и методы хирургического лечения осложненных форм колоректального рака // Онкология. 2009. Т. 11. № 4. С. 293–297.
5. Атрощенко А. О. Лапароскопические операции при генерализованном раке толстой кишки: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2013.
6. Багненко С. Ф., Беляев А. М., Васильев С. В., Захаренко А. А. Острая кишечная непроходимость опухолевой этиологии (о проекте Национальных клинических рекомендаций) // Вестн. хир. 2015. № 3. С. 76–80.

7. Глушков Н. И., Горшенин Т. Л. Лечение пациентов с осложнениями рака ободочной кишки в условиях многопрофильного геронтологического стационара // Вестн. хир. 2016. № 3. С. 73–78.

8. Денисенко В. Л., Гаин Ю. М., Шахрай С. В. Проблемы и перспективы хирургического лечения острых осложнений колоректального рака // Вестн. НМХЦ им. Н. И. Пирогова. 2012. Т. 7. № 3. С. 36–43.

9. Пузин В. Н. Особенности хирургического лечения осложненных форм колоректального рака у пациентов пожилого и старческого возраста // Мед. помощь. 2006. № 6. С. 24–26.

10. Сингаевский А. Б., Цикоридзе М. Ю. Совершенствование хирургической тактики при осложненном раке ободочной кишки в многопрофильном стационаре // Вестн. СЗГМУ им. И. И. Мечникова. 2014. Т. 6. № 1. С. 59–65.

11. Есин В. И. Первично-восстановительные операции в хирургии осложненного колоректального рака и их оптимизация в многопрофильной больнице: Автореф. дис. докт. мед. наук. Астрахань, 2012.

12. Inoue Y., Kawamoto A., Okugawa Y. et al. Efficacy and safety of laparoscopic surgery in elderly patients with colorectal cancer // Molec. clin. Oncol. 2015. Vol. 3. № 4. P. 897–901.

13. Jeong S., Park J., Nam B. et al. Open versus laparoscopic surgery for mid-rectal or low-rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): survival outcomes of an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial // Lancet Oncol. 2014. Vol. 15. № 7. P. 767–774. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70205-0.

14. Jimenez Rodriguez R. M., Segura-Sampedro J. J., Flores-Cortés M. et al. Laparoscopic approach in gastrointestinal emergencies // Wld J. Gastroenterol. 2016. Vol. 22. № 9. P. 2701–2710.

15. Nitsche U., Späth C., Müller T. C. et al. Colorectal cancer surgery remains effective with rising patient age // Int. J. Colorectal Dis. 2014. Vol. 29. № 8. P. 971–979. doi: 10.1007/s00384-014-1914-y.

16. Ohigashi S. Present state and problems for colorectal cancer in elderly patients // Nihon Rinsho. 2014. Vol. 72. № 1. P. 134–138.

17. Schiphorst A. H., Verweij N. M., Pronk A. et al. Non-surgical complications after laparoscopic and open surgery for colorectal cancer - A systematic review of randomised controlled trials // Europ. J. Surg. Oncol. 2015. Vol. 41. № 9. P. 1118–1127. doi: 10.1016/j.ejso.2015.04.007.

Adv. geront. 2018. Vol. 31. № 4. P. 574–580

N. I. Glushkov^{1,2}, T. L. Gorshenin^{1,2}, S. K. Dulaeva¹

IMMEDIATE RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF COMPLICATED COLORECTAL CANCER IN ELDERLY AND SENILE PATIENTS

¹ I. I. Mechnikov Northwestern State Medical University, 41, Kirochnaya str., St. Petersburg 191015;

² The hospital for veterans of wars, 21, building 2, Narodnaya str., St. Petersburg 193079, e-mail: gvv@zdrav.spb.ru

The work analyzes the results of surgical treatment of 545 elderly and senile patients with complicated forms of colon cancer. Among colon cancer complications frequently encountered acute intestinal obstruction (AIO) — 413 (75,8%), less likely to have been identified - perifocal inflammation (PPV) with abscess — 80 (14,7%), bleeding — 30 (5,5%) and tumor perforation — 22 (4%). Operations on the colon were performed as a traditional method — 408 (74,9%) and with the use of endovideosurgical technologies — 137 (25,1%). 335 (61,5%) of radical, 50 (9,2%) palliative, 160 (29,3%) symptomatic operations were performed. Operations on the colon, performed for the development of cancer complications, were accompanied by a high mortality rate (22,9%) and a high incidence of postoperative complications (37,1%). The most frequent wound complications were 105 (19,3%) and pneumonia 67 (12,3%). The highest postoperative mortality was observed after operations for tumor perforation of colon cancer (59,1%). Endomedosurgical operations on the large intestine were accompanied by fewer postoperative complications (17,5%) and postoperative lethality (2,2%).

Key words: colon cancer, elderly and senile age, polymorbidity

С. Н. Пузин¹, А. В. Гречко², И. В. Пряников², В. С. Маличенко², С. С. Пузин³

ОБЕСПЕЧЕНИЕ ЗАЩИТЫ ПРАВ ИНВАЛИДОВ НА ДОСТУП К ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВАМ

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1; ² Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, 107031, Москва, ул. Петровка, 25, e-mail: vlad.malichenko@gmail.com; ³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8

На сегодняшний день инвалиды остаются одной из наиболее уязвимых категорий населения в любом регионе мира. Одним из основных приоритетов международной повестки в сфере обеспечения социального благополучия данной категории населения является расширение доступа к лекарственным средствам. Право инвалидов на доступ к необходимым безопасным, качественным и эффективным лекарственным средствам напрямую не конкретизировано ни в одном международном документе, посвященном защите прав инвалидов, что безусловно оказывает влияние на доступность лекарств для данной категории населения в различных регионах мира. В статье рассмотрены основные международно-правовые документы в области защиты прав инвалидов на доступ к услугам здравоохранения, проанализирована практика реализации программ лекарственного обеспечения инвалидов в США и РФ, а также сформулированы основные направления совершенствования государственной политики.

Ключевые слова: инвалидность, лекарственные средства, права человека, пожилые, программа государственных гарантий

Наступившее столетие проявилось принципиально новой демографической ситуацией, характеризующейся увеличением абсолютной численности населения и доли лиц пожилого возраста в его структуре. К 2050 г. численность пожилых людей на планете превысит 1,5 млрд человек и составит $\frac{1}{5}$ часть её населения, при этом более 80% пожилого населения будут проживать в развивающихся странах [1]. Старение населения является следствием и значительного прогресса в области разработки новых методов лечения и диагностики. Увеличение возраста сопровождается повышением числа сопутствующих заболеваний. В среднем у одного больного 60–70 лет диагностируют 2–3 самостоятельных заболевания, а после 75 лет — 4–6. Заболевания носят преимущественно хронический характер (70–75% обращений за врачебной помощью). Данная ситуа-

ция приводит к неконтролируемому повышению затрат на медицинскую помощь и, как следствие, на лекарственное обеспечение [8].

Существенное преобладание расходов на лиц пожилого возраста по сравнению с расходами на более молодые группы населения характерно для большинства стран. Так, затраты государственного бюджета на пожилого жителя в США в 8 раз превышают расходы на гражданина трудоспособного возраста и в 25 раз — расходы на ребенка.

Изменение возрастной структуры населения приведет к увеличению распространения неинфекционных заболеваний и, как следствие, увеличению численности инвалидов. По данным ВОЗ, неинфекционные заболевания являются ведущей причиной инвалидизации населения [22]. Отсутствие доступа к основным лекарственным средствам (ЛС) для лечения неинфекционных заболеваний ведет к инвалидизации населения, масштабным потерям производительности труда и сокращению национального дохода. На сегодняшний день, по оценкам ВОЗ, более 1 млрд населения планеты (15%) имеют какую-либо форму инвалидности [12]. Ежегодные общемировые потери вследствие инвалидизации населения находятся в диапазоне 1,7–2,23 трлн долларов США [20].

Международно-правовые основы защиты прав инвалидов

Основополагающие международно-правовые акты, формирующие Международный билль о правах человека, Всеобщая декларация прав человека, Международный пакт об экономических, социальных и культурных правах (МПЭСКП) и Международный пакт о гражданских и политических правах закрепляют гражданские, политические, экономические, социальные и культурные

права, однако не содержат прямых упоминаний о правах инвалидов [2].

Вместе с тем, за последние десятилетия достигнут существенный прогресс в области закрепления гарантий отдельных уязвимых категорий населения на надлежащий доступ к услугам здравоохранения. Так, в 1994 г. Комитетом по экономическим, социальным и культурным правам было принято замечание общего порядка № 5 «Лица с какой-либо формой инвалидности». Документ поясняет вопросы охраны прав инвалидов в контексте реализации МПЭКСП, несмотря на отсутствие в пакте положений, связанных с инвалидностью [4]. По мнению Комитета, право на физическое и психическое здоровье (ст. 12) подразумевает право доступа к тем медицинским и социальным услугам, включая ортопедические протезы, которые позволяют лицам с какой-либо формой инвалидности стать самостоятельными, предотвратить дальнейшее обострение болезни и поддержать их социальную интеграцию, равно как и право пользоваться такими услугами.

В декабре 2006 г. Генеральной Ассамблеей ООН была принята Конвенция о защите прав инвалидов, а также Факультативный протокол к ней, ставшие первыми международно-правовыми документами по защите прав инвалидов. Отдельные положения Конвенции (ст. 25) устанавливают право инвалидов на наивысший достижимый уровень здоровья без дискриминации по признаку инвалидности, а также закрепляют ответственность государств по доступу инвалидов к услугам в сфере здравоохранения. Следует отметить, что Конвенция о правах ребенка также закрепляет необходимость обеспечения доступа «неполноценных в умственном или физическом отношении детей» к услугам в области медицинского обслуживания и восстановления здоровья.

Вопросы охраны прав инвалидов актуализированы и на региональном уровне. В 2010 г. Европейским союзом была утверждена «Стратегия по поддержке инвалидов до 2020 г.». Документ определил восемь областей сотрудничества и развития Европейских государств для реализации положений Конвенций по защите прав инвалидов, среди которых отдельно выделен доступ к учреждениям и услугам здравоохранения.

Обеспечение доступа к необходимым ЛС является одним из важных компонентов восстановления утраченных функций, а также повышения качества жизни лиц с инвалидностью. ООН охарактеризовал доступ к ЛС как их постоянное наличие

и ценовая доступность в частных и государственных учреждениях здравоохранения, находящихся в пределах часовой доступности от населенных пунктов. Доступ к ЛС предполагает обеспечение государством наличия на рынке страны необходимых объемов качественных и эффективных лекарств по приемлемой цене для лечения всех заболеваний, распространенных на территории страны, у всех категорий населения [21]. Однако следует отметить, что до настоящего времени право инвалидов на доступ к необходимым безопасным, качественным и эффективным ЛС напрямую не конкретизировано ни в одном международном документе, посвященном защите прав инвалидов. На национальном уровне гарантии прав инвалидов на доступ к ЛС также носят фрагментарный характер.

Обеспечение лекарственными средствами инвалидов в США

Система здравоохранения США финансируется за счет государственных и частных источников. Государственное финансирование осуществляется на трех уровнях — государственном, штата и административных единиц штатов (округ, город). Государственные затраты составляют 45 % от общих затрат в здравоохранении и реализуются через программы страхования Medicare, Medicaid, программы страхования Управления ветеранов и Департамента обороны США, а также через отдельные программы на уровне штатов [17].

Программа Medicaid направлена на обеспечение медицинской помощи малоимущим гражданам. Инвалиды составляют около 30 % от общего числа участников программы. Около 20 млрд долларов США из бюджета программы ежегодно расходуется на лекарственное обеспечение. Его объем в рамках программы Medicaid отличается в зависимости от штата. Каждый штат утверждает формуляр лекарственного обеспечения, при этом устанавливая определенные ограничения на число ЛС, выписываемых за 1 мес.

Программа Medicare была создана для обеспечения оказания медицинской помощи гражданам пенсионного возраста. Финансовое обеспечение программы осуществляется за счет налоговых выплат в систему медицинского страхования, которые варьируют от 15 до 35 % в зависимости от объема прибыли компании. Каждый шестой доллар в рамках программы Medicare тратится на лекарственное обеспечение. Важно отметить, что программа Medicare также распространяется на лиц млад-

ше 65 лет, получающих материальную поддержку в рамках программы социального страхования по инвалидности (SSDI). Программа Medicare покрывает более 9 млн человек младше 65 лет с инвалидностью [18]. При этом определены жесткие критерии включения в программу. Так, для получения медицинской помощи в рамках программы Medicare необходимо являться участником SSDI на протяжении 24 мес, при этом срок рассмотрения заявки для включения в программу составляет 5 мес. Таким образом, срок с момента включения гражданина в программу социальной помощи до момента получения дополнительных гарантий в рамках программы Medicare составляет 29 мес [19]. Основные причины включения в программу — психические нарушения (34%), заболевания мышечно-скелетной и соединительной ткани (28%), травмы (4%), онкологические заболевания (3%) и др. (30%).

В 2003 г. в результате принятия Закона о модернизации страховой программы Medicare была создана подпрограмма Medicare Part D, покрывающая расходы на лекарственное обеспечение. Ежегодные темпы увеличения затрат достигают 16,3%. Затраты на лекарственное обеспечение в рамках программы Medicare Part D возросли с 61,9 млрд долларов США в 2007 г. до 121 млрд долларов США в 2014 г. Страховая программа покрывает 75% затрат на ЛС, до достижения порогового значения в 3 310 долларов США. Затраты пациента в диапазоне 3 310–4 850 долларов США государством не возмещались. В зарубежной литературе данный диапазон получил название «donut hole». Затраты, превышающие 4 850 долларов США, определяются как «катастрофические» и на 95% возмещаются государством, при этом пациент должен выплатить 5% стоимости ЛС или определенной фиксированной суммы.

Попыткой устранить представленные ограничения в доступности медицинской помощи социально уязвимым слоям населения стало принятие в 2010 г. закона о защите пациентов и доступности медицинской помощи (Patient Protection and Affordable Care Act). В частности, вводилась возможность обеспечения инвалидов, участников программы социальной поддержки (SSDI) необходимой медицинской помощью до момента их включения в программу Medicare. Принятие нового закона позволило добиться снижения общих затрат граждан старше 65 лет и инвалидов на ЛС в рамках Medicare Part D более чем на 2 млрд долларов США ежегодно. При достижении

«donut hole» и необходимости оплаты лекарств за счет личных средств пациент получал 50% скидку на оригинальные (референтные) ЛС и 14% — на генерические (воспроизведенные). Согласно требованиям принятого закона, объем скидки увеличивался ежегодно.

Важно отметить, что в США отсутствуют государственные механизмы контроля цен на ЛС, однако в рамках договоров, заключенных на поставку ЛС по страховым программам производителем, как правило, предоставляются значительные скидки.

В последние годы система здравоохранения США обосновано подвергается критике за высокий уровень затрат и низкую эффективность оказания медицинской помощи. При этом среди основных достижений системы медицинского страхования США последних лет следует отметить создание отдельной программы лекарственного страхования, направленной в первую очередь на снижение затрат населения, увеличение приверженности терапии и, как следствие, на снижение затрат на госпитальное лечение и инвалидизацию населения. Следует отметить, что идея внедрения программы лекарственного страхования неоднократно обсуждалась Минздравом России в рамках системы ОМС. Однако до настоящего времени ни одна из обсуждаемых концепций не нашла практической реализации.

Организация лекарственного обеспечения инвалидов в РФ

По данным Росстата, численность пожилого населения РФ в 2006–2015 гг. неуклонно повышалась, опережая увеличение всего населения страны: доля пожилого населения за данный период увеличилась на 20%. По данным Комплексного наблюдения условий жизни населения, проводимого Росстатом, каждый второй респондент старше трудоспособного возраста указал на наличие хронического заболевания, что во многом определяет высокие показатели инвалидизации у данной возрастной группы [9]. Анализ общей инвалидности граждан пожилого возраста в РФ за 12 лет (2005–2016 гг.) свидетельствует о ежегодном выходе на инвалидность более 1 млн человек [14, 15].

Анализ доли инвалидов пожилого возраста вследствие основных неинфекционных заболеваний продемонстрировал, что удельный вес данной категории граждан вследствие болезней системы кровообращения составляет в среднем 52,4%, по-

вторная инвалидность вследствие злокачественных новообразований в среднем подтверждена у 42,9%, у 22% пожилых пациентов с болезнью эндокринной системы устанавливается повторная инвалидность [16].

Статистические данные демонстрируют высокие показатели инвалидизации у пожилого населения, что свидетельствует о повышении их социальной уязвимости и определяет необходимость совершенствования подходов к организации лекарственного обеспечения.

Согласно преамбуле Федерального закона о социальной защите инвалидов в РФ, основной целью государственной политики является реализация гражданских, экономических, политических и других прав и свобод, предусмотренных Конституцией РФ, общепризнанными принципами и нормами международного права и международными договорами.

Снижение инвалидности, а также обеспечение доступности высокоэффективных ЛС определены в качестве приоритетных направлений государственной политики, реализуемой в рамках утвержденной указом президента РФ от 31.12.2015 № 683 «Стратегии национальной безопасности Российской Федерации».

В Конституции, как основополагающем законе РФ, закреплено право каждого на охрану здоровья, медицинскую помощь в государственных и муниципальных учреждениях здравоохранения. При этом важно отметить, что право на лекарственное обеспечение не закреплено в положениях Конституции РФ, в особенности не конкретизирован данный аспект в контексте защиты прав отдельных категорий граждан. Аналогичная ситуация наблюдается в Конституциях, принимаемых субъектами РФ, где при наличии положений о праве каждого на охрану здоровья, право на лекарственное обеспечение не закреплено отдельно ни в одном из рассмотренных документов.

Анализ законодательства, регламентирующего вопросы реабилитации инвалидов, продемонстрировал отсутствие последовательного подхода к вопросу организации лекарственного обеспечения данной категории населения. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» устанавливает, что лекарственная терапия является одним из компонентов медицинской реабилитации, что в дальнейшем также подтверждается приказом Минздрава России от 29.12.2012 № 1705н «О порядке организации медицинской реабили-

тации». При этом представленными нормативно-правовыми актами не закрепляется обязательство оказания лекарственной терапии при проведении реабилитационных мероприятий с учетом существующих программ льготного лекарственного обеспечения. Следует констатировать отсутствие взаимосвязи при организации реабилитационных мероприятий и обеспечении инвалидов необходимыми ЛС в рамках существующих государственных программ [7].

Право граждан на бесплатную медицинскую помощь, в том числе лекарственное обеспечение, закрепляется в Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, ежегодно утверждаемой правительством РФ. Согласно этой Программе, лекарственное обеспечение инвалидов в РФ осуществляется в рамках нескольких государственных программ из средств федерального и региональных бюджетов.

Объем финансирования федеральных программ лекарственного обеспечения в 2017–2018 гг. остается на прежнем уровне, что при существующем увеличении заболеваемости, изменении курса валют и увеличении потребности в услугах здравоохранения является негативным трендом.

Федеральные программы лекарственного обеспечения

Единственной на сегодняшний день государственной программой, реализующей бесплатное лекарственное обеспечение строго в соответствии с критерием наличия инвалидности, является программа ОНЛС (обеспечение необходимыми ЛС для медицинского применения по рецептам на лекарственные препараты, медицинскими изделиями по рецептам на медицинские изделия, а также специализированными продуктами лечебного питания для детей-инвалидов), финансируемая за счет средств федерального бюджета.

Данная гарантия закреплена в ст. 6 п. 1 ФЗ № 178 «О государственной социальной помощи» (ФЗ № 178). Лекарственное обеспечение граждан по программе ОНЛС осуществляется в соответствии со специальным ограничительным «Перечнем лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций» (перечень ОНЛС).

При анализе порядка формирования перечня ОНЛС следует констатировать отсутствие критериев, позволяющих оценить преимущества применения ЛС у лиц с инвалидностью, что свидетельствует о том, что данный перечень в полной мере не отвечает потребностям системы здравоохранения при обеспечении данной категории пациентов [10]. Не учитываются нозологические формы, превалирующие в структуре инвалидизации населения, реабилитационный потенциал применения ЛС, а также изменение качества жизни пациента, что позволило бы включать наиболее востребованные системой здравоохранения лекарства. Последние годы ведется активная работа над пересмотром порядка формирования основных ограничительных перечней лекарственного обеспечения (ЖНВЛП, ОНЛС, 7Н), однако рассматриваемые проекты по-прежнему не вводят специальных критериев для формирования перечня ОНЛС.

Кроме того, принимая во внимание стремительное развитие научно-исследовательского потенциала и регулярное появление новых инновационных подходов к лечению, частота пересмотра перечня (не менее одного раза в 3 года) не соответствует потребностям системы оказания медицинской помощи. В 2017 г. перечень ОНЛС не обновлялся, при этом в 2018 г. перечень был дополнен 25 ЛС.

Финансовое обеспечение программы ОНЛС осуществляется за счет субвенций, ежегодно утверждаемых постановлением правительства РФ, и межбюджетных трансфертов, утверждаемых в рамках Федерального закона о бюджете. Объем финансирования программы за последние годы превысил 50 млрд руб. [13]. При этом стоит отметить, что объем финансирования субъектов рассчитывается исходя из числа инвалидов по данным Пенсионного фонда субъекта и утвержденного ежемесячного норматива финансовых затрат на человека, составляющего 823,4 руб., что во многом ограничивает возможность применения ряда инновационных ЛС, месячный курс которых значительно превышает данный норматив [6].

Порядок обеспечения граждан ЛС в рамках программы ОНЛС утверждается локальными нормативно-правовыми актами субъекта РФ. Так, например, Министерство здравоохранения Московской обл. приняло распоряжение от 7 июня 2017 г. № 96-Р «О Порядке формирования заявки на поставку для обеспечения отдельных категорий граждан, имеющих право на получение государственной социальной помощи,

лекарственных препаратов, медицинских изделий и специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов».

Недостаточный объем финансирования и отсутствие единых подходов к вопросу организации лекарственного обеспечения пациентов в рамках программы ОНЛС приводят к ограничению доступа к необходимым ЛС. Так, в Ставрополе прокуратура выявила необоснованный отказ в обеспечении инвалидов II группы необходимыми ЛС. В этой связи прокуратура внесла главному врачу диспансера представление [3].

Важно отметить, что граждане в соответствии со статьей 6.3 ФЗ № 178 имеют возможность отказаться от положенных ЛС, предоставляемых в рамках программы ОНЛС, в пользу получения денежной компенсации. Данная категория граждан имеет возможность получить необходимые ЛС за счет регионального бюджета. В Республике Дагестан 92,1% граждан отказались от получения государственной социальной помощи в пользу ежемесячной денежной выплаты, что существенно увеличило нагрузку на бюджет. На исполнение полномочий по бесплатному лекарственному обеспечению в республиканском бюджете Республики Дагестан на 2017 г. были предусмотрены средства в объеме 167,9 млн руб. (11,7% от потребности), что не позволило в полной мере обеспечить ЛС льготные категории граждан согласно действующему законодательству [11].

Региональные программы лекарственного обеспечения инвалидов

Лекарственное обеспечение инвалидов в рамках регионального бюджета осуществляется в соответствии с постановлением правительства РФ от 30.07.1994 № 890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения». Возможность получения бесплатного ЛС в рамках двух государственных программ приводит к учащению случаев отказа в пользу монетизации в рамках программы ОНЛС. По данным, представленным Счетной палатой, в 2014 г. от получения ЛС по программе ОНЛС в пользу денежной компенсации отказались более 76% граждан. При этом доля данной категории населения значительно различается в субъектах РФ: например, в Чукотском АО она составила 19%, а в Тульской обл. — бо-

лее 95 %. Подобные тенденции свидетельствуют о низкой эффективности реализации программы ОНЛС и формировании дополнительной нагрузки на региональный бюджет.

Обеспечение пациентов осуществляется на основании отдельного ограничительного перечня, утверждаемого каждым субъектом РФ [далее — перечень Регионального лекарственного обеспечения (РЛО)]. Порядок формирования перечня РЛО имеет существенные несоответствия, влияющие на эффективность регулирования обеспечения ЛС в субъектах РФ в части оптимизации бюджетных затрат и качества оказания медицинской помощи. Так, порядок формирования перечня РЛО самостоятельно определяется локальным нормативно-правовым актом субъекта РФ [5]. Отсутствие единых подходов к формированию перечней РЛО, закреплённых федеральными нормативно-правовыми актами, существенно увеличивает финансовые затраты субъектов РФ на лекарственное обеспечение, а также качество и сроки оказания медицинской помощи. Так, правительством Республики Башкортостан было принято постановление от 28 мая 2013 г. № 218 «О предоставлении мер социальной поддержки отдельным группам населения в обеспечении лекарственными препаратами и изделиями медицинского назначения при оказании амбулаторно-поликлинической помощи», ограничивающее перечень отдельных категорий граждан, имеющих право на льготное лекарственное обеспечение в соответствии с постановлением правительства № 890. В соответствии с решением Верховного суда Республики Башкортостан от 02.06.2016, а также Апелляционным определением Верховного Суда РФ от 19.10.2016 № 49-АПГ16-37, обеспечение ЛС в соответствии с постановлением правительства № 890 является государственной гарантией, установленной федеральным законодателем, ограничение которой субъектом РФ не предусмотрено, а может быть только расширено решением субъекта РФ.

Прокуратура Ивановской обл. установила, что региональный закон «Об отдельных вопросах организации охраны здоровья граждан в Ивановской области» и постановление правительства области «Об утверждении Порядка обеспечения бесплатными лекарственными препаратами и изделиями медицинского назначения отдельных групп населения» не в полной мере соответствуют постановлению правительства РФ от 30.07.1994 № 890 «О государственной поддержке разви-

тия медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения», поскольку ограничивают перечень групп населения, которые должны обеспечиваться бесплатными лекарствами и медицинскими изделиями.

В отдельных субъектах для оптимизации организации лекарственного обеспечения в рамках программ, финансируемых за счет средств федерального и регионального бюджета, создаются постоянно действующие совещательные органы. Так, например, в Волгоградской обл. создан экспертный совет, деятельность которого направлена на совершенствование порядка обеспечения пациентов, анализ их жалоб, оптимизацию схем и методов фармакотерапии. При этом важно отметить, что решения, принимаемые экспертным советом, носят для Комитета здравоохранения рекомендательный характер при размещении государственных заказов.

Таким образом, проведенный анализ продемонстрировал необходимость формирования системного подхода к совершенствованию организации лекарственного обеспечения инвалидов, основанного на интеграции существующих программ бесплатного лекарственного обеспечения в систему медико-социальной реабилитации.

В первую очередь необходимо утвердить нормативно-правовым актом федерального уровня порядок формирования ограничительных перечней лекарственного обеспечения за счет средств бюджета субъекта РФ, что позволит обеспечить транспарентность данного процесса, а также определить четкие критерии, предъявляемые к ЛС при формировании перечней в рамках постановления правительства № 890.

Учитывая высокую частоту отказа в пользу денежной компенсации в рамках программы ОНЛС при сохранении возможности лекарственного обеспечения на региональном уровне, необходимо разработать порядок ведения единого регистра граждан, получающих лекарственное обеспечение в рамках программ ОНЛС и за счет регионального бюджета. Регистр позволит вести учет соответствующих категорий граждан и ограничит их участие только в одной из существующих программ льготного лекарственного обеспечения.

Принимая во внимание низкий уровень ежемессячного финансирования, выделяемого для одного пациента в рамках программы ОНЛС (811 руб. в мес), необходимо обеспечить пересмотр дей-

ствующего перечня ОНЛС и сократить число дорогостоящих препаратов (таргетной онкологической терапии) для обеспечения максимально эффективного лекарственного обеспечения пациентов других групп неинфекционных заболеваний.

Литература

1. Абашидзе А. Х., Маличенко В.С. Международные и национальные правовые средства обеспечения социальной справедливости в отношении лиц пожилого возраста // Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 2. С. 291–296.
2. Абашидзе А. Х., Маличенко В. С. Международно-правовые основы защиты прав инвалидов // Мед.-соц. экспертиза и реабилитация. 2014. № 1. С. 32–36.
3. Генеральная прокуратура Российской Федерации проверила исполнение законодательства в сфере обязательного медицинского страхования и лекарственного обеспечения граждан. Генеральная прокуратура Российской Федерации. 19 сентября 2016 г., 15:31 // <https://genproc.gov.ru/smi/news/genproc/news-1121113/>.
4. Инвалидность и здоровье. Информационный бюл. ВОЗ. Ноябрь, 2017. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs352/ru/>.
5. Маличенко В. С., Маличенко С. Б., Явися А. М. Особенности организации амбулаторного лекарственного обеспечения отдельных групп населения в Российской Федерации // Мед.-соц. экспертиза и реабилитация. 2016. Т. 19. № 2. С. 103–108.
6. Постановление Правительства РФ от 25.12.2017 № 1628 «Об установлении норматива финансовых затрат в месяц на одного гражданина, получающего государственную социальную помощь».
7. Пузин С. Н., Гречко А. В., Пряников И. В., Маличенко В. С. Организационно-правовые особенности лекарственного обеспечения инвалидов в РФ // Мед.-соц. экспертиза и реабилитация. 2018. № 21 (в печати).
8. Пузин С. Н., Шургая М. А., Чандирли С. А., Богова О. Т. Медико-социальные аспекты профилактики инвалидности и повышения качества жизни в пожилом возрасте // Вестн. Всерос. общ-ва специалистов по мед.-соц. экспертизе, реабилитации и реабилитац. индустрии. 2015. № 2. С. 4–9.
9. Пожилое население России: проблемы и перспективы // Социальный бюл. Аналитический центр при Правительстве РФ. Март, 2016.
10. Постановление Правительства РФ от 08.08.2014 № 871 «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».
11. Постановление Правительства РФ от 02.02.2018 № 12 «О лекарственном обеспечении граждан и медицинских организаций, комплектовании современным технологическим оборудованием медицинских учреждений республики Дагестан».
12. Старение в XXI веке: триумф и вызов. Лондон: ЮНФПА, 2012.
13. Федеральный закон «О федеральном бюджете на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов» от 05.12.2017 № 362-ФЗ.
14. Федеральная служба государственной статистики. http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/disabilities/#
15. Шургая М. А. Динамика общей инвалидности граждан пожилого возраста в Российской Федерации // Вестн. Всерос. общ-ва специалистов по мед.-соц. экспертизе, реабилитации и реабилитац. индустрии. 2017. № 3. С. 21–25.
16. Шевченко С. Б., Пузин С. Н., Шургая М. А., Осадчук М. А. Социально значимые заболевания в нозологической структуре инвалидности граждан пожилого возраста в Российской Федерации // Сеченовский вестн. 2016. № 3. С. 4–11.
17. CMS. What's an ACO? Centers for Medicare and Medicaid Services. 2012. (<https://www.cms.gov/ACO/>, accessed 19 April 2013).
18. CMS, 2013. Medicare & Medicaid Statistical Supplement, Table 2.1 Medicare Enrollment: Hospital Insurance and/or Supplementary Medical Insurance Programs for Total, Fee-for-Service and Managed Care Enrollees as of July 1, 2012: Selected Calendar Years 1966–2012.
19. Cubanski J., Neuman T. Medicare Doesn't Work As Well for Younger, Disabled Beneficiaries As It Does for Older Enrollees // Hlth Affairs. 2010. Vol. 29. № 9. № 1725–1733.
20. US Foreign Policy and Disability: Progress and Promise, 2017.
21. United Nations Development Group, Indicators for Monitoring the Millennium Development Goals. United Nations. New York, 2003 [электронный ресурс]. <http://mdgs.un.org/unsd/mdg/Resources/Attach/Indicators/HandbookEnglish.pdf>
22. WHO. «Noncommunicable diseases» fact sheet, June 2017. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/en/>

Adv. geront. 2018. Vol. 31. № 4. P. 581–587

S. N. Puzin¹, A. V. Grechko², I. V. Prianikov², V. S. Malichenko², S. S. Puzin³

PROTECTION OF THE ACCESS TO MEDICINES RIGHT AMONG DISABLED PEOPLE

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1 Barrikadnaya str, Moscow 125993;

² Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, 25 Petrovka str., Moscow 107031, e-mail: vlad.malichenko@gmail.com; ³ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8 Trubetskaya, str., Moscow 119991

Disabled people remain one of the most vulnerable categories of population. Access to safe, quality and effective medicines as a key element of social well-being among people with disabilities remains of the priorities at the international agenda and national policy. The right of access to medicines among disabled people is not directly specified in any international document on the protection of the rights of persons with disabilities, which certainly affects the availability of medicines for this population in various regions of the world. The article examines the main international legal documents in the field of protecting the rights of people with disabilities for access to health care services, analyzes the practice of implementing programs for drug provision for people with disabilities in the US and Russia, and outlines the main directions for improving public policy in this area.

Key words: disability, medicines, right to health, elderly people, state guarantees program

О. Н. Бобровская

О СООТНОШЕНИИ ГАРАНТИЙ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ТРУДОВЫХ ПРАВ ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА В РОССИИ И СТРАНАХ ЕВРОПЫ

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8,
e-mail: uracadem@yandex.ru

Многие юристы, обращаясь к теме гарантий обеспечения трудовых прав лиц пожилого возраста, получающих пенсию, начинают анализ с положений ст. 19 Конституции РФ о запрете дискриминации и ст. 3 ТК РФ — о запрете дискриминации в сфере труда. Вместе с тем, среди перечисленных элементов ст. 19 Конституции РФ прямого указания на возраст нет. В Конвенции МОТ № 111 «О дискриминации в области труда и занятий» [8] упоминания о возрасте как о дискриминационном мотиве также отсутствуют. В этой связи вопрос о трудоустройстве и сохранении рабочего места за сотрудником пожилого возраста, о причитающихся выплатах при увольнении, в том числе в связи с ликвидацией организации или по сокращению штатов, так или иначе связан с пониманием сущности трудовых прав таких лиц, не допускающих дискриминационных подходов в их оценке, прежде всего органами, осуществляющими защиту трудовых прав работников и правосудия. Нередко спорные аспекты имеют принципиально разные подходы в применении, требуют внимательного и осторожного обращения, не допуская обобщений и формализма. На основе анализа судебной практики, рекомендаций МОТ, докладов ВОЗ и других материалов раскроем общие и отличительные черты в обеспечении трудовых прав лиц пожилого возраста и пенсионеров по старости и качества жизни в России и странах Европы.

Ключевые слова: трудовые права лиц пожилого возраста, пенсионеры по старости, проблемы обеспечения трудового статуса работника пенсионера, пенсионный возраст и качество жизни

Желание и способность к продолжению трудовой деятельности является законным правом лиц пожилого возраста. В специальной литературе обращалось внимание на тот факт, что в законодательство в сфере социального обеспечения намеренно не вводились понятия «работающий пенсионер» и «лица пенсионного возраста», поскольку достижение установленного законом возраста само по себе до недавнего времени являлось основанием для обращения за пенсией по старости и возможности более не трудиться. Вместе с тем, как указы-

вается в п. 3 Определения Конституционного суда РФ от 15.05.2007 № 378-О-П [12], достижение гражданином пенсионного возраста не является гарантией получения пенсии по старости, если для отказа в ее назначении имеются соответствующие причины. Причинами для отказа, в свою очередь, выступают изменения в действующем законодательстве, согласно которым для назначения пенсии по старости необходимо достижение трех условий: пенсионного возраста для женщин 55 лет и мужчин 60 лет, не менее 15 лет страхового стажа и наличие величины индивидуального пенсионного коэффициента (ИПК) в размере не менее 30. Данное правило начнет свое действие с 2024 г. [22], если не будет заменено новым этапом накопительной системы, связанной с отказом от использования ИПК.

До тех пор, пока не произошли изменения в пенсионной системе, влекущие увеличение пенсионного возраста, в России применяется данный порядок.

В настоящее время три этих условия действуют в усеченном формате: пенсионный возраст 55 лет для женщин и 60 лет для мужчин, страховой стаж 8 лет и ИПК 11,4. При этом даже такие минимальные требования становятся препятствием в назначении пенсии по старости для значительного числа лиц пожилого возраста, поскольку они не могут подтвердить свой стаж. Известная практика привлечения к труду без официального оформления и выплаты вознаграждения, не являющегося заработной платой, применяемая работодателями России несколько десятилетий, привела, в итоге, к такой проблеме. В этой связи Пенсионный фонд России отказал 1,2% из 1,9 млн обратившихся за назначением страховой пенсии в 2017 г. [10].

Таким образом, в ряде случаев, пожилые лица продолжают трудиться, постольку поскольку получили отказ в назначении им пенсии по старости.

Представляется, что в силу определенных причин, о которых в дальнейшем пойдет повествование, большинство российских граждан, достигших пенсионного возраста и имеющих право на получение пенсии по старости, фактически сразу обращаются за ее назначением. Более того, проводимые на территории РФ различные социологические исследования показывают, что абсолютное число лиц, достигших пенсионного возраста, крайне негативно настроены по отношению к возможности продолжения трудовой деятельности. Из опросов явно свидетельствует, что только 24 % из общего числа опрошенных пенсионеров согласились бы выходить на работу в качестве подработки или на условиях постоянной занятости и 76 % пенсионеров отказались бы от возможности выполнения любой работы. Причинами таких настроений является утрата здоровья, падение профессионального статуса, тяжелые климатические условия, нежелание работодателей принимать на работу пенсионеров (35 % российских организаций отказываются от услуг работников старших возрастных групп) [16].

Вместе с тем, те немногие пенсионеры, которые продолжают трудовую деятельность, выходят на работу ради поддержания детей, оказывая последним посильную материальную помощь. По оценкам социологов, 53 % из числа работающих пенсионеров помогают своим родственникам деньгами и 32 % — продуктами [16].

О регулировании труда работников-пенсионеров

Несмотря на обилие специального законодательства, регулирующего вопросы пенсионного обеспечения, вопросы трудоустройства пенсионеров, сохранения работы, государственных гарантий раскрываются, в основном, судебной практикой, дающей правовой комментарий по принципиальным моментам и к которой мы обратимся позднее. При этом в настоящее время отсутствуют какие-либо нормативно-правовые акты, регулирующие трудоустройство и деятельность пенсионеров по старости, кроме общих норм ТК РФ, базирующихся на положениях Конституции РФ.

В ст. 3 Закона РФ от 19.04.1991 № 1032-1 (в ред. от 07.03.2018) «О занятости населения в Российской Федерации» [5] прямо указано, что до тех пор, пока гражданину не назначена страховая пенсия по старости или за выслугу лет, он может быть признан безработным, и орган социальной защиты обязан оказывать ему содействие в трудо-

устройстве как потерявшего статус занятого на соответствующей работе, в том числе посредством участия в мероприятиях, проводимых службой занятости для лиц, испытывающих трудности при трудоустройстве. Однако указанный закон регулирует только те аспекты содействия, которые так или иначе связаны с предпенсионным возрастом и достаточным стажем работы для выплаты пособия по безработице и продления срока такой выплаты (с. 32 Закона).

Лица, потерявшие работу после назначения им пенсии по старости, вправе получить содействие в трудоустройстве на общих основаниях. Однако никаких специальных проектов для пенсионеров не предусмотрено, что существенно ограничивает для них поиск работы или вообще выводит их с рынка труда.

В качестве примера приведем судебное решение по иску организации к Государственному казенному учреждению Центр занятости населения Волгограда (далее ГКУ ЦЗН) о признании незаконным его решения [19].

Центр занятости, защищая интересы гражданки, подчеркивал, что обращаться в органы службы занятости населения могут любые граждане, вне зависимости от их социального статуса, в том числе пенсионеры. Поскольку гражданка занимала должность управляющей магазином на предприятии и имела средний заработок, служба считала возможным и необходимым осуществлять подбор работы по заявленным критериям, не предлагая гражданке с высоким образовательным уровнем и большим стажем руководящей работы заведомо не подходящую ей работу уборщицы.

Поскольку возможные варианты трудоустройства обратившейся в Центр гражданки были исчерпаны, было вынесено решение и выдана справка о сохранении за ней права на получение среднемесячного заработка за 3-й месяц со дня увольнения по сокращению штата.

Рассматривая дело, суд, после изучения анкеты гражданки, пришел к выводу, что неквалифицированная работа санитарки, уборщицы и гардеробщицы, которая неоднократно предлагалась ей, соответствовала ее пенсионному возрасту, и отказ от такой работы не может быть признан исключительным случаем, описанным ч. 2 ст. 178 ТК РФ. Поэтому в своем решении суд отказывает гражданке в праве сохранения средней заработной платы в течение 3-го месяца после увольнения.

Таким образом, именно возраст, по мнению суда, препятствовал гражданке получить соот-

ветствующую ее ожиданиям работу. Вместе с тем, до своего сокращения она справлялась со своими обязанностями в течение 26 лет и видела в действиях работодателя по отношению к себе дискриминационную направленность ввиду её пенсионного возраста.

Вероятно, говоря о дискриминации, гражданка могла бы оспаривать факт своего сокращения на должности и требовать восстановления на работе, но обращалась лишь за выплатой за 3-й месяц после увольнения и получила отказ.

Решения судов о гарантиях соблюдения трудовых прав пенсионеров в России

Лица пенсионного возраста, которые обратились за назначением пенсии, но продолжили трудиться, нередко теряют работу именно в связи с получением пенсии и как пенсионеры, о чем свидетельствует судебная практика. В настоящее время пенсионеры по старости, продолжающие трудовую деятельность, нередко подвергаются незаконному увольнению, незаконному оформлению на условиях срочного трудового договора, обвиняются в злоупотреблении правом. При этом в одних случаях суды принимают сторону работников пенсионеров, а в других категорически поддерживают работодателей.

Так, Свердловским районным судом Красноярска [20] рассмотрено гражданское дело по иску гражданки Н. В. Мазиной, которая была уволена одним и тем же работодателем несколько раз в течение определенного времени: сначала в связи с выходом на пенсию, затем в связи с окончанием срочного договора на два года и, наконец, в связи с истечением срока договора, заключенного с ней на 3 мес.

Работодатель на предприятии предложил пенсионерке подписать специальный бланк «договора с пенсионером», полагая, что действует в своем праве, поскольку принятие на работу работника после увольнения в связи с выходом на пенсию рассматривалось им как новое трудовое правоотношение, подлежащее регулированию нормой ст. 59 ТК, то есть как с вновь поступающим на работу пенсионером. При этом он пренебрег требованием ч. 9 ст. 57 ТК о том, что в срочном трудовом договоре, помимо срока его действия, указываются обстоятельства, в связи с которыми невозможно заключить бессрочный договор.

Рассматривая дело, суд приходит к выводу, что весь период работы истца у ответчика представлял собой непрерывные длящиеся трудовые право-

отношения с исполнением одной и той же трудовой функции, заключенные сторонами на неопределенный срок. При этом факт увольнения и последующее трудоустройство невозможно рассматривать в отношении Н. В. Мазиной как возникшие вновь.

В период действия срочных договоров с истицей работодатель направлял ее на курсы повышения квалификации и служебные командировки, выражая, таким образом, намерение сохранить за работником рабочее место и трудовую функцию на неопределенное время.

При наличии трудового спора невозможность заключения договора на неопределенный срок подлежит доказыванию работодателем. Истица оспаривала добровольность волеизъявления при заключении срочного трудового договора, поскольку как инициатива, так и возможность заключения такого договора исходили от работодателя.

Однако работодатель настаивал на пресечении действий пенсионера, носящих злоупотребительный характер, поскольку заявление об увольнении в связи с выходом на пенсию подавалось для получения причитающейся в этой связи единовременной выплаты. Этот довод был расценен судом как несостоятельный, поскольку размер такой выплаты был значительно ниже годового дохода работника. Работодатель также заявлял о пропуске срока для заявления исковых требований, что было отвергнуто судом.

Таким образом, в данном процессе суд полностью поддержал уволенного работника пенсионера. Пенсионер подлежал восстановлению на работе с выплатой платежей за время вынужденного прогула в полном объеме. Вместе с тем, приведенный пример иллюстрирует крайне негативный настрой работодателя к работнику пенсионеру. Очевидно, что такое восстановление по принуждению скажется не самым благоприятным образом на дальнейшие взаимоотношения работника с работодателем и, скорее, всего, этот спор удовлетворит материальные потери пенсионера на краткий момент.

Представляется, что в современной России пенсионер не воспринимается работодателем в качестве трудового ресурса. Его трудовыми правами пренебрегают, намеренно вводят в заблуждение в отношении условий трудового договора, а также стараются уволить при первой возможности. В этом смысле судебная практика представлена множеством примеров, иллюстрирующих откровенный цинизм работодателя, при котором пенсионер, в итоге, не только теряет ра-

боту, но на протяжении всего срока работы вынужден терпеть особое отношение. Одним из самых ярких примеров является дело по иску работницы, рассмотренное Бийским городским судом 13 января 2017 г. по делу № 2-212/2017 [21].

Работодатель выступил с предложением о переводе работницы, получающей пенсию по старости, с бессрочного на срочный трудовой договор, фактически вынудив принять эти условия, поскольку в случае ее отказа она подлежит увольнению по сокращению штата. Желая сохранить работу, пожилая женщина подписала срочный договор. Однако по истечении месяца работы работодатель снова инициирует предложение — теперь уже об увольнении по собственному желанию работницы, поскольку ее пенсионный возраст является тормозом к достижению высоких производительных результатов с выплатой ей компенсации в размере заработной платы за 5 мес. Соглашение о расторжении договора и компенсационных выплатах было подписано сторонами. Однако компенсационных выплат работница так и не получила, поскольку при увольнении по соглашению сторон согласно п. 1 части 1 ст. 77 ТК РФ выплата работнику выходного пособия законом не предусмотрена. Ссылаясь на норму ст. 178 ТК РФ, работодатель пренебрег достигнутым соглашением между сторонами, что послужило основанием к подаче гражданского иска об истребовании причитающихся платежей.

Рассматривая дело по существу, суд приходит к выводу, что выходное пособие за 5 мес в связи с прекращением трудового договора по соглашению сторон выплате не подлежит как противоречащее нормам трудового права и создает неосновательное обогащение истца за счет ответчика, поскольку российским законодательством выплата выходного пособия при увольнении по собственному желанию или по соглашению сторон не предусмотрена и противоречит ст. 27 ТК РФ, то есть содержанию коллективного договора в организации. В подкрепление своей позиции суд обратился к определению Верховного суда РФ от 10.08.2015 № 36-КГ 15-5 [13], из которого следует, что стороны трудового договора лишены права определять условия о выплате выходного пособия при заключении соглашения о расторжении трудового договора, поскольку такие правила определены ч. 1 ст. 9 ТК РФ.

Более того, требование истца по выплате компенсационных платежей за 5 мес суд рассматривает как злоупотребление правом по смыслу ст. 10 ГК РФ, считая его дискриминационным условием

по отношению к работодателю как противоречащее положениям ст. 3 ТК РФ. Таким образом, работница, являющаяся пенсионером по старости, из потерпевшей от произвола работодателя трансформировалась в лицо, действующее с намерением причинить вред другой стороне. В случае же увольнения по сокращению штатов по правилам п. 2 ч. 1 ст. 81 ТК РФ она гарантированно получила бы выходное пособие за 2 мес и возможное продление такой выплаты до 3-го месяца, поскольку оно предусмотрено ст. 178 ТК РФ.

В соответствии со ст. 59 ТК РФ, перевод работника пенсионного возраста на срочный трудовой договор возможен по соглашению сторон. Однако фактически работник переводится на такой договор в принудительном порядке под страхом сокращения. Защитить себя в судебном порядке в данном случае не представляется возможным, поскольку соглашение сторон означает добровольное волеизъявление. Положение п. 13 постановления пленума Верховного суда РФ от 17.03.2004 № 2 «О применении судами Российской Федерации Трудового кодекса Российской Федерации» [15] о признании заключенного с работником срочного трудового договора бессрочным в силу факта понуждения работника к его заключению остается неработающей нормой. Доказать факт воздействия со стороны работодателя на волю работника пенсионного возраста крайне проблематично, поскольку многие пожилые граждане не умеют пользоваться современной техникой для фиксации аудио- и видеозаписи переговоров. Если пенсионер не согласен на расторжение бессрочного договора и заключение срочного, он становится неуютным работником, и работодатель увольняет его на законных основаниях по сокращению штата.

Прием работника пенсионера на работу осуществляется в интересах работодателя, исключительно по срочному трудовому договору, но фактически становится единственно возможным правовым средством в трудоустройстве, поскольку при недостижении согласия между сторонами договор не будет заключен.

Обязать работодателя заключить с работником пенсионного возраста бессрочный договор в судебном порядке также бесперспективно, поскольку, с точки зрения законодателя, пенсионер уже получает пенсионное содержание, не может быть признан безработным и не имеет права на какие-либо преимущества при трудоустройстве в силу достижения пенсионного возраста. Скорее, наоборот, на него будет распространяться правило об ограни-

чениях, которые обусловлены особой заботой государства о нетрудоспособных по старости, не имеющие дискриминационного контекста.

Поскольку при назначении пенсии законодатель определяет достижение пенсионного возраста как критерий утраты трудоспособности, работодатель, трудоустраивая пенсионера, рискует получить неэффективного работника, который много болеет, использует правило льготного отпуска по правилам ст. 128 ТК РФ и в целом не способствует увеличению производительности труда.

В этой связи большинство работодателей считают работника пенсионного возраста временным, закрывающим вакансию при отсутствии работников трудоспособного возраста. А для некоторых работников достижение пенсионного возраста становится препятствием к трудоустройству в силу специфики деятельности предприятия, минуя правила ст. 64 ТК РФ о запрете препятствий в трудоустройстве лиц, иначе, чем по мотивам несоответствия деловых качеств работника предложенной вакансии.

Данное правило подтверждает постановление пленума Верховного суда РФ от 17.03.2004 № 2 (в ред. от 24.11.2015) «О применении судами РФ Трудового кодекса РФ» [15], в котором указано, что заключение трудового договора с конкретным лицом, ищущим работу, является не обязанностью, а правом работодателя, а нормы кодекса не обязывают работодателя заполнять вакансию немедленно с момента ее возникновения.

Вместе с тем, работодателя связывает правило ч. 3 ст. 80 ТК РФ, предусматривающее возможность увольнения работника без отработки обязательного двухнедельного срока с момента подачи заявления в связи с его выходом на пенсию. Применение этого правила на практике толкуется двояко: и как право однократного увольнения без отработок, и как льгота, применяемая всякий раз, когда лицо приняло решение об увольнении на конкретном предприятии в связи с выходом на пенсию. В обоих случаях работодатель вынужден подписать заявление работника с даты, в нем указанной, несмотря на то, что это лишает работодателя времени на подбор адекватной замены.

О программах по обеспечению трудовых прав лиц пожилого возраста в России

Специалистами разной отраслевой направленности отмечалось, что, несмотря на эскалацию вопроса повышения пенсионного возраста вплоть до настоящего времени, не принято ни одной

федеральной программы по оказанию помощи в трудоустройстве гражданам пожилого возраста. При этом найти работу в России после 45 лет по ряду специальностей достаточно сложно. Возрастные специалисты с большим опытом работы не востребованы рынком труда. Увольнение для них означает возможность получения невысокого пособия по безработице в краткий период и переход на другой уровень жизни, с низким доходом за неквалифицированный труд. Такое положение противоречит Рекомендациям МОТ № 162 «О пожилых трудящихся» 1980 г. [18], в которых разработаны критерии государственной национальной политики участников соглашения, предусматривающие создание службы профессиональной ориентации, подготовки и трудоустройства пожилых трудящихся, обеспечения их необходимым правовым и консультационным сопровождением, в котором они нуждаются, а также создание особых программ трудоустройства и работы пожилых работников и работников пенсионеров. В Рекомендациях МОТ № 162 «О пожилых трудящихся» содержится также прямое указание на создание особого режима труда для пожилых людей в организации, предусматривающего работу на условиях неполного дня или недели, постепенного сокращения продолжительности рабочего времени, увеличения продолжительности ежегодного оплачиваемого отпуска и др. Представляется, что вплоть до настоящего времени эти положения остаются декларациями, не имеющими реального воплощения.

В видении известных российских экономистов, финансистов и юристов единственным возможным и правильным решением вопроса дисбаланса в сфере социального обеспечения является повышение пенсионного возраста. Вместе с тем, все возможные альтернативы отвергаются как неэффективные и не имеющие шансов на успешное воплощение.

Кроме того, известный факт повсеместного повышения пенсионного возраста в европейских странах сопровождается улучшением показателей качества жизни и достижения пожилого возраста граждан без статуса инвалидности.

Ученые уже обращались к теме адаптации опыта европейских стран к российским экономико-правовым реалиям, обращая внимание на тот факт, что финансовые стимулы к труду являются первоосновой повышения производительности, в том числе у работающих пенсионеров. Вместе с тем, такие стимулы должен иметь и работодатель, создающий рабочие места в организации для ин-

валидов или лиц пожилого возраста. В этом смысле институциональные разработки стран-членов ОЭСР (Организации экономического сотрудничества) по созданию и внедрению методик вовлечения в сферу труда этих категорий лиц представляют значительный интерес, поскольку в России используются обратные механизмы. Например, основным фактором, определяющим экономическую эффективность граждан пожилого возраста, остается заработная плата в качестве дополнения к пенсионному обеспечению и не реализуется потенциал таких финансовых инструментов, как выплата пособия по безработице одновременно с минимальной заработной платой или снижение налогового бремени работодателя за трудоустроенного пожилого работника, которые широко применяются в странах ОЭСР [11].

О программах по обеспечению трудовых прав пенсионеров в России

Возвращаясь к реалиям трудовой деятельности пожилых в России, отметим, что, несмотря на то, что работающий пенсионер в России воспринимается обыденным явлением, а период его работы на пенсии может составлять более 20 лет, федеральных программ по трудоустройству пенсионеров не существует [1]. Те же программы, которые работают на региональном уровне, направлены в основном на обучение пенсионеров навыкам компьютерной грамотности и обращения с современными техническими устройствами.

Например, ГКУ «Центр занятости населения Москвы» проводит круглые столы «Алгоритм поиска работы» для пенсионеров по старости [9]. Однако вакансии, которые предлагает Центр, остаются за пределами уровня квалификации, опыта работы и других критериев, поскольку в должности уборщицы(ка), охранника, вахтера, консьержа специальных навыков не требуется, а зарплата остается одной из самых низких на рынке труда.

Представляется, что вопрос вовлечения граждан пенсионного возраста в рабочий процесс обусловлен общемировой тенденцией сокращения численности молодых людей трудоспособного возраста и возрастания количества пожилых. Однако вопрос об увеличении пенсионного возраста зависит от качества и продолжительности здоровой жизни в преклонном возрасте.

В соответствии с итоговым отчетом коллегии Минздрава России за 2017 г., продолжительность жизни женщин составляет 77,2 года, мужчин — 66,8 года. Таким образом, средняя

продолжительность жизни в России составляет 72,6 года [7]. Это существенный прорыв, отражающий улучшение ряда показателей уровня жизни и, прежде всего, достижений медицины. По состоянию на 2015 г., в докладе ВОЗ также отмечалось: «В Российской Федерации существенно выросла продолжительность жизни — с 65,3 года в 2005 г. до 70,8 года в 2013 г., то есть ежегодный прирост составил почти 0,7 года» [3].

Вместе с тем, эти показатели не отражают состояния здоровья граждан, доживших до старости, их формальной способности к труду, их готовности работать наравне с относительно молодым составом трудящихся, получая небольшой доход.

Если обратиться к официальным данным статистики по количеству работающих и неработающих лиц пенсионного возраста по возрастным группам, мы заметим общую тенденцию к продолжению трудовой деятельности в первые 5 лет после выхода на пенсию и практически полному ее прекращению по истечении 10 лет [17]. Эти показатели отражают текущую ситуацию на рынке труда: трудоспособность зависит от возраста, жизненных ресурсов, в процесс труда более вовлечены женщины (таблица).

Распределение пенсионеров по занятости и возрасту, тыс. чел.

Пенсионеры	Всего	Занятые	Неработающие
Мужчины, лет	1 887	1 829	58
60–64	1 466	1 420	46
65–72	420	409	12
Женщины, лет	5 219	5 063	156
55–69	3 278	3 182	96
60–64	1 433	1 388	46
65–72	508	493	14

Пенсионный возраст и трудовые права в странах Европы

Тенденция к увеличению пенсионного возраста наблюдается и в ряде европейских стран. По прогнозным оценкам ОЭСР, к 2040 г. средняя продолжительность жизни мужчин 65 лет будет составлять 83,1 года, а женщин — 86,6 года. Увеличение продолжительности жизни необходимо повлечет к более длительному сроку выплаты пенсионного обеспечения, а значит, потребует увеличения возраста выхода на пенсию — вначале до 65 лет, а в последующем до 67 лет по всем странам ОЭСР [25].

Экономическая эффективность увеличения возраста выхода на пенсию, в свою очередь, состоит в том, что каждый год работы по достижению 65 лет без пенсионного покрытия снизит стоимость пенсионных обязательств государства более чем на 3 %.

Германия

Так, Германия, например, проводит пенсионную реформу, важнейшим элементом которой станет увеличение возраста выхода на пенсию по достижении 67 лет, от современного значения в 65 лет. При этом, по данным отчета ВОЗ, в Германии около 24 % людей 70–85 лет страдают одновременно пятью и более хроническими заболеваниями [2].

Внедрение политики финансовых стимулов для пожилых граждан Германии приводит к отказу от досрочного выхода на пенсию по достижению 60–64 лет, если такое право возникло в связи с выработкой полного стажа работы. При этом безработный пожилой гражданин, получавший пособие по безработице, утрачивает право на его получение перед выходом на пенсию. Применяется также механизм сокращения пособия по безработице, если она длится значительное время (со 180 до 120 дней), ее размер уменьшается с 50 % за первый год, до 30 % — за второй [24].

Вместе с тем, в Германии соблюдаются правила рекомендации МОТ № 162 «О пожилых гражданах» 1980 г., поскольку в национальном законодательстве внедрены федеральные программы для пожилых работников. Одной из них является Федеральный проект «Перспектива 50 плюс» для неквалифицированных безработных старше 50 лет для их трудоустройства на местных рынках труда. Другой — программа повышения квалификации для работников старшего возраста при использовании ваучеров. Кроме того, специалисты, исследовавшие рынок труда Германии, отмечают высокую инвестиционную составляющую проектов в области поддержки и укрепления здоровья, в том числе пожилых работников, и в то же время возможность увольнения возрастного сотрудника даже при отсутствии производственной необходимости, а также отмену устоявшегося правила повышения заработной платы за каждые 2 года непрерывной работы на предприятии и переходу на эффективный контракт [11].

Нидерланды

В течение последнего десятилетия власти Нидерландов предприняли ряд мер, направлен-

ных на стимуляцию труда, — закрыли пути досрочного выхода на пенсию для борьбы с чрезмерным использованием пенсий по инвалидности и повысили государственный пенсионный возраст. С 2018 г. возраст выхода на пенсию для женщин и мужчин составляет 66 лет, с 2021 г. он будет увеличен до 67 лет.

Несмотря на общие показатели старения общества, уровень занятости старшей возрастной группы составляет не более 12,7 % от общего числа работающих.

Старшая возрастная группа работников в целом сталкивается с достаточно типичными проблемами: длительным периодом безработицы, по сравнению с более молодыми соискателями вакансий, наличием инвалидности как фактором, снижающим возможность трудоустройства, отсутствием предложений, связанных с надомным трудом.

В последние годы Нидерланды предприняли ряд мер, способствующих защите интересов пожилых людей на рынке труда. Прежде всего, работники пожилого возраста вправе добровольно перейти на работу в режиме неполного рабочего дня (недели), что позволяет им в последующем плавно перейти на пенсию.

При утрате работы по любым основаниям пожилые работники вправе получить пособие по безработице (UIB), которое выплачивается 38 мес при наличии трудового стажа более 38 лет или 24 мес — при меньшем сроке трудового стажа. Вместе с тем, одновременно применяется правило необходимого трудоустройства по истечении 6 мес безработицы. Таким образом, право на сохранение пособия по безработице по истечении 6 мес сохраняют работники, которым не поступило никаких предложений о трудоустройстве [23].

Для пожилых безработных старше 60 лет, которые не могут трудоустроиться длительное время, такие пособия приобретают вид компенсации доходов (IOW).

В настоящее время законодательство не допускает возможности трудоустройства на пенсии, а также одновременного получения пенсии и заработной платы. Не предусмотрена также какая-либо отсрочка в начислении или получении трудовой пенсии. Вместе с тем, лица, имеющие инвалидность, при сохранении трудоспособности вправе работать и получать заработную плату, а также пособие по инвалидности в качестве компенсации. При этом она значительно сокращается в связи с получением вознаграждения за труд.

Швеция

Общие тенденции повышения возраста выхода на пенсию и создания условий труда для пожилых работников прослеживаются и в странах Северной Европы. Например, Швеция, как участник ОЭСР, в связи с повышением средней продолжительности жизни увеличивает пенсионный возраст с 61 до 64 лет. Проводимая реформа имеет принципиальное значение, поскольку законодательство Швеции ограничивает возраст трудовой деятельности на пенсии до 67 лет [6]. Поскольку граждане Швеции продолжают работать по достижении пенсионного возраста, реформа позволит желающим трудиться до 69 лет [14].

Вместе с тем, выход на пенсию не должен создавать проблему обесценивания доходов, порождающий социальный слой бедных пожилых людей, не способных удовлетворить насущные потребности. Именно об этом говорилось в докладе Бюро МОТ за 2014–2015 гг. «О социальной защите в мире» [4]. Среди ряда социальных проблем специалисты МОТ отмечали, что, несмотря на общую установку мирового сообщества на сокращение уровня бедности в пожилом возрасте, которого добивались разные страны с учетом рекомендаций МОТ после Второй мировой войны, некоторые политические и экономические реформы увеличили риск актуализации этой проблемы. Такие страны, как Польша, где коррекция пенсионного обеспечения осуществляется на 20 % от реального увеличения заработной платы, или Швеция, которая приостанавливает корректировку пенсий во время кризиса, фактически лишь усиливают социальное расслоение общества, укореняют проблему бедности пожилого населения как требующую самого пристального внимания и ликвидации.

Представляется, что проблема бедности пожилых граждан, помимо проблем трудоустройства и сохранения рабочих мест, актуальна также и для России.

Заключение

Таким образом, в результате анализа современного состояния на рынке труда, на основе судебной практики, актов законодательства, официальных документов ВОЗ и иных специальных источников можно заключить следующее.

Трудовые права лиц пожилого возраста в России не имеют должного обеспечения. Пожилые соискатели работы не воспринимаются рынком труда как значимый и естественный трудо-

вой ресурс. Правовой статус работающего пенсионера на практике не обеспечен механизмом защиты и нуждается в его укреплении, что становится более актуальным в свете предполагаемого увеличения пенсионного возраста.

Отсутствие программ трудоустройства пожилых лиц как на федеральном, так и на региональном уровне значительно усложняет возможность поиска и сохранения работы. И этот факт вызывает все большую тревогу, поскольку перспективы трудоустройства, как и гарантии сохранения работы для пожилых лиц, не имеющие воплощения в законодательных актах, представляются сомнительными.

Европейский опыт свидетельствует о возможности использования некоторых его наработок в сложившейся системе функционирования рынка труда. Это касается как возможности выплат пособия по безработице в течение длительного периода времени, так и финансовых льгот работодателям, сохраняющим или создающим рабочие места для пожилых людей.

Вместе с тем, представляется, что трудовой потенциал лиц пожилого возраста недооценен, поскольку рынки труда ориентированы, прежде всего, на молодых работников.

Литература

1. Богданова Е. В. Трудовые отношения с участием пенсионеров: забота или манипуляция? // Журн. исследования соц. политики. 2016. Т. 14. № 4. С. 537–541.
2. Всемирный доклад ВОЗ о старении и здоровье. 2016 (электронный ресурс). URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186463/9789244565049_rus.pdf?sequence=10 (дата обращения 03.04.2018).
3. ВОЗ и Российская Федерация подписали стратегию странового сотрудничества// URL: <http://www.euro.who.int/ru/health-topics/health-policy/health-2020-the-european-policy-for-health-and-well-being/news/news/2014/05/who-and-russian-federation-sign-country-cooperation-strategy> (дата обращения 18.05.2018).
4. Доклад о социальной защите в мире 2014/15: обеспечение экономического восстановления, инклюзивного развития и социальной справедливости. Группа технической поддержки по вопросам достойного труда и Бюро МОТ для стран Восточной Европы и Центральной Азии. М.: МОТ, 2015. URL: http://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/---europe/---ro-geneva/--sro-moscow/documents/publication/wcms_390985.pdf (дата обращения 02.03.2018).
5. Закон РФ от 19.04.1991 № 1032–1 (ред. от 07.03.2018) «О занятости населения в Российской Федерации» // Рос. газета. 1996. № 84 (от 6 мая).
6. Закон «О защите труда», Швеция, 1982:80 (электронный ресурс). URL: <http://www.governmentfse/sb/d/5807/a/76536> (дата обращения 25.04.2018).
7. Итоговый отчет коллегии Минздрава России за 2017 г. (электронный ресурс). URL: <https://www.rosminzdrav.ru/news/2018/03/30/7544-vystuplenie-ministra-veroniki-skvortsovoy-na-itogovoy-kolleгии-minzdrava-rossii> (дата обращения 30.03.2018).
8. Конвенция № 111 Международной организации труда «Относительно дискриминации в области труда и занятий» (принята в Женеве 25.06.1958 на 42-й сессии Генеральной

конференции МОТ) // Ведомости ВС СССР. 1 ноября 1961 г. № 44. Ст. 448.

9. *Круглый стол* «Организация профессиональной ориентации граждан в целях выбора сферы деятельности (профессии), трудоустройства, прохождения профессионального обучения и получения дополнительного профессионального образования» (электронный ресурс Департамента труда и социальной защиты населения г. Москвы). URL: http://www.dszn.ru/activities/trud_i_zaniatost/pensioneram.php (дата обращения 08.01.2018).

10. *Мало работали: россиянам отказывают в пенсии* (электронный ресурс). URL: <https://www.gazeta.ru/business/2018/01/10/11603012.shtml> (дата обращения 8.04.2018).

11. *Михель Е. А.* Международный опыт институционализации занятости населения третьего возраста // Финансовая аналитика: проблемы и решения. 2016. Т. 23. № 51–59. С. 54–56.

12. *Определение Конституционного суда РФ от 15.05.2007 № 378-О-П* «Об отказе в принятии к рассмотрению запроса Амурского городского суда Хабаровского края о проверке конституционности положения статьи 59 Трудового кодекса Российской Федерации» // Вестн. Конституционного суда РФ. 2007. № 6.

13. *Определение Верховного суда РФ от 10.08.2015 № 36-КГ15–5.* Требование: О взыскании компенсации в связи с прекращением трудового договора. Обстоятельства: Истица ссылается на то, что она была уволена с работы по соглашению сторон, при этом компенсация ответчиком ей выплачена не была. Решение: В удовлетворении требования отказано, поскольку при прекращении трудового договора по соглашению сторон не применяются гарантии и компенсации в отношении увольняемого работника (электронный ресурс). URL: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=ARB002&n=437074#0909416442978485> (дата обращения 03.01.2018).

14. *Пенсионный возраст в Швеции поднимут на 3 года* (электронный ресурс). URL: <http://www.interfax.ru/business/591838> (дата обращения 14.12.2017).

15. *Постановление Пленума Верховного Суда РФ от 17.03.2004 № 2* (ред. от 24.11.2015) «О применении судами Российской Федерации Трудового кодекса Российской Федерации» // Бюл. Верховного суда РФ. 2004. № 6. «Официальные документы в образовании». 2016. № 12–14.

16. *Потехина И. П., Чижов Д. В.* Потенциал старшего поколения как составляющая национального человеческого капитала (по материалам исследования в регионах ЦФО) // Мониторинг общественного мнения: Экономические и социальные перемены. 2016. № 2. С. 3–13.

17. *Рабочая сила, занятость и безработица в России* (электронный ресурс). URL: http://www.gks.ru/bgd/regl/b16_61/Main.htm (дата обращения 12.01.2018).

18. *Рекомендация № 162* Международной организации труда «О пожилых трудящихся» (принята в Женеве 23.06.1980 на 66-й сессии Генеральной конференции МОТ) // В сб.: Конвенции и рекомендации, принятые Международной конференцией труда. 1957–1990. Женева: Международное бюро труда, 1991. Т. II. С. 1927–1934.

19. *Решение* Ворошиловского районного суда г. Волгограда от 21.12.2011 по делу №2–60/2012. URL: <https://rospravosudie.com/court-voroshilovskij-rajonnyj-sud-g-volgograd-volgogradskaya-oblast-s/act-103486951/>.

20. *Решение* Свердловского районного суда г. Красноярска по делу № 2–2106/2015 2–2106/2015–М-394/2015 М-394/2015 от 25 августа 2015 г. URL: <http://sudact.ru/regular/doc/CJEwOUYvfbZg/>.

21. *Решение* Бийского городского суда Алтайского края от 13.01.2017 по гражданскому делу №2–212/2017. URL: <https://rospravosudie.com/court-bijskij-gorodskoj-sud-altajskij-kraj-s/act-561934115/>.

22. *Федеральный закон от 28.12.2013 № 400-ФЗ* (ред. от 07.03.2018) «О страховых пенсиях» (ст. 8) // Рос. газета. № 296. 31.12.2013.

23. *Эсмонд Г. Д.* Лучше работать с возрастом. Нидерланды. 2014 г. Working Better with Age. Апрель 2014 // Directorate for Employment Labour and social Affairs (пер. с голланд.), электронный ресурс. URL: <http://docplayer.net/491710-Netherlands-working-better-with-age.html> (дата обращения 22.04.2018).

24. *OECD thematic follow-up review of policies to improve labour market prospects for older workers. Germany* (электронный ресурс). URL: <http://www.oecd.org/els/emp/Older%20Workers%20Germany-MOD.pdf> (дата обращения 03.03.2018).

25. *Pensions at a Glance 2013* OECD and G20 indicators (электронный ресурс). URL: <http://www.oecd.org/pensions/public-pensions/OECDPensionsAtAGlance2013.pdf> (дата обращения 01.03.2018).

Adv. geront. 2018. Vol. 31. № 4. P. 588–596

О. Н. Бобровская

ON THE CORRELATION OF GUARANTEES OF THE LABOR RIGHTS OF THE ELDERLY IN RUSSIA AND EUROPE

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8 Trubetskaya str., Moscow 119991, e-mail: uracadem@yandex.ru

Many lawyers, referring to the topic of guarantees for ensuring the labor rights of elderly people who receive a pension, begin the analysis from the provisions of Art. 19 of the Russian Constitution on the prohibition of discrimination and art. 3 of the Labor Code of the Russian Federation on the prohibition of discrimination. ILO Convention № 111 on Discrimination in Employment and Occupation [8] also does not mention the age as a discriminatory motive. At the same time, among the listed elements of Article 19 of the Constitution of the Russian Federation, there is no direct indication of age. Therefore, the issue of employment and retention of the workplace for an elderly employee, the payments due to dismissal, including in connection with the liquidation of the organization or the reduction of staff, is related in one way or another to the understanding of the essence of the labor rights of such persons by the bodies that protect labor rights of workers and justice. Controversial aspects often have fundamentally different approaches to application, thus requiring careful and cautious treatment without generalizations and formalism. Based on the analysis of judicial practice, ILO recommendations, WHO reports and other materials, we will reveal common and distinctive features in ensuring the labor rights of elderly people and old age pensioners and the quality of life in Russia and European countries.

Key words: labor rights of elderly people, old age pensioners, problems of ensuring the retiree worker's labor status, retirement age and quality of life

Л. А. Видясова¹, И. А. Григорьева^{1,2}

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ИНТЕРНЕТ-СООБЩЕСТВ НА СОЦИАЛЬНОЕ ВКЛЮЧЕНИЕ ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ ПОСРЕДСТВОМ ДОСУГОВЫХ ПРАКТИК*

¹ Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики, 197101, Санкт-Петербург, Кронверкский пр., 49, e-mail: bershadszkaya.lyudmila@gmail.com; ² Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

Современное общество характеризуется интенсификацией новых видов взаимодействий и новых сообществ, параллельно с интересом к проблеме социальной эксклюзии-инклюзии. По мере развития интернета, исследовательский интерес направляется на изучение специфики сообществ, появляющихся в виртуальной среде и получивших название «онлайн-сообщества», «виртуальные сообщества», «интернет-сообщества» и т. д. В статье представлены результаты изучения семи онлайн-сообществ людей старшего возраста в социальной сети ВКонтакте досуговой направленности. Исследование проведено на основе сетевого подхода с применением средств автоматизированного анализа данных, позволяющего оценить характеристики сообществ, а также процессы информационного обмена между участниками. Использован метод сетевого анализа данных, автоматизированный веб-краулинг онлайн-сообществ, а также программные пакеты Gephi и сервис анализа социальных сетей Socstat. Кроме того, были получены качественные данные о контенте, публикуемом в сообществах, и мероприятиях в оффлайн-среде. Это позволило сделать выводы о формировании сообществ людей старшего возраста в социальной сети ВКонтакте низкой плотности и с преобладанием слабых связей между участниками. Установлено, что реальное социальное сообщество формируется изначально в оффлайн-среде, где происходят все ключевые мероприятия, а их организаторы используют площадки в социальных сетях как один из каналов информирования целевой аудитории. Для эффективной социальной инклюзии необходимо поддержание определенного уровня доверия к происходящему в группе и публикуемым сведениям, а также актуальный контент, освещающий мероприятия в оффлайн-среде.

Ключевые слова: социальные сети, онлайн-сообщества, пожилые, социальная инклюзия, сетевой анализ, сетевой подход, слабые связи, вовлеченность

В последнее время исследования социального включения пожилых существенно расширяются, в том числе за счет появления серьезных научных работ по изучению социальных сетей и их влияния на социальное включение различных групп. Люди «серебряного возраста» на данный момент уже не воспринимаются как стоящие на периферии цифрового прогресса [18], пожилые включены в цифровой мир [1]. Термины «социальной включение» и «социальное исключение» были проанализированы в ряде публикаций [3], а Д. И. Сапонов и А. А. Смолькин операционализировали их для изучения пожилых [7].

Несмотря на то, что компьютер используется пожилыми прежде всего для поиска информации и общения с родственниками [2], появляются новые тенденции использования информационных технологий. Чувство одиночества и нехватка общения подталкивают людей старшего поколения к посещению специализированных курсов по использованию компьютера и интернета [15]. Полученные на курсах навыки позволяют людям старшего поколения включаться в общение с близкими, осваивать новые виды досуга и войти в более широкую социальную жизнь.

Однако эти тенденции не дают однозначного ответа на вопрос о том, становятся ли онлайн-сообщества по-настоящему социальными, то есть являются ли они индикаторами реальной сплоченности и солидарности [16, 22]. Можно ли интерпретировать «акт добавления в друзья» в социальной сети как свидетельство условной виртуальной сплоченности, а данные об управлении сообществами в совокупности с экспертными оценками — в качестве индикаторов социаль-

* Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 17-78-10079) по теме: «Исследование моделей адаптации концепции Smart City в условиях современного российского общества».

ной сплоченности, даже в онлайн-сообществах [10, 11]? Есть работы, в которых подчеркиваются сдерживающие факторы для использования социальных сетей, связанные с уровнем межличностного доверия в современном российском обществе [6]. В то же время, современный человек сталкивается с необходимостью жить и работать не там, где он родился и вырос, а в различных сообществах, правила взаимодействия в которых он должен освоить, чтобы членство в сообществах стало «страховочной сеткой» для каждого участника. Эти тенденции являются предпосылками для проведения исследования, представленного в настоящей статье.

Некоторые российские исследования продолжают «английскую традицию» изучения сообществ [17], в рамках которой устойчивые сообщества связываются с взаимопомощью, длительным соседством и родством [5]. Для устойчивых сообществ важно соответствие критериям сплоченности и взаимопомощи, которые выделены Д. И. Сапоновым и А. А. Смолькиным на основе анализа предлагаемых в литературе критериев инклюзии и апробации редуцированного набора показателей с проверкой уровня их сопряженности для социальной инклюзии пожилых [7].

Интерес к изучению онлайн-сообществ возник еще в 1993 г., когда Н. Rheingold [21] представил следующее определение: «Виртуальные сообщества являются социальными объединениями, которые вырастают из Сети, когда группа людей поддерживает открытое обсуждение достаточно долго и человечно для того, чтобы сформировать сеть личных отношений в киберпространстве». Позднее к перечню ключевых черт онлайн-сообществ были также добавлены разделение общей цели и обеспечение чувства общего единства на основе использования компьютерных технологий [20]. Говоря о типологии онлайн-сообществ, S. Gallegher и соавт. [13] отмечают их многообразие в зависимости от цели и мотивов формирования и приводят примеры дискуссионных площадок, виртуальных миров, целенаправленных сообществ по решению конкретных вопросов и гибридных групп. В работе [23] подчеркивается, что чем больше участников вовлекаются в онлайн-дискуссию и группы, тем большее количество будет принимать участие в оффлайн-акциях. В то же время, наш опыт говорит, что проследить следы оффлайн-активности онлайн-групп удается далеко не всегда, хотя это важнейший критерий их «сплоченного существования».

В настоящее время спектр сообществ в виртуальной среде настолько широк, что позволяет анализировать даже те из них, которые адресованы интересам достаточно узких групп. Нами принята попытка анализа взаимодействий в таких онлайн-сообществах пожилых, которые оставляют очевидные оффлайн-свидетельства своей активности, с целью изучения свойств таких сообществ и оценки их возможностей для устойчивой социальной инклюзии. Таковыми оказались досуговые сообщества пожилых.

Методология автоматизированного анализа онлайн-сообществ

Среди широкого спектра исследований виртуальных сообществ примерно 64% — это количественные исследования, 16% — качественные и примерно 20% — смешанного типа [19]. В настоящем исследовании реализована стратегия смешанного типа, в нем предпринята попытка изучения связи происходящего в онлайн-среде с оффлайн-действительностью. Количественные исследования в онлайн-среде мы дополняем данными Федеральной службы государственной статистики (Росстат) о посещении лицами старшего возраста каких-либо развлекательных и спортивных мероприятий в РФ в 2016 г., поскольку не все интересующие нас данные можно получить, используя онлайн-методы [8]. Также мы хотим восполнить «смещение выборки», которое возникает из-за того, что не все пожилые пользуются интернетом и онлайн-активны. Мы понимаем, что такое сочетание методов не традиционно, однако и задачи, которые мы поставили, далеки от традиционных. Мы исходим из того, что социальная действительность не «позирует» ученому, ожидая когда он ее корректно запечатлет. Поэтому вместо традиционных методов верификации или фальсификации в социальных науках все чаще опираются на квалифицированный консенсус исследователей, позволяющий делать определенные выводы об уникальных или редких социальных ситуациях. В частности, об этом говорит известный английский социолог, основоположник акторно-сетевой теории Дж. Ло: «Предмет исследования — это индивидуализированный “купаж”, или “ассамбляж”, составляемый самим ученым, он не вычленяется из непреходящей и объективированной реальности методом абстрагирования, а всякий раз конструируется заново, поэтому его достоверность вынужденно конвенциональна» [4].

Исследование реализовано с применением сетевого подхода, оценивающего следующие характеристики сильных связей в сообществах: продолжительность, эмоциональную интенсивность, близость, взаимное доверие и реципрокность [14]. В исследовании была представлена гипотеза о влиянии тесноты связей участников виртуального сообщества на их участие в офлайн-мероприятиях. В соответствии с этим, количественную оценку сообществ производили по расчету сетевых параметров графов пользователей, а также на основе характеристик вовлеченности участников в жизнь сообщества. Оценка офлайн-деятельности сообществ производили качественно с помощью анализа фотоотчетов и других материалов с мероприятий, размещенных на страницах сообществ.

Исследование проводили осенью 2017 г. в сообществах социальной сети ВКонтакте. Отобранные группы удовлетворяли следующим критериям: участниками группы должны быть пользователи старшего возраста (60+) либо группа должна описывать досуговые практики пожилых; численность каждой группы должна быть не менее 50 человек, поскольку расчет данных в меньших группах не позволяет получить статистически значимые результаты и построить обобщения; группы имеют потенциал для выхода в офлайн, то есть реальной организации людей старшего возраста.

Поиск групп осуществляли по ключевым словам: пенсионер, серебряный возраст, третий возраст, кому за 50/60/70. Найденные сообщества были сгруппированы в кластер досуговой направленности. Подробно были проанализированы семь сообществ, удовлетворяющих критериям поиска, а также прошедшие качественную проверку на содержание контента и состава участников.

Сбор данных о пользователях сообществ и связях между ними осуществляли с помощью веб-краулинга социальной сети ВКонтакте автоматизированным инструментом, разработанным в Университете ИТМО [12]. Принимая за точку входа URL конкретного сообщества, инструмент осуществляет веб-краулинг и фиксирует данные о связях пользователей между собой и обмене информацией между ними. Полученные данные были обработаны программным пакетом Gephi, позволяющим визуализировать графы участников сообщества и основные его параметры.

Для анализа связи участников сообществ и их сплоченности были рассчитаны следующие показатели:

- плотность сообщества — индикатор полноты связей всех участников сообщества между собой (при связи всех со всеми дает единицу);
- диаметр — параметр удаленности друг от друга двух максимально удаленных узлов графа;
- средняя степень вершины — среднее число связей одного участника в сообществе;
- средняя длина — расстояние между всеми парами соединенных узлов;
- модулярность — процент присутствия сообществ внутри графа.

Для анализа взаимодействия участников, обмена информацией использовали следующие параметры: число публикаций (постов), число репостов (перепубликации сообщений), доля участников, распространяющих сообщения, доля контента, распространенного за пределы сообщества. Кроме того, для каждой группы был рассчитан показатель вовлеченности (Engagement rate, ER) как соотношение суммы всех реакций (комментарии, лайки, репосты) к общему числу участников с использованием сервиса Socstat. Анализ данного показателя был использован для оценки реакции членов сообщества на информацию, появляющуюся в нем. Поскольку исследуемые сообщества имели разную дату создания, для расчета показателя ER использовали данные за единый период — с января 2015 г. по март 2018 г.

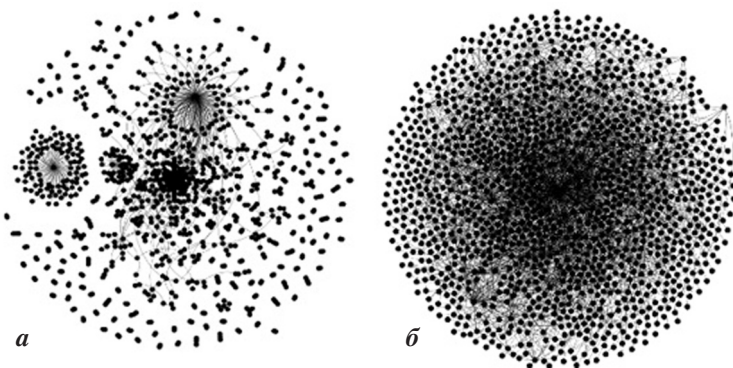
Для качественной оценки были проанализированы сообщения и фотографии в группах, фиксирующие реальные встречи участников. Дополнение количественных данных качественными позволило выявить, являются ли сообщества действительно социальными по своей природе.

Параметры сетевых сообществ для пожилых в сфере досуга

Исследованные сообщества были посвящены знакомствам, спорту, здоровью, креативу и творчеству. В сообществах этой тематики обнаружена тенденция низкой плотности сообщества и образования кластеров. В среднем каждый участник сообщества имеет связь дружбы с двумя-тремя членами группы и связан с каждым участником сообщества через 6 человек (табл. 1). Наиболее многочисленные группы — «Второй "полтинник"» и «Полезно пенсионерам» в ходе

Характеристика досуговых онлайн-сообществ для людей старшего возраста в ВКонтакте, 2017 г.

Сообщество	Число участников	Плотность	Диаметр	Средняя степень вершины	Средняя длина	Модулярность	Мероприятия оффлайн
«Второй „полтинник”» (для тех, кому за 50)	3 417	0,002	16	4,6	2,353	0,869	Нет
Клуб пенсионеров-оптимистов	469	0,05	2	1,063	2,143	0,656	Нет
«Будьте здоровы! Третий возраст»	76	0,141	4	1,9	11,5	0,21	Да
«Полезно пенсионерам» — газета в Санкт-Петербурге	1 401	0,002	10	4,742	2,87	0,838	Нет
«Жизнелюб» — творчество 3-го возраста (Казань)	222	0,027	10	4,321	8,142	0,759	Да
«Серебряный возраст» (Кондопога)	470	0,023	11	3,251	10,422	0,558	Да
«Пенсионеры Южного Урала»	584	0,015	6	2,499	3,368	0,796	Нет



Графы связей пользователей в сообществах «Второй „полтинник»» (а) и «Полезно пенсионерам» (б), 2017 г.

анализа продемонстрировали наибольшие параметры удаленности участников друг от друга (плотность и диаметр), рисунок.

Анализ качественных данных также показал, что эти площадки являются, скорее, информационным рупором, чем реальными социальными сообществами людей старшего возраста.

В ходе анализа были выделены два сообщества, где более 60 % всего публикуемого контента получают репост: «Второй „полтинник»» и «Серебряный возраст» (Кондопога). Стоит подчеркнуть, что в первом случае распространением информации занимается почти каждый пятый участник группы, а во втором — чуть менее 5 % от общего числа участников (табл. 2). По данным исследования, несмотря на проявленный к информации интерес, публикуемый контент не приводит к установлению новых социальных связей между

участниками. В исследовании не было обнаружено значимых корреляций числа публикаций и их репостов.

При качественной оценке контента в группах были обнаружены мероприятия и встречи участников, состоявшиеся в оффлайн-среде. Можно сделать предположение, что определяющую роль здесь имеет тематическая направленность групп. Например, группа «Будьте здоровы! Третий возраст» регулярно публикует фотоотчеты с совместных тренировок, выездных экскурсий, сдачи норм ГТО и т. д. О формировании реальных сообществ свидетельствуют позитивные комментарии под фотоотчетами, слова благодарности инструкторам и волонтерам. Также следует выделить сообщество «Серебряный возраст» (Кондопога), где опубликованы фотоотчеты более чем с 270 оффлайн-мероприятий.

В целом данные о характере досуга людей старшего возраста, полученные в онлайн- и оффлайн-среде досуговых организаций пожилых, неплохо согласуются с данными Госстатистики (табл. 3), где ведется мониторинг посещения пожилыми (стратифицированная по возрасту выборка) развлекательных и спортивных мероприятий, где на май 2018 г. есть данные за 2011, 2014 и 2016 гг. [8]. Конечно, здесь тоже мы видим смещение, связанное с тем, что в выборку не попадают пожилые жители деревень и поселков, где таких мероприятий практически не бывает. Однако среди развлека-

Таблица 2

Показатели информационного обмена в досуговых сообществах пожилых ВКонтакте, 2017 г.

Сообщество	Число публикаций в день	Количество репостов на одно сообщение	Доля пользователей, делающих репосты, %	Доля опубликованного контента с репостами, %	ER, %
«Второй „полтинник”» (для тех, кому за 50)	0,2	3,89	23,21	70,72	0,8
Клуб пенсионеров-оптимистов	0,51	0,18	12,37	8,56	0,1
«Будьте здоровы! Третий возраст»	0,35	0,14	17,11	9,73	4,1
«Полезно пенсионерам» — газета в Санкт-Петербурге	0,69	0,27	12,28	15,98	0,2
«Жизнелюб» — творчество 3-го возраста (Казань)	1,14	0,29	10,81	20,83	0,8
«Серебряный возраст» (Кондопога)	1,91	1,3	4,77	61,57	0,3
«Пенсионеры Южного Урала»	6,29	0,68	4,45	11,36	0,9

Примечание. ER — показатель вовлеченности (Engagement rate).

Таблица 3

Посещаемость лицами разного возраста развлекательных и спортивных мероприятий в РФ в 2016 г. (по данным Комплексного наблюдения условий жизни населения), %

Мероприятие	Все респонденты	Из них лица			
		старше трудоспособного возраста	в том числе в возрасте, лет		
			55–59	60–69	70 и более
Лица 15 лет и более, посетившие какие-либо мероприятия	100	100	100	100	100
В том числе за последние 12 мес регулярно посещали					
кинотеатр	10,3	1,3	2,1	1,4	0,3
театр	2,6	3,1	3,5	3,0	1,8
концерт	3,0	3,7	3,6	3,7	3,0
художественную выставку, музей	2,1	2,6	2,6	2,5	1,9
ресторан, кафе, бар	10,4	2,0	4,4	2,1	0,6
религиозное учреждение (или встречу верующих)	8,6	19,8	11,6	17,8	28,9
какое-либо спортивное мероприятие (в качестве зрителя)	4,5	1,4	2,7	1,9	0,6
Лица 15 лет и более, способные вести активную жизнь	100	100	100	100	100
В том числе занимались какими-либо видами активного отдыха	56,4	42,6	42,5	42,0	39,4
посещали спортивную секцию	14,7	3,8	4,6	3,6	6,5
посещали занятия фитнесом	14,7	6,5	6,2	4,4	4,1
посещали занятия плаванием, водными видами спорта	22,5	22,1	21,7	20,3	18,1
занимались играми на открытом воздухе (хоккей, футбол, волейбол, бадминтон и т. п.)	28,1	12,1	16,2	13,0	9,5
занимались спортивным туризмом, участвовали в походах	16,8	16,1	16,0	17,1	17,0
Лица 15 лет и более	100	100	100	100	100
совершали туристическую или экскурсионную поездку за последние 12 мес	34,8	22,0	30,2	25,0	11,8

тельных мероприятий перечислено «посещение религиозного учреждения (или встреч верующих)», что возвращает жителей сельской местности в выборку. Важно и то, что посещение церкви, равно как спортивный туризм или игры, — мероприя-

тия групповые, а число пожилых, участвующих в них, не столь уж мало. Однако и в случае совместных спортивных мероприятий, и в случае активности в церковном приходе это, безусловно, традиционные «местные», то есть офлайн-сообщества.

Важно, что данные Госстатистики подтверждают наличие совместной деятельности пожилых, которая, возможно, будет активнее развиваться в контексте возможностей последнего Закона РФ «Об основах социального обслуживания граждан в Российской Федерации» [9]. А сомневаться в данных, которыми оперирует Росстат, бессмысленно.

Выводы

Анализ досуговых сообществ людей старшего возраста ВКонтакте показал низкую плотность данных групп и преобладание слабых связей между участниками. Сообщества характеризуются низкой плотностью связей между пользователями, что свидетельствует о неполноте графа связей пользователей, а в среднем каждый участник связан через 6 членов группы с другими. Обнаруженная высокая модулярность свидетельствует о существовании реальных кластеров (как правило, небольших) среди участников сообществ, соединенных связями виртуальной дружбы. Корреляционный анализ позволил выявить следующие зависимости:

- чем меньше число участников сообщества, тем вероятнее в сообществе проводятся реальные мероприятия;
- чем выше плотность сообщества, тем больше показатель вовлеченности аудитории;
- чем ниже модулярность, тем выше показатель вовлеченности аудитории.

По результатам исследования зафиксирован интерес пользователей к офлайн-мероприятиям в сфере досуга, что представляет возможности для досуговой инклюзии. Реальное, а не виртуальное участие подтверждается разнообразными фотографиями с мероприятий.

Оценивая показатели информационной активности, важно отметить достаточно низкое число репостов на сообщения и малую долю контента, распространяемого между участниками сообществ и за их пределы (за редкими исключениями, описанными выше). Кроме того, в группах редко можно встретить комментарии и уж тем более дискуссии по публикуемым сообщениям. Практика показывает, что пользователи предпочитают «осторожное использование» социальных сетей для получения информации, но не для информационного обмена.

По результатам исследования было обнаружено влияние организаторов групп и их администраторов на популярность представленного контента. В данном случае в определенной степени срабатывает

психологический механизм повышения доверия к ресурсу при его институционализации. Доверие повышается также за счет публикации фоторепортажей с реальных офлайн-мероприятий, демонстрирующих реальную инклюзию людей старшего возраста в досуговые практики. Исследование показывает, что для эффективной социальной инклюзии необходимо поддержание определенного уровня доверия к происходящему в группе и публикуемым сведениям, а также актуальный контент, освещающий мероприятия в офлайн-среде.

Принимая во внимания определенные ограничения исследования, связанные с масштабом выборки, исследователи планируют сосредоточить дальнейшие усилия на изучении возможностей поддержания и продвижения сообществ для людей старшего возраста с целью повышения социальной инклюзии в сфере досуга и за ее пределами.

Литература

1. Биккулов А. С., Сергеева О. В. «Компьютер не роскошь, а средство...»: включенность в цифровой мир старших возрастных групп по результатам эмпирического исследования // Вестн. Нижегород. ун-та им. Н. И. Лобачевского (серия «Социальные науки»). 2016. № 2. С. 95–103.
2. Григорьева И. А., Келасьев В. Н. Интернет в жизни пожилых: намерения и реальность // Соц. исследования. 2016. № 11. С. 82–85.
3. Дмитриева А. В. Социальное включение/исключение как принцип структуриации современного общества // Соц. журн. 2012. № 2. С. 98–114.
4. Ло Дж. После метода: беспорядок и социальная наука (пер. с англ.) / Под ред. С. Гавриленко. М.: Изд-во ин-та Гайдара, 2015.
5. Плюснин Ю. М., Позаненко А. А., Жидкевич Н. Н. Отходничество как новый фактор общественной жизни // Мир России: социология, этнология. 2015. № 24. Вып. 1. С. 35–71.
6. Реутов Е. В., Колпина Л. В., Реутова М. Н., Бояринова И. В. Эффективность социальных сетей в региональном сообществе // Соц. исследования. 2011. № 1. С. 79–88.
7. Сапонов Д. И., Смолькин А. А. Социальная эксклюзия пожилых: к разработке модели измерения // Мониторинг общественного мнения. 2012. № 9–10. С. 83–94.
8. Посещение лицами старших возрастов каких-либо развлекательных и спортивных мероприятий в Российской Федерации // Старшее поколение. Социальная активность граждан пожилого возраста. Федеральная служба государственной статистики (электронный ресурс). http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/generation/tab-st-soc_akt.htm (дата обращения 19.07.2018).
9. Федеральный закон от 28 декабря 2013 г. № 442-ФЗ «Об основах социального обслуживания граждан в Российской Федерации» (с изменениями и дополнениями по состоянию на 01.05.2018).
10. Ярская В. Н., Шеляхина Н. Специальные социальные сети в Интернете с ограничением пользовательского интерфейса // Вестн. СГТУ. 2015. № 2. Вып. 79. С. 126–132.
11. Ярская В. Н. Темпорально-смысловая дистанция в поле социальной сплоченности: опыт анализа социальных сетей // Соц. исследования. 2017. № 1. С. 14–24.
12. Butakov N., Petrov M., Radice A. Multitenant Approach to Crawling of Online Social Networks // Procedia Computer Sci. 2016. Vol. 101. P. 115–124.

13. Gallagher S. E., Savage T. Cross-cultural analysis in on-line community research: A literature review // *Computers Hum. Behav.* 2013. Vol. 29. P. 1028–1038.
14. Granovetter M. S. The Strength of Weak Ties // *Amer. J. Soc.* 1973. Vol. 78. № 6. P. 1360–1380.
15. Grigoryeva I., Dmitrieva A. ICT Use as a New Consumer Practice of Elderly People and their Quality of Life // SGEM2016 Conference Proceeding. 3rd International Multidisciplinary Scientific Conference on Social Sciences and Arts. Sofia, 2016. P. 25–33.
16. He K., Li Y., Soundarajan S., Hopcroft J. E. Hidden community detection in social networks // *Inform. Sci.* 2018. Vol. 425. P. 92–106.
17. Henderson P., Thomas D. N. Skills in Neighbourhood Work (3rd Ed.). London, N.-Y., 2003.
18. Loipha S. Thai Elderly Behavior of Internet Use // *Proced. Soc. Behav. Sci.* 2014. Vol. 147. P. 104–110. <https://doi.org/10.1016/j.sbspro.2014.07.125>.
19. Malinen S. Understanding user participation in online communities: A systematic literature review of empirical studies // *Computers Hum. Behav.* 2015. Vol. 46. P. 228–238.
20. Preece J. Online communities: Designing usability, supporting sociability. New York, NY: Wiley, 2000.
21. Rheingold H. The virtual community: Homesteading on the electronic frontier. London: MIT Press, 1993.
22. Salahuddin M., Tisdell C., Burton L., Alam K. Does Internet stimulate the accumulation of social capital? A macro-perspective from Australia // *Econom. Analys. Policy.* 2016. Vol. 49. P. 43–55.
23. Wellan B., Haase A. Q., White J., Hampton K. Does the Internet increase, decrease, or supplement social capital? Social networks, participation, and community commitment // *Amer. Behav. Sci.* 2001. Vol. 45. № 3. P. 436–455.

Adv. geront. 2018. Vol. 31. № 4. P. 597–603

L. A. Vidasova¹, I. A. Grigoryeva^{1,2}

INVESTIGATION OF INTERNET-COMMUNITIES' INFLUENCE ON THE SOCIAL INCLUSION OF THE ELDERLY PEOPLE THROUGH LEISURE PRACTICES

¹ Saint-Petersburg National Research University of Information Technologies, Mechanics and Optics, 49 Kronverksky pr., St. Petersburg 197101, e-mail: bershadszkaya.lyudmila@gmail.com;

² Saint-Petersburg State University, 7–9 Universitetskaya nab., St. Petersburg 199034

Modern society is characterized by the intensification of new interactions and new communities, in parallel with the interest in social exclusion-inclusion topic. As the Internet develops, the research interest is directed to studying the specifics of emerging communities in a virtual environment called as «online communities», «virtual communities» etc. The article presents the results of studying 7 online communities of older people in the social network VKontakte about leisure. The research was carried out on the basis of a network approach using automated data analysis tools that allows to evaluate communities characteristics, as well as information exchange processes between the participants. The method of network data analysis, automated online community analysis, as well as Gephi software packages and Socstat social network analysis service were used. In addition, qualitative data on content published in communities and offline activities were obtained. The study conducted came to conclusions about the formation of communities characterized by weak online connections between users of older age groups in VKontakte. In the studied groups, the real social community is formed initially in an offline environment where all key activities take place, and their organizers use social networks as one of the channels for informing the target audience. For effective social inclusion, it is necessary to maintain a certain level of trust in what is happening in the group and the information published, as well as relevant content that illuminates activities in an offline environment.

Key words: social networks, online communities, elderly, social inclusion, network analysis, network approach, weak links, engagement

Рецензия на книгу: Klimszuk A. Economic Foundations of Creative Ageing Policy. Vol. I: Context and Considerations. N. Y.: Palgrave Macmillan, 2015. — 252 p. doi: 10.1057/9781137465337

Klimszuk A. Economic Foundations of Creative Ageing Policy. Vol. II: Putting Theory into Practice. N. Y.: Palgrave Macmillan, 2017. — 410 p. doi: 10.1057/978-1-137-53523-8

Объявление правительством Российской Федерации летом 2018 года пенсионной реформы повлекло за собой всплеск интереса к проблемам пожилых людей. Вокруг данной реформы, которую почти никто в обществе не поддерживает, начались довольно заметные дебаты. Они показывают, что, несмотря на то, что объявленные изменения пенсионной системы являются самыми масштабными за последние 25 лет, так и не было предложено никакого видения целостной политики в отношении пожилых людей и всех тех вопросов, которые для них важны. При этом официальные лица признают наличие эйджизма (*ageism*), обещая не допускать увольнений людей предпенсионного возраста и запустить программы переподготовки и обучения пожилых людей. Эти разрозненные высказывания наводят на мысль, что даже при подготовке столь масштабной реформы ее инициаторы и исполнители не смогли найти время для ознакомления с наиболее передовыми идеями в области политики в отношении пожилых людей (*ageing policy*). Даже сам язык и стиль заявлений в ходе горячих обсуждений показывают, что пропасть между Россией и развитыми странами в этой сфере только увеличивается. Тем полезнее будет ознакомиться как специалистам, так и широким массам читателей с книгой польского социолога Анджея Климжука «*Economic Foundations of Creative Ageing Policy*» (Экономические основания творческой политики старения).

Жанр данной книги можно определить как весьма насыщенный обзор литературы и описание лучших практик на стыке таких дисциплин, как геронтология, социология и экономика. Книга отличается сильным нормативным уклоном, который выражается в полной поддержке позитивного опыта амбициозных программ, существующих в области политики старения, а также в убежден-

ности автора в том, что «творческая политика старения» (*creative ageing policy*) — один из оптимально возможных вариантов в данной области.

Одно из главных достоинств книги заключается в том, что она знакомит читателей с набором важных понятий, необходимых для описания и понимания современной политики в отношении пожилых людей. Приведем несколько, на наш взгляд, самых важных. Автор считает недопустимым эйджизм (*ageism*), или дискриминацию по возрасту (*age discrimination*). Соответственно, идеалом для него является создание всевозрастного общества (*ageless society*), что в том числе предполагает преобразование мест проживания в доступные для возраста города (*age-friendly cities*). В таком обществе присутствует сильная межпоколенческая солидарность (*intergenerational solidarity*). Успех подобного общественного устройства зависит от полноценного использования потенциала пожилых людей, выраженного в разных видах нематериальных капиталов: человеческого (*human capital*), социального (*social capital*) и творческого (*creative capital*). Признается разнообразие пожилых людей, в том числе по полу, этничности, доходам и возрасту. Последнее крайне важно в рамках концепции четырех возрастов: первый возраст — это молодость, второй — зрелость, третий (*Third Age*) — пожилые (до примерно 75 лет), четвертый (*Forth Age*) — старость. Общим местом является идея активной старости, которая соотносится с третьим возрастом; за пожилыми людьми этого возраста должно признаваться право и на работу, и на досуг, и на полноценное участие в общественной жизни.

С экономической точки зрения интересна концепция «серебряной экономики» (*silver economy*), или экономики пожилых людей. С одной стороны, она предполагает как создание весьма широко-

го рынка товаров для пожилых людей, включая не только адаптацию дизайна вполне привычных товаров (например, телефоны с крупными кнопками), так и выход на рынок товаров исключительно для пожилых. Здесь примерами могут быть особые средства передвижения, связи, решения в рамках телемедицины, «умных домов» (*smart home*). Последние получили название «геронтехнологии» (*gerontechnologies*). С другой стороны, идея «серебряной экономики» предполагает активное участие пожилых людей на рынке труда. Области их вовлечения крайне широки: участие в создании товаров и услуг для пожилых, предпринимательство для пожилых, передача опыта молодым сотрудникам, адаптация рабочих мест под нужды пожилых и, конечно, нетерпимость к дискриминации по возрасту на рабочем месте. Данная модель экономики может быть определена как подвид «смешанной экономики» (*mix welfare economy*), основанный на идее межсекторального партнерства в обществе.

Все вышеуказанные элементы в разной пропорции составляют основу разных видов политики в отношении пожилых людей. Среди основных автор указывает «здоровое старение» (*health ageing*), делающее упор на благополучии и хорошем состоянии здоровья, с особым упором на социальные контексты в виде нормального функционирования системы здравоохранения и продвижении здорового образа жизни. Концепция «продуктивного старения» (*productive ageing*) переносит акценты с медицины на максимально возможное вовлечение пожилых в экономику и недопустимость эйджизма на рабочем месте. Отмечается, что пожилые люди — это важный трудовой и экономический ресурс, а ни в коем случае не бремя для общества. Концепция «успешного старения» (*successful ageing*) заявляет такие цели, как хорошее здоровье, сохранение плотных социальных связей и личностной автономии. Идея «позитивного старения» (*positive ageing*) фокусируется на построении позитивного образа пожилых людей, построения «разнообразного по возрасту» общества (*age-diverse society*). Отдельно стоит концепция «старения дома» (*ageing in place*), согласно которой благом для пожилых является как можно более долгое проживание в своих домах, а не в специальных приютах или домах престарелых. Мало того, что таким образом пожилые сохраняют свою автономию и вовлеченность в общественные дела, этот подход еще и стимулирует поиск важных технологических решений для адаптации жилищной инфраструктуры под нужды пожилых.

Главный посыл данной книги заключается в том, что максимальный эффект может быть у «творческой политики старения» (*creative ageing policy*), которая предполагает вовлечение пожилых людей в творческие процессы, организации, мероприятия. По мнению автора, в выигрыше оказываются все участники. С одной стороны, креативные индустрии могут обогатиться творческой энергией, опытом пожилых людей, получить новых участников и аудитории. С другой стороны, творчество стимулирует мозговую активность, поддерживает социальное взаимодействие, без чувства одиночества и исключенности, может давать смысл в жизни и дополнительный доход, разрушает стереотипы о пожилых людях. Именно данный подход позволяет вовлечь все виды нематериального капитала пожилых людей, стимулировать социальную и творческую активность, важную для хорошего самочувствия и поддержания высшей нервной активности, предлагать решения как в коммерческом, так и некоммерческом секторах, способствовать солидарности поколений. Автор представляет «творческое старение» как широкое общественное движение, представленное массой инициатив снизу как от индивидов, так институтов и организаций из всех секторов.

Весь данный словарь указывает, что автор вышел в своем анализе за пределы сугубо материалистического или медицинского понимания политик в отношении пожилых людей. Это не только проблемы низкого дохода, бедности в старости, плохого самочувствия и недоступности качественной медицинской помощи, но и проблема социальной изоляции, одиночества, дискриминации по возрасту, недостаток солидарности между поколениями, отсутствия возможностей реализации своего потенциала, заключенного в разных формах капиталов. Наконец, это и социальная проблема, которая требует не только экономических или медицинских решений, но не менее важных социальных и политических на всех уровнях общества.

Структура книги довольно логична, хотя и несколько затянута. Книга состоит из двух томов. Первый том посвящен контексту тематики и вводу основных концепций и терминов. В гл. 1 описывается пожилой возраст как особая стадия «течения жизни» и «жизненного цикла». Гл. 2 вводит понятия разных типов нематериального капитала пожилых людей. В гл. 3 автор рассуждает на тему применимости понятий креативности к пожилому возрасту. Гл. 4 вводит понятия смешанной экономики и межсекторального партнерства. Гл. 5

знакомит с понятиями «серебряной» экономики, креативной и социальной экономики. В гл. 6 автор рассуждает о преимуществе синтеза этих концептов.

Второй том книги ставит своей целью познакомить читателя с лучшими опытом и практиками в «творческой политике старения». Гл. 1 рассказывает про политику старения и основные вызовы в данной сфере. В гл. 2 рассмотрены принципы политики старения. Гл. 3 посвящена сравнению социологической и геронтологической перспектив в этой области. Гл. 4, 5 и 6 являются, пожалуй, наиболее важными в данной книге. Они последовательно и вполне обстоятельно рассказывают о разнообразии видов политики старения, о зарождении движения «творческого старения» в разных странах и целях и вызовах политики «творческого старения». В заключительных гл. 7 и 8 автор дает описание управленческих подходов в этой сфере, а также ряд предложений по созданию и разработке успешных стратегий в данной области.

На наш взгляд, недостатком данной книги является отсутствие как таковой эмпирической части, с указанием оригинальных данных. Без самостоятельно проведенного исследования

книга носит, в основном, реферативный характер. Тем не менее, если замысел книги состоял в ознакомлении широкого круга читателей с основными подходами в области «политики старения», то он вполне удался. Следует отметить многочисленные повторения крайне похожего материала. Книга вполне могла уместиться в один том. При этом стоит отметить достоинства оформления книги: подробно сделанный указатель, после каждой главы — вопросы для понимания и повторения, рекомендуемая литература.

Общий вывод по рецензируемой книге заключается в том, что это весьма полезный труд, особенно учитывая ее актуальность для текущего общественно-политического момента в России. Руководителям, занимающимся вопросами продвижения пенсионной реформы, книгу можно рекомендовать как обязательную к прочтению, хотя бы для уяснения языка описания в отношении политики старения.

Щербак А. Н.,

Лаборатория сравнительных социальных исследований
Национального исследовательского университета
Высшая школа экономики, Санкт-Петербург