ISSN 1561-9125
РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

№ 4 2020
Том Vol. 33

Успехи геронтологии

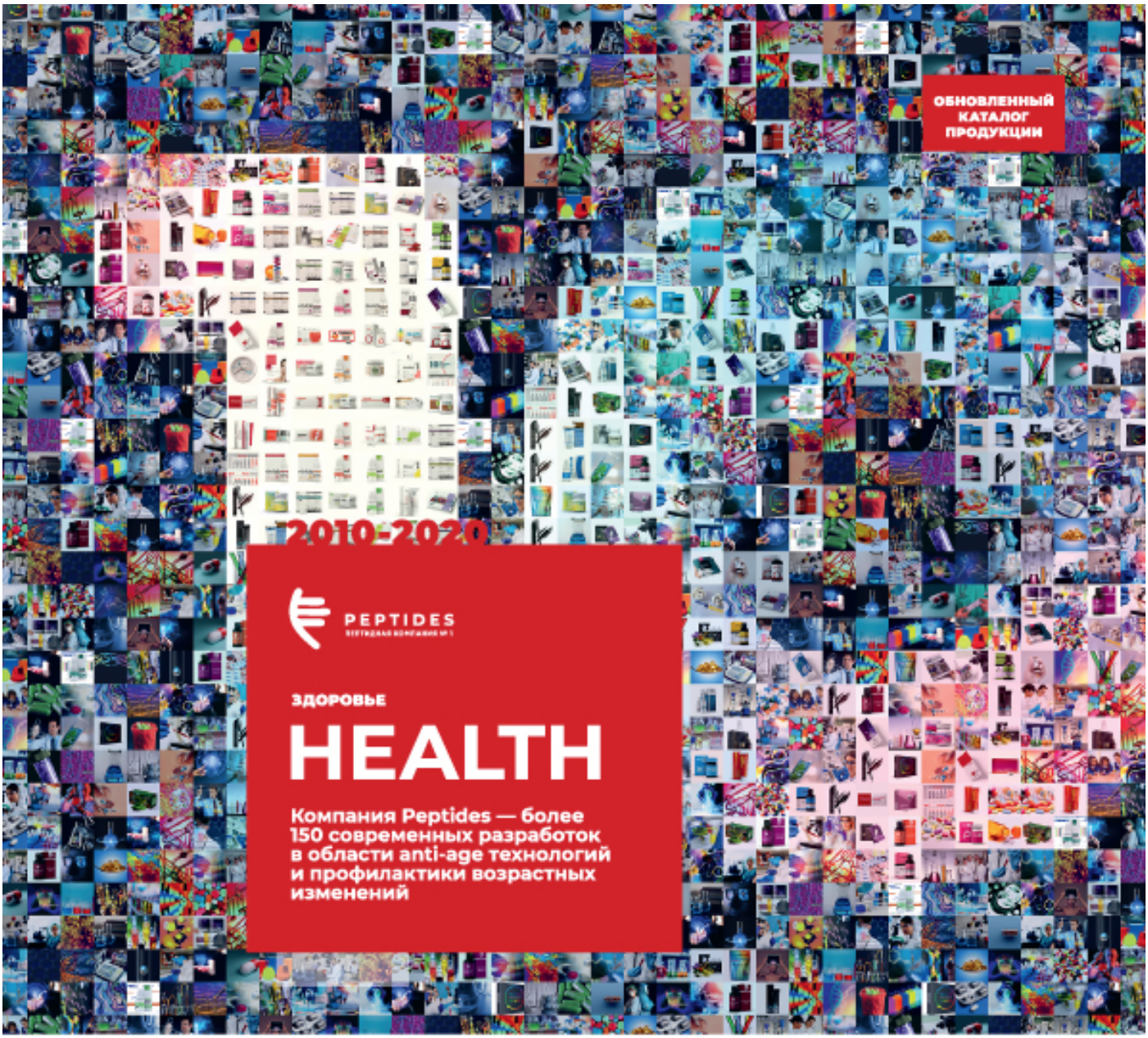
Advances in Gerontology

Какая геронтология нужна современной России?

Кадры для гериатрии

Ассоциированные с возрастом патологии: статистика, патогенез, лечение

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ



МОСКОВСКИЙ ОФИС
Москва, 1-я улица Ямского поля, д. 24
7 (495) 640-0614 (доб. 1)
1@peptidesco.ru

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ОФИС
СПб., ул. 2-я Советская, д. 4Б,
офис 254
7 (812) 640-0614 (доб. 2)
2@peptidesco.ru

ОФИЦИАЛЬНОЕ ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО В ЕВРОПЕ
Латвия, Рига, ул. Альберта, 2-9
+371 675-01-555
help@peptideproduct.eu

PEPTIDES
ПЕПТИДНАЯ КОМПАНИЯ № 1

www.peptidesco.com

УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ
ADVANCES IN GERONTOLOGY

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ИНСТИТУТ БИОРЕГУЛЯЦИИ И ГЕРОНТОЛОГИИ • САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2020

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

ADVANCES in GERONTOLOGY

Volume 33, № 4

Editorial Board:
Anisimov V. N. (St. Petersburg) — Editor-in-Chief
Khavinson V. Kh. (St. Petersburg) — Deputy-Editor-in-Chief
Popovich I. G. (St. Petersburg) — Coordinating Editor

Editorial Advisory Board:

Biology of aging
Arutjunyan A. V. (St. Petersburg) — Section editor
Baranov V. S. (St. Petersburg)
Francheschi C. (Bologna, Italy)
Golubev A. G. (St. Petersburg)
Imyanitov E. N. (St. Petersburg)
Khokhlov A. N. (Moscow)
Kolosova N. G. (Novosibirsk)
Kvetnoy I. M. (St. Petersburg)
Moskalev A. A. (Syktyvkar)
Nozdrachev A. D. (St. Petersburg)
Olovnikov A. M. (Moscow)
Skulachev V. P. (Moscow)
Vijg J. (San Antonio, USA)

Interventions in aging
Ryzhak G. A. (St. Petersburg) — Section editor
Goncharova N. D. (Sochi–Adler)
Kulikov A. V. (Puschino)
Lysenko A. V. (Rostov-on-Don)
Rattan S. I.S. (Aarhus, Denmark)
Roth G. S. (Baltimore, USA)
Vinogradova I. A. (Pertrozavodsk)

Demography of aging
Safarova G. L. (St. Petersburg) — Section editor
Merabishvili V. M. (St. Petersburg)
Yashin A. I. (Durham, USA)
Zhdanov D. A. (Rostock, Germany)

Social and behavior gerontology
Grigorieva I. A. (St. Petersburg) — Section editor
Bezrukov V. V. (Kiev, Ukraine)
Bordovskyi G. A. (St. Petersburg)
Dolgova V. I. (Chelyabinsk)
Eliseyeva I. I. (St. Petersburg)
Golubeva E. Yu. (Arkhangelsk)
Kantemirova R. K. (St. Petersburg)
Mikhailova O. N. (St. Petersburg)
Sidorenko A. V. (Vienna, Austria)

Clinical gerontology
Ariev A. L. (St. Petersburg) — Section editor
Ballyzek M. F. (St. Petersburg)
Barbagallo M. (Palermo, Italy)
Benberin V. V. (Astana, Kazakhstan)
Cucinotta D. (Bologna, Italy)
Gorshunova N. K. (Kursk)
Il'nitsky A. N. (Polotsk, Belorussia)
Korkushko O. V. (Kiev, Ukraine)
Kozlov K. L. (St. Petersburg)
Myakotnikh V. S. (Ekaterinburg)
Nikitin Yu. P. (Novosibirsk)
Proshchayeu K. I. (Moscow)
Soloviev A. G. (Arkhangelsk)
Tatarinova O. V. (Yakutsk)
Vorobiev P. A. (Moscow)
Trofimova S. V. (St. Petersburg)
Zakharova N. O. (Samara)

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 • 2020

Российская академия наук
Отделение физиологических наук
Научный совет по физиологическим наукам
Геронтологическое общество

УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ

Том 33, № 4

Редакционная коллегия:
Анисимов В. Н. (Санкт-Петербург) — главный редактор
Хавинсон В. Х. (Санкт-Петербург) — заместитель главного редактора
Попович И. Г. (Санкт-Петербург) — ответственный секретарь

Редакционный совет:

Биология старения
Арутюнян А. В. (Санкт-Петербург) — ответственный редактор
Баранов В. С. (Санкт-Петербург)
Вийг Я. (Сан-Антонио, США)
Голубев А. Г. (Санкт-Петербург)
Имянитов Е. Н. (Санкт-Петербург)
Кветной И. М. (Санкт-Петербург)
Колосова Н. Г. (Новосибирск)
Москалев А. А. (Сыктывкар)
Ноздрачёв А. Д. (Санкт-Петербург)
Оловников А. М. (Москва)
Скулачёв В. П. (Москва)
Хохлов А. Н. (Москва)
Франчески К. (Болонья, Италия)

Профилактика старения
Рыжак Г. А. (Санкт-Петербург) — ответственный редактор
Виноградова И. А. (Петрозаводск)
Гончарова Н. Д. (Сочи–Адлер)
Куликов А. В. (Пущино)
Лысенко А. В. (Ростов-на-Дону)
Раттан С. И. С. (Орхус, Дания)
Рот Дж. С. (Балтимор, США)

Демография старения
Сафарова Г. Л. (Санкт-Петербург) — ответственный редактор
Жданов Д. А. (Росток, Германия)
Мерабишвили В. М. (Санкт-Петербург)
Яшин А. И. (Северная Каролина, США)

Социальная и поведенческая геронтология
Григорьева И. А. (Санкт-Петербург) — ответственный редактор
Безруков В. В. (Киев, Украина)
Бордовский Г. А. (Санкт-Петербург)
Голубева Е. Ю. (Архангельск)
Долгова В. И. (Челябинск)
Елисеева И. И. (Санкт-Петербург)
Кантемирова Р. К. (Санкт-Петербург)
Михайлова О. Н. (Санкт-Петербург)
Сидоренко А. В. (Вена, Австрия)

Клиническая геронтология
Арьев А. Л. (Санкт-Петербург) — ответственный редактор
Баллюзек М. Ф. (Санкт-Петербург)
Барбагалло М. (Италия, Палермо)
Бенберин В. В. (Астана, Казахстан)
Воробьёв П. А. (Москва)
Горшунова Н. К. (Курск)
Захарова Н. О. (Самара)
Ильницкий А. Н. (Полоцк, Белоруссия)
Козлов К. Л. (Санкт-Петербург)
Коркушко О. В. (Киев, Украина)
Кучинотта Д. (Болонья, Италия)
Мякотных В. С. (Екатеринбург)
Никитин Ю. П. (Новосибирск)
Прощаев К. И. (Москва)
Соловьёв А. Г. (Архангельск)
Татаринова О. В. (Якутск)
Трофимова С. В. (Санкт-Петербург)

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)

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2020

Успехи геронтологии. Санкт-Петербург: Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 2020. Т. 33. № 4. 190 с., ил.

Издается при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н. Н. Петрова Минздрава РФ и ООО «Самсон Мед»

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, Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии

Подписано в печать 19.10.2020 г. Формат бумаги 60×90 1/8. Печать офсетная. Печ. л. 23,75.

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

© Успехи геронтологии, 2020
© Геронтологическое общество, 2020

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Анисимов В. Н., Бордовский Г. А., Финагентов А. В., Шабров А. В.
Государственная поддержка граждан старшего поколения: какая геронтология нужна современной России? (Часть 1)
616

Anisimov V. N., Bordovskiy G. A., Finagentov A. V., Shabrov A. V.
State support to elderly citizens: which gerontology needs modern Russia? (Part 1)

Анисимов В. Н., Бордовский Г. А., Финагентов А. В., Шабров А. В.
Государственная поддержка граждан старшего поколения: какая гериатрия нужна современной России? (Часть 2)
625

Anisimov V. N., Bordovskiy G. A., Finagentov A. V., Shabrov A. V.
State support to elderly citizens: which geriatric needs modern Russia? (Part 2)

Быков В. Н., Гребенюк А. Н., Ушаков И. Б.
Радиопротекторы и геропротекторы: случайные и неслучайные совпадения
646

Bykov V. N., Grebenyuk A. N., Ushakov I. B.
Radiation-protective agent and anti-aging agents: random and predictable matches

Меметов С. С., Грибова Э. П., Петрова В. Н., Шаркунов Н. П.
Проблемные вопросы кадрового обеспечения оказания гериатрической помощи
657

Memetov S. S., Gribova E. P., Petrova V. N., Sharkunov N. P.
The problematic issues of personnel to ensure the delivery of geriatric care

Горшкова О. П.
Особенности возрастных изменений эндотелиальной гиперполяризации пиальных артериальных сосудов у нормотензивных и спонтанно гипертензивных крыс
663

Gorshkova O. P.
Characteristic of age-dependent changes in pial arterial vessels endothelium-dependent hyperpolarization in normotensive and spontaneously hypertensive rats

Дмитриев В. Н., Урусова М. А., Андреева Н. А., Дмитриева Т. В.
Геронтологические аспекты демографической ситуации в Белгородской области (2010–2018 гг.)
673

Dmitriev V. N., Urusova M. A., Andreyeva N. A., Dmitrieva T. V.
Gerontological aspects of the demographic situation in the Belgorod region, 2010–2018

Семенова Н. В., Пашковский В. Э.
Распространенность умственной отсталости у пожилых людей в Северо-Западном федеральном округе
680

Semenova N. V., Pashkovskiy V. E.
Prevalence of mental retardation among the elderly in Northwestern Federal District

Oscanoa T. J., Cieza E. C., Lizaraso-Soto F. A., Guevara M. L., Fujita R. M., Parodi J. F., Runzer-Colmenares F. M., Romero-Ortuno R.
Отсутствие связи между генотипом ангиотензин-превращающего фермента и мышечной силой у пожилых людей в Перу
686

Oscanoa T. J., Cieza E. C., Lizaraso-Soto F. A., Guevara M. L., Fujita R. M., Parodi J. F., Runzer-Colmenares F. M., Romero-Ortuno R.
Lack of association between angiotensin-converting enzyme genotype and muscle strength in Peruvian older people

Сухоруков А. Л., Соловьев А. Г., Ичитовкина Е. Г., Голубева Е. Ю.
Систематизация подходов к организации профилактики психических расстройств у ветеранов боевых действий
691

Sukhorukov A. L., Soloviev A. G., Ichitovkina E. G., Golubeva E. Yu.
Systematization of approaches to the organization of prevention of mental disorders veterans of combat veterans

Гизингер О. А., Долгова В. И., Мамылина Н. В.
Изменения иммунного и антиоксидантного статуса и роль витамина *D* в их коррекции у педагогов пожилого возраста
695

Gizinger O. A., Dolgova V. I., Mamylina N. V.
Changes in the immune and antioxidant status and the role of vitamin *D* in their correction in older educators

Елькин А. А., Парфенов Ю. А., Парфенов С. А., Ризаханов Д. М., Ризаханова О. А.
Подходы к психофармакологической коррекции функционального состояния пожилых людей, занимающихся игровыми видами спорта
703

Elkin A. A., Parfenov Yu. A., Parfenov S. A., Rizakhanov D. M., Rizakhanova O. A.
Approaches to psychopharmacological correction of the functional state of elderly people in playing with game sports

Баландин А. А., Железнов Л. М., Баландина И. А., Баландин В. А.
Сравнительная морфометрическая характеристика мозолистого тела у мужчин и женщин молодого и старческого возраста
708

Balandin A. A., Zheleznov L. M., Balandina I. A., Balandin V. A.
Comparative morphological characteristics of the corpus callosum in men and women of young and old age

Берштейн Л. М.
Семейный диабет и основные неинфекционные заболевания: описанный и потенциальный эффект метформина (вспоминая В. М. Дильмана)
713

Berstein L. M.
Family diabetes and main noncommunicable diseases: The described and potential effect of metformin (remembering Vladimir Dilman)

Бериханова Р. Р., Миненко И. А.
Гормональный профиль женщин с метаболическим синдромом на фоне мультимодальной нелекарственной коррекции климактерических нарушений
721

Реброва Т. Ю., Афанасьев С. А., Островик М. О.
Возрастзависимые изменения адренореактивности при экспериментальном постинфарктном кардиосклерозе
729

Пастушкова Л. Х., Каширина Д. Н., Гончарова А. Г., Захарова Н. Б., Тийс Е. С., Гончаров И. Н., Ларина И. М.
Характеристика возрастзависимых изменений белкового состава мочи здорового человека (экспериментально-теоретическое исследование)
735

Ивко О. М., Дробинцева А. О., Леонтьева Д. О., Кветной И. М., Полякова В. О., Линькова Н. С.
Влияние пептидов *AEDG* и *KE* на окраску митохондрий и экспрессию белка рибосом *L7A* при старении клеток эпифиза и тимуса человека *in vitro*
741

Кузьменко Н. В., Плисс М. Г., Цырлин В. А.
Изменение вегетативного контроля сердечно-сосудистой системы при старении человека: метаанализ
748

Сагинбаев У. Р., Ахмедов Т. А., Потемкин В. В., Пушкин А. С., Рукавишникова С. А.
Возрастная и нозологическая структура офтальмологических заболеваний у пациентов офтальмологического центра Санкт-Петербурга в 2015–2019 гг.
761

Мишина Е. А., Беломестнова О. В., Вараксин А. Н.
Преждевременное старение рабочих металлургического производства в зависимости от наличия поведенческих рисков
765

Рожкова И. С., Теплый Д. Л., Бажанова Е. Д.
Околочасовые ритмы и оксидативный стресс в ткани лимфатических узлов в онтогенезе
771

Макрушин А. В., Аладин Н. В., Васильев А. С.
О становлении в ходе эволюции у систем свойства стареть и его роли
778

Перфильева Ю. В., Каральник Б. В., Остапчук Е. О., Кали А., Тлеулиева Р. Т., Абдолла Н., Красноштанов В. К., Беляев Н. Н.
Возрастное снижение эффективности вакцинации: потенциальная роль миелоидных супрессорных клеток
785

Berihanova R. R., Minenko I. A.
Hormonal profile of women with metabolic syndrome in the background of multimodal non-medicinal correction of climacteric disorders

Rebrova T. Yu., Afanasiev S. A., Ostrovik M. O.
Age-dependent changes in adrenoreactivity in experimental postinfarction cardiosclerosis

Pastushkova L. H., Kashirina D. N., Goncharova A. G., Zakharova N. B., Tiys E. S., Goncharov I. N., Larina I. M.
Characteristics of age-dependent changes in the urine´s proteom composition of the healthy persons (experimental and theoretical study)

Ivko O. M., Drobintseva A. O., Leont'eva D. O., Kvetnoy I. M., Polyakova V. O., Linkova N. S.
The influence of *AEDG* and *KE* peptides on mitochondries stain and *L7A* ribosomes protein expression during human pineal gland and thymus cell senescence *in vitro*

Kuzmenko N. V., Pliss M. G., Tsyrlin V. A.
Changes in the autonomic control of the cardiovascular system in human aging: meta-analysis

Saginbaev U. R., Akhmedov T. A., Potemkin V. V., Pushkin A. S., Rukavishnikova S. A.
Age and nosological structure of ophthalmological diseases of patients of the ophthalmological center of Saint-Petersburg in 2015–2019

Mishina E. A., Belomestnova O. V., Varaksin A. N.
Premature aging in metallurgical industry workers depending on the behavioral risks existence

Rozhkova I. S., Teply D. L., Bazhanova E. D.
Ultradian rhythms and oxidative stress in the tissue of the lymph nodes in ontogenesis

Makrushin A. V., Aladin N. V., Vasiliev A. S.
About the formation of property to age in the course of evolution of systems and about the role of this property

Perfilyeva Yu. V., Karalnik B. V., Ostapchuk Ye. O., Kali A., Tleulieva R. T., Abdolla N., Krasnoshtanov V. K., Belyaev N. N.
Age-related decline in vaccination efficacy: the potential role of myeloid derived suppressor cells

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Невыполнение данных требований удлиняет допечатную подготовку текста и ухудшает качество издания.

В журнале публикуются обзоры и оригинальные статьи по основным разделам современной геронтологии: биологии старения, клинической геронтологии, социальным и психологическим аспектам, а также истории геронтологии. Рассматриваются только оригинальные материалы, ранее не публиковавшиеся и не нарушающие авторские права других лиц. При выявлении идентичных текстов одного и того же автора в других печатных и электронных изданиях статья снимается с публикации.

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила.

1. Статья направляется в редакцию в электронном виде по e-mail.
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 $^1/_{10}$—$^1/_8$ 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. Корректура авторам не высылается, а вся дальнейшая сверка проводится по авторскому оригиналу.
7. Количество иллюстративного материала (фотографии, рисунки, чертежи, диаграммы) должно быть минимальным (до 7 рисунков). Фотографии должны быть контрастными, рисунки — четкими. Файлы рисунков, фотографий, диаграмм и схем предоставляются вместе со статьей **отдельными файлами 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. Рисунки должны быть также внедрены в текст статьи (в самый конец текста, один за другим, каждый со своей подписью).
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*);
    автор несет ответственность за правильность библиографических данных.
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. В статье необходимо отразить следующую информацию в виде отдельных разделов:
    а) благодарности (общая информация о любой помощи в проведении работы и подготовки статьи);

б) источники финансирования работы (информация о грантах и любой другой финансовой поддержке исследований);
в) соблюдение этических стандартов (информация о соблюдении стандартов работы с животными; об исследованиях, где в качестве объектов выступали люди);
г) конфликт интересов.

14. В сопроводительном письме авторами должны быть предложены два возможных рецензента с указанием ФИО, должности, научного звания, места работы и адреса электронной почты рецензента. Кроме того, рекомендуется указать 1–2 фамилии рецензентов, кому нежелательно посылать статью.
15. 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**.
16. Публикация статьи в журнале не влечет никаких финансовых отчислений автору.
17. Рукописи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, не рассматриваются; оттиски высылаются авторам по электронной почте в формате pdf.
18. Примеры оформления статей — на сайте Геронтологического общества при РАН (www.gersociety.ru), где размещены полные электронные версии журнала в свободном доступе.

Статьи направлять по электронной почте на адреса: aging@mail.ru, mmv_ag@mail.ru

СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ ТЕРМИНОВ

АД	—	артериальное давление
АДФ	—	аденозиндифосфорная кислота (аденозиндифосфат)
АКТГ	—	адренокортикотропный гормон
АЛТ	—	аланинаминотрансфераза
АМФ	—	аденозинмонофосфорная кислота (аденозинмонофосфат)
АПФ	—	ангиотензинпревращающий фермент
АСТ	—	аспартатаминотрансфераза
АТФ	—	аденозинтрифосфорная кислота (аденозинтрифосфат)
АФК	—	активные формы кислорода
ГАМК	—	гамма-аминомасляная кислота
ГТФ	—	гуанозинтрифосфорная кислота
ДАД	—	диастолическое артериальное давление
ДНК	—	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЕД	—	единица действия антибиотиков, гормонов, ферментов, витаминов
ЖЁЛ	—	жизненная ёмкость лёгких
ЖКТ	—	желудочно-кишечный тракт
ИБС	—	ишемическая болезнь сердца
ИВЛ	—	искусственная вентиляция лёгких
ИМТ	—	индекс массы тела
ИФА	—	иммуноферментный анализ
КТ	—	компьютерная томография
ЛЖ	—	левый желудочек
ЛДГ	—	лактатдегидрогеназа
ЛПВП	—	липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	—	липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	—	липопротеиды очень низкой плотности
МДА	—	малоновый диальдегид
МЕ	—	международная единица (вакцины, сыворотки)
МНО	—	международное нормализованное отношение
МРТ	—	магнитно-резонансная томография
ОНМК	—	острое нарушение мозгового кровообращения
ОРВИ	—	острая респираторно-вирусная инфекция
ПОЛ	—	перекисное окисление липидов
ПТГ	—	паратиреоидный гормон (паратгормон)
ПЦР	—	полимеразная цепная реакция
РНК	—	рибонуклеиновая кислота

САД	—	систолическое артериальное давление
СКФ	—	скорость клубочковой фильтрации
СОД	—	супероксиддисмутаза
СОЭ	—	скорость оседания эритроцитов
С-РБ	—	*С*-реактивный белок
ТТГ	—	тиреотропный гормон
УЗДГ	—	ультразвуковое допплеросонографическое исследование сосудов головного мозга
УЗИ	—	ультразвуковое исследование
ФВ	—	фракция выброса
ФК	—	функциональный класс (по классификации *NYHA*)
ХОБЛ	—	хроническая обструктивная болезнь лёгких
ХБП	—	хроническая болезнь почек
ХСН	—	хроническая сердечная недостаточность
ЦИК	—	циркулирующие иммунные комплексы
ЦНС	—	центральная нервная система
ЧСС	—	частота сердечных сокращений
ЭКГ	—	электрокардиограмма
эхо-КГ	—	эхокардиографическое исследование
ЭЭГ	—	электроэнцефалография

мес	—	месяц
мин	—	минута
млн	—	миллион
млрд	—	миллиард
мм рт. ст.	—	миллиметр ртутного столба
нед	—	неделя
с	—	секунда
с.	—	страница
сут	—	сутки
тыс.	—	тысяча
уд/мин	—	ударов в минуту
ч	—	час

Ig	—	иммуноглобулины [5 классов: *IgA, IgD, IgE, IgG, IgM*]
IL	—	интерлейкин
M±m	—	доверительный интервал
NYHA	—	Нью-Йоркская ассоциация кардиологов
pH	—	водородный показатель
PCNA	—	ядерный антиген пролиферирующих клеток
TNF-α	—	фактор некроза опухоли α
TNM	—	Международная онкологическая классификация (при обозначении стадий цифры пишутся на уровне строки: *T*3*N*1*M*0)

Обычные аминокислоты, входящие в состав белков:

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

© Коллектив авторов, 2020
УДК 613.98

Успехи геронтол. 2020. Т. 33. № 4. С. 616–624
doi: 10.34922/AE.2020.33.4.001

В. Н. Анисимов[1], Г. А. Бордовский[2], А. В. Финагентов[3], А. В. Шабров[4]

ГОСУДАРСТВЕННАЯ ПОДДЕРЖКА ГРАЖДАН СТАРШЕГО ПОКОЛЕНИЯ: КАКАЯ ГЕРОНТОЛОГИЯ НУЖНА СОВРЕМЕННОЙ РОССИИ? (ЧАСТЬ 1)

[1] Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, e-mail: aging@mail.ru; [2] Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена, 191186, Санкт-Петербург, наб. реки Мойки, 48, e-mail: president@herzen.spb.ru; [3] Северо-Западный институт гериатрии и социально-медицинского проектирования, 190005, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, 118А, лит. Л, e-mail: szipc@mail.ru; [4] Институт экспериментальной медицины, 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12, e-mail: ashabrov@gmail.com

В публикации рассматриваются причинно-следственные связи между низкой эффективностью государственной политики в сфере продления периода активного долголетия, которое характеризуется отсутствием корреляции фундаментальных, прикладных исследований в области старения и использования несистемного подхода к разработке, реализации целевых федеральных и региональных программ, имеющих целью повышение качества жизни граждан старшего поколения. Показано, что сложившаяся негативная ситуация, характеризующаяся усугубляющимся снижением качества и доступности государственной медико-социально-психологической помощи гражданам старших возрастных групп, в значительной степени обусловлена недоработанностью действующих законодательных и нормативных актов в области социальной поддержки пожилых граждан. Отсутствие научного обоснования программ и терминологической корректности позволяют чиновникам использовать формализованный экстенсивный подход при планировании развития таких отраслей, как здравоохранение и социальная защита населения, не учитывающий фактор постарения общества. Рассматривается проблема позиционирования геронтологии как научной дисциплины, обеспечивающей синтез естественнонаучного, прикладного и социогуманитарного знания, комплекса четырех научных направлений — биологии, медицины, психологии, социологии. Единство составляющих геронтологии обеспечивает в совокупности формирование научного базиса для совершенствования государственной политики, направленной на адаптацию социально-экономического развития к демографическим процессам старения общества.

Ключевые слова: геронтология, Мадридский план по проблемам старения, Федеральный проект «Старшее поколение», фундаментальные и прикладные исследования в области геронтологии, геронтотехнологии, образовательные технологии, качество жизни старшего поколения, Геронтологическое общество при Российской академии наук

> «Что может человек предпринять против смерти и ее предтечи, старости? Единственным его оружием может быть только разум в его высшем проявлении — в науке».
>
> *П. Ю. Шмидт*

Проблема «постарения общества» сегодня может быть отнесена к категории интернациональных. В то же время, для большинства развитых стран, с учетом социально-экономических и демографических показателей последних десятилетий, ее необходимо рассматривать как ключевой фактор, определяющий перспективы развития мировой экономической системы.

Для отдельных стран, в частности для России, руководство которой декларирует социальную ориентированность государственной политики, мероприятия, направленные на повышение качества жизни граждан старших возрастных групп и продление периода их активного долголетия, являются, наряду с поддержкой рождаемости, высшим социальным приоритетом общества.

В то же время, реализация сбалансированной государственной политики, обеспечивающей поступательное развитие социальной и экономической составляющих демократического общества, требует использования строго обоснованного научного подхода к организации долговременной медико-социальной поддержки этих граждан. С точки зрения обеспечения эффективности финансирования государственных программ, формирование такого подхода является комплексной задачей, включающей не только медицинские и социальные аспекты старения, но также образовательные, биологические, психологические, экономические, юридические, технологические и ад-

министративные факторы. При этом, по мнению мирового научного сообщества, именно геронтология должна рассматриваться не только как интегратор исследований в указанной сфере, но и как фундаментальная основа для проведения и внедрения прикладных исследований широкого профиля, обеспечивающих системную поддержку государственной политики в сфере повышения качества жизни граждан старшего поколения.

Попытаемся сформулировать особенности и роль геронтологии в условиях современной России.

1. Геронтология и выполнение Россией международных обязательств в сфере социальной поддержки граждан старшего поколения

Большинство ученых — геронтологов и специалистов в области медико-социальной поддержки граждан старшего поколения — рассматривают Мадридский план по проблемам старения [3, 4, 37] как базовый международный документ, регламентирующий государственный подход к решению проблем повышения качества жизни пожилых граждан. В то же время, на современном этапе наблюдаются определенные расхождения между задачами стран, декларированными в Мадридском плане, других международных документах, и исследованиями геронтологов и гериатров [4, 5].

Приоритетная задача текущего этапа реализации Мадридского плана (2018–2022 гг.) была сформулирована на конференции в Лиссабоне (2017 г.) [6] как обеспечение достойного старения граждан, включая поддержания их здоровья и благосостояния. Основная демографическая тенденция современного общества — постепенное увеличение продолжительности жизни — в значительной степени обусловлена постарением населения (увеличением доли лиц старших возрастных групп) и ведет к социально-экономическим последствиям, диктующим необходимость адаптации общества в целом [16, 37].

Критерии эффективности действий правительств в указанной сфере — улучшение качества жизни пожилых людей и формирование устойчивых механизмов, влияющих на их благосостояние. Обязательства, принятые странами в рамках реализации Мадридского плана [3, 23], определяют конкретные действия правительств в рамках национальных программ и проектов:

- учет старения общества во всех областях политики;
- интеграция пожилых граждан в общество;
- модернизация системы социальной защиты пожилых граждан;
- обеспечение качества жизни пожилых людей, их самостоятельности, здоровья;
- организация системы непрерывного обучения, модернизация системы образования персонала, привлекаемого к обслуживанию пожилых граждан.

При формировании приоритетных государственных проектов, таких как Национальный проект «Демография» и Федеральный проект «Старшее поколение» [9, 13], должны предусматриваться:

- профилактика преждевременного старения;
- продление периода активного (трудоспособного) долголетия;
- повышение качества жизни граждан старшего поколения.

Определяющим фактором качества жизни граждан старшего поколения являются ассоциированные с возрастом заболевания, ухудшающие состояние их здоровья. Эти заболевания невозможно предупредить или лечить, не воздействуя на биологические процессы, лежащие в основе процесса старения [20, 25]. В то же время, развитие этих заболеваний зависит не только от физиологических, но и от социальных, а также психологических факторов, которые обусловлены ситуацией в обществе. В этой связи следует особо отметить опасность настойчивых попыток недавно пришедших в геронтологию молодых людей включить старение в Международную классификацию болезней, декларирующих, что классификация старения как заболевания приведет к созданию новых бизнес-моделей и более эффективному распределению ресурсов [24, 26, 30–32]. Представленная аргументация, по нашему мнению, некорректна и носит конъюнктурный характер. Использование подхода, рассматривающего старость как болезнь, не только искусственно сужает спектр исследований по геронтологии рамками медицины, но противоречит гуманистическому пониманию природы старения как процесса качественной перестройки биопсихических характеристик, происходящих на фоне качественной тенденции к спаду [28].

Все перечисленные выше факторы — предмет изучения геронтологии, поэтому без проведения научных исследований ученых-геронтологов и специалистов-гериатров невозможно в современных условиях разрабатывать и реализовывать

государственные программы, обеспечивающие достойное старение граждан.

Представленная логическая цепочка возвращает нас к обязательствам стран, в частности России, в рамках реализации Мадридского плана и необходимости использования результатов исследований и достижений геронтологии как науки о старении, в процессе адаптации общества к демографическим изменениям. К сожалению, в настоящее время многие администраторы в сфере здравоохранения и социальной защиты населения трактуют геронтологию исключительно как фундаментальную науку о старении, не связанную с планированием государственной политики в рассматриваемой области.

2. Негативные факторы, влияющие на эффективность государственной политики в сфере поддержки граждан старшего поколения

25 октября 2019 г. в Санкт-Петербурге на площадке РГПУ им. А. И. Герцена проводился Всероссийский научно-практический форум «Новые приоритеты государственной политики в сфере социальной поддержки граждан старшего поколения» [36], участники которого обсудили ход модернизации государственной системы социальной поддержки граждан старшего поколения в рамках Национального проекта «Демография» и Федерального проекта «Старшее поколение». Всего в мероприятиях Форума приняли участие более 300 ученых и специалистов, представляющих 30 регионов России.

Основным мероприятием Форума стала научная конференция «Геронтология — научный базис формирования государственной политики в сфере продления периода активного долголетия», организованная Геронтологическим обществом при РАН (ГО РАН). Выступившие на конференции члены ГО РАН, ведущие специалисты в области старения рассмотрели в своих докладах широкий круг вопросов и направлений исследований, сформулировали основные проблемы организации разработок и внедрения результатов исследований в практику работы государственных учреждений здравоохранения и социального обслуживания населения.

В рамках Форума также состоялись научно-практические конференции — «Использование образовательных технологий для повышения качества жизни граждан старшего поколения в России», организованная РГПУ им. А. И. Герцена, и «Общественная поддержка создания в России системы комплексной медико-социальной помощи гражданам старшего поколения», организованная Межрегиональной общественной организацией «Общественный совет по проблемам граждан старшего поколения, ветеранов и инвалидов» и партийным проектом «Старшее поколение» ВПП «Единая Россия». На этих конференциях выступили с докладами представители ГО РАН: Г. А. Бордовский, А. Л. Арьев, В. Ю. Серпов, А. В. Финагентов, А. Г. Голубев, А. М. Инарокова, а также специалисты в области образовательных и информационных технологий, руководители организаций здравоохранения и социального обслуживания населения, администраторы и депутаты региональных парламентов, представители общественных организаций.

На конференции, посвященной использованию образовательных технологий, в докладах, представленных ведущими учеными — представителями образовательных и научных центров, рассматривали вопросы совершенствования профессиональной подготовки и переподготовки по направлению «Геронтология и гериатрия» специалистов государственных учреждений здравоохранения и социальной защиты населения, предоставляющих услуги гражданам старшего поколения, а также формирование системы непрерывного образования для лиц старшего возраста, использование интегрального подхода при разработке образовательных программ в указанной сфере с учетом организационных, психологических, медицинских и социокультурных аспектов, применение информационных технологий для активного вовлечения пожилых граждан в общественную жизнь.

На конференции «Общественная поддержка создания в России системы комплексной медико-социальной помощи гражданам старшего поколения», вызвавшей большой интерес представителей законодательной и исполнительной власти регионов, медиков и социальных работников, общественных деятелей, в формате острой дискуссии обсуждались проблемы межведомственной интеграции, научной мотивации и проработки государственных программ в сфере социальной поддержки пожилых граждан, привлечения общественных, коммерческих и добровольческих структур к решению проблем пожилых граждан, реализации образовательных и просветительских проектов.

Представляется необходимым выделить следующие особенности Форума с точки зрения влияния его результатов на развитие геронтологии в России:

- идейная близость и взаимодополнение вопросов и проблем, рассмотренных на трех конференциях, проведенных в рамках Форума;
- единство подходов, которое продемонстрировали большинство участников Форума к проблеме повышения качества жизни граждан старшего поколения, что проявилось при формировании Решения Форума, в подготовке которого определяющую роль сыграли представители ГО РАН.

В ряде выступлений на Форуме были отмечены негативные факторы, снижающие эффективность реализации Федерального проекта «Старшее поколение», которые непосредственно относятся к сфере деятельности геронтологов и гериатров, в частности:

- отсутствие глубокого научного обоснования государственных проектов и программ;
- государственные программы не предусматривают развитие фундаментальных научных и научно-практических исследований и их финансирование;
- государственные программы не предусматривают использование результатов исследований российских ученых и специалистов, в частности представляющих РАН и Российскую академию образования, в процессе совершенствования деятельности учреждений социальной защиты и здравоохранения;
- недостаточная межведомственная интеграция в процессе планирования развития системы оказания медицинских и социальных услуг гражданам старшего поколения; в частности, не предусматривается привлечение к этому процессу независимых ученых-геронтологов и специалистов-гериатров;
- отсутствие единых стандартов и подходов, координирующих структур, возможностей и систем мониторинга, совмещение ведомственных информационных баз и ресурсов;
- отсутствие финансирования и внедрения разработок в сфере образовательных технологий, что не позволяет организовать подготовку и переподготовку персонала государственных учреждений, работающих с пожилыми гражданами на современном уровне.

Для обоснования объективности позиции участников Форума отметим, что большинство из перечисленных выше негативных факторов активно обсуждались в ходе ряда значимых всероссийских совещаний и мероприятий в 2017–2019 гг. [7–12, 15].

С учетом изложенного, в Решение Форума, направленного в президиум Российской академии наук, а также в Федеральные органы законодательной и исполнительной власти, были включены следующие приоритетные направления корректировки государственных программ в области социальной поддержки граждан старшего поколения:

- планирование, стимулирование проведения научных исследований и научно-практических разработок, обеспечивающих внедрение геронтотехнологий в практику работы учреждений здравоохранения и социальной защиты населения;
- обеспечение приоритетного развития и внедрения в практику работы учреждений социального профиля инноваций в области социального прогнозирования и использование информационных технологий;
- развитие образовательных технологий и формирование на их основе межведомственной системы дополнительной профессиональной подготовки и переподготовки персонала государственных учреждений, работающих с гражданами старшего поколения.

Приведенные соображения свидетельствуют о том, что в современной России влияние геронтологии на формирование и модернизацию государственных систем поддержки граждан старшего поколения практически сведено к нулю. Сложившаяся кризисная ситуация, особенно с учетом попыток позиционировать старение как заболевание, делает необходимой рассмотрение вопроса о структурировании геронтологии как научного направления — системного интегратора исследований в сфере продления периода активного долголетия, определение перспективных направлений влияния научных исследований на государственную политику федерального и регионального уровней в указанной сфере.

3. Направления исследований в области геронтологии и ее место в современных условиях

Прежде чем обсуждать перечень перспективных направлений исследований, представляется целесообразным более четко определить содержание и структуру геронтологии как научной дисциплины. Приведем несколько формулировок термина «геронтология», акцентирующих ее идейные и функциональные особенности [28].

- Может быть, самое «ненаучное» и, в то же время, очень «поэтичное»: «Геронтология —

проявление безграничного уважения к жизни, стремление сделать так, чтобы стоило жить». Это определение достаточно полно отражает идею геронтологии как «интегрального, гуманистического по сути научного направления».

- «Геронтология — наука о старости. Предмет геронтологии — исследование старения человека как биосоциального феномена, выявление диалектики соотношения, взаимосвязи, единства внутренних и внешних типов детерминации процесса старения».
- «Геронтология — наука о старении всех живых существ, в том числе и человека. Это комплексная социально-биологическая наука, которая изучает закономерности, механизмы и проявления старения в общем онтогенетическом плане, устанавливает влияние средовых, социально-гигиенических факторов на ход возрастных изменений, разрабатывает теоретические и практические мероприятия по увеличению продолжительности жизни, работоспособности людей».

Текстологический и фактологический анализ представленных определений лежит за пределами данной статьи, однако считаем необходимым привлечь внимание читателей к некоторым формулировкам:

- «…человек как биосоциальный феномен…» — принятие этого утверждения подразумевает признание социальной и психологической составляющих геронтологии; этот же тезис подтверждается формулировкой «Геронтология — комплексная социально-биологическая наука…»;
- предмет геронтологии — «… выявление диалектики, соотношения, взаимосвязи и единства внутренних и внешних типов детерминации процесса старения» — достаточно сложное для восприятия определение, обосновывающее связь отдельных составляющих геронтологии как комплексной науки;
- геронтология «… устанавливает влияние средовых, социально-гигиенических факторов на ход возрастных изменений…» (очевидно, психофизиологического состояния человека); ученые и специалисты, занимающиеся проблемами граждан старшего поколения в современной России, не могут преуменьшать влияние этих факторов;
- геронтология «…разрабатывает теоретические и практические мероприятия по увеличению продолжительности жизни…» — это прямое указание на экспериментальный характер геронтологии как науки, что логично для условий современного российского общества, далекого от гуманистических идеалов; в таком обществе «чистая» наука не может быть востребована, и наоборот, решение задач поиска эффективных средств «омоложения» организма и замедления процессов старения широко востребованы.

Результаты анализа представленных определений позволяют позиционировать геронтологию как научную дисциплину, обеспечивающую синтез естественнонаучного, прикладного и социогуманитарного знания. На *рис. 1* показаны составляющие геронтологии как комплекса четырех научных направлений — биологического, медицинского, психологического и социального.

Биогеронтология (биология старения) изучает молекулярные и физиологические механизмы старения организмов и популяций, факторы, определяющие продолжительность жизни [17].

Долговременное планирование социально-экономического развития страны требует учета влияния демографических процессов, в частности старения общества, на экономику и социальную сферу, выработки эффективных моделей адаптации к этим процессам системы государственного управления. Поэтому представляется обоснованным рассмотрение в рамках социальной геронтологии проблем взаимодействия государства и общества в процессе обеспечения высокого качества жизни пожилых и стареющих граждан. Социальная геронтология связывает негативные следствия демографического старения с увеличением экономической нагрузки на государство, экономику и работоспособное население, изучает влияние условий жизни и окружающей среды на процессы старения человека, продолжительность его жизни [21–23, 27, 29, 33–35].

Рис. 1. Составляющие геронтологии

Медицинская (или клиническая) геронтология не является синонимом гериатрии и,

по мнению ряда исследователей, должна быть выделена в отдельное направление с учетом ряда специфических особенностей, среди которых заслуживают упоминания гетерохронность старения (естественная либо искусственная), проявляющаяся в несинхронном старении отдельных органов и систем организма, а также методология научного исследования на различных уровнях (индивидуальный организм, социальная группа, массовая аудитория) [28].

Детального рассмотрения заслуживает такое направление, как психогеронтология [23], задачей которой является изучение особенностей психики и поведения граждан старшего поколения. Психиатры и психологи, работающие с гражданами старших возрастных групп, считают обоснованной логическую конструкцию, выделяющую отдельные направления, связанные с психогеронтологией, в составе медицинской, социальной и биологической составляющих геронтологии (*рис. 2*).

Анализ рис. 2 с точки зрения определения общей структуры геронтологии как комплекса научных направлений наглядно демонстрирует взаимосвязь ее отдельных составляющих, присущую геронтологии как научной дисциплине, синтез естественнонаучного и социально-гуманитарного знания. Это принципиально важно с точки зрения определения перспектив использования совокупности результатов исследований, проводимых в рамках комплекса научных направлений. Общий алгоритм внедрения результатов фундаментальных и прикладных научных исследований в рамках научной дисциплины «Геронтология» показан на *рис. 3*.

Представленная схема простая и логически обоснованная, однако в условиях современной России она не работает. Чтобы понять почему, сформулируем несколько тезисов.

- Фундаментальные и прикладные научные исследования проводятся, в основном, на базе федеральных научных центров либо федеральных университетов. Финансовые и организационные связи этих структур с отраслевыми органами государственной власти и учреждениями, как правило, отсутствуют. Поэтому государственный заказ на исследования формируется без привязки к реальным потребностям отраслевых структур и не предусматривает использования их экспериментальной базы. Отсутствие целевого финансирования и экспериментальной базы не позволяет обеспечить современный уровень исследований и внедрение их результатов на стадии научно-практических наработок.
- Отраслевые ведомства планируют работу с учетом имеющегося финансирования подведомственных учреждений (здравоохранения, социальной защиты и образования), поэтому на практике они не заинтересованы в межведомственной интеграции, развитии научных исследований, выполняемых внешними структурами. Утверждения о межведомственной интеграции [1, 2] имеют декларативный характер, а про-

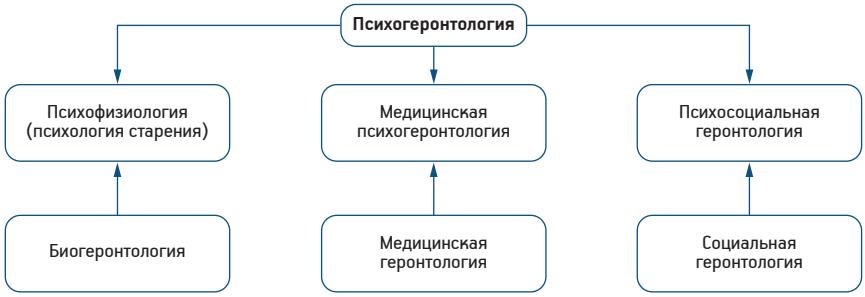


Рис. 2. Составляющие психогеронтологии

Рис. 3. Общий алгоритм внедрения результатов исследований в области геронтологии

токолы о совместной деятельности являются формальными, не предусматривают совместных действий, что подтверждается анализом содержания и промежуточными результатами выполнения федеральных и региональных программ [8, 9, 14, 18, 19]. Как правило, ведомства не имеют собственных научных центров, интегрированных с научными структурами федерального подчинения, в частности с Российской академией наук и Российской академией образования.

- Проведение комплексных научных исследований межведомственного характера обусловлено как минимум интеграцией ведомственных информационных баз [2], которая сегодня отсутствует и на региональном уровне, и в масштабах федеральных округов, поэтому проведение мониторинга эффективности внедрения научно-практических разработок невозможно, даже если какие-то технологии внедряются в отдельных учреждениях.

С учетом вышеизложенного, результаты научных исследований в области геронтологии используются сегодня только в рамках научного сотрудничества и не коррелированы с деятельностью учреждений здравоохранения, социальной защиты и образования, связанных с предоставлением медико-социально-психологических услуг гражданам старшего поколения. Основные направления использования результатов научных исследований представлены на *рис. 4*.

На *рис. 5* показана роль ГО РАН в осуществлении научной, научно-методической и образовательной (просветительской) деятельности по направлению «Геронтология и гериатрия».

Анализ рис. 4 и 5 наглядно показывает, что сохранение существующего положения с развитием исследований в области геронтологии и отсутствием возможности внедрения их результатов в формате научно-практических разработок и инновационных геронтотехнологий лишает научное направление «геронтология» перспектив реального развития в современной России.

Заключение

Анализ положения дел в российской геронтологии позволяет утверждать, что выполнение Россией обязательств в рамках реализации Мадридского плана по обеспечению достойного старения граждан, включая поддержание их здоровья и благополучия, невозможно без развития исследований в области геронтологии и использования геронтотехнологий в процессе адаптации общества к демографическим изменениям. Для повышения эффективности государственных программ в области социальной поддержки граждан старшего поколения необходима их корректировка на основе внедрения современных геронто-, информационных и образовательных технологий. Определение перспективных направлений научных разработок, способствующих модернизации государственной политики в указанной сфере, требует структурирования геронтологии как системного интегратора исследований, направленных

Рис. 4. Действующий алгоритм использования результатов научных исследований в области геронтологии

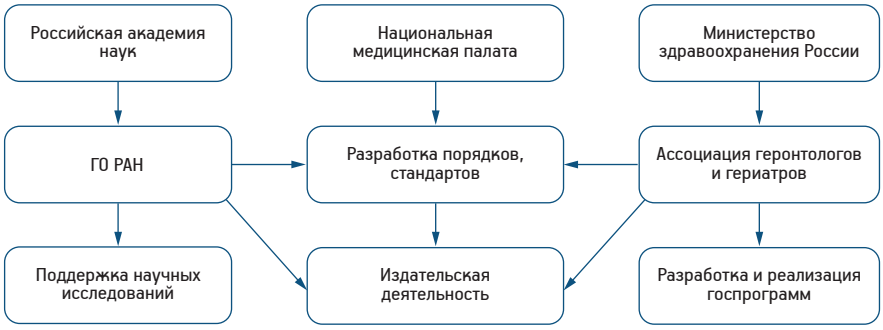


Рис. 5. Место Геронтологического общества при РАН в осуществлении деятельности по направлению «Геронтология—гериатрия»

на продление периода активного долголетия граждан.

Геронтологию следует позиционировать как комплекс научных направлений, обеспечивающих синтез естественнонаучного и социогуманитарного знаний, включающий биологические, медицинские, психологические и социальные исследования на фундаментальном и прикладном уровнях. Влияние геронтологии на реализацию государственной политики в сфере социальной поддержки граждан старшего поколения может быть обеспечено только при органичном синтезе, взаимодополнении исследований по перечисленным направлениям. В современной России этого не происходит, что лишает геронтологию перспектив развития и делает неэффективной государственную политику в сфере повышения качества жизни старшего поколения, в частности из-за некорректности позиции чиновников, подменяющих конструктивное сотрудничество с научными центрами учреждений здравоохранения и социальной защиты населения в процессе внедрения отечественных инновационных разработок представлением декларативных формальных отчетных документов по созданию системы гериатрической помощи в отдельных регионах России.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. *Перечень* поручений президента Российской Федерации от 19.04.2016 г. № Пр-686 по итогам 37-го заседания Российского организационного комитета «Победа».

2. *Указ* президента Российской Федерации от 06.06.2019 г. № 254 «О стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года».

3. *Региональная стратегия* осуществления Мадридского международного плана действий по проблемам старения, 2002. Конференция Министров ЕЭК ООН по проблемам старения, Берлин (Германия), 11–13.09.2002 г. Организация Объединенных Наций, 2002 г.

4. *Анализ* систем и политика здравоохранения / Как сбалансировать условия предоставления помощи пожилым? Краткий аналитический обзор. ВОЗ, 2008.

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

6. *Лиссабонское заявление* министров 2018 г. «Устойчивое общество для всех возрастов: реализация потенциала более продолжительной жизни» от 22.09.2017 г. (http://www.unece.org/pau/ageing/ministerial_conference_2017.html#/2017_Lisbon_Ministerial_Declaration_-_RU; дата обращения 12.05.2020 г.).

7. *Материалы* II Всероссийского конгресса по геронтологии и гериатрии. М., апрель, 2017 г.

8. *Материалы* встречи президента Российской Федерации с представителями социально-ориентированных некоммерческих организаций, благотворительных организаций и добровольческих движений от 26.07.2017 г.

9. *Материалы* совещания экспертов Общероссийского народного фронта от 11.05.2018 г. (Москва) по выполнению Указа президента Российской Федерации от 07.05.2018 г. «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 г.» в части демографии и здравоохранения.

10. *Материалы* Круглого стола в Государственной думе Федерального собрания Российской Федерации (организатор — комитет Государственной думы по охране здоровья) от 08.10.2018 г. по теме «Медицина старшего поколения».

11. *Материалы* заседания Совета при президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и национальным проектам от 24.10.2018 г.

12. *Материалы* расширенного заседания президиума Госсовета России 23.11.2018 г. (Ялта) по выполнению задач, поставленных в Указе президента Российской Федерации от 07.05.2018 г. № 204.

13. *Решение* президиума Совета при президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и национальным проектам от 24.12.2018 г.

14. *Материалы* заседания Комиссии при президенте Российской Федерации по делам ветеранов, протокол № 9 от 05.03.2019 г.

15. *Материалы* заседания расширенного президиума Госсовета России (Светлогорск) от 31.10.2019 г. «О задачах субъектов Российской Федерации в сфере здравоохранения».

16. *Абашидзе А.Х., Маличенко С.Б., Маличенко В.С.* Роль защиты прав лиц пожилого возраста в эффективном управлении неинфекционными заболеваниями в современных демографических процессах // Успехи геронтол. 2016. Т. 29. № 3. С. 399–406.

17. *Анисимов В.Н.* История развития геронтологии и гериатрии в России // В сб.: Гериатрия: Рук. для врачей / Под ред. Л.П. Хорошининой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.

18. *Анисимов В.Н., Серпов В.Ю., Финагентов А.В., Хавинсон В.Х.* Новый этап развития геронтологии и гериатрии в России: проблемы создания системы гериатрической помощи. Часть 1. Актуальность, нормативная база // Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 2. С. 158–168.

19. *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.

20. *Анисимов В.Н.* Обсуждаем состояние и перспективы геронтологии и гериатрии в регионах // Успехи геронтол. 2018. Т. 31 № 6. С. 815.

21. *Архипов И.В., Костенко В.А., Староконь П.М., Трекова Т.И., Донцов В.Н.* К 90-летию геронтологического центра: от дома политкаторжан к Всероссийскому научно-методическому геронтологическому центру // В сб.: Актуальные вопросы геронтологии: Всероссийскому научно-методическому геронтологическому центру — 90 лет. М.: Издание Минтруда России и ФГБУ «Всероссийский научно-методический геронтологический центр», 2012. С. 18–28.

22. *Бобровская О.Н.* Проблемы и перспективы развития государственных программ, направленных на поддержание экономической активности граждан старшего возраста // Успехи геронтол. 2018. Т. 31. № 6. С. 816–824.

23. *В памяти и добром здравии.* Старшее поколение, общество и политика: Избранные статьи из журнала «Остойропа». М.: Весь Мир, 2011.

24. *Гаврилов Л.А., Гаврилова Н.С.* Является ли старение болезнью? Точка зрения биодемографов // Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 6. С. 841–842.

25. *Гиль А.Ю., Милова Е.Д., Халтурина Д.А.* Профилактика старения для всех / Под ред. В.Н. Анисимова. РОО «Совет по общественному здоровью и проблемам демографии», Геронтологическое общество РАН. М.: Учитель, 2015.

26. *Голубев А.Г.* Является ли старение болезнью? Точка зрения биогеронтолога: старость ≠ болезнь // Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 6. С. 845–847.

27. *Деев А.И.* Как москвичам жить до(а)льше? // Успехи геронтол. 2018. Т. 31 № 6. С. 851–858.

28. *Карсаевская Т.В., Шаталов А.Т.* Философские аспекты геронтологии. М.: Наука, 1978.

29. *Костенко В.А., Грекова Т.В.* К 90-летнему юбилею: научная работа в геронтологическом центре — история и научные публикации // В сб.: Актуальные вопросы геронтологии: Всероссийскому научно-методическому геронтологическому центру — 90 лет. М.: Издание Минтруда России и ФГБУ «Всероссийский научно-методический геронтологический центр», 2012. С. 201–206.

30. *Москалев А.А.* Является ли старение болезнью? Точка зрения генетика // Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 6. С. 843–844.

31. *Мякотных В.С.* Является ли старение болезнью? Точка зрения врача-гериатра // Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 6. С. 848–850.

32. *Новосёлов В.М.* Является ли старение болезнью? // Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 6. С. 836–840.

33. *Папанова Е.К., Школьников В.М., Андреев Е.М., Тимонин С.А.* Высокая продолжительность жизни москвичей после 80 лет — реальность или статистический артефакт? // Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 6. С. 826–835.

34. *Первова И.Л., Келасьев В.Н.* Пожилые и государство: специфика взаимоотношений в современной России на примере пожилых жителей Санкт-Петербурга // Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 6. С. 794–801.

35. *Пожилой человек в обществе*: Сб. ст./ Под ред. И. А. Григорьевой. СПб.: Европейский дом, 2010.

36. *Сидоренко А.В.* Мадридский международный план действий по проблемам старения: адаптация к стареющему обществу // В сб.: Социальное обслуживание граждан пожилого возраста и инвалидов трудоспособного возраста. СПб.: Городской информационно-методический центр «Семья», 2019. С. 33–44.

37. *Финагентов А.В.* Приоритеты государственной политики в сфере социальной поддержки граждан старшего поколения (к итогам Всероссийского научно-практического форума 25.10.2019 г. «Новые приоритеты государственной политики в сфере поддержки граждан старшего поколения») // Вестн. Геронтологического общества РАН (инф. бюл.). 2019. № 7–8 (217–218), июль–октябрь. С. 4–7.

Поступила в редакцию 24.06.2020
После доработки 24.06.2020
Принята к публикации 30.06.2020

Adv. geront. 2020. Vol. 33. № 4. P. 616–624

V. N. Anisimov [1], G. A. Bordovskiy [2], A. V. Finagentov [3], A. V. Shabrov [4]

STATE SUPPORT TO ELDERLY CITIZENS: WHICH GERONTOLOGY NEEDS MODERN RUSSIA? (PART 1)

[1] N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochnyi, St. Petersburg 197758, e-mail: aging@mail.ru; [2] A. I. Herzen State Pedagogical University, 48 nab. reki Moyki, St. Petersburg 191186, e-mail: president@herzen.spb.ru; [3] North-West Institute of Geriatrics and Medical Social Design, 118A lit. L nab. Obvodnogo kanala, St. Petersburg 190005, e-mail: szipc@mail.ru; [4] Institute of Experimental Medicine, 12 Akad. Pavlov str., St. Petersburg 197376, e-mail: ashabrov@gmail.com

The article discusses the causal relationship between the low efficiency of state policy in extending the period of active longevity. It is characterized by the absence of a correlation between basic and applied research in the field of aging and the use of an unsystematic approach to the development, implementation of targeted federal and regional programs aimed improving the quality of life older citizens. It is shown that the current negative situation, characterized by an aggravating decline in the quality and accessibility of state medical, social and psychological assistance to elderly citizens, is largely due to the incompleteness of existing laws and regulations in the field of their social support. The lack of both scientific justification for programs and terminological correctness allows officials to use a formalized, extensive approach when planning the development of the healthcare and social protection sectors, which do not take into account population aging. The problem of positioning gerontology as a scientific discipline that provides a synthesis of natural science, applied and socio-humanitarian knowledge, a complex of four scientific areas: biology, medicine, psychology, sociology is considered. The unity of the components of gerontology provides scientific background for improving public policy aimed on adapting socio-economic development to the demographic processes of population aging.

Key words: *gerontology, Madrid International Plan of Action on Aging, Federal project «Older Generation», fundamental and applied research in the field of gerontology, gerontotechnology, educational technologies, quality of life of the older generation, Gerontological Society of Russian Academy of Sciences*

© Коллектив авторов, 2020
УДК 613.98

Успехи геронтол. 2020. Т. 33. № 4. С. 625–645
doi: 10.34922/AE.2020.33.4.002

В. Н. Анисимов[1], *Г. А. Бордовский*[2], *А. В. Финагентов*[3], *А. В. Шабров*[4]

ГОСУДАРСТВЕННАЯ ПОДДЕРЖКА ГРАЖДАН СТАРШЕГО ПОКОЛЕНИЯ: КАКАЯ ГЕРИАТРИЯ НУЖНА СОВРЕМЕННОЙ РОССИИ? (ЧАСТЬ 2)

[1] Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, e-mail: aging@mail.ru; [2] Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена, 191186, Санкт-Петербург, наб. реки Мойки, 48, e-mail: president@herzen.spb.ru; [3] Северо-Западный институт гериатрии и социально-медицинского проектирования, 190005, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, 118А, лит. Л, e-mail: szipc@mail.ru; [4] Институт экспериментальной медицины, 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12, e-mail: ashabrov@gmail.com

Публикация продолжает рассмотрение причинно-следственных связей низкой эффективности государственной политики в сфере продления периода активного долголетия с несистемным подходом к формированию и реализации государственных программ. В контексте анализа причин недостаточной эффективности действующих государственных программ в сфере совершенствования социальной поддержки пожилых граждан гериатрия позиционируется как составная часть геронтологии — направление прикладных исследований, обеспечивающих решение медицинских, социальных, психологических и иных проблем, возникающих у граждан старших возрастных групп. В частности, эти проблемы связаны с психофизиологическим, социально-экономическим, образовательным, культурным и правовым статусом указанной категории граждан. Формализуется область использования гериатрической помощи и ее статус как базовой составляющей комплексной медико-социальной помощи гражданам старшего поколения. Обосновывается влияние геронтологии и гериатрии в процессе обеспечения системной поддержки повышения качества жизни пожилых граждан, являющейся одним из приоритетов государственной политики России. Мотивируется необходимость изменения действующих законодательных актов и нормативных документов, регламентирующих оказание государственной поддержки гражданам старшего поколения, системной переработки действующих государственных программ в указанной сфере, основанной на использовании научного подхода к решению проблемы адаптации государства к процессам постарения общества.

Ключевые слова: геронтология, гериатрия, государственные программы, гериатрическая помощь, комплексная медико-социальная помощь гражданам старшего поколения, системная поддержка повышения качества жизни, межведомственное взаимодействие, персонифицированный подход, Геронтологическое общество при Российской академии наук

> «…у нас в крови, пытаться решить любую новую задачу путём реорганизации ранее достигнутого порядка.
>
> …реорганизация — это фантастический способ создать полную видимость прогресса, тогда как на самом деле она чаще всего вызывает хаос, бестолковость и деморализацию».
>
> *Гай Петроний,*
> *римский писатель-сатирик,*
> *правительственный чиновник*
> *(66 г. после Р. Х.)*

Некоторые администраторы и специалисты в области здравоохранения и социального обслуживания населения утверждают, что благодаря успешной реализации целевых государственных программ в период 2017–2019 гг. система гериатрической помощи в России на федеральном и региональном уровнях успешно развивалась [34, 37, 53, 61, 67]. Обоснованы ли такие утверждения? Для объективной их оценки необходимо внести ясность по нескольким вопросам:

- насколько корректно, с точки зрения современной науки, трактуется в программах понятие гериатрии и системы гериатрической помощи?
- в какой степени декларируемое администраторами построение «новой модели» гериатрической помощи согласуется с общемировыми критериями и принципами современной геронтологии и выполнением требований международных документов, подписанных Россией?
- насколько представленные в отчетах по результатам выполнения программ индикативные показатели по повышению качества и доступности гериатрической помощи объективны и отражают улучшение положения большинства граждан старшего поколения, нуждающихся в комп-

лексном медико-социальном сопровождении, и соответствуют ли достигнутые результаты выделенным объемам государственного финансирования?

1. Создание системы гериатрической помощи в России и определение гериатрии

В официальных публикациях используется подход, обосновывающий единство понятий «геронтология» и «гериатрия»: геронтология — фундаментальная наука о старении, гериатрия — прикладные исследования в области медицины, направленные на совершенствование помощи, оказываемой пожилым гражданам учреждениями здравоохранения.

Приведем несколько определений гериатрии.

- «Задачей клинической геронтологии (гериатрии), динамично развивающейся отрасли современной медицины, является изучение физиологических и патофизиологических особенностей старого человека, особенностей течения патологических процессов и заболеваний и их лечения» [81].
- «Гериатрия является одним из разделов геронтологии, занимающимся изучением, профилактикой и лечением не только возраст-ассоциированных заболеваний, но и специфических гериатрических синдромов» [77]. С учетом авторства, это определение можно рассматривать как официальную позицию Минздрава России.

Из приведенных определений выделим два утверждения:

- гериатрия (клиническая геронтология) — отрасль современной медицины;
- гериатрия — один из разделов геронтологии.

Приведенные выше формулировки, по сути, исключают возможность внедрения результатов исследований ученых-геронтологов по направлениям «социальная геронтология», «биогеронтология», «психогеронтология» [49]. Отсутствуют как субъект эксперимента — структура, имеющая финансирование и заинтересованная в практической реализации результатов научных исследований, так и объект внедрения этих результатов — в силу плохой координации и межведомственной несогласованности.

В то же время, в сборнике «Гериатрия: Национальное руководство» представлены утверждения, ставящие под сомнение ограничение сферы действия гериатрии только отраслью «Медицина»:

- «Отличительной особенностью гериатрического подхода является целостное восприятие всех потребностей пожилого человека — не только медицинских, но и функциональных, и социальных» [77];
- «Существующая организационная структура медицинской помощи гражданам старшего поколения не позволяет организовать работу гериатрической службы как единой системы медицинской и социальной помощи за счет преемственности ведения пациента между разными уровнями системы здравоохранения, а также между службами здравоохранения и социальной защиты» [58].

Чтобы определить корректность использования понятия «гериатрия», следует обратиться к общемировой практике, вспомнить работы российских ученых и специалистов в области геронтологии и гериатрии, в частности блестящего организатора медицины Э. С. Пушковой. Как отметил профессор В. С. Мякотных [63]: «Многолетний опыт Санкт-Петербурга, который является пионером создания гериатрической службы в России, известен немногим гериатрам и геронтологам, которые ратуют за создание гериатрической службы в России, отсюда „изобретение велосипеда" и „новая медико-организационная модель"».

Приведем несколько принципиально важных цитат из публикаций Э. С. Пушковой [67]:

- «Часть отечественных клиницистов и экономистов в сфере здравоохранения… не поддерживают стремления интегрировать медицинскую и социальную помощь, что существенно отличает российскую систему здравоохранения от систем … в других странах»;
- «Наличие хронических заболеваний у лиц пожилого возраста приводит к ограничению их функциональности и появлению социальной недостаточности, которая … оказывает давление на систему предоставления социальных услуг… Такое положение приводит к необходимости создания медико-социальных услуг, адаптированных к проблемам пожилых…»;
- «…Исследование влияния социальных факторов на качество жизни больных пожилого возраста необходимо … для индивидуального практического применения…»;
- «Гериатрическая помощь — это долговременная медико-социальная помощь больным пожилого возраста, страдающим хроническими инвалидизирующими заболеваниями, с частич-

ной или полной утратой способности к самообслуживанию»;

- «…Предоставление долговременных медико-социальных услуг больным пожилого возраста во многих странах проводится на дому (медико-социальные и социально-бытовые услуги) или в специализированных домах социального назначения. Такая форма предоставления гериатрической помощи не исключает стационарных форм, однако при тех же финансовых затратах позволяет обеспечить значительно большее количество нуждающихся больных…»;
- «Гериатрическая помощь в большей степени развивается в учреждениях, отнесенных к социальной защите населения,… предоставление комплексных медицинских и социально-бытовых услуг в домах-интернатах и психоневрологических интернатах, переориентация их на оказание услуг лицам старшего возраста делает их, по существу, учреждениями гериатрического профиля».

Сопоставляя приведенные высказывания Э. С. Пушковой с современными определениями гериатрии [77, 81], мы видим значительные противоречия. Возможно, у части читателей могут возникнуть сомнения в актуальности концептуального подхода Э. С. Пушковой, разработанного почти два десятилетия назад. Однако эта позиция актуальна и в настоящее время. Её поддерживают большинство зарубежных геронтологов и специалистов-гериатров и многие независимые эксперты в России [38, 39, 46–48, 70, 76]. Подтверждением её правомерности являются значимые не только для России, но и для общемировой практики наработки в сфере совершенствования государственной поддержки граждан старшего поколения в России группы, объединившей петербургских геронтологов, гериатров, социальных работников, юристов и администраторов.

Следует отметить: Санкт-Петербург стал лидером в развитии геронтологии и гериатрии в России после распада СССР неслучайно. Ещё в 1957 г. в Ленинграде по инициативе академика З. Г. Френкеля было создано первое в стране городское Научное общество геронтологов и гериатров. В 1986 г. в Ленинградском ГИДУВе была открыта первая в России кафедра гериатрии. В 1992 г. в Санкт-Петербурге был организован Институт биорегуляции и геронтологии, вошедший в состав Северо-Западного отделения РАМН. По инициативе Санкт-Петербургского научного общества геронтологов и гериатров в марте 1994 г. в Санкт-Петербурге состоялась Всероссийская учредительная конференция «Медицинские и социальные аспекты геронтологии и гериатрии», на которой было учреждено Геронтологическое общество. В ноябре 1995 г. последнее получило статус учреждения при Российской академии наук и объединило ведущих ученых-геронтологов и гериатров страны вне зависимости от их ведомственной принадлежности [46]. С 1996 г. в Санкт-Петербурге издается информационный бюллетень «Вестник Геронтологического общества РАН», а с 1997 г. — журнал «Успехи геронтологии». В упомянутую группу входили Э. С. Пушкова, И. И. Лихницкая, В. Н. Щербаков, В. Г. Дербин, В. Н. Анисимов, В. Х. Хавинсон, Н. П. Лемке, С. Ф. Случевская, Г. М. Подопригора, А. Л. Арьев, Н. А. Беляков, А. В. Шабров, Н. П. Евдокимова, Г. П. Дроздов, А. Г. Захарчук, В. Г. Гомберг и др.

Деятельность этих энтузиастов позволила создать в конце 90-х — начале 2000-х гг. эффективную региональную гериатрическую службу в Санкт-Петербурге, которую возглавила Э. С. Пушкова:

- в 1994 г. в Санкт-Петербурге открыт первый в России Городской гериатрический центр, до настоящего времени — единственный в стране, отвечающий мировым стандартам;
- в 1998 г. введена в действие городская целевая программа «Гериатрическая помощь населению Санкт-Петербурга», имеющая статус закона для отдельного субъекта РФ;
- к 2000 г. в рамках указанной программы во всех районах города были созданы гериатрические подразделения при амбулаторно-поликлинических учреждениях здравоохранения (несколько десятков);
- в 2000 г. была разработана и утверждена в статусе закона Санкт-Петербурга городская целевая медико-социальная программа «Гериатрическая служба и система хосписов Санкт-Петербурга на 2001–2004 годы»;
- в 1998 г. был подписан разработанный при непосредственном участии специалистов из Санкт-Петербурга приказ Минздрава России «О гериатрической службе в Российской Федерации» [1]; до настоящего времени этот приказ является базовым документом в стране, регламентирующим оказание гериатрической помощи гражданам старшего поколения;
- приложения к приказу № 297 [1] и ряд дополнительных нормативных документов феде-

рального и регионального уровней определили на период до 2014 г. алгоритм развития системы специализированной медико-социальной помощи гражданам старшего поколения в России в организационно-методическом аспекте;

- в период 1994–2000 гг. были разработаны и введены в действие базовые учебные программы и курсы для основных категорий персонала, работающих в медицинских, социальных и гериатрических учреждениях в форматах преддипломного, очного и последипломного образования;
- в период 1998–2002 гг. был подписан комплекс стандартных договоров между подразделением гериатрической службы и учреждениями социальной защиты населения, формализующий их совместную работу в процессе оказания государственной медико-социально-психологической помощи гражданам старшего поколения;

Среди научных направлений, развиваемых лично Э. С. Пушковой и ее ближайшими сотрудниками, следует выделить исследования в области менеджмента в гериатрии, формировании гериатрических стандартов, в частности гериатрической оценки пациентов, а также вопросы организации гериатрической службы в масштабах страны и региона; указанные разработки были внедрены в практику работы учреждений, взаимодействующих с гериатрической службой Санкт-Петербурга [4, 70].

Тот факт, что гериатрическая служба Санкт-Петербурга, невзирая на объективные и субъективные причины, негативное отношение к ее развитию со стороны отдельных чиновников от здравоохранения и социальной работы, уцелела до настоящего времени, является сегодня единственной полномасштабной системой в стране [4, 46–48, 63, 70], подтверждает оправданность эксперимента в 1994–2000 гг. по ее созданию и мотивированность позиции Э. С. Пушковой и ее сподвижников.

Кстати, анализируя показатели гериатрической службы Санкт-Петербурга [4, 70], имеет смысл уточнить критерии корректности использования определения «гериатрическая служба», чтобы в дальнейшем объективно оценивать современные достижения в процессе создания систем гериатрической помощи в российских регионах:

- наличие нормативной базы, регламентирующей деятельность гериатрической службы, межведомственное взаимодействие учреждений здравоохранения и социальной защиты населения (в Санкт-Петербурге порядка 30 документов);
- формирование в регионе методического центра, обеспечивающего единство функционирования амбулаторных и стационарных подразделений гериатрической службы;
- создание клинического центра по профилю «Гериатрия» для апробации результатов научно-практических исследований (в Санкт-Петербурге — это Городской гериатрический медико-социальный центр, имеющий в своем составе стационар на 250 коек, семь отделений в соответствии с профилем возраст-ассоциированных заболеваний, реабилитационное отделение, клиническую лабораторию, медико-социальное отделение с центром дистанционного сопровождения гериатрических пациентов, нуждающихся в долговременном наблюдении на дому, на 1 тыс. абонентов);
- создание в регионе сети гериатрических отделений при многопрофильных медицинских стационарах для обеспечения доступа нуждающихся пожилых граждан из всех районов к стационарной составляющей гериатрической помощи (в Санкт-Петербурге — шесть учреждений здравоохранения стационарного профиля на 400 коек);
- создание сети профильных отделений сестринского ухода при учреждениях здравоохранения и социальной защиты населения (в Санкт-Петербурге — восемь стационаров на 250 коек);
- организация регионального консультационного центра по профилю «Гериатрия» (в Санкт-Петербурге лечебно-консультационное учреждение при Городском гериатрическом центре, обслуживающее до 70 тыс. посещений в год);
- сеть подразделений гериатрической службы амбулаторного уровня — кабинеты врачей-гериатров, медико-социальные гериатрические отделения при поликлиниках на территории проживания пациентов, — охватывающая всю территорию региона (в 17 районах Санкт-Петербурга: 24 гериатрических медико-социальных отделения, в том числе 15 — с дневными стационарами на 180 коек, 16 кабинетов врачей-гериатров, обслуживающих в год до 150 тыс. пациентов — 250 тыс. посещений).

Сопоставляя приведенные выше показатели с численностью пожилого населения в Санкт-Петербурге (порядка 1 млн 200 тыс. чел., из которых нуждаются в гериатрической помощи порядка

350 тыс. чел.), можно сформулировать критерий доступности и эффективности работы гериатрической службы региона. Следует подчеркнуть, что созданная на рубеже XXI в. гериатрическая служба Санкт-Петербурга успешно работает уже более 20 лет, хотя оценивать опыт ее работы с учетом как позитивных, так и негативных факторов необходимо в отдельной публикации, а сохранение стабильных показателей в данном случае не может подтверждать благополучие и уровень работы в соответствии с современными требованиями.

2. Развитие гериатрии в современной России и задача структурирования понятий в области геронтологии

2.1. Общая характеристика современной ситуации

Объективность официальных отчетов, представляющих успешное создание гериатрических служб в регионах, вызывает некоторые сомнения как у специалистов, так и у рядовых граждан, не ощущающих в полной мере позитивных изменений. Президент России В. В. Путин, выступая на заседании президиума Госсовета России 23.11.2018 г. [41], требовал: «Конкретных результатов мы с вами должны добиваться … там, где люди живут, в поселках, деревнях… чтобы люди увидели изменения реально, не на бумаге, не в отчетах… нам нужно не формулировки красивые и гладкие формулировать и писать на бумажке …нужно … чтобы изменения дошли до каждого человека».

В № 6 журнала «Успехи геронтологии» за 2018 г. (т. 31) был опубликован ряд статей, характеризующих положение с развитием геронтологии и гериатрии в регионах России: Республиках Кабардино-Балкария, Коми, Марий-Эл, Саха (Якутия), областях Воронежской, Курской, Самарской, Свердловской, а также в Москве. Анализ указанных публикаций, подготовленных учеными, специалистами, членами ГО РАН, позволил сформулировать интегральную оценку ситуации в России с учетом следующих факторов:

- авторы публикаций — известные специалисты в области геронтологии и гериатрии, что позволяет позиционировать их материалы как независимую экспертную оценку;
- входящие в перечень регионы существенно отличаются по демографическим, социально-экономическим, инфраструктурным показателям, в группе представлены все характерные типы субъектов РФ для проведения объективного анализа ситуации с государственной социальной поддержкой граждан старшего поколения;
- для администраций части регионов, как видно из текста статей, проблемы граждан старшего поколения являются приоритетными, например для Республики Саха (Якутия), где в 2017 г. был принят первый в России региональный закон «О комплексной медико-социальной помощи гражданам старшего поколения» [24] и создана в сжатые сроки гериатрическая служба. В меньшей степени это утверждение можно отнести к Воронежской и Самарской областям, участвующим в реализации первого этапа государственной целевой программы «Территория заботы» [53, 73];
- представленные в списке регионы отличаются по своему научному, финансовому и образовательному потенциалу, с точки зрения разворачивания и внедрения результатов исследований в области геронтологии, и созданию гериатрических служб. Трудно говорить о равных возможностях, например, Москвы [56, 64] и Республики Коми [57]. Речь здесь не о творческом потенциале. Опыт показывает, что выделение большого финансирования в сочетании с «грамотным руководством» со стороны чиновников в ряде случаев может тормозить развитие исследований, не приносящих, как известно, быстрой экономической и политической отдачи.

К сожалению, в настоящей публикации не представляется возможным рассмотреть все идеи, предложения и мотивации перспективных решений, изложенные авторами статей, включенных в обзор. Выделим наиболее важные положения.

- Курская обл. [55]: обсуждаются вопросы создания системы медико-социального сопровождения, совершенствования межведомственного взаимодействия, реализации культурно-просветительской и образовательной функции, совершенствования законодательства, поддержки социально-ориентированных НКО, организации обучения пенсионеров навыкам профилактики возраст-ассоциированных заболеваний («Факультет здоровья»), повышения доступности социальной помощи и ухода за счет привлечения обученных добровольцев, составления индивидуальных рекомендаций по реабилитации пациентов с учетом их реабилитационного потенциала.

- Самарская обл. [53]: представлены результаты реализации в регионе проекта «Территория заботы», рассмотрены аналитический, организационно-методический, образовательный, практический этапы, вводится конкретизация парадигмы здравоохранения для различного возраста: молодой возраст — выявление и лечение болезней, люди старше 75 лет — замедление процесса старения, сохранение самостоятельности, обеспечение высокого качества жизни.
- Республика Марий-Эл [45]: обосновывается необходимость специальных исследований демографической ситуации для анализа «динамики старения», новая роль госпиталей для ветеранов войн — специализированного лечебного учреждения для граждан старшего поколения и базы для изучения процессов преждевременного старения у участников боевых действий; рассматривается проблема пропаганды активного долголетия с привлечением учреждений культуры, реорганизация структуры гериатрической помощи, поиск и внедрение малоинвазивных диагностических и лечебных технологий.
- Воронежская обл. [73]: показан ход реализации в регионе проекта «Территория заботы», организация медицинской и социальной помощи на принципах междисциплинарного и межведомственного взаимодействия, аргументируется введение дополнительных видов гериатрической помощи — паллиативной и патронажной, создание регионального методического центра, усиление роли социальных учреждений в системе оказания медико-социальной помощи, введение должностей социальных работников в подразделение гериатрической службы.
- Республика Саха (Якутия) [76]: представлены реализация регионального закона «Об организации комплексной медико-социальной помощи гражданам старшего поколения» и подзаконных актов, создание гериатрической службы с использованием новых форм — гериатрические участки, мультидисциплинарные мобильные гериатрические бригады, патронажная служба, дистанционный мониторинг и телемедицинские консультации, расширение медико-просветительской деятельности и формирование системы непрерывного образования специалистов.
- Свердловская обл. [63]: обосновывается невозможность развития гериатрии без научных исследований в области геронтологии и смежных дисциплин, создание теоретической фундаментальной базы для проведения клинических исследований, изменение формата, использование понятия «старческая астения» — не как интеграционный показатель, но как побудительный фактор для продолжения обследования пациента.
- Москва [56]: представлен ход реализации региональной программы, предусматривающей использование алгоритмов, обеспечивающих «благополучное старение», — опережающая профилактика для снижения риска развития возраст-ассоциированных заболеваний, поддержка высокой интеллектуальной и физической активности, активное вовлечение «геронтов» в социальную жизнь, развитие исследований когнитивных особенностей для различных возрастных групп, использование информационных технологий для дистанционного мониторинга и предотвращения кризисных ситуаций, вовлечение граждан старшего поколения в деятельность по интересам.
- Республика Кабардино-Балкария [59]: обоснована перспективность профилактики возрастных патологий «ускоренного старения», развитие межведомственного взаимодействия: здравоохранение — социальная защита — образование и наука, создание геронтологического реабилитационного центра с отделением научного прогнозирования, электронных баз данных для оперативного управления, организация специализированной консультационной помощи пожилым гражданам.
- Республика Коми [57]: обосновывается использование в медицинской практике инновационных решений, органическое сочетание науки и практики, создание профильного производственного комплекса апробации результатов фундаментальных и прикладных исследований по направлению «Геронтология и гериатрия».

Приведенные выше высказывания авторов статей — краткая аннотация предложений, решений и идей. Вызывает уважение широта взглядов и выраженная гражданская позиция ученых и специалистов, готовивших публикации. Если хотя бы часть предложений авторов была реализована на практике, во многих регионах нашей страны ситуация с государственной поддержкой пожилых людей изменилась бы к лучшему.

Следует отметить, что ни в одной из рассмотренных публикаций не используются утверждения о том, что в регионе:

- создана и успешно работает полномасштабная гериатрическая служба, обеспечивающая предоставление медико-социальных услуг значительной части граждан старшего поколения (хотя бы 10% от нуждаемости);
- сформирована нормативная база, обеспечивающая межведомственную координацию и взаимодействие государственных учреждений в процессе оказания комплексной медико-социальной помощи гражданам старшего поколения (за исключением Республики Саха, Якутия, где соответствующие документы были разработаны при непосредственном участии специалистов из Санкт-Петербурга);
- активно проводятся исследования по актуальным проблемам геронтологии, результаты которых в виде научно-практических разработок успешно внедрены в практику работы учреждений здравоохранения и социальной защиты населения;
- в учреждениях здравоохранения и социальной защиты населения, привлекаемых к оказанию медико-социальной помощи гражданам старшего поколения, используются современные геронтотехнологии, информационные технологии, образовательные технологии, решена проблема информационной доступности услуг.

Отсутствие в публикациях таких утверждений убедительно свидетельствует об отличии позиции авторов от мнения чиновников, которые пытаются убедить руководство страны и общественность, что работа идет успешно, гериатрические службы в регионах создаются, во многих уже созданы, и качество предоставляемых пожилым гражданам услуг резко растет. Как отметил один из авторов обзора [63], по результатам рассмотрения преобразований гериатрической службы складывается впечатление, что: «… Местному руководству нужна не столько гериатрическая служба, сколько отчет о выполнении приказов по ее созданию, в частности обучение специалистов, создание консультационных пунктов, переформатирование обычных стационаров в гериатрические».

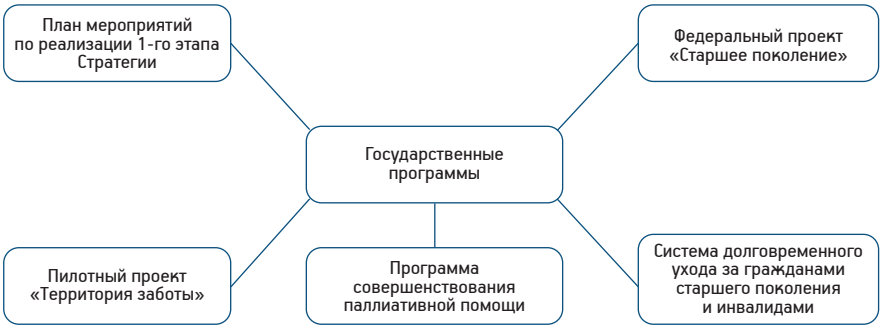


Рис. 1. Государственные программы в сфере социальной поддержки граждан старшего поколения

Для формирования объективной оценки модернизации системы социальной поддержки граждан старшего поколения рассмотрим некоторые результаты деятельности Министерства здравоохранения и Министерства по труду и социальной защите населения России в указанной сфере с 2016 г. до настоящего времени, а также что планируется сделать до 2024 г. в рамках реализации «Стратегии действий в интересах граждан старшего поколения в России» (далее — Стратегия) и Федерального проекта «Старшее поколение» (далее — Федеральный проект).

На *рис. 1* представлены основные государственные программы, направленные на совершенствование системы медико-социальной помощи гражданам старшего поколения, действующие в настоящее время в России.

Разработка показанных на рис. 1 программ и проектов осуществлялась на основе выполнения поручений и указов президента РФ В. В. Путина [9, 13, 16, 21, 26, 31], «Стратегии действий в интересах граждан старшего поколения» [12, 15], Постановления правительства России [27], поручений председателя правительства России Д. А. Медведева [22, 28], заместителя председателя правительства О. Ю. Голодец [17, 18], с учетом методических рекомендаций, утвержденных совместным Приказом Минздрава России № 1076 и Минтруда России № 861 [19], а также принятых в марте 2019 г. изменений в Федеральный закон РФ № 323 ФЗ [3] по вопросам оказания паллиативной помощи [30].

Детальный анализ отдельных блоков на рис. 1 не представляется возможным в рамках настоящей публикации, поэтому ограничимся общей характеристикой их целей, использованных механизмов и участников программ.

2.2. План мероприятий по реализации первого этапа «Стратегии действий в интересах граждан старшего поколения в Российской Федерации до 2025 г.»

Стратегия [12], как инновационный для России программный документ, определяет цели, задачи и приоритетные направления государственной поддержки граждан старшего поколения, в частности в сфере социальной и медицинской помощи. План мероприятий по реализации первого этапа Стратегии (далее — План) [15] разрабатывался с учетом ее положений и включает конкретные меры, направленные на их реализацию. Среди его разделов выделим три, имеющих прямое отношение к развитию геронтологии и гериатрии:

- совершенствование системы охраны здоровья граждан старшего поколения; развитие гериатрической службы, включая профессиональную подготовку и дополнительное профессиональное образование специалистов в этой сфере;
- развитие современных форм социального обслуживания граждан старшего поколения;
- развитие общества с учетом интересов, потребностей и возможностей граждан старшего поколения.

В перечисленных разделах Плана предусматриваются мероприятия, реализация которых должна обеспечить:

- организацию гериатрических служб во всех регионах РФ;
- создание Федерального научного центра по геронтологии и гериатрии;
- разработку стандартов по медицинской помощи, профессиональных стандартов и стратегии профилактики заболеваний;
- повышение информированности медицинских работников, совершенствование программ их профессиональной подготовки;
- обобщение опыта по ряду направлений, включая привлечение негосударственных организаций и индивидуальных предпринимателей к предоставлению услуг.

В то же время План не предусматривает выделение дополнительного федерального финансирования ни по одному из перечисленных выше направлений. Видимо, его разработчики считали, что реальные мероприятия, обеспечивающие достижение поставленных целей, будут включаться в региональные планы, контроль выполнения которых федеральным центром позволит обеспечить реальные результаты. На практике, в процессе формирования в 2017 г. региональных планов администрации большей части субъектов РФ не стали менять сформированные ранее бюджеты по направлениям «Здравоохранение» и «Социальная защита населения», а заполнили соответствующие разделы Плана мероприятиями, предусмотренными в уже действующих целевых программах. Там, где подходящих мероприятий не нашлось, были использованы формулировки из федерального плана, но в разделе «Финансирование» поставлен прочерк. При таком подходе обеспечивается своевременная сдача отчетности, однако ожидать конкретных результатов не приходится.

С учетом изложенного, становится понятной представленная выше цитата из выступления президента России В. В. Путина на заседании президиума Госсовета России в ноябре 2018 г. [41] о несоответствии отчетных показателей и реальных результатов.

2.3. Пилотный проект организации работы гериатрической службы «Территория заботы» (проект Минздрава России «Организация современной модели долговременной медицинской помощи гражданам пожилого и старческого возраста на принципах межведомственного взаимодействия»)

Пилотный проект «Территория заботы» (далее — Пилотный проект) реализуется с января 2018 г. в рамках государственной программы РФ «Развитие здравоохранения» [20]. По своей структуре и направленности он в полной мере относится к направлению «Медицинская геронтология и гериатрия». В отличие от Плана, Пилотный проект предусматривает финансирование ряда мероприятий.

Анализ материалов [39, 53, 60, 73, 79] показывает, что реализация Пилотного проекта узко локализована, новые структуры создаются с нуля в отдельных пилотных регионах: 2–3 отделения на 25–50 коек в стационарах, как правило, на базе местного Госпиталя для ветеранов войн [45, 59, 73] (при этом весь госпиталь на несколько сотен коек неправомерно включается в состав гериатрической службы региона), несколько кабинетов врачей-гериатров при наиболее оснащенных поликлиниках (кстати, опыт Санкт-Петербурга убедительно показал их неэффективность в сравнении с медико-социальными отделениями), проведение ускоренных очно-заочных курсов дополнительного обучения по профилю «Гериатрия» для нескольких десятков врачей и медсестер, «скринингового» обследования нескольких сотен

пациентов на предмет выявления старческой астении, внесение некоторых изменений в действующие региональные нормативные акты по отрасли «Здравоохранение», декларирование создания регионального гериатрического методического центра.

В рамках Пилотного проекта в 2018–2019 гг. были созданы региональные гериатрические центры и «геронтологические» отделения, в которых получили помощь 11 тыс. граждан старше трудоспособного возраста. По оценкам специалистов, охват пожилых пациентов по отдельному пилотному региону в годовом исчислении не превышает 1–2 тыс. человек, что подтверждается контрольными цифрами по Пилотному проекту, то есть не более 1% от общей численности пожилых граждан в регионе[1].

В 2020 г. планируется создать идентичные «гериатрические службы» в 68 субъектах РФ с оказанием гериатрической помощи 130 тыс. пожилых граждан (при общем числе пожилых граждан в России более 36 млн чел.). Несложный расчет показывает, что предусматривается в среднем оказание услуг гериатрического профиля пожилым гражданам не более 2 тыс. чел. в год для отдельного субъекта РФ. Сдвинутся ли сроки достижения указанной цели с учетом смены правительства России и последующей эпидемии коронавируса, прогнозировать невозможно.

Сопоставление представленных выше цифр с параметрами гериатрической службы Санкт-Петербурга, созданной под руководством Э. С. Пушковой, показывает, что эффективной гериатрической службы в России до настоящего времени не создано, и она вряд ли появится в ближайшие годы.

Авторы считают необходимым отметить, что в рамках реализации Плана и Пилотного проекта произошли события, существенные для развития системы медицинской помощи по профилю «Гериатрия» в России:

- введены «Порядок оказания медицинской помощи по профилю „Гериатрия”» [11], а также «Порядок оказания паллиативной помощи взрослому населению» [10];
- в 2017 г. создан Российский геронтологический научно-методический центр при РНИМУ им. Н. И. Пирогова [34, 35];
- госпитали для ветеранов войн в регионах частично переформатированы для использования в качестве базовых региональных структур гериатрической службы путем создания в них гериатрических отделений [45, 59, 73];
- в пилотных регионах проекта «Территория заботы» создано несколько десятков кабинетов врачей-гериатров [39, 53, 73];
- активизировалась деятельность «Российской ассоциации геронтологов и гериатров», что проявилось в проведении нескольких десятков совещаний, конференций, конгрессов по геронтологии и гериатрии [34, 35, 38, 39];
- продекларирована и внедряется на уровне регионов трехуровневая модель гериатрической службы [34, 35, 70];
- первичную переподготовку и тематическое усовершенствование по гериатрии на базе ведомственных учебных заведений и привлеченных коммерческих структур прошли более 7 тыс. врачей и медсестер [7, 35];
- разработан, при активном участии ГО РАН, и в июне 2019 г. утвержден «Профессиональный стандарт „Врач-гериатр”» [32];
- разработаны и внедрены клинические рекомендации по основным возраст-ассоциированным заболеваниям [77].

К сожалению, по каждому из представленных в списке результатов можно сформулировать критические вопросы, ставящие под сомнение эффективность использованных алгоритмов и адекватность достигнутых результатов затраченным бюджетным средствам, степени их влияния на общую негативную оценку ситуации.

В связи с рассмотрением в рамках настоящей публикации вопросов государственной поддержки научных исследований в области геронтологии, необходимо отметить разработку государственного задания Минздрава России по гериатрии для Российского геронтологического научно-клинического центра при РНМУ им. Н. И. Пирогова на 2016–2019 гг., анонсированного в докладе проф. О. Н. Ткачевой «Обеспечение здоровья и качества жизни граждан пожилого возраста в рамках реализации партийного проекта „Старшее поколение”» (февраль 2018 г.). В этом докладе был представлен достаточно широкий спектр тем прикладных исследований по направлениям «Медицинская геронто-

[1] Справочно: число пожилых граждан по областям: Белгородская — 430 тыс. чел., Вологодская — 310 тыс., Воронежская — 674 тыс., Калужская — 285 тыс., Самарская — 868 тыс.; Республика Башкортостан — 974 тыс.; Пермский край — 650 тыс.

логия и гериатрия». К сожалению, в доступных источниках отсутствует информация о проведении этих исследований и внедрении результатов, привлечении независимых экспертов и специалистов. Если такие исследования проводились, то это значительный шаг в направлении интеграции научных исследований и практики работы государственных учреждений. Однако сфера этой интеграции узко ограничена направлением «Медицинская геронтология».

2.4. Проект «Создание системы долговременного ухода за гражданами пожилого возраста и инвалидами»

Рассматриваемый проект (далее — Система) предусматривает реализацию в 2018–2022 гг. комплекса мер в соответствии с Приказом Минтруда России [23], выпущенным в рамках выполнения поручения заместителя председателя правительства РФ О. Ю. Голодец [18], и приказом Минздрава России [14]. Проект отличает глубокая методическая проработка. Комплекс мер по созданию Системы включает:

- выявление пожилых граждан, нуждающихся в предоставлении социальных и медицинских услуг;
- совершенствование механизмов межведомственного взаимодействия;
- выделение контрольных показателей по созданию системы, включающих сбалансированное социальное обслуживание и медицинскую помощь на дому, в стационарной и полустационарной форме;
- оценку полноты и доступности технологий в сфере социального обслуживания и охраны здоровья;
- оценку необходимой штатной численности государственных учреждений, предоставляющих услуги, и внесение предложений по ее совершенствованию;
- разработку предложений по подготовке и дополнительному профессиональному обучению работников организаций социального обслуживания и здравоохранения;
- оценку возможностей привлечения к оказанию услуг негосударственных организаций и добровольцев, разработку предложений по организации взаимодействия с государственными структурами.

Проект подготовлен Благотворительным фондом помощи пожилым людям и инвалидам «Старость в радость». Его отличает высокая степень мотивации и проработки, обоснование необходимого финансирования. Он основывается на апробации модели в пилотных регионах, в качестве которых в 2018 г. были выбраны Псковская, Новгородская, Тульская, Костромская, Рязанская и Вологодская обл. (участие 21 медицинской организации, 32 социальных учреждений и администраций районов). Правительство РФ выделило финансирование через Минтруд России в форме предоставления межбюджетных трансфертов из федерального бюджета субъектам РФ на софинансирование Системы. В 2019 г. средства в объеме 295 млн рубл. поступили в 12 субъектов. Планировалось включение в пилотный проект 18 регионов в 2020 г., 24 региона — в 2021 г., охват всех 85 регионов — в 2022 г. Планировалось, что Москва проводит работы по созданию Системы за счет собственного бюджета. Минтруд России декларировал общие затраты на создание Системы из федерального бюджета в 2020–2024 гг. в объеме 2 млрд руб. ежегодно [29].

Полной информацией о ходе создания Системы в регионах авторы настоящей публикации не располагают, однако имеющиеся данные свидетельствуют о значительных сложностях в процессе реализации проекта [39, 43, 66]. Реальная причина этого — отход от декларированного в поручении О. Ю. Голодец принципа общей работы различных ведомств — социальной защиты, здравоохранения, образования, культуры, молодежной политики (волонтеры), информатизации и связи (использование информационных технологий), а также исключение науки и научных разработок из перечня направлений, по которым предусматривается финансирование.

По мнению участников проекта, «…система долговременного ухода за пожилыми людьми показала свои слабые стороны, которые отражаются на качестве предоставляемых услуг…» и, в частности, обусловлены «… недостатками принятого сегодня заявительного порядка получения социальной помощи…» [66]:

- большое число нуждающихся в долговременном уходе пожилых людей не обращается в органы социальной защиты, поэтому Система не охватывает всех нуждающихся в социальной, а тем более медицинской помощи;
- отсутствует единая система управления и финансирования;
- ведомственная разобщенность учреждений здравоохранения и социальной защиты, которая выражается в отсутствии интеграции информа-

ционных баз, различных источниках финансирования, стандартах и требованиях по обслуживанию;
- несоответствие квалификации специалистов возлагаемым на них задачам, отсутствие профессионально подготовленных сиделок;
- специалисты социальных служб не имеют права оказывать медицинские услуги и не располагают временем, необходимым для предоставления услуг.

С учетом изложенного, Систему, формируемую в рамках пилотного проекта «Создание системы долговременного ухода за гражданами пожилого возраста и инвалидами», в настоящее время с большой натяжкой можно отнести к проектам, коррелированным с развитием геронтологии в России.

2.5. Федеральный проект «Разработка и реализация программы системной поддержки повышения качества жизни граждан старшего поколения» (Федеральный проект «Старшее поколение»)

Указ президента России от 7 мая 2018 г. № 204 [21] определил стратегическое направление — «разработка и реализация программы системной поддержки и повышения качества жизни граждан старшего поколения». Выступления президента России в 2018–2019 гг. [40, 41, 43, 44], посвященные реализации майских указов, призваны обеспечить коррекцию государственной политики, планов мероприятий по развитию долговременной социальной помощи пожилым гражданам России, формирование персональных пакетов медицинских, в первую очередь гериатрических, социальных и психологических услуг, исходя из нуждаемости пациентов, в рамках разработки и реализации региональных программ. В рамках выполнения майских указов президента были разработаны Национальный проект «Демография» и входящий в его состав Федеральный проект «Старшее поколение» [27, 42] (далее — Федеральный проект).

Одним из приоритетных направлений Федерального проекта является совершенствование медицинской помощи гражданам старшего поколения. В рамках его реализации планировалось, в частности:
- сформировать в 85 субъектах РФ региональные программы, включающие мероприятия по увеличению периода активного долголетия;
- к концу 2024 г. охватить не менее 70% лиц старше трудоспособного возраста профосмотрами, включая проведение диспансеризации;
- к концу 2024 г. охватить диспансерным наблюдением не менее 90% лиц старше трудоспособного возраста, у которых выявлены возрастные заболевания и патологические состояния;
- обеспечить доступность медицинской помощи по профилю «Гериатрия» путем создания в 85 субъектах РФ региональных гериатрических центров и геронтологических (непонятно использование термина «геронтологический») отделений, в которых получат помощь не менее 160 тыс. человек;
- разработать и внедрить клинические рекомендации по ведению шести наиболее распространенных ассоциированных с возрастом заболеваний до конца 2020 г.;
- провести дополнительный скрининг лиц старше 65 лет, проживающих в сельской местности, для выявления у них социально значимых неинфекционных заболеваний.

Сопоставление положений из приведенного перечня с задачами, решаемыми в процессе реализации Плана и Пилотного проекта, показывает, что они почти полностью совпадают. Реализация Федерального проекта в его сегодняшнем виде, без конкретизации в нормативных документах терминов «системная поддержка» и «комплексная медико-социальная помощь гражданам старшего поколения», их составляющих, и алгоритмов, позволяет администраторам включать в региональные программы создание новых бюрократических структур, закупку нового дорогостоящего оборудования, ремонт и строительство зданий и т. д. Такой подход не может привести к позитивным изменениям сложившейся ситуации.

Анализ публикаций в печатных и электронных СМИ, отчетных данных, выступлений на совещаниях, форумах, семинарах [36, 38, 39, 41, 78] позволил выделить характерные негативные особенности, присущие рассмотренным государственным программам, в частности на региональном уровне:
- при постановке задач широко цитируются нормативные и директивные документы, что заменяет реальную отработку требований этих документов;
- декларируется стандартный перечень целей и задач, не коррелированных с реальными мерами, обеспеченными бюджетным финансированием;
- практикуется включение одного мероприятия в несколько программ, пересечение целевых программ с региональными отраслевыми про-

граммами (здравоохранение и социальное обслуживание населения), что обеспечивает формирование объемного перечня мероприятий без достижения позитивных результатов, которые можно было бы отнести к конкретной программе;

- общий алгоритм работы по программам в ряде случаев не конкретизируется, используются индикативные показатели, не обусловленные реализацией конкретных мероприятий;
- используется стандартный подход, предусматривающий выделение пилотных регионов, выбор которых не обоснован объективными факторами; жесткое ограничение средств, выделяемых на реализацию программ в отдельных регионах, не обеспечивает масштабного охвата населения (как правило, не выше 1% от потребности);
- отсутствует системная поддержка решения задачи повышения качества и доступности комплексной медико-социальной помощи гражданам старшего поколения в пределах отдельной территории, в части организационно-методического, научно-методического и информационного сопровождения деятельности государственных учреждений;
- отсутствуют нормативные документы, регламентирующие межведомственное взаимодействие структур здравоохранения и социального обслуживания в процессе оказания комплексной услуги гражданам старшего поколения;
- не предусматриваются мероприятия, направленные на образовательную подготовку граждан старших возрастных групп, являющуюся необходимым условием их успешной социализации, информирование широких слоев населения о ходе реализации программ, что существенно снижает информационную доступность услуг;
- планы и графики дополнительного обучения персонала формируются, как правило, по ведомственному признаку, без учета востребованности переподготовленных специалистов, не предусматривается их сертификация и стимулирование;
- организация работы по обмену опытом между регионами, организациями здравоохранения и социального обслуживания населения планируется и проводится на формальной основе, эффективность этой работы не подтверждается конкретными результатами;
- не предусматривается финансирование на проведение и внедрение инновационных разработок, научно-практических исследований;
- не предусматривается внесение изменений в действующую законодательную и нормативную базу на федеральном и региональном уровнях, необходимых для выполнения положений указов президента;
- к разработке, обсуждению и реализации программ не привлекаются общественные организации, независимые ученые и специалисты; не обеспечивается общественный контроль хода формирования и реализации программ.

Непрозрачность принимаемых решений, декларируемых целей программ, объемов средств, выделяемых на решение конкретных задач, приводят к подмене реальных действий в интересах граждан старшего поколения формализованными административными мерами.

В силу ограниченного объема публикации мы не стали подробно рассматривать государственную программу по совершенствованию паллиативной помощи [10, 61], разработанную с учетом положений Федерального закона от 06.03.2019 г. № 18 ФЗ [30], которая ориентирована на оказание паллиативной помощи всем категориям граждан и прямо не увязана с повышением качества жизни граждан старшего поколения.

Представленные в настоящем разделе статьи материалы по современной ситуации с развитием гериатрии в России подтверждают некорректную трактовку руководителями отраслевых органов государственной власти направления «Гериатрия», а также их непонимание значения развития отечественной геронтологии и гериатрии как определяющего фактора «системной поддержки и качества жизни граждан старшего поколения» [21]. Чтобы устранить это непонимание, необходимо структурировать взаимосвязь понятий «Геронтология», «Гериатрия», «Гериатрическая помощь» и «Комплексная медико-социальная помощь гражданам старшего поколения».

3. Геронтология, гериатрия, комплексная медико-социальная помощь гражданам старшего поколения: структурирование взаимосвязей

В публикации [49] были представлены факты, свидетельствующие, с одной стороны, об отсутствии перспектив развития геронтологии в современной России, с другой стороны, о невозможности реализации эффективной государственной полити-

ки в сфере повышения качества жизни граждан старшего поколения без целевой государственной поддержки развития фундаментальных и прикладных исследований в области геронтологии, их использования в процессе модернизации структуры государственного управления, экономики, системы социальной поддержки пожилых граждан.

За последние 5 лет в России сложилась парадоксальная ситуация. В указах и поручениях президента РФ, выпускаемых на их основе нормативных документах правительства России четко определены приоритеты социально-экономической политики в области поддержки граждан старшего поколения. Из бюджета выделяются достаточные средства на финансирование целевых программ, призванных обеспечить повышение качества жизни и доступность услуг социального профиля пожилым гражданам. Однако реальной отдачи, как показано выше, реализация этих программ не обеспечивает.

Объяснение неэффективности вложения государственных средств достаточно простое и логичное: в России построено правовое государство, в котором чиновники работают в рамках действующих законодательных и нормативно-правовых актов. Если какие-либо положения и определения в таких документах отсутствуют, возможна их «вольная трактовка» с учетом позиций и интересов отдельных руководителей. Например, в законах «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [3] и «Об основах социального обслуживания граждан в Российской Федерации» [6] отсутствуют определения и даже упоминания о гериатрии и гериатрической помощи. Очевидно, отдельных администраторов такая ситуация устраивает. Как иначе объяснить неудачу попытки депутатов Законодательного собрания Санкт-Петербурга в 2014 г. внести эти определения в Федеральный закон № 323-ФЗ [8]. Процитируем предложенные Законодательным собранием Санкт-Петербурга определения:

- гериатрическая помощь представляет собой комплекс мероприятий медицинского, социального и психологического профиля, способствует снижению влияния возрастных инвалидизирующих влияний на физическое и психическое здоровье человека, продление периода долголетней активной жизни;
- гериатрическая помощь является по форме плановой и предусматривает использование геронтотехнологий, обеспечивающих дополнение и замещение медикаментозных способов лечения реабилитационными и профилактическими медико-социально-психологическими мероприятиями на долговременной основе;
- гериатрическая помощь может оказываться в амбулаторных условиях и стационарных условиях в медицинских организациях и учреждениях социального обслуживания медицинскими и социальными работниками, прошедшими дополнительную подготовку по оказанию такой помощи.

Поправки в Федеральный закон № 323-ФЗ были отклонены в Государственной думе с учетом отрицательного отзыва Минздрава России, который мотивировал свою позицию отсутствием средств в бюджете на оказание гериатрической помощи. После ряда выступлений и указов президента в 2014–2017 гг. [9, 13, 16, 33, 36] средства в федеральном бюджете на указанное направление, с учетом его социальной и политической значимости, появились, но изменения в Федеральный закон не внесены до настоящего времени.

Здесь мы подходим к расхождению в трактовке терминов. При рассмотрении Плана и Пилотного проекта мы показали, что в трактовке официальных представителей Минздрава России считаются идентичными термины «Гериатрия», «Гериатрическая помощь», «Медицинская помощь по профилю „гериатрия”», «Медицинская геронтология», то есть их использование описывает решение одних и тех же задач. Мы считаем такую трактовку принципиально неправильной и ангажированной с учетом следующих соображений:

- «Гериатрия» позиционируется как чисто медицинская специальность, а направления исследований ограничиваются «Медицинской геронтологией»; на практике это означает разрыв понятия «Гериатрия» с «Социальной геронтологией», «Психогеронтологией», «Биологией старения» (см. рис. 1 [49]);
- в силу чисто медицинской направленности гериатрии исключается использование учреждений отрасли «Социальная защита населения» как площадки для проведения прикладных исследований по направлениям «Социальная геронтология» и «Психогеронтология» [49]; при этом, чтобы не акцентировать отрыв социального направления от геронтологии, отдельным социальным учреждениям для постоянного проживания пожилых граждан присваивается статус Геронтологических центров [50, 66, 75]; как правило, с учетом положений ведомственных нормативных актов, в этих учреждениях

не могут работать врачи, медицинские психологи и методисты по предоставлению гериатрической помощи;

- практически полностью устраняется от проблем граждан старшего поколения отрасль «наука и образование» в силу отсутствия нормативной базы [5] для комплексной разработки вопросов образования людей старших возрастных групп [51, 52, 68, 69], внедрения результатов научных исследований в области геронтологии в профильных вузах и чисто ведомственного подхода Минздрава и Минтруда России к подготовке и переподготовке персонала медицинских и социальных учреждений [62, 65, 66, 74, 80], которая является фактором, подтверждающим отсутствие необходимости развития направлений исследований и формирования образовательных программ в сфере комплексной медико-социальной помощи гражданам старшего поколения.

Как показывает анализ, использование Минздравом и Минтрудом России рассмотренной выше трактовки терминов «геронтология» и «гериатрия» препятствует реализации положений указов президента России, «Стратегии действий в интересах граждан старшего поколения в России», Федерального проекта. Принципиально важно, что такой подход не отвечает интересам миллионов рядовых граждан старшего поколения, нуждающихся в государственных услугах социального профиля.

Для устранения рассматриваемого терминологического противоречия необходимо позиционировать термины «геронтология», «гериатрия», «гериатрическая помощь». *Рис. 2* поясняет их логическую связь.

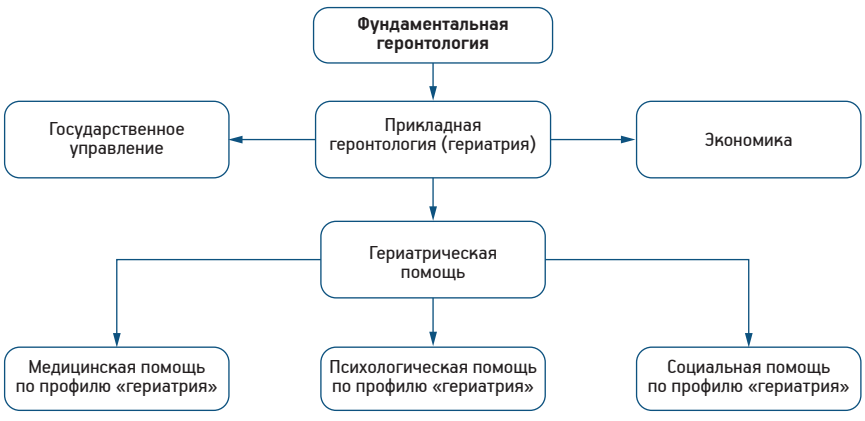


Рис. 2. Влияние гериатрии на государственную политику в сфере повышения качества жизни граждан старшего поколения

Главное в определениях «геронтологии» [49] — утверждение, что это наука, объединяющая комплекс научных направлений. Одним из них является медицинская геронтология (см. рис. 1, [49]). Приведенные утверждения исключают подмену понятия «геронтология» понятием «медицинская геронтология», так как второе является только составной частью целого. В то же время, важно акцентировать, что «… Геронтология разрабатывает теоретические и практические мероприятия по увеличению продолжительности жизни» [46], поэтому представляется обоснованным разделение фундаментальных исследований (фундаментальная геронтология) и прикладных исследований (научно-практических разработок). При этом оба вида исследования, согласно определению, входят в состав геронтологии. Представляется корректным определение гериатрии, сформулированное на основе мотивации, предложенной руководителем Свердловского отделения ГО РАН проф. В. С. Мякотных [63]: «Гериатрия — составная часть геронтологии, имеющая практическое значение в решении медицинских, социальных, психологических проблем, возникающих в пожилом возрасте. Фундаментальная геронтология (см. рис. 1 [49]) занимается проблемами старения и его замедления как процесса, гериатрия — обеспечивает формирование административных, экономических, медико-социально-психологических инструментов помощи людям, достигшим „конечного пункта старения" — старости».

На рис. 2 показано, что сформированные на основе прикладных гериатрических исследований административные, экономические, медико-социально-психологические инструменты призваны обеспечить повышение качества жизни граждан старшего поколения и продление периода их активного долголетия при условии их внедрения в соответствующих секторах — государственное управление, экономика, гериатрическая помощь.

Очевидно, что представленные сектора являются «объектами для внедрения результатов исследований», в частности «гериатрическая помощь» (правильнее определить ее в качестве «государственной помощи гражданам старшего поколения по профилю „Гериатрия"»). Эти «объекты внедрения»

не могут рассматриваться в качестве составляющих гериатрии, а тем более — геронтологии. Определение «гериатрическая помощь», представленное в начале настоящего раздела, целесообразно соотнести с нижней частью рис. 2.

На *рис. 3* показана область распространения «гериатрической помощи» на учреждения системы здравоохранения и социальной защиты населения.

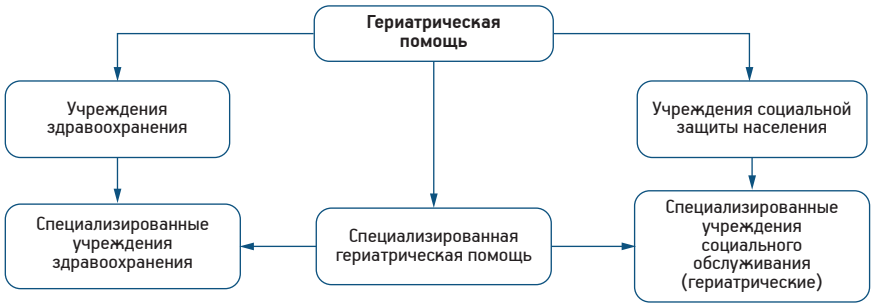


Рис. 3. Область использования гериатрической помощи

Оговоримся, что на рис. 3 представлен идеализированный вариант взаимосвязей при создании в стране (регионе) реально работающей системы оказания комплексной медико-социальной помощи гражданам старшего поколения.

Необходимо определить степень влияния нормативных документов, регламентирующих оказание гериатрической помощи, на организацию работы специализированных учреждений, входящих в состав гериатрической службы, и на деятельность организаций здравоохранения и социальной защиты населения, которые в состав этой службы не входят. Для специализированных учреждений нормативные документы по гериатрической помощи являются базовыми, они определяют задачи, условия работы и сферу их деятельности. Для учреждений здравоохранения и социальной защиты населения, не входящих в состав гериатрической службы, нормативные документы по гериатрической помощи базовыми не являются, но должны учитываться при уточнении порядка оказания ими профильных услуг гражданам старшего поколения, во взаимодействии с учреждениями, входящими в состав гериатрической службы.

Сегодня система оказания комплексной медико-социальной помощи гражданам старшего поколения в России не сформирована. До мая 2018 г., когда был выпущен Указ президента России [21], определивший национальные цели и стратегические задачи РФ на период до 2024 г., представители профильных министерств и ведомств избегали использовать термины «комплексная медико-социальная помощь гражданам старшего поколения» и «системная поддержка», ограничиваясь ссылками на необходимость «формирования персонифицированных пакетов социальных и медицинских услуг для отдельного нуждающегося пациента». В рамках реализации Федерального проекта «Старшее поколение» поставлена задача создания системы оказания комплексной медико-социальной помощи гражданам старшего поколения в масштабах всей страны, а также в каждом из регионов. Для пояснения влияния геронтологии и гериатрии на государственную политику в указанной сфере важно определить, что понимается под термином «система оказания комплексной медико-социальной помощи гражданам старшего поколения».

На *рис. 4* представлена структура комплексной медико-социальной помощи гражданам старшего поколения. Она сформирована с учетом положений проекта закона Санкт-Петербурга «Об основах организации комплексной медико-социальной помощи гражданам старшего поколения в Санкт-Петербурге», внесенного в Законодательное собрание Санкт-Петербурга в 2017 г. [79] с участием депутатов, представляющих основные фракции. Проект закона находится на обсуждении до настоящего времени в силу жесткого противодействия его принятию со стороны чиновников социальной сферы, мотивирующих свою позицию нецелесообразностью принятия регионального закона с учетом положений Федерального закона [2].

Представленная на рис. 4 структура соответствует положениям закона Республики Саха (Якутия) «О комплексной медико-социальной помощи гражданам старшего поколения в Республике Саха (Якутия)», принятого в 2017 г. [24], а также проекта Федерального закона, представленного в Государственную думу Федерального собрания

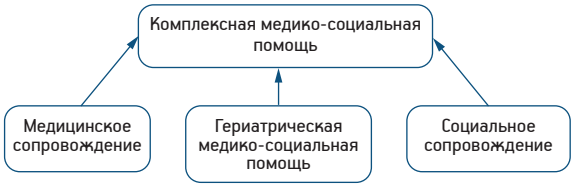


Рис. 4. Структура комплексной медико-социальной помощи гражданам старшего поколения

РФ депутатом от Республики Саха (Якутия) в 2018 г. [25] и отклоненного с участием представителей профильных Министерств.

Представим ряд определений из указанного проекта закона:

- комплексная медико-социальная помощь гражданам старшего поколения — долговременная непрерывная помощь гражданам старшего поколения, основанная на применении геронтологических технологий, включающая совокупность медицинских, социальных и психологических услуг, предоставляемых на основе персонифицированного подхода;
- персонифицированный подход — формирование индивидуального пакета медицинских, социальных и психологических услуг, необходимых гражданину старшего поколения на основе комплексной гериатрической оценки, с учетом состояния здоровья, условий проживания, состава семьи, возраста, социального положения, зависимости от посторонней помощи, характера обстоятельств, которые ухудшают или могут ухудшать условия его жизнедеятельности;
- гериатрическая помощь — базовая составляющая комплексной медико-социальной помощи гражданам старшего поколения;
- система оказания комплексной медико-социальной помощи гражданам старшего поколения — совокупность организаций, юридических и физических лиц, обеспечивающих предоставление медицинских, социальных и психологических услуг гражданам старшего поколения, объединенных единым организационно-методическим, информационным, техническим, научно-методическим сопровождением, обеспечивающих формирование комплекса медико-социально-психологических услуг отдельному гражданину в соответствии с его индивидуальной потребностью;
- участники системы оказания комплексной медико-социальной помощи гражданам старшего поколения — уполномоченные органы государственной власти, учреждения здравоохранения и социального обслуживания, юридические и физические лица, социально-ориентированные некоммерческие организации, благотворительные организации, добровольцы, деятельность которых направлена на оказание комплексной медико-социальной помощи гражданам старшего поколения на дому, амбулаторно-поликлиническом и стационарном уровнях с единым организационно-методическим руководством и информационным обеспечением.

Введение перечисленных выше понятий, определяющих деятельность системы оказания комплексной медико-социальной помощи гражданам старшего поколения, позволяет формализовать роль геронтологии и гериатрии в процессе реализации государственной политики [49], предусматривающей разработку государственных программ по указанному направлению. *Рис. 5* иллюстрирует декларируемый авторами подход. Анализ рисунка показывает, что его принятие позволяет устранить противоречия между международными обязательствами России, направлениями государственной политики, определенными руководством России [9, 16, 21, 33] и практической деятельностью федеральных и региональных профильных ведомств.

Авторы предлагают концепцию структурирования понятий «геронтология», «гериатрия», «гериатрическая помощь», «комплексная медико-социальная помощь гражданам старшего поколения» для обсуждения заинтересованными специалистами в области геронтологии и гериатрии в качестве основы для формирования обновленной нормативной базы, регулирующей социальную поддержку пожилых граждан в РФ.

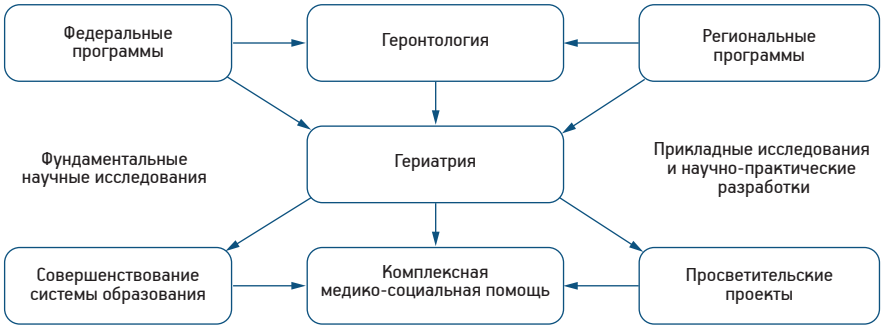


Рис. 5. Роль геронтологии и гериатрии в реализации государственной политики, направленной на повышение качества жизни граждан старшего поколения

Заключение

Официальная трактовка гериатрии как области прикладных исследований исключительно в области медицины противоречит общемировой и российской практике в области создания и развития систем медико-социально-психологической поддержки граждан

старшего поколения. Создание на рубеже XXI в. в России эффективной модели гериатрической помощи, отвечающей мировым стандартам, было обеспечено благодаря деятельности ученых и специалистов Санкт-Петербурга. Эта гериатрическая служба функционирует до настоящего времени и некоторые ее параметры значительно превосходят масштабы преобразований, предусмотренных действующими государственными программами на 2017–2024 гг.

Анализ хода реализации основных действующих государственных программ, имеющих целью повышение качества жизни граждан старшего поколения и продление периода их активного долголетия, свидетельствует о существенном несовпадении целей и задач, сформулированных в указах и поручениях президента России с реальными действиями, планируемыми и реализуемыми чиновниками федерального и регионального уровней в рамках их деятельности. Оценка планируемых показателей по программам показывает, что они не могут обеспечить достижение поставленных целей, в частности в силу нежелания вносить изменения в действующую законодательную и нормативную базу оказания социальной помощи пожилым гражданам старшего поколения, подмене понятий и нежеланию изменить сложившуюся ситуацию с неэффективным использованием государственных средств на основе внедрения результатов научных исследований. Достигаемые результаты практически не влияют на качество жизни рядовых граждан.

С 2018 г. в ряду национальных приоритетов в России была выдвинута задача войти в «Клуб 80+». Однако, по мнению специалистов [54], при используемых сегодня в стране технологиях государственной поддержки пожилых граждан это невыполнимо. В XX в. увеличение ожидаемой продолжительности жизни (ОПЖ) обеспечивалось не замедлением процесса старения, но в значительной степени было связано со снижением смертности, не зависящим от возраста [71].

Сегодня увеличение ОПЖ обеспечивается, в основном, за счет увеличения ресурсов, направляемых на повышение качества жизни граждан. Объем используемых для этого средств зависит от валового национального продукта (ВНП) страны. У всех членов «Клуба 80+» в 2015 г. ВНП превышал 20 тыс. долларов США, тогда как в России ВНП составлял 9 330 долларов США, что явно недостаточно. В то же время, по мере увеличения ВНП, рост ОПЖ замедляется, так как она зависит не только от выделяемого финансирования, но и от условий и способа расходования средств.

В нашей стране вложение ресурсов в продолжительность жизни, то есть в ее качество, менее эффективно, чем в других странах. Поэтому даже при резком повышении ВНП увеличить ОПЖ и вывести Россию в «Клуб 80+» за счет приоритетного финансирования здравоохранения, в частности программ омоложения и повышения неспецифической устойчивости организма, маловероятно.

При достижении ВНП уровня 10–20 тыс. долларов США увеличение ОПЖ определяется не только экономикой и достижениями биологии старения и гериатрии. Практика показывает, что сбалансированные вложения в образование, науку, профилактику и лечение возраст-ассоциированных заболеваний, социальную и психологическую поддержку граждан старшего поколения более эффективны при решении задачи увеличения активного долголетия населения, чем отвлечение государственных ресурсов на продление жизни в исключительно тяжелых случаях (паллиативная помощь пожилым гражданам) и разработку универсальных «средств против старения».

Модернизация действующих государственных программ, направленных на поддержку граждан старшего поколения, не может быть осуществлена без обновления законодательной и нормативной базы, включая принятие Федерального закона «О комплексной медико-социальной помощи гражданам старшего поколения», подзаконных актов к нему, внесения соответствующих изменений в действующие Федеральные законы «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [3], «Об основах социального обслуживания граждан в Российской Федерации» [6], «Об образовании в Российской Федерации» [5], нормативные акты и документы Минздрава, Минтруда, Минобрнауки РФ. Необходима также существенная переработка законодательных и нормативных актов, регламентирующих оказание социальной помощи гражданам в субъектах РФ в связи с реализацией положений закона «Об общих принципах организации законодательных (представительных) и исполнительных органов государственной власти субъектов Российской Федерации» [2]. Использование предложенного авторами подхода, направленного на структурирование понятий «геронтология» [49], «гериатрия», «комплексная медико-социальная помощь гражданам старшего поколения», поможет

устранить значительную часть противоречий, рассмотренных в настоящей публикации, препятствующих построению в России эффективной системы социальной поддержки граждан старшего поколения.

Авторы публикации представили детальную мотивацию терминов и их взаимосвязей с учетом актуальности и социально-политической значимости проблемы государственной поддержки пожилых граждан, а также высокого административного потенциала чиновников, ответственных за принятие решений, связанных с финансированием программ и проектов. Краткое изложение позиции и представление ее в виде записки в уполномоченные органы государственной власти, по нашему мнению, не может обеспечить конструктивного решения. Предложения участников Всероссийского научно-практического форума «Новые приоритеты государственной политики в сфере социальной поддержки граждан старшего поколения» [78] были направлены в конце 2019 г. в уполномоченные структуры государственной власти и получили формальную поддержку профильных комитетов Государственной думы, Российской академии наук, аппарата полномочного представителя президента РФ в Северо-Западном федеральном округе. Однако, как показывает опыт, любые предложения по изменению действующей структуры управления, даже если они сформированы на основе указаний президента России, как правило, сталкиваются с инертностью и противодействием со стороны работников профильных органов государственной власти, отвечающих за реализацию государственной политики на местах.

Хотелось бы подчеркнуть: позиция авторов не является эксклюзивной, она строится с учетом мнения руководства страны, — выше мы цитировали критические высказывания президента России. Интересно, что негативное развитие ситуации признается представителями работавшего до января 2020 г. правительства России. Министр здравоохранения В. Скворцова заявила: «…Медицинскую инфраструктуру никто системно не трогал с конца 50-х годов». Вице-премьер А. Силуанов: «Медучреждения находятся в ужасном состоянии». Вице-премьер Т. Голикова: «Во многих российских регионах оптимизация системы здравоохранения „была проведена неудачно”».

Все приведенные цитаты датированы ноябрем 2019 г. — за 2–3 мес до смены правительства и официального начала эпидемии коронавируса. В настоящей публикации отмечено, что, по мнению Минздрава, наиболее существенные изменения в социальной поддержке граждан старшего поколения были связаны с созданием гериатрической службы в регионах в рамках системы здравоохранения. Это позволяет отнести приведенные выше оценки к созданию системы оказания медико-социальной помощи гражданам старшего поколения.

Драматический опыт преодоления эпидемии коронавируса в России и за рубежом должен стать стимулом к переосмыслению многого из того, что делалось и делается в рамках медицинской и социальной поддержки пожилых граждан. Впечатляющие факты приводятся в публикации А. Г. Голубева и А. В. Сидоренко [72] (последний более 20 лет возглавлял программу ООН по старению). По данным ВОЗ, люди старших возрастных групп оказались наиболее уязвимы к новому коронавирусу, что проявилось в их высокой смертности. Около 80 % смертей в Китае пришлись на заболевших старше 60 лет, в Европе эта цифра приближается к 95 %, в США — более 80 %. Причина — сниженный иммунитет и сопутствующие заболевания, в первую очередь возраст-ассоциированные. Но, кроме медицинских факторов, необходимо говорить и о социально-политических, связанных с организацией системы государственной поддержки граждан старшего поколения. Главное сегодня — понять и решить, что безотлагательно необходимо изменить в государственной политике, направленной на медицинскую и социальную поддержку пожилых граждан в ближайшее время.

Мы полностью поддерживаем позицию сопредседателя центрального штаба Общероссийского национального фронта президента Национальной медицинской палаты доктора Л. М. Рошаля, что после завершения эпидемии потребуется оптимизация системы здравоохранения «наоборот», в частности в рассматриваемой нами сфере. Изменения необходимы и в системе социальной защиты пожилых граждан, а также в системе образования. Однако несогласных с Л. М. Рошалем администраторов может оказаться достаточно много, поэтому мы рассчитываем на поддержку изложенной в статье позиции со стороны читателей журнала «Успехи геронтологии», ученых-геронтологов, членов Геронтологического общества при Российской академии наук, специалистов-гериатров и всех заинтересованных граждан, понимающих, что старение

общества — необратимая общемировая тенденция, и адаптация государственной политики к этим изменениям необходима.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. *Приказ* Министерства здравоохранения РФ от 28.07.1999 № 297 «О совершенствовании организации медицинской помощи гражданам пожилого и старческого возраста в Российской Федерации».

2. *Федеральный закон* от 06.10.1999 № 184-ФЗ (в редакции Федерального закона от 29.12.2006 г. № 258 ФЗ) «Об общих принципах организации законодательных (представительных) и исполнительных органов государственной власти субъектов Российской Федерации».

3. *Федеральный закон* от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

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

5. *Федеральный закон* от 29.12.2012 № 273-ФЗ «Об образовании в Российской Федерации».

6. *Федеральный закон* от 28.12.2013 № 442-ФЗ «Об основах социального обслуживания граждан в Российской Федерации».

7. *Приказ* Министерства здравоохранения РФ от 22.01.2014 № 36н «Об утверждении примерных дополнительных профессиональных программ медицинского образования по специальности „Гериатрия”».

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

9. *Комплекс* поручений президента РФ от 09.09.2014 № Пр-2159, выпущенных по итогам проведения в августе 2014 г. президиума Госсовета России, посвященного развитию системы социальной защиты граждан пожилого возраста.

10. *Приказ* Министерства здравоохранения РФ от 14.04.2015 г. № 187н «Об утверждении порядка паллиативной помощи взрослому населению».

11. *Приказ* Министерства здравоохранения РФ от 29.01.2016 № 38н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю „Гериатрия”».

12. *Распоряжение* Правительства РФ от 05.02.2016 № 164-р «Об утверждении Стратегии действий в интересах граждан старшего поколения в Российской Федерации до 2025 года».

13. *Перечень* поручений президента Российской Федерации от 19.04.2016 г. № Пр-686 по итогам 37-го заседания Российского организационного комитета «Победа».

14. *Приказ* Министерства здравоохранения РФ от 25.08.2016 № 471 «Об утверждении рекомендаций по предоставлению социально-медицинских услуг в форме социального обслуживания на дому ветеранов и инвалидов Великой Отечественной войны».

15. *Распоряжение* Правительства РФ от 05.11.2016 № 2539-р «О плане мероприятий на 2016–2020 годы по реализации первого этапа Стратегии действий в интересах граждан старшего поколения в Российской Федерации до 2025 г.».

16. *Перечень* поручений президента Российской Федерации от 23.08.2017 г. № Пр-1650 по итогам встречи с представителями социально-ориентированных некоммерческих организаций, благотворительных организаций и волонтерских движений 26.07.2017 г.

17. *Поручение* заместителя председателя правительства Российской Федерации О.Ю.Голодец от 31.08.2017 г. № ОГ-П44-5804 по итогам встречи президента Российской Федерации В.В.Путина с представителями социально-ориентированных некоммерческих организаций 26.07.2017 г.

18. *Поручение* заместителя председателя правительства Российской Федерации О.Ю.Голодец от 14.12.2017 г. № ОГ-П12-8359 «О создании системы долговременного ухода за гражданами пожилого возраста и инвалидами».

19. *Совместный приказ* от 21.12.2017 г. Министерства по труду и социальной защите населения Российской Федерации № 861 и Министерства здравоохранения Российской Федерации № 1036 «Об организации социального обслуживания и социального сопровождения граждан, частично или полностью утративших способность к самообслуживанию, и оказанию им медицинской помощи».

20. *Постановление* правительства Российской Федерации от 26.12.2017 г. № 1640 (в редакции 01.03.2018 г.) «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения». Ведомственный проект «Организация современной модели долговременной медицинской помощи гражданам старшего поколения пожилого и старческого возраста на принципах междисциплинарного взаимодействия» (пилотный проект «Территория заботы»).

21. *Указ* президента Российской Федерации от 07.05.2018 г. № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации до 2024 г.»

22. *Поручение* председателя правительства Российской Федерации Д.А.Медведева от 22.05.2018 г. № ДМ-П13–2858 «О разработке Национального проекта „Демография” и Федерального проекта „Старшее поколение”».

23. *Приказ* Министерства по труду и социальной защите населения Российской Федерации от 29.06.2018 г. № 435 «О реализации пилотного проекта по созданию системы долговременного ухода за гражданами старшего поколения».

24. *Указ* главы Республики Саха (Якутия) от 16.07.2018 г. № 2757 о Законе Республики Саха (Якутия) «О комплексной медико-социальной помощи гражданам старшего поколения старшего поколения в Республике Саха (Якутия)».

25. *Проект* Федерального закона № 519063–7 «О комплексной медико-социальной помощи гражданам старшего поколения старшего поколения», внесенный депутатом Государственной думы Ф.С.Тумусовым. Выписка из протокола заседания Совета Государственной думы Федерального собрания РФ 7-го созыва от 17.12.2018 г. № 163 п. 108.

26. *Поручение* президента Российской Федерации от 18.12.2018 г. № Пр-2424 ГС.

27. *Постановление* правительства Российской Федерации от 31.10.2018 г. № 1288 «Об организации проектной деятельности в Правительстве Российской Федерации».

28. *Указание* председателя правительства Российской Федерации Д.А.Медведева от 25.12.2018 г. №ДМ-П6-9306 в связи с выполнением поручений президента Российской Федерации от 18.12.2018 г. № Пр-2426 ГС.

29. *Сообщение* пресс-службы Министерства по труду и социальной защите населения Российской Федерации от 22.02.2019 г. о реализации в регионах пилотного проекта по созданию системы долговременного ухода.

30. *Федеральный закон* от 06.03.2019 № 18-ФЗ (последняя редакция) «О внесении изменений в Федеральный закон „Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации по вопросам оказания паллиативной медицинской помощи”».

31. *Указ* Президента Российской Федерации от 06.06.2019 г. № 254 «О стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года».

32. *Приказ* Министерства по труду и социальной защите населения Российской Федерации от 17.06.2019 г. № 413н «Об утверждении профессионального стандарта „Врач-гериатр”».

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

34. *Материалы* Всероссийского совещания «Гериатрическая служба в Российской Федерации». Самара, октябрь 2016 г.

35. *Материалы* II Всероссийского конгресса по геронтологии и гериатрии. М., апрель, 2017 г.

36. *Материалы* встречи президента Российской Федерации с представителями социально-ориентированных некоммерческих организаций, благотворительных организаций и добровольческих движений от 26.07.2017 г.

37. *Материалы* совещания в правительстве Российской Федерации от10.08.2017 г. по вопросам развития в Российской Федерации системы гериатрической помощи.

38. *Материалы* совещания экспертов Общероссийского народного фронта от 11.05.2018 г. (Москва) по выполнению Указа президента Российской Федерации от 07.05.2018 г. «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 г.» в части демографии и здравоохранения.

39. *Материалы* Круглого стола в Государственной думе Федерального собрания Российской Федерации (организатор — комитет Государственной думы по охране здоровья) от 08.10.2018 г. по теме «Медицина старшего поколения».

40. *Материалы* заседания Совета при президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и национальным проектам от 24.10.2018 г.

41. *Материалы* расширенного заседания президиума Госсовета России 23.11.2018 г. (Ялта) по выполнению задач, поставленных в Указе президента Российской Федерации от 07.05.2018 г. № 204.

42. *Решение* президиума Совета при президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и национальным проектам от 24.12.2018 г.

43. *Материалы* заседания Комиссии при президенте Российской Федерации по делам ветеранов, протокол № 9 от 05.03.2019 г.

44. *Материалы* заседания расширенного президиума Госсовета России (Светлогорск) от 31.10.2019 г. «О задачах субъектов Российской Федерации в сфере здравоохранения».

45. *Азин А.Л., Смирнов А.В., Никитин В.С. и др.* Гериатрия в Республике Марий Эл: взгляд в прошлое, настоящее и будущее // Успехи геронтол. 2018. Т. 31. № 6. С. 846–850.

46. *Анисимов В.Н.* История развития геронтологии и гериатрии в России // В сб.: Гериатрия: Рук. для врачей / Под ред. Л. П. Хорошининой М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.

47. *Анисимов В.Н., Серпов В.Ю., Финагентов А.В., Хавинсон В.Х.* Новый этап развития геронтологии и гериатрии в России: проблемы создания системы гериатрической помощи. Часть 1. Актуальность, нормативная база // Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 2. С. 158–168.

48. *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.

49. *Анисимов В.Н., Бордовский Г.А., Финагентов А.В., Шабров А.В.* Государственная поддержка граждан старшего поколения: какая геронтология нужна современной России (часть 1) // Успехи геронтол. 2020. Т. 33. № 4 (в печати).

50. *Архипов И.В., Костенко В.А., Староконь П.М. и др.* К 90-летию геронтологического центра: от дома политкаторжан к Всероссийскому научно-методическому геронтологическому центру // В сб.: Актуальные вопросы геронтологии: Всероссийскому научно-методическому геронтологическому центру — 90 лет. М.: Издание Минтруда России и ФГБУ «Всероссийский научно-методический геронтологический центр», 2012. С. 18–28.

51. *Бордовский Г.А., Пахомов Н.Н.* Есть ли заказчик у нашей системы образования? (заметки к Плану ГОЭЛРО для XXI века) // Высш. образование сегодня. 2019. № 10. С. 2–6.

52. *Бордовский Г.А.* Образование лиц старшего возраста: российское измерение мировой проблемы // Высш. образование сегодня. 2020. № 2. С. 7–10.

53. *Булгакова С.В., Захарова Н.О., Николаева А.В., Тренева Е.В.* Геронтология и гериатрия в Самарской области: прошлое, настоящее, будущее // Успехи геронтол. 2018. Т. 31. № 6. С. 838–845.

54. *Голубев А.Г.* Куда нас выводит кривая Престона? // Успехи геронтол. 2018. Т. 31. № 5. С. 616–627.

55. *Горшунова Н.К., Медведев Н.В.* Состояние гериатрической помощи в Курском регионе: проблемы становления и перспективы развития // Успехи геронтол. 2018. Т. 31. № 6. С. 833–837.

56. *Деев А.И.* Как москвичам жить до(а)льше? // Успехи геронтол. 2018. Т. 31. № 6. С. 851–858.

57. *Иванов С.В.* Конвергенция и трансляционные тренды в зеркале Сыктывкарского отделения Геронтологического общества РАН // Успехи геронтол. 2018. Т. 31. № 6. С. 878–886.

58. *Ильницкий А.И., Прощаев К.Н.* История развития геронтологии и гериатрии в России // В сб.: Гериатрия: Национальное рук./ Под ред. О. Н. Ткачевой, Е. В. Фроловой, Н. Н. Яхно. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. С. 20–23.

59. *Инарокова А.М., Альмова И.Х., Гукетлова А.А. и др.* Геронтологические проблемы и перспективы регионального управления. Стратегия и структура межведомственной геронтологической помощи в Кабардино-Балкарской Республике // Успехи геронтол. 2018. Т. 31. № 6. С. 859–863.

60. *Кантемирова Р.К., Ильницкий А.И., Прощаев К.Н.* Модели гериатрической реабилитации // В сб.: Гериатрия: Национальное рук./ Под ред. О. Н. Ткачевой, Е. В. Фроловой, Н. Н. Яхно. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. С. 470–496.

61. *Кузнецова О.Ю., Моисеев Е.Е.* Паллиативная гериатрия // В сб.: Гериатрия: Национальное рук./ Под ред. О. Н. Ткачевой, Е. В. Фроловой, Н. Н. Яхно. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. С. 507–546.

62. *Мякотных В.С.* Возраст-ассоциированная патология и место гериатрии как врачебной специальности // Успехи геронтол. 2018. Т. 31. № 1. С. 55–63.

63. *Мякотных В.С.* О состоянии и перспективах геронтологии и гериатрии в регионах России (на примере Свердловской области) // Успехи геронтол. 2018. Т. 31. № 6. С. 825–832.

64. *Папанова Е.К., Школьников В.М., Андреев Е.М., Тимонин С.А.* Высокая продолжительность жизни москвичей после 80 лет — реальность или статистический артефакт? // Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 6. С. 826–835.

65. *Пожилой человек* в обществе: Сб. ст./ Под ред. И. А. Григорьевой. СПб.: Европейский дом, 2010.

66. *Пудова О.С.* К вопросу о введении системы долговременного ухода // В сб.: Социальное обслуживание граждан пожилого возраста и инвалидов трудоспособного возраста. СПб.: Городской информационно-методический центр «Семья», 2019. С. 19–32.

67. *Пушкова Э.С.* В помощь организатору гериатрического учреждения: Метод. рекомендации. СПб.: Издание Комитета по здравоохранению СПБ и СПб ГБУЗ «Городской гериатрический медико-социальный центр», 2007.

68. *Рекомендации* о развитии людских ресурсов: образование, подготовка кадров и непрерывное образование от 17 июня 2004 года № 195. Генеральная конференция труда. http://docs.cntd.ru/document/499076403 (дата обращения 17.05.2020).

69. *Роботова А.С.* Люди «третьего возраста» как субъекты непрерывного образования: методология и основные направления изучения // Непрерывное образование: XXI век. 2014. № 4 (8). С. 1–18.

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

71. *Сидоренко А.В., Голубев А.Г.* Теория и практика старения в условиях пандемии COVID-19 // Успехи геронтол. 2020. Т. 33. № 2. С. 497–408.

72. *Сидоренко А.В.* Пожилые люди и пандемия // Вестн. Геронтологического общества РАН (инф. бюл.). 2020. № 3–4 (223–224), март–май. С. 3–5.

73. *Силютина М.В., Саурина О.С., Есауленко И.Э. и др.* Состояние геронтологии и гериатрической службы в Воронежской области: от истории развития к перспективам // Успехи геронтол. 2018. Т. 31. № 6. С. 864–869.

74. *Советкина Н.В., Финагентов А.В.* Россия нуждается в развитии гериатрии: размышляя над статьей В.С.Мякотных «Возраст-ассоциированная патология и место гериатрии как врачебной специальности» // Успехи геронтол. 2018. Т. 31. № 1. С. 73–74.

75. *Староконь П.М., Архипов И.В.* Подходы к организации деятельности геронтологического центра на современном этапе // В сб.: Актуальные вопросы геронтологии: Всероссийскому научно-методическому геронтологическому центру — 90 лет. М.: Издание Минтруда России и ФГБУ «Всероссийский научно-методический геронтологический центр», 2012. С. 227–228.

76. *Татаринова О.В., Горохова З.П., Созонова К.К. и др.* О развитии гериатрической службы в Республике Саха (Якутия) // Успехи геронтол. 2018. Т. 31. № 6. С. 870–877.

77. *Ткачева О.Н.* Современная концепция развития гериатрической помощи в Российской Федерации // В сб.: Гериатрия: Национальное рук. / Под ред. О.Н.Ткачевой, Е.В.Фроловой, Н.Н.Яхно. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. С. 14–20.

78. *Финагентов А.В.* Приоритеты государственной политики в сфере социальной поддержки граждан старшего поколения (к итогам Всероссийского научно-практического форума 25.10.2019 г. «Новые приоритеты государственной политики в сфере поддержки граждан старшего поколения») // Вест. Геронтологического общества РАН (инф. бюл.). 2019. № 7–8 (217–218), июль–октябрь. С. 4–7.

79. *Финагентов А.В.* Государство и общество: стратегическое партнерство в интересах граждан старшего поколения // Информ.-аналит. журн. «Социальная жизнь Северо-Запада России» (СПб). 2018. № 1. С. 45–48.

80. *Хорошинина Л.П.* Рассуждения врача-гериатра, или полемические заметки о статье В.С.Мякотных «Возраст-ассоциированная патология и место гериатрии как врачебной специальности» // Успехи геронтол. 2018 г. Т. 31. № 1. С. 64–69.

81. *Хорошинина Л.П.* Введение к разделу 1 «Избранные вопросы геронтологии» // В сб.: Гериатрия: Рук. для врачей / Под ред. Л.П.Хорошининой. М. ГЭОТАР-Медиа, 2019. С. 21–22.

Поступила в редакцию 24.06.2020
После доработки 24.06.2020
Принята к публикации 30.06.2020

Adv. geront. 2020. Vol. 33. № 4. P. 625–645

V. N. Anisimov [1], G. A. Bordovskiy [2], A. V. Finagentov [3], A. V. Shabrov [4]

STATE SUPPORT TO ELDERLY CITIZENS: WHICH GERIATRIC NEEDS MODERN RUSSIA? (PART 2)

[1] N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochnyi, St. Petersburg 197758, e-mail: aging@mail.ru; [2] A. I. Herzen State Pedagogical University, 48 nab. reki Moyki, St. Petersburg 191186, e-mail: president@herzen.spb.ru; [3] North-West Institute of Geriatrics and Medical Social Design, 118A lit. L nab. Obvodnogo kanala, St. Petersburg 190005, e-mail: szipc@mail.ru; [4] Institute of Experimental Medicine, 12 Akad. Pavlov str., St. Petersburg 197376, e-mail: ashabrov@gmail.com

The publication continues to consider the cause-subsequent relationships of low efficiency of the state policy in the field of prolonging the period of active longevity altogether with unsystematic approaches to the formation and implementation of state programs. In the context of the analysis of the reasons for the insufficient effectiveness of existing state programs in the field of improving social support for senior citizens, geriatrics is positioned as an integral part of gerontology - an area of applied research that provides solutions to medical, social, psychological and other problems that arise among citizens of elderly. In particular, these problems are associated with the psychophysiological, socio-economic, educational, cultural and legal status of this category of citizens. Geriatric care and its status as a basic component of comprehensive medical and social assistance to senior citizens are formalized. The influence of gerontology and geriatrics in the process of providing systemic support for improving the quality of life of senior citizens, which is one of the priorities of Russian state policy, is substantiated. The motivation is the need to amend existing laws and regulations governing the provision of state support to senior citizens, systematic processing of existing government programs in this area, based on the use of a scientific approach to solving the problem of adapting the state to the aging processes of society.

***Key words**: gerontology, geriatrics, state programs, geriatric care, comprehensive medical and social assistance to senior citizens, systemic support for improving the quality of life, interagency cooperation, personalized approach, Gerontological Society of the Russian Academy of Sciences*

© В. Н. Быков, А. Н. Гребенюк, И. Б. Ушаков, 2020
УДК 616-084:612.67

Успехи геронтол. 2020. Т. 33. № 4. С. 646–656
doi: 10.34922/AE.2020.33.4.003

В. Н. Быков[1], *А. Н. Гребенюк*[2], *И. Б. Ушаков*[3]

РАДИОПРОТЕКТОРЫ И ГЕРОПРОТЕКТОРЫ: СЛУЧАЙНЫЕ И НЕСЛУЧАЙНЫЕ СОВПАДЕНИЯ*

[1] Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, e-mail: bykov_imm@mail.ru; [2] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;
[3] Государственный научный центр «Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России, 123182, Москва, ул. Живописная, 46

Радиопротекторные и геропротекторные свойства соединений нередко сочетаются, что может быть обусловлено общими механизмами действия: антиоксидантной активностью, повышением устойчивости к клеточному стрессу, ускорением репарации ДНК, предотвращением хронических воспалительных заболеваний и канцерогенеза. В данной работе приведен детальный анализ молекулярно-биологических механизмов действия препаратов, обладающих радиопротекторными и/или геропротекторными свойствами. Описаны общие звенья развития старения и патогенеза заболеваний, связанных с облучением, включающие активацию свободнорадикальных реакций, нарушение регуляции репарации ДНК, клеточного цикла и апоптоза. С одной стороны, на фоне остановки клеточного цикла и блокады апоптоза увеличивается время для репарации ДНК. С другой стороны, активация апоптоза измененных клеток рассматривается как один из механизмов замедления процессов старения и предотвращения отдаленных эффектов воздействия ионизирующих излучений. Выделено две основных группы радиозащитных препаратов: 1) обладающие антиапоптозным свойством и способствующие повышению выживаемости в ранние сроки после после облучения в высокой дозе; 2) способствующие элиминированию поврежденных клеток (сенолитики) и наиболее эффективные при длительном низкодозовом воздействии радиации или фракционированном облучении. Геропротекторная активность описана для препаратов второй группы, к которым относятся мелатонин, метформин, рапамицин и природные полифенольные соединения.

Ключевые слова*: *радиационное воздействие, старение, радиопротекторы, геропротекторы

Термин «геропротекторы» буквально означает «защищающие от старения». Это вещества, увеличивающие продолжительность жизни животных; их отделяют от гериатрических средств, предназначенных для лечения заболеваний у пожилых людей или улучшения качества их жизни. До 2000 г. было известно чуть более 30 веществ, способных увеличивать продолжительность жизни животных. В базе данных Geroprotectors (http://geroprotectors.org) по состоянию на 2015 г. содержалось уже более 260 записей о результатах исследований потенциальных геропротекторов на 13 модельных организмах [62]. В базе данных DrugAge на момент подготовки данной публикации содержалось более 1 800 записей о влиянии на среднюю и максимальную продолжительность жизни 566 различных веществ и соединений на 30 модельных организмах (http://genomics.senescence.info/drugs/). При этом число препаратов, увеличивающих продолжительность жизни млекопитающих, значительно меньше — около 40.

Среди геропротекторов присутствуют соединения различных химических и фармакологических групп: антиоксиданты, нейротропные средства, янтарная кислота и ее производные, антидиабетические бигуаниды, гормоны, пептидные препараты и аминокислоты, полифенолы, растительные экстракты.

Для включения в число геропротекторов вещество должно соответствовать следующим критериям:

- увеличивать среднюю продолжительность жизни;
- обращать или замедлять прогрессирование возрастных изменений молекулярных, клеточных и физиологических биомаркеров старения;
- терапевтическая доза геропротектора должна быть на несколько порядков меньше токсичной дозы;
- геропротекторы должны улучшать связанное со здоровьем качество жизни — физическое,

* Публикация подготовлена при поддержке РНФ (грант № 20-15-00330).

умственное, эмоциональное и социальное функционирование человека [14].

Препараты, модифицирующие ответ нормальных тканей на действие радиации, могут быть разделены на следующие группы:

- профилактические агенты/радиопротекторы — противолучевые препараты, которые вводятся в организм до или во время воздействия ионизирующих излучений (ИИ);
- радиомитигаторы — противолучевые препараты, которые вводятся после облучения, но до развития клинических проявлений острого лучевого поражения;
- терапевтические агенты — препараты, которые вводятся в организм после появления первых признаков токсического действия радиации на организм [2, 3, 77].

Альтернативный вариант классификации включает радиопротекторы, адаптогены и абсорбенты [59]. Некоторые авторы дополнительно выделяют группу радиомодуляторов, под которыми понимают лекарственные средства и пищевые добавки, повышающие резистентность организма к действию ИИ, со снижением риска его канцерогенного эффекта и сокращения биологического возраста посредством модуляции генной экспрессии [2, 58].

С учетом эффектов, развивающихся при воздействии радиации на ткани и клетки, радиозащитные препараты могут быть разделены на следующие группы:

1) средства, обеспечивающие защиту от всех типов радиационного воздействия:

- препараты, снижающие потребление кислорода (Blockers of oxygen consumption);
- скэвенджеры свободных радикалов (free radical scavengers);
- препараты, усиливающие восстановление ДНК (DNA repair boosters);

2) средства, предотвращающие развитие эффектов радиации I типа (клеточная гибель и клеточное опустошение):

- модуляторы клеточной гибели (death pathway modulators);
- ростовые факторы (growth factors);

3) средства, предотвращающие развитие эффектов радиации II и III типа (реактивная активация генов и нарушение тканевой структуры):

- противовоспалительные препараты (blockers of inflammation);
- препараты, блокирующие хемотаксис и аутокринную/паракринную регуляцию (blockers of chemotaxis and autocrine/paracrine pathways);

4) средства, предотвращающие развитие эффектов радиации IV типа (стохастические эффекты):

- антимутагенные препараты, обеспечивающие сохранение целостности генома (antimutagenic keepers of genomic integrity);

5) средства, блокирующие «эффекты свидетеля» (agents that block bystander effects) [48].

Можно выделить альтернативные точки приложения противорадиационной терапии:

- клеточная гибель или снижение клеточности;
- воспаление;
- хронический оксидативный стресс;
- изменение цитокиновой/хемокиновой сигнализации;
- микрососудистые повреждения и гипоксия [81].

Указанные эффекты проявляются через различные промежутки времени после облучения: на протяжении нескольких минут (симптомы со стороны ЦНС), дней (гастроинтестинальный синдром), недель (гематопоэтический синдром), через много месяцев (нарушение репродуктивной функции) или лет (канцерогенез) [76].

Сравнивая представленные группы радиопротекторов и геропротекторов, можно сделать вывод, что принципы поиска, классификации и оценки геропротекторов во многом применимы и по отношению к препаратам, предназначенным для предотвращения негативных эффектов ИИ. В качестве важной особенности радиозащитных препаратов, в особенности радиопротекторов и радиомитигаторов, следует указать короткий курс введения (а в некоторых случаях и однократный прием), в то время продолжительность приема геропротекторов, как и радиозащитных препаратов, предотвращающих отсроченные и отдаленные эффекты радиационного воздействия, может быть сопоставима с временем жизни. В соответствии с предполагаемым сроком введения, различаются и критерии безопасности, которые предъявляются к лекарственным препаратам. Последние, например, существенно ограничивают длительное применение наиболее эффективных в настоящее время радиопротекторов — аминотиолов, а также препаратов, относящихся к группе половых гормонов [45].

Установлено, что направленность изменений в организме млекопитающих в ходе нормального старения и при воздействии ИИ нередко совпадает (*таблица*).

Направление изменений, развивающих в организме млекопитающих в процессе нормального старения и при воздействии ионизирующих излучений [1]

Показатель	Физиологическое старение	Воздействие ионизирующих излучений
Генерация АФК	↑	↑
Образование 8-оксогуанозина	↑	↑
Образование аддуктов ДНК	↑	↑
Эффективность репарации ДНК	↓	↓
Ошибки в синтезе ДНК и белков	↑	↑
Гипометилирование ДНК	↑	↑
Длина теломер	↓	↓
Нестабильность генома	↑	↑
Частота мутаций и хромосомных аббераций	↑	↑
Гликилирование белков (*AGE*-продукты)	↑	↑
Активация онкогенов	↑	↑
Биоэнергетика клетки	↓	↓
Число опухолевых клеток	↑	↑
Число пострепликативных клеток	↑	↑
Чувствительность к инсулину	↓	↓
T-клеточный иммунитет	↓	↓
Толерантность к глюкозе	↓	↓
Ночной уровень и ритм мелатонина	↓	↓
Сердечно-сосудистые заболевания и рак	↑	↑
Метаболический синдром/ сахарный диабет 2-го типа	↑	↑
Хронические воспалительные процессы	↑	↑

Однонаправленные изменения можно наблюдать на молекулярном, клеточном, тканевом, органном и организменном уровнях. Но означает ли это, что соединения, обладающие защитными свойствами в отношении ИИ, могут увеличивать продолжительность жизни?

Далее указанные механизмы радиозащитного и/или геропротекторного действия различных соединений будут рассмотрены более подробно.

Прямое и опосредованное антиоксидантное действие

ИИ в клетках не только напрямую повреждает ДНК, но и способствует развитию окислительного стресса, который не исчезает со временем и может передаваться дочерним клеткам [21]. Проявление возрастных изменений также связывают с активацией процессов свободнорадикального окисления, что нашло отражение в свободнорадикальной теории старения, предложенной более полувека тому назад D. Harman [35, 39].

Значение свободных радикалов в развитии старения подтверждается данными о положительном влиянии антиоксидантов на продолжительность жизни модельных биообъектов [64]. Для целого ряда антиоксидантов, проявляющих радиозащитное действие, в эксперименте отмечен эффект увеличения средней и максимальной продолжительности жизни у беспозвоночных и позвоночных модельных организмов [73]. При этом далеко не все антиоксиданты проявляют геропротекторные свойства [7]. У некоторых веществ, например нестероидных противовоспалительных средств и флавоноидов, антиокислительная активность не коррелирует с геропротекторным эффектом [28, 65], а отдельные прооксиданты (например, паракват), наоборот, могут увеличивать продолжительность жизни [28, 84].

Вместе с тем, известно, что свободные радикалы участвуют в регуляции клеточного сигналинга путем окисления цистеиновых остатков белков [5, 52]. Считается, что окислительный стресс способен запустить адаптивный ответ [63]. Показано, что флавоноиды вызывают активацию транскрипционных факторов, чувствительных к окислительному стрессу *Nrf*-2 — *nuclear factor* (*erythroid-derived* 2)-*like* 2, *FoxOs* — *forkhead box O*, *PPARγ* — *proliferator-activated receptor gamma* [65]. Мишенями этих транскрипционных факторов являются гены, кодирующие антиоксидантные ферменты, а также гены, вовлеченные в регуляцию клеточного стресса.

Формирование возрастных изменений может быть связано с интенсивностью процессов, в которых АФК образуются как побочный продукт, в частности процессов энергетического метаболизма. К числу основных реакций, с которыми связано образование АФК, относится клеточное дыхание, которое протекает с участием дыхательной цепи митохондрий. При снижении его интенсивности отмечается увеличение продолжительности жизни нематод *Caenorhabditis elegans* [70].

Радиорезистентность тканей при развитии гипоксии увеличивается. В качестве одного из механизмов такого эффекта рассматривается увеличение экспрессии *HIF*-1 (*hypoxia-inducible factor*-1), замедление его деградации и опосредованное уси-

ление гликолиза [51]. Можно предположить, что соединения, способствующие активации экспрессии *HIF*-1 и/или препятствующие его деградации, у которых отмечены радиопротекторные свойства (деферроксамин, мерсалил, клиохинол, изофлурантилорон, байкалеин), будут оказывать геропротекторное действие. В случае байкалеина это предположение подтверждено результатами исследований [36].

Предотвращение накопления повреждений ядерной и митохондриальной ДНК

Накопление повреждений ядерной и митохондриальной ДНК, которые могут инициировать апоптоз, рассматривается и как важный элемент формирования радиоиндуцированных изменений, и как один из механизмов старения. В связи с этим, активация ферментов репарации ДНК и торможение апоптоза могут обеспечить развитие как радиопротекторного, так и геропротекторного эффекта [11, 59]. К соединениям, сочетающим подобные эффекты, относятся полифенольные соединения, мелатонин и метформин.

Наиболее полно изучены механизмы радиопротекторного и геропротекторного действия флавоноидов, таких как кверцетин, ресвератрол, куркумин.

Повышение активности сиртуинов, в частности *SIRT*1, выявляется после введения кверцетина. С этим эффектом связывают его антиапоптозный и антигенотоксический эффекты после воздействия ИИ, а также увеличение средней продолжительности жизни *Caenorhabditis elegans* [41, 66, 68]. Ряд исследователей относят кверцетин к сенолитикам — препаратам, селективно активирующим апоптоз стареющих клеток (*senescent cells*), в том числе на фоне хронологического старения и после воздействия радиации. В качестве клеточных мишеней сенолитиков рассматриваются белки семейства *BCL-2* [82, 88].

Активация сиртуинов отмечена после применения ресвератрола, который уменьшал частоту хромосомных аберраций в костном мозге и апоптоз в криптах кишечника после облучения. Указанный эффект, наряду с прямым и непрямым антиоксидантным действием, лежит в основе как радиопротективного, так и геропротекторного эффекта указанного соединения [86]. В то же время, у ресвератрола выявлена способность вызывать индукцию апоптоза в опухолевых клетках [55]. Сходные эффекты были выявлены и у другого биофлавоноида — куркумина [74].

Наличие радиозащитного и геропротекторного эффектов отмечено и у других биофлавоноидов, например у генистеина [8, 10] и байкалеина [33, 36], эпикатехина [68], лютеолина и хризина [50]. Сочетание радиозащитного эффекта на модели острого летального облучения и геропротекторного эффекта у мышей установлено для производных природного лигнина, содержащих бензилполикарбоновые кислоты (полимеры *BP-Cx*-1) в комплексе с металлами переменной валентности (например, молибденсодержащий препарат *BP-C*2) [16, 26]. Можно предположить, что подобными свойствами будут обладать и другие биофлавоноиды — кэмпферол, апигенин и лютеолин, нарингенин и гесперитин, даидзеин [65].

Кроме этого, на различных моделях окислительного стресса выявлено антиоксидантное и цитопротекторное действие полифенольных соединений природного происхождения, таких как бутин (7,3',4'-тригидроксидигидрофлавон) [87], сапонин женьшеня [27]. Также хорошо описано антимутагенное действие многих полифенольных соединений или богатых полифенолами растительных экстрактов [4], что может указывать на их потенциальные радиозащитные и геропротекторные свойства.

Радиозащитные и геропротекторные свойства отмечены у мелатонина [32]. Их реализация может определяться прямым антиоксидантным эффектом, активацией антиоксидантных ферментов, а также противовоспалительной и противоапоптозной активностью, ассоциированной с модуляцией *NF-κB*-сигнального пути и усилением процессов репарации ДНК, усилением экспрессии сиртуинов, *AMPK* (*AMP-activated protein kinase*) и *mTOR* (*mammalian Target of rapamycin*) [71].

Метформин, который был разработан для лечения сахарного диабета, также проявляет антиоксидантный, геропротекторный и радиопротекторный эффекты [13, 24, 79]. Препарат нормализует развитие облученных личинок *Zebrafish* путем торможения воспалительного ответа и апоптоза, а также регуляции экспрессии генов, ответственных за развитие [79]. Предотвращение накопления клеток с поврежденной ДНК после радиационного воздействия может быть связано не только с активацией систем репарации, но и с индукцией механизмов гибели клеток, и последующим выведением ДНК разрушенных клеток из организма [9]. Метформин снижает активность комплекса I дыхательной цепи митохондрий, что уменьшает уровень синтеза АТФ в клетке [24]. Изменение

соотношения АТФ/АМФ ведет к повышению активности *AMPK* и снижению активности комплекса *mTORC*1.

Большинство известных путей репарации ДНК инициируется и модулируется *PARP*-1 (*Poly* [*ADP-ribose*] *polymerase* 1). Мыши, нокаутированные по *PARP*-1, проявляют высокую чувствительность к факторам, вызывающим повреждение ДНК. Несмотря на жизнеспособность и нормальный фенотип, у таких животных выявляется недостаточный уровень репарации ДНК, увеличение количества мутаций, а также более высокая частота появления опухолей с возрастом [75].

При фармакологической блокаде *PARP*-1 в опухолевых клетках, которая достигается применением олапариба и сходных с ним препаратов, отмечается торможение репарации ДНК и усиление апоптоза, что увеличивает их радиочувствительность [22]. В настоящее время данный механизм не востребован в качестве мишени потенциального радиопротективного или геропротективного действия препаратов. Вместе с тем, селективная активация апоптоза в стареющих клетках рассматривается как перспективное направление для снижения частоты возникновения заболеваний, связанных со старением [82], а также для лечения патологических состояний, которые могут рассматриваться как отдаленные последствия радиационного воздействия [40]. На достижение указанного фармакологического эффекта направлено действие сенолитиков. И хотя механизмы действия препаратов указанной группы связывают с сигнальными системами *PI3K* (*phosphoinositide 3-kinase*)/*AKT* (*protein kinase B*), *p53*/*p21*/ *serpines*, *BCL 2*/*BCL XL*, а также сигнальными путями, ассоциированными с рядом тирозинкиназ [88], возможно среди них свое место найдут и блокаторы *PARP*-1.

Регуляция процессов пролиферации, клеточного цикла и апоптоза

Ионизирующая радиация запускает множество про- и антипролиферативных процессов, изменяющих баланс между выживанием клеток и клеточной гибелью. В качестве основного эффектора негативного воздействия ИИ рассматривается избыточное образование АФК и повреждение ДНК. Формирование дефектов ДНК приводит к блокаде клеточного цикла и запуску механизмов репарации, при несостоятельности которых инициируется апоптоз.

Ключевую роль в восстановлении ДНК и регуляции клеточного цикла играет белок *p53* (*tumor suppressor p53*) [31]. Воздействие ИИ на мышей, экспрессирующих *p53*, и *p53*-дефицитных животных различается. После облучения в дозе 10 Гр у мышей, экспрессирующих *p53*, развивается нарушение гемопоэза, и большая часть животных погибает. В то же время все животные, у которых белок не образуется, выживают. Однако при увеличении дозы до 15 Гр период жизни *p53*- дефицитных мышей почти в 2 раза меньше, чем у животных дикого типа. Сохранение деления клеток с невосстановленными дефектами ДНК при отсутствии *p53* приводит к массовой гибели клеток в криптах тонкого кишечника и ускоряет наступление летального исхода у животных [47].

При кратковременной фармакологической супрессии *p53* отмечается блокада апоптоза и выраженный радиозащитный эффект при развитии острого лучевого синдрома [61]. В то же время, на фоне длительного снижения активности *p53* повышается риск радиационно-индуцированного канцерогенеза [42], тогда как поддержание активности *p53* на физиологическом уровне предотвращает развитие опухолей и защищает клетки от формирования возрастных изменений. Роль *p53* заключается в остановке в трансформированной клетке клеточного цикла и запуске процессов апоптоза или преждевременного старения, которые рассматриваются как механизмы предотвращения канцерогенеза [72].

Сигнальный путь *PI3K*/*AKT*/*p53* участвует в активации проапоптозного белка *PUMA* (*p53 up-regulated mediator of apoptosis*). Последний способен запускать апоптоз не только по *p53*- зависимому механизму, но и в ответ на клеточный стресс, поэтому его ингибиторы исследуются в качестве радиозащитных препаратов. В частности, у облученных животных (в дозах до 15 Гр) при применении целого ряда ингибиторов *PUMA* наблюдали снижение частоты гибели мышей и снижение апоптоза стволовых клеток кишечного эпителия [80]. Кроме этого, блокада экспрессии гена, кодирующего белок *PUMA*, с помощью *si*РНК оказывала радиозащитное действие на модели радиационного поражения кожи у мышей [49].

Интересно отметить, что супрессия *PUMA* рассматривается как возможный механизм радиозащитного действия ростовых факторов, в частности *IGF*-1 (*insulin-like growth factor* 1 — инсулиноподобного ростового фактора 1) и *bFGF* (*basic fibroblast growth factor* — фактора роста фибробластов) [69]. При этом именно сигнальный путь, связанный с инсулином и *IGF*-1, считается наиболее

эволюционно стабильным путем развития процессов старения, определяющим продолжительность жизни [17, 56]. С активацией *Nrf*-2 и транскрипционных факторов семейства *FoxO*, которые рассматриваются как эффекторы сигнальной системы инсулина и *IGF*-1, а также как ключевые элементы поддержания устойчивости к стрессу, связано положительное влияние биофлавоноидов на продолжительность жизни [65].

Предотвращение и снижение риска хронических заболеваний и отдаленных последствий облучения

Смерть человека (исключая случайную гибель) наступает при развитии заболеваний, связанных с возрастом, тогда как «здоровая» старость определяет долголетие [53]. В связи с этим, соединения, которые предотвращают развитие патологических состояний и заболеваний, связанных с возрастом, могут рассматриваться как геропротекторы [12].

Целый ряд патологических состояний, развивающихся в отдаленный период после радиационного воздействия, напоминает заболевания, связанные со старением организма. В последнее время именно к разработке проблемы отдаленных последствий лучевого поражения сместился акцент исследований в области радиационной фармакологии [67]. Важная роль в их развитии принадлежит хроническим воспалительным процессам, нарушению механизмов регенерации и активации канцерогенеза [83]. Их предотвращение с применением фармакологических средств может рассматриваться как перспективный путь увеличения продолжительности жизни.

Для профилактики отдаленных последствий радиационных поражений могут эффективно применяться статины (ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим *A* редуктазы), нестероидные противовоспалительные средства и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

Статины предотвращают развитие пострадиационных энтеропатии, фиброза легких, энцефалопатии и канцерогенеза. Их активность связывают со снижением стимулирующего действия ИИ на образование молекул клеточной адгезии *MCP*-1 (*monocyte chemoattractant protein* 1), *E*-селектинов и *ICAM*-1 (*intercellular adhesion molecule* 1) и развитием противовоспалительного эффекта [38]. Кроме того, статины вызывают активацию апоптоза, предотвращение пролиферации клеток с невосстановленными дефектами ДНК и опухолевых клеток, выступая в качестве регуляторов экспрессии *p53*, *Nrf*-2 и связанных с ними факторов [57].

Важную роль в развитии пострадиационного воспаления играет циклооксигеназа [85]. В связи с этим, нестероидные противовоспалительные средства, блокирующие активность циклооксигеназы, могут предотвращать гибель животных после воздействия ИИ в летальных дозах и развитие отдаленных последствий радиационного воздействия [37].

Снижение риска развития радиационно-обусловленных поражений сердечно-сосудистой системы и легких достигается при применении ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента [43]. Такой эффект может быть связан с профилактикой сосудистых нарушений в сердце и легких, вызванных радиационным воздействием, предотвращением ремоделирования желудочков сердца, тканевой гипоксии, образования медиаторов воспаления и, как следствие, со снижением частоты развития пневмонита и фиброза легкого на фоне облучения области груди [78].

Кроме радиозащитного действия, у статинов, нестероидных противовоспалительных средств и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента выявлено положительное влияние на продолжительность жизни модельных биообъектов. Этот эффект может быть связан как с основными фармакологическими эффектами, так и с альтернативными механизмами действия препаратов. В частности, увеличение продолжительности жизни *Caenorhabditis elegans* и *Drosophila melanogaster* при применении нестероидных противовоспалительных средств связано со снижением выраженности оксидативного стресса и повышением активности антиоксидантных ферментов [20], а также с блокадой *IGF*-1 и *Pkh*2 (протеинкиназа-2)-связанных сигнальных каскадов [28].

Перспективной группой соединений, способных защищать здоровые ткани от радиационного поражения и улучшать их регенерацию, а также модулировать воспалительные процессы, являются полифенолы. В их число входят вещества, так называемые сенолитики, которые вызывают избирательную гибель измененных и стареющих клеток [88]. В пилотных клинических испытаниях показано, что они эффективны в отношении фиброза легкого [40].

В качестве одной из важных причин развития возрастных заболеваний и отдаленных последствий воздействия ИИ считается нарушение функций ми-

тохондрий, которое связано с накоплением мутаций в митохондриальной ДНК и увеличением частоты митохондриальной гетероплазмии. Эффекторами подобных изменений могут выступать различные регуляторы экспрессии генов *мтDNA* транскрипции, такие как коактиватор транскрипции *PGC*-1α (коактиватор рецептора *PPARγ*), сиртуин *SIRT*1, *AMPK*, супрессор опухолей *p53*, посредством которых реализуется действие «стрессовых» сигналов (дефекты ДНК, гипоксия, оксидативный стресс) [18]. Функцию энергетического сенсора и метаболического регулятора выполняет протеинкиназа серин-треониновой специфичности *mTOR*. Блокада *mTOR*, которая осуществляется через активацию *AMPK*, связанную с *p53*, замедляет клеточный рост и синтез белка, запускает процессы катаболизма и участвует в регуляции клеточной аутофагии. С воздействием на указанные механизмы связана активность двух препаратов с геропротекторной активностью — рапамицина (*sirolimus*) и метформина, эффект которых может усиливаться при комбинации друг с другом и другими препаратами [15, 23]. Эти препараты предотвращают отсроченные повреждения ДНК, вызванные ИИ, а также активацию фибротических изменений в отдаленные сроки после радиационного воздействия [44].

В основе радиозащитного действия подобных препаратов лежит снижение активности дыхательного комплекса митохондрий и активация сигнальных путей, способствующая замедлению клеточного цикла и развитию антипролиферативного эффекта. Однако масштабное изучение эффективности применения подобного подхода для предотвращения отдаленных последствий радиационного воздействия — вопрос будущих исследований.

Радиопротекторы и геропротекторы: на пересечении множеств

Молекулярные, субклеточные и клеточные изменения, регистрируемые при старении организма, зачастую схожи с реакциями на воздействие ИИ [6, 12], в особенности при развитии отсроченных и отдаленных патологических состояний, которые при радиационных поражениях, на фоне радиотерапии опухолей, а также при хроническом облучении могут стать причиной увеличения смертности до наступления биологической старости [54]. В связи с этим вполне предсказуемо наличие эффекта увеличения продолжительности жизни у радиомитигаторов и препаратов, предотвращающих или редуцирующих негативное действие ИИ в отдаленном периоде после радиационного воздействия (например, статины, ингибиторы циклооксигеназы, блокаторы ангиотензин-превращающего фермента) [37, 57, 78]. В то же время, «антивозрастной» эффект не характерен для радиопротекторов, применяемых при острых радиационно-индуцированных повреждениях, таких как серосодержащие антиоксиданты. Выраженный радиозащитный эффект отмечен у ингибиторов *p53* ортованадата натрия (*Na3VO*4) [60], пифитрина (*Pifithrin — α-iminotetrahydrobenzothiazol-tolylethanone hydrobromide*) [46] и *Ex-Rad* (4-*carboxystyryl*-4-*chlorobenzylsulfone sodium salt*) [34], которые при введении до облучения в дозах до 10 Гр повышают выживаемость экспериментальных животных и защищают гемопоэтические клетки после воздействия ИИ в смертельных дозах, а также у производных 8-гидроксихинолина (5,7-*bis(methylaminosulfonyl)*-8-*hydroxyquinoline* и 8-*methoxyquinoline*), которые связываются ионом *Zn*2+, входящим в состав белка *p53*, и блокируют развитие апоптоза [19]. Однако их применение при облучении в дозах, вызывающих развитие гастроинтестинального синдрома, может сопровождаться усугублением состояния животных. Кроме того, в ряде исследований было показано, что снижение активности *p53* или мутации гена, кодирующего этот белок, сопровождалось повышением риска радиационно-индуцированного канцерогенеза и частоты формирования опухолей [29, 42].

Действие препаратов, обладающих радиомитигирующим и геропротекторным свойствами, проявляется в поддержании баланса между выживанием поврежденных клеток и их гибелью; остановкой клеточного цикла, повышающей эффективность процессов репарации ДНК, и активацией апоптоза; предотвращением гибели клеток с невосстановленными дефектами ДНК и необходимостью целенаправленной селекции подобных клеток для профилактики канцерогенеза и воспаления [40, 72, 82]. Подобные эффекты характерны для биофлавоноидов [41, 55, 66], сенолитиков [88], метформина и рапамицина [9, 23, 44] и зачастую они не связаны с общепринятыми механизмами действия, определяющими фармакологическую активность подобных препаратов (например, антиоксидантную активность биофлавоноидов или гипогликемическое действие метформина) [24, 30, 65].

Реакция организма на радиационное воздействие в определенной степени схожа с возрастными изменениями, а ускорение старения под воздействием ИИ («радиационное старение»)

хорошо изучено [1]. Воздействие радиации способствует развитию широкого спектра ассоциированных с возрастом заболеваний, в частности увеличивает частоту канцерогенеза. В связи с этим, сокращение продолжительности жизни экспериментальных биообъектов, регистрируемое на фоне развития отсроченных и отдаленных патологических процессов при определенных режимах облучения и дозах радиационного воздействия, можно рассматривать как потенциальную модель для изучения препаратов, оказывающих влияние на процессы старения и развитие заболеваний, связанных с возрастом. В ходе последующих клинических исследований подобных средств может оцениваться не только их влияние на продолжительность жизни в общей популяции (проведение подобных исследований в настоящее время затруднительно), но и эффект по предотвращению изменений, связанных со старением, который был выявлен на экспериментальных моделях (подобные исследования вполне допустимы), а также влияние на выраженность «биомаркеров» старения [25].

Правильность подобного подхода не вызывает сомнений для соединений, увеличивающих выживаемость в субпопуляциях с уменьшенной продолжительностью жизни, например радиозащитных средств, предотвращающих побочное действие ИИ при радиотерапии опухолей. Однако для других групп геропротекторов подобное утверждение требует дальнейшего экспериментального подтверждения.

Заключение

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что механизмы реализации радиопротекторного и геропротекторного эффектов у биологически активных веществ, относящихся к различным химическим и фармакологическим группам, сопоставимы. Для отдельных соединений утверждение о том, что их радиозащитные эффекты определяют геропротекторное действие, вполне правомерно [6], а в ряде случаев эти эффекты практически равнозначны, например при длительной хронической радиотерапии опухолей, при хроническом низкодозовом воздействии ионизирующих излучений, в условиях длительного космического полета. С учетом представленных данных, оценка механизмов радиозащитного действия соединений относится к перспективным инструментам изучения их влияния на процессы старения и развитие заболеваний, уменьшающих продолжительность жизни.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. *Анисимов В.Н.* Синдром ускоренного старения при воздействии канцерогенных факторов окружающей среды // Рос. физиол. журн. 2010. № 8. С. 817–933.

2. *Васин В.М.* Классификация противолучевых средств как отражение современного состояния и перспективы развития радиационной фармакологии // Радиац. биол. Радиоэкология. 2013. Т. 53. № 5. С. 459–467.

3. *Гудков С.В., Попова Н.Р., Брусков В.И.* Радиозащитные вещества: история, тенденции и перспективы // Биофизика. 2015. Т. 60. № 4. С. 801–811.

4. *Дурнев А.Д.* Антимутагенез и антимутагены // Физиология человека. 2018. Т. 44. № 3. С. 116–137. https://doi.org/10.7868/S013116461803013X

5. *Зенков Н.К., Кожин П.М., Чечушков А.В. и др.* Окислительный стресс при старении // Успехи геронтол. 2020. Т. 33. № 1. С. 10–22. https://doi.org/10.34922/AE.2020.33.1.001

6. *Ихлов Б.Л.* Применение радиопротекторов в геронтологии // Вестн. новых мед. технологий. 2018. Т. 25. № 3. С. 209–215.

7. *Панченко А.В., Тындык М.Л., Федорос Е.И. и др.* Сравнительный анализ экспериментальных данных о влиянии различных полифенолов на продолжительность жизни и старение // Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 3. С. 325–330.

8. *Тарумов Р.А., Гребенюк А.Н., Башарин В.А., Ковтун В.Ю.* Биологические свойства фитоэстрогена генистеина // Медицина экстремальных ситуаций. 2014. Т. 2. № 48. С. 55–68.

9. *Abdullaev S., Minkabirova G., Karmanova E. et al.* Metformin prolongs survival rate in mice and causes increased excretion of cell-free DNA in the urine of X-irradiated rats // Mutat Res. 2018. Vol. 831. P. 13–18. https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2018.05.006

10. *Altun D., Uysal H., Aşkın H., Ayar A.* Determination of the effects of genistein on the longevity of Drosophila melanogaster meigen (Diptera; Drosophilidae) // Bull. environm. Contam. Toxicol. 2011. Vol. 86. № 1. P. 120–123. https://doi.org/10.1007/s00128-010-0159-x

11. *Anderson E.N., Corkins M.E., Li J.C. et al.* C. elegans lifespan extension by osmotic stress requires FUdR, base excision repair, FOXO, and sirtuins // Mech. Ageing Dev. 2016. Vol. 154. P. 30–42. https://doi.org/10.1016/j.mad.2016.01.004

12. *Anisimov V.N.* Life span extension and cancer risk: myths and reality // Exp. Geront. 2001. Vol. 36. № 7. P. 1101–1136. https://doi.org/10.1016/S0531-5565(01)00114-0

13. *Anisimov V.N., Piskunova T.S., Popovich I.G. et al.* Gender differences in metformin effect on aging, life span and spontaneous tumorigenesis in 129/Sv mice // Aging (Albany NY). 2010. Vol. 2. № 12. P. 945–958. https://doi.org/10.18632/aging.100245

14. *Anisimov V.N., Zabezhinski M.A., Popovich I.G. et al.* Rodent models for the preclinical evaluation of drugs suitable for pharmacological intervention in aging // Expert Opin. Drug Discov. 2012. Vol. 7. № 1. P. 85–95. https://doi.org/10.1517/17460441.2012.642361

15. *Anisimov V.N.* Conservative Growth Hormone/IGF-1 and mTOR Signaling Pathways as a Target for Aging and Cancer Prevention: Do We Really Have an Antiaging Drug? // Interdiscip. Top. Geront. 2014. Vol. 40. P. 177–188. https://doi.org/10.1159/000364982

16. *Anisimov V.N., Popovich I.G., Zabezhinski M.A. et al.* Polyphenolic drug composition based on benzenepolycarboxylic acids (BP-C3) increases life span and inhibits spontaneous tumorigenesis in female SHR mice // Aging. 2016. Vol. 9. № 8. P. 1866–1875. https://doi.org/10.18632/aging.101024

17. *Anisimov V.N., Bartke A.* The Key Role of Growth Hormone-Insulin-IGF-1 Signaling in Aging and Cancer // Critical Rev. Oncol./Hematol. 2013. Vol. 87. № 3. P. 201–223. https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.01.005

18. *Aon M.A., Cortassa S., Juhaszova M. et al.* Mitochondrial health, the epigenome and healthspan // Clin. Sci. 2016. Vol. 130. № 15. P. 1285–1305. https://doi.org/10.1042/CS20160002

19. *Ariyasu S., Sawa A., Morita A. et al.* Design and synthesis of 8-hydroxyquinoline-based radioprotective agents // Bioorganic Med. Chem. 2014. Vol.22. № 15. P. 3891–3905. https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.06.017.

20. *Ayyadevara S., Bharill P., Dandapat A. et al.* Aspirin inhibits oxidant stress, reduces age-associated functional declines, and extends lifespan of caenorhabditis elegans // Antioxidants and Redox Signaling. 2013. Vol. 18. № 5. P. 481–490. https://doi.org/10.1089/ars.2011.4151

21. *Azzam E.I., Jay-Gerin J.P., Pain D.* Ionizing radiation-induced metabolic oxidative stress and prolonged cell injury // Cancer Lett. 2012. Vol. 327. № 1–2. P. 48–60. https://doi.org/10.1016/j.canlet.2011.12.012

22. *Bi Y., Verginadis I.I., Dey S. et al.* Radiosensitization by the PARP inhibitor olaparib in BRCA1-proficient and deficient high-grade serous ovarian carcinomas // Gynec. Oncol. 2018. Vol. 150. № 3. P. 534–544. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.07.002

23. *Blagosklonny M.V.* From rapalogs to anti-aging formula // Oncotarget. 2017. Vol. 8. № 22. P. 35492–35507. https://doi.org/10.18632/oncotarget.18033

24. *Bridges H.R., Sirviö V.A., Agip A.N.A., Hirst J.* Molecular features of biguanides required for targeting of mitochondrial respiratory complex I and activation of AMP-kinase // BMC Biol. 2016. Vol. 14. Article number 65. https://doi.org/10.1186/s12915-016-0287-9

25. *Butler R.N., Sprott R., Huber Warner H. et al.* Biomarkers of Aging: From Primitive Organisms to Humans // J. Geront. A Biol. Sci. Med. Sci. 2004. Vol. 59. № 6. P. B560–B567. https://doi.org/10.1093/gerona/59.6.b560

26. *Bykov V.N., Drachev I.S., Kraev S.Y. et al.* Radioprotective and radiomitigative effects of BP-C2, a novel lignin-derived polyphenolic composition with ammonium molybdate, in two mouse strains exposed to total body irradiation // Int. J. Radiat. Biol. 2018. Vol. 94. № 2. P. 114–123. https://doi.org/10.1080/09553002.2018.1416204

27. *Chen S., Li X., Wang Y. et al.* Ginsenoside Rb1 attenuates intestinal ischemia/reperfusion-induced inflammation and oxidative stress via activation of the PI3K/Akt/Nrf2 signaling pathway // Molec. Med. Rep. 2019. Vol. 49. № 5. P. 3633–3641. https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10018

28. *Danilov A., Shaposhnikov M., Shevchenko O. et al.* Influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on Drosophila melanogaster longevity // Oncotarget. 2015. Vol. 6. № 23. P. 19428–19444. https://doi.org/10.18632/oncotarget.5118

29. *Donehower L.A., Harvey M., Slagle B.L. et al.* Mice deficient for p53 are developmentally normal but susceptible to spontaneous tumours // Nature. 1992. Vol. 356. № 6366. P. 215–221. https://doi.org/10.1038/356215a0

30. *Fedoros E.I., Orlov A.A., Zherebker A. et al.* Novel water-soluble lignin derivative BP-Cx-1: identification of components and screening of potential targets // Oncotarget. 2018. Vol. 9. № 26. P. 18578–18593. https://doi.org/10.18632/oncotarget.24990

31. *Fei P., El-Deiry W.S.* P53 and radiation responses // Oncogene. 2003. Vol. 22. № 37. P. 5774–5783. https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206677

32. *Fernandez-Gil B., Abdel Moneim A.E., Ortiz F. et al.* Melatonin protects rats from radiotherapyinduced small intestine toxicity // PLoS ONE. 2017. Vol. 12. № 4. e0174474. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174474

33. *Gandhi N.M.* Baicalein protects mice against radiation-induced DNA damages and genotoxicity // Molec. Cell. Biochem. 2013. Vol. 379. № 1–2. P. 277–281. https://doi.org/10.1007/s11010-013-1649-z

34. *Ghosh S.P., Perkins M.W., Hieber K. et al.* Radiation Protection by a New Chemical Entity, Ex-RadTM: Efficacy and Mechanisms // Radiat. Res. 2009. Vol. 171. № 2. P. 173–179. https://doi.org/10.1667/RR1367.1

35. *Harman D.* Aging: A Theory Based on Free Radical and Radiation Chemistry // J. Geront. 1956. Vol.11. № 3. P. 298–300. https://doi.org/10.1093/geronj/11.3.298

36. *Havermann S., Humpf H.U., Wätjen W.* Baicalein modulates stress-resistance and life span in C.elegans via SKN-1 but not DAF-16 // Fitoterapia. 2016. Vol. 113. P. 123–127. https://doi.org/10.1016/j.fitote.2016.06.018

37. *Hofer M., Pospíšil M., Dušek L. et al.* A Single Dose of an Inhibitor of Cyclooxygenase 2, Meloxicam, Administered Shortly after Irradiation Increases Survival of Lethally Irradiated Mice // Radiat. Res. 2011. Vol. 176. № 2. P. 269–272. https://doi.org/10.1667/rr2614.1

38. *Holler V., Buard V., Gaugler M.H. et al.* Pravastatin limits radiation-induced vascular dysfunction in the skin // J. Invest. Dermat. 2009. Vol. 129. № 5. P. 1280–1291. https://doi.org/10.1038/jid.2008.360

39. *Ivanova D.G., Yankova T.M.* The free radical theory of aging in search of a strategy for increasing life span. // Folia med. 2013. Vol. 55. № 1. P. 33–41. https://doi.org/10.2478/folmed-2013-0003

40. *Justice J.N., Nambiar A.M., Tchkonia T. et al.* Senolytics in idiopathic pulmonary fibrosis: Results from a first-in-human, open-label, pilot study // EBioMed. 2019. Vol. 40. P. 554–563. https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.12.052

41. *Kampkötter A., Timpel C., Zurawski R.F. et al.* Increase of stress resistance and lifespan of Caenorhabditis elegans by quercetin // Comparative Biochem. Physiol. B Biochem. molec. Biol. 2008. Vol. 149. № 2. P. 314–323. https://doi.org/10.1016/j.cbpb.2007.10.004

42. *Kemp C.J., Wheldon T., Balmain A.* P53-deficient mice are extremely susceptible to radiation-induced tumorigenesis // Nature Genetics. 1994. Vol.8. № 1. P. 66–69. https://doi.org/10.1038/ng0994-66

43. *Kharofa J., Cohen E.P., Tomic R. et al.* Decreased risk of radiation pneumonitis with incidental concurrent use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and thoracic radiation therapy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Physics. 2012. Vol. 84. № 1. P. 238–243. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.11.013

44. *Kim J.M., Yoo H., Kim J.Y. et al.* Metformin Alleviates Radiation-Induced Skin Fibrosis via the Downregulation of FOXO3 // Cell. Physiol. Biochem. 2018. Vol. 48. № 3. P. 959–970. https://doi.org/10.1159/000491964

45. *Kim K., McBride W.H.* Modifying Radiation Damage // Curr. Drug Targets. 2010. Vol. 11. № 11. P. 1352–1365. https://doi.org/10.2174/1389450111009011352

46. *Komarov P.G., Komarova E.A., Kondratov R.V. et al.* A chemical inhibitor of p53 that protects mice from the side effects of cancer therapy // Science. 1999. Vol. 285. № 5434. P. 1733–1737. https://doi.org/10.1126/science.285.5434.1733

47. *Komarova E.A., Kondratov R.V., Wang K. et al.* Dual effect of p53 on radiation sensitivity in vivo: p53 promotes hematopoietic injury, but protects from gastro-intestinal syndrome in mice // Oncogene. 2004. Vol. 23. № 19. P. 3265–3271. https://doi.org/10.1038/sj.onc.1207494

48. *Koukourakis M.I.* Radiation damage and radioprotectants: new concepts in the era of molecular medicine // Brit. J. Radiol. 2012. Vol. 85. № 1012. P. 313–330. https://doi.org/10.1259/bjr/16386034

49. *Kowzun M.J., Rifkin W.J., Borab Z.M. et al.* Topical inhibition of PUMA signaling mitigates radiation injury // Wound Rep. Regenerat. 2018. Vol. 26. № 6. P. 413–425. https://doi.org/10.1111/wrr.12668

50. *Lashmanova E., Zemskaya N., Proshkina E. et al.* The evaluation of geroprotective effects of selected flavonoids in Drosophila melanogaster and Caenorhabditis elegans // Front. Pharmacol. 2017. Vol. 8. P. 884. https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00884

51. *Lee D.E., Alhallak K., Jenkins S.V. et al.* A Radiosensitizing Inhibitor of HIF-1 alters the Optical Redox State of Human Lung Cancer Cells in Vitro // Scientific Reports. 2018. Vol. 8. № 1. Article number 762. https://doi.org/10.1038/s41598-018-27262-y

52. *Lennicke C., Cochemé H.M.* Redox signalling and ageing: insights from Drosophila // Biochem. Soc. transact. 2020. Vol.48. № 2. P. 367–377. https://doi.org/10.1042/BST20190052

53. *Marsman D., Belsky D.W., Gregori D. et al.* Healthy ageing: The natural consequences of good nutrition — A conference report // Europ. J. Nutr. 2018. Vol. 57. № S2. P. S15–S34. https://doi.org/10.1007/s00394-018-1723-0

54. *Martin O.A., Martin R.F.* Cancer Radiotherapy: Understanding the Price of Tumor Eradication // Front. Cell Develop. Biol. 2020. Vol. 8. P. 261. https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00261

55. *Martínez-Martínez D., Soto A., Gil-Araujo B. et al.* Resveratrol promotes apoptosis through the induction of dual specificity phosphatase 1 and sensitizes prostate cancer cells to cisplatin // Food Chem. Toxicol. 2019. Vol. 124. P. 273–279. https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.12.014

56. *Martins R., Lithgow G.J., Link W.* Long live FOXO: Unraveling the role of FOXO proteins in aging and longevity // Aging Cell. 2016. Vol. 15. № 2. P. 196–207. https://doi.org/10.1111/acel.12427

57. *Mathew B., Huang Y., Jacobson J.R. et al.* Simvastatin attenuates radiation-induced murine lung injury and dysregulated lung gene expression // Amer. J. Res. Cell molec. Biol. 2011. Vol. 44. № 3. P. 415–422. https://doi.org/10.1165/rcmb.2010-0122OC

58. *McLaughlin M.F., Donoviel D.B., Jones J.A.* Novel indications for commonly used medications as radiation protectants in spaceflight // Aerospace Med. Hum. Performance. 2017. Vol. 88. № 7. P. 665–676. https://doi.org/10.3357/AMHP.4735.2017

59. *Mishra K.N., Moftah B.A., Alsbeih G.A. Appraisal* of mechanisms of radioprotection and therapeutic approaches of radiation countermeasures // Biomed. Pharmacother. 2018. Vol. 106. P. 610–617. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.06.150

60. *Morita A., Yamamoto S., Wang B. et al.* Sodium orthovanadate inhibits p53-mediated apoptosis // Cancer Res. 2010. Vol. 70. № 1. P. 257–265. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-3771

61. *Morita A., Ariyasu S., Ohya S. et al.* Evaluation of Zinc (II) chelators for inhibiting p53-mediated apoptosis // Oncotarget. 2013. Vol. 4. № 12. P. 2439–2450. https://doi.org/10.18632/oncotarget.1535

62. *Moskalev A., Chernyagina E., De Magalhães J.P.* Geroprotectors.org: A new, structured and curated database of current therapeutic interventions in aging and age-related disease // Aging. 2015. Vol. 7. № 9. P. 616–628. https://doi.org/10.18632/aging.100799

63. *Moskalev A.A., Plyusnina E.N., Shaposhnikov M.V.* Radiation hormesis and radioadaptive response in Drosophila melanogaster flies with different genetic backgrounds: The role of cellular stress-resistance mechanisms // Biogerontology. 2011. Vol. 13. № 3. P. 253–263. https://doi.org/10.1007/s10522-011-9320-0

64. *Ogawa T., Kodera Y., Hirata D. et al.* Natural thioallyl compounds increase oxidative stress resistance and lifespan in Caenorhabditis elegans by modulating SKN-1/Nrf // Scientific Rep. 2016. Vol. 6. Article number 21611. https://doi.org/10.1038/srep21611

65. *Pallauf K., Duckstein N., Hasler M. et al.* Flavonoids as Putative Inducers of the Transcription Factors Nrf2, FoxO, and PPARγ // Oxidative Med. Cell. Longev. 2017. Vol. 2017. Article ID 4397340. https://doi.org/10.1155/2017/4397340

66. *Patil S.L., Swaroop K., Kakde N. et al.* In vitro protective effect of rutin and quercetin against radiation-induced genetic damage in human lymphocytes // Indian J. Nucl. Med. 2017. Vol. 32. № 4. P. 289–295. https://doi.org/10.4103/ijnm.IJNM_30_17

67. *Prasanna P.G.S., Narayanan D., Hallett K. et al.* Radioprotectors and Radiomitigators for Improving Radiation Therapy: The Small Business Innovation Research (SBIR) Gateway for Accelerating Clinical Translation // Radiat. Res. 2015. Vol. 184. № 3. P. 235–248.

68. *Proshkina E., Lashmanova E., Dobrovolskaya E. et al.* Geroprotective and Radioprotective Activity of Quercetin, (-)-Epicatechin, and Ibuprofen in Drosophila melanogaster // Front. Pharmacol. 2016. Vol. 7. P. 505. https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00505

69. *Qiu W., Leibowitz B., Zhang L. et al.* Growth factors protect intestinal stem cells from radiation-induced apoptosis by suppressing PUMA through the PI3K/AKT/p53 axis // Oncogene. 2010. Vol. 29. № 11. P. 1622–1632. https://doi.org/10.1038/onc.2009.451

70. *Van Raamsdonk J.M., Meng Y., Camp D. et al.* Decreased energy metabolism extends life span in Caenorhabditis elegans without reducing oxidative damage // Genetics. 2010. Vol. 185. № 2. P. 559–571. https://doi.org/10.1534/genetics.110.115378

71. *Ramis M.R., Esteban S., Miralles A. et al.* Caloric restriction, resveratrol and melatonin: Role of SIRT1 and implications for aging and related-diseases // Mech. Ageing Dev. 2015. Vol. 146–148. P. 28–41. https://doi.org/10.1016/j.mad.2015.03.008

72. *Rufini A., Tucci P., Celardo I. et al.* Senescence and aging: The critical roles of p53 // Oncogene. 2013. Vol. 32. № 43. P. 5129–5143. https://doi.org/10.1038/onc.2012.640

73. *Sadowska-Bartosz I., Bartosz G.* Effect of Antioxidants Supplementation on Aging and Longevity // BioMed Res. Int. 2014. Vol. 2014. Article ID 404680. https://doi.org/10.1155/2014/404680

74. *Sebastià N., Montoro A., Hervás D. et al.* Curcumin and trans-resveratrol exert cell cycle-dependent radioprotective or radiosensitizing effects as elucidated by the PCC and G2-assay // Mutat. Res. Fundamental molec. Mech. Mutagen. 2014. Vol. 766–767. P. 49–55. https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2014.05.006

75. *Shibata A., Maeda D., Ogino H. et al.* Role of Parp-1 in suppressing spontaneous deletion mutation in the liver and brain of mice at adolescence and advanced age // Mutat. Res. Fundamental molec. Mech. Mutagen. 2009. Vol. 664. № 1–2. P. 20–27. https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2009.02.001

76. *Shirazi A., Ghobadi G., Ghazi-Khansari M.A.* Radiobiological Review on Melatonin: A Novel Radioprotector // J. Radiat. Res. 2007. Vol. 48. № 4. P. 263–272. https://doi.org/10.1269/jrr.06070

77. *Stone H.B., Moulder J.E., Coleman C.N. et al.* Models for Evaluating Agents Intended for the Prophylaxis, Mitigation and Treatment of Radiation Injuries Report of an NCI Workshop, December 3–4, 2003 // Radiat. Res. 2004. Vol. 162. № 6. P. 711–728. https://doi.org/10.1667/rr3276

78. *Sun F., Sun H., Zheng X. et al.* Angiotensin-converting enzyme inhibitors decrease the incidence of radiation-induced pneumonitis among lung cancer patients: A systematic review and meta-analysis // J. Cancer. 2018. Vol. 9. № 12. P. 2123–2131. https://doi.org/10.7150/jca.24665

79. *Wang B., Dong J., Xiao H. et al.* Metformin fights against radiation-induced early developmental toxicity // Sci. Total Environm. 2020. Vol. 732. P. 139274. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.139274

80. *Wang X., Wei L., Cramer J.M. et al.* Pharmacologically blocking p53-dependent apoptosis protects intestinal stem cells and mice from radiation // Sci. Reports. 2015. Vol. 5. Article number 8566. https://doi.org/10.1038/srep08566

81. *Williams J.P., Calvi L., Chakkalakal J.V.* Addressing the Symptoms or Fixing the Problem? Developing Countermeasures against Normal Tissue Radiation Injury // Radiat. Res. 2016. Vol. 186. № 1 (186). P. 1–16. https://doi.org/10.1667/RR14473.1

82. *Xu M., Pirtskhalava T., Farr J.N. et al.* Senolytics improve physical function and increase lifespan in old age // Nat. Med. 2018. Vol. 24. № 8. P. 1246–1256. https://doi.org/10.1038/s41591-018-0092-9

83. *Yahyapour R., Amini P., Rezapour S. et al.* Radiation-induced inflammation and autoimmune diseases // Military Med. Res. 2018. Vol. 5. № 1. P. 9. https://doi.org/10.1186/s40779-018-0156-7

84. *Yang W., Hekimi* S. A mitochondrial superoxide signal triggers increased longevity in caenorhabditis elegans // PLoS Biol. 2010. Vol. 8. № 12. P. e1000556. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000556

85. *Yeoh A.S.J., Gibson R.J., Yeoh E.E.K. et al.* A novel animal model to investigate fractionated radiotherapy-induced alimentary mucositis: The role of apoptosis, p53, nuclear factor-κB, COX-1, and COX-2 // Molec. Cancer Ther. 2007. Vol. 6. № 8. P. 2319–2327. https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-07-0113

86. *Zhang H., Yan H., Zhou X. et al.* The protective effects of Resveratrol against radiation-induced intestinal injury // BMC Complementary Alternative Med. 2017. Vol. 17. № 1. P. 410. https://doi.org/10.1186/s12906-017-1915-9

87. *Zhang R., Lee I.K., Piao M.J. et al.* Butin (7,3′,4′-trihydroxydihydroflavone) reduces oxidative stress-induced cell death via inhibition of the mitochondria-dependent apoptotic pathway // Int. J. molec. Sci. 2011. Vol. 12. № 6. P. 3871–3887. https://doi.org/10.3390/ijms12063871

88. *Zhu Y., Doornebal E.J., Pirtskhalava T. et al.* New agents that target senescent cells: The flavone, fisetin, and the BCL-XL inhibitors, A1331852 and A1155463 // Aging. 2017. Vol. 9. № 3. P. 1–9. https://doi.org/10.18632/aging.101202

Поступила в редакцию 08.06.2020
После доработки 08.07.2020
Принята к публикации 10.07.2020

Adv. geront. 2020. Vol. 33. № 4. P. 646–656

V. N. Bykov[1], *A. N. Grebenyuk*[2], *I. B. Ushakov*[3]

RADIATION-PROTECTIVE AGENT AND ANTI-AGING AGENTS: RANDOM AND PREDICTABLE MATCHES

[1] N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochnyi, St. Petersburg 197758, e-mail: bykov_imm@mail.ru; [2] I. P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, 6–8 L'va Tolstogo str., St. Petersburg 197022; [3] State Research Center — A. I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, 46 Zhivopisnaya str., Moscow 123182

Radiation-protective and anti-aging properties are often combined. Combination of this properties is linked to the common mechanisms of action such as direct and indirect antioxidant activities, inhibition of free radicals formation, increase resistance to stress impacts at the cellular level, acceleration of DNA reparation, prevention of chronic diseases linked to abnormalities in regeneration processes, activation of immune inflammatory processes and carcinogenesis. Regulation of cell cycle and apoptosis can often be considered as an implementing driver of radiation-protective and anti-aging activities. On the one hand, against the background of stopping the cell cycle and blockade of apoptosis increases the time required to repair the defects of a DNA. Antiapoptotic effects enhances survival chances at the early stage after irradiation in a particular range of doses. On the other hand, activation of apoptosis of altered cells can be seen as one of the mechanisms to delay aging processes and prevention of isolated effects of exposure to ionizing radiation. Formation of radiation-induced and age-related alterations are characterized by multiple factors and a variety of manifestations. Nevertheless, similarity of individual links of the pathogenesis of disease related to radiation exposure and aging of the body is striking. It could be stated that radiation-protective property defines an increase in life expectancy by short-term exposure in sub-lethal and lethal doses. However anti-aging activities prevent the development of remote effects of ionizing radiation by prolonged low doses or fractionated exposure to radiation.

Key words: *radiation effects, aging, radiation-protective agents, drug effects*

© Коллектив авторов, 2020
УДК 614.23:613.98

Успехи геронтол. 2020. Т. 33. № 4. С. 657–662
doi: 10.34922/AE.2020.33.4.004

С. С. Меметов[1], Э. П. Грибова[2], В. Н. Петрова[3], Н. П. Шаркунов[1]

ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ КАДРОВОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ОКАЗАНИЯ ГЕРИАТРИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

[1] Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, 344022, Ростовская обл., Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29, e-mail: dekanatfppo@yandex.ru; [2] Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; [3] Госпиталь для ветеранов войн Ростовской области, 344037, Ростов-на-Дону, ул. 26-я Линия, 27

В статье отражены проблемы кадрового обеспечения оказания гериатрической помощи. Указано на необходимость совершенствования системы подготовки врачей-гериатров, в том числе на популяризацию этой специальности у медицинского персонала и населения.

Ключевые слова: пожилой возраст, старческий возраст, медицинская помощь, врач-гериатр, пациент, медицинская организация, качество жизни, лечащий врач

Старение населения — глобальная социальная закономерность, которая влияет на важнейшие показатели здоровья населения. Старшее поколение особенно уязвимо в современных условиях урбанизации и связанной с ней экономической ситуацией [10]. Процесс постарения населения в значительной степени обусловлен внедрением новых медицинских и социальных технологий в практику социальной поддержки граждан старшего поколения, неуклонно наращивает темпы в большинстве стран Европы, в том числе в России [1]. Зарубежный опыт социальной работы с пожилыми людьми достаточно многообразен, он может и должен быть использован в работе социальных служб РФ [2]. Ведущее значение в решении проблем пожилых людей играет государственная политика и, в первую очередь, ее социальная составляющая [5, 16, 18].

У лиц пожилого и старческого возраста неизменно происходят изменения психофизиологического состояния организма, менее активно происходит обмен веществ и нарушается процесс пищеварения [6, 7].

Развитие гериатрической службы в России диктуется увеличением доли населения старше трудоспособного возраста, хронической неинфекционной заболеваемости, особенностями клинической картины и необходимостью введения модифицированных комплексных подходов к тактике лечения таких пациентов [4].

В 2015 г. ВОЗ опубликовала «Всемирный доклад о старении и здоровье», где прописаны важнейшие позиции в сфере гериатрической помощи. В документе отмечается, что современные подходы общественного здравоохранения к вопросам старения населения оказались неэффективными [3].

Цель исследования — оценка действующих нормативно-правовых актов по формированию и укомплектованию гериатрических центров в субъектах РФ квалифицированными кадрами. Задача — осветить некоторые проблемные вопросы кадрового обеспечения деятельности гериатрических центров и определить возможные пути их решения. Методы исследования — аналитический и метод экспертных оценок.

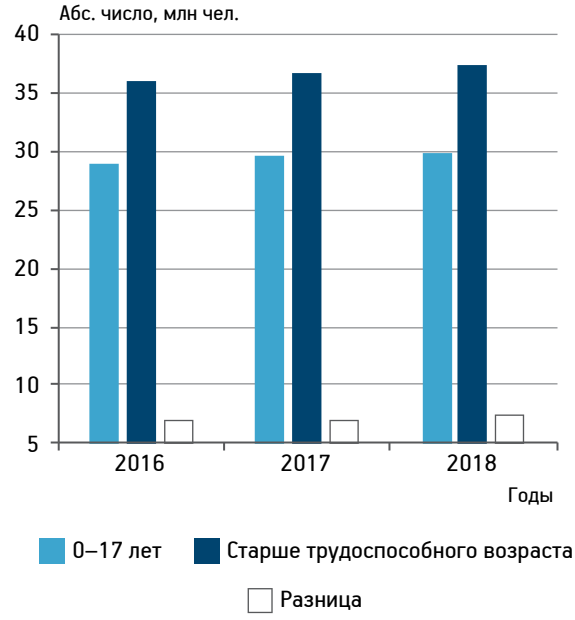
Медицинскую помощь пожилые люди в России получают в многопрофильных медицинских организациях за счет средств обязательного медицинского страхования. В последние годы в каждом регионе РФ формируются базовые гериатрические центры для оказания специализированной медицинской помощи лицам пожилого и старческого возраста. В России происходит смена парадигмы ведения пациентов пожилого возраста, обусловленная темпами старения населения и запуском национальных проектов в сфере здравоохранения и демографии.

Вместе с тем, следует отметить, что при организации гериатрических центров субъекты РФ сталкиваются с рядом проблем, требующих, на наш взгляд, разрешения на федеральном уровне.

В частности, серьезную озабоченность вызывает в настоящее время обеспеченность врачами-гериатрами. В своем интервью издательству «Коммерсант» главный гериатр Минздрава России О. Н. Ткачева заявила, что к 2024 г. пла-

нируется увеличить число врачей-гериатров с 600 до 2 тыс. [14]. Здесь следует отметить, что кадровый план несколько расходится с данными, которые в 2017 г. озвучивала вице-премьер России О. Ю. Голодец, она говорила о подготовке 3,5 тыс. гериатров уже к 2020 г. [17]. Это достаточно большое расхождение. На сегодняшний день в стране обучением врачей-гериатров занимается около 20 кафедр. Много это или мало — сказать трудно, но однозначно можно утверждать, что желающих обучаться на этих кафедрах немного. Чтобы стать врачом-гериатром необходимо, в первую очередь, желание самого врача. Безусловно, с нашей точки зрения, необходима популяризация специальности «врач-гериатр», во-вторую очередь следует продумать систему мер, направленных на повышение материального и социального статуса медицинских работников, оказывающих медицинскую помощь гражданам пожилого и старческого возраста. В перспективе считаем целесообразным рассмотреть вопрос об открытии в медицинских вузах гериатрических факультетов, которые будут готовить не только специалистов широкого профиля — врачей-гериатров, но и специалистов по узким специальностям для работы с указанным контингентом лиц. На *рисунке* приведена численность населения РФ в возрастных группах от 0 до 17 лет и лиц старше трудоспособного возраста за последние годы (по данным Росстата России).

Как видно из данных рисунка, число лиц старше трудоспособного возраста значительно превышает таковое лиц 0–17 лет на протяжении последних 3 лет, более того, отмечается четкая тенденция к увеличению этого показателя. Если в 2016 г. число лиц старше трудоспособного возраста превышало число лиц 0–17 лет на 6,9 млн, то в 2017 г. — на 7,1 млн, а в 2018 г. — на 7,38 млн. В докладе ООН, посвященном анализу изменений возрастной структуры населения в 1950–2050 гг., отмечается, что в XXI в. продолжится старение населения — глобальная закономерность, затрагивающая все страны мира. По данным ООН, доля людей 60 лет и старше в мире в 2015 г. составила 20 %, к 2025 г. она увеличится до 24 %, к 2050 г. — до $^1/_3$ от численности населения планеты [11]. Доля пожилого населения в России близка к показателю наиболее развитых стран. Россия близка к развитым странам по показателям динамики удельного веса пожилого населения.



Численность населения РФ в 2016–2018 гг. в соответствующих возрастных группах

Увеличение числа лиц старших возрастных групп объективно ведет к повышению численности граждан, испытывающих трудности с решением в первую очередь медицинских проблем [12]. Вместе с этим, в стареющем обществе медико-социальные проблемы выходят на первый план. В среднем у одного пациента старше 60 лет обнаруживается 4–5 хронических заболеваний, которые усугубляются социальными проблемами. Основные проблемы связаны с многогранностью последствий старения, в первую очередь развитием возраст-ассоциированных заболеваний, которые серьезно ухудшают качество жизни. Лечение возраст-ассоциированных заболеваний — это сложный процесс, требующий специальных познаний. В то же время, узкие специалисты, как правило, не учитывают возрастную специфику пациентов. Решить все медико-социальные проблемы пожилых людей одному врачу-гериатру невозможно. Необходимо готовить узких специалистов-гериатров. Решение этой задачи возможно только в случае открытия гериатрических факультетов в медицинских вузах страны.

Требует некоторого уточнения и сама специальность «врач-гериатр». На одной из своих пресс-конференций в марте 2019 г. главный внештатный гериатр Минздрава России директор Российского научно-клинического центра ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России О. Н. Ткачева заявила: «Врач-гериатр — это не лечащий врач, это просто консультант. Он консультирует сложные случаи у пациентов „продвинутого" возраста с полиморбидными состояниями» [13].

Из этого заявления следует, что врач-гериатр не может быть лечащим врачом. В соответствии с п. 15 ст. 2 Федерального закона РФ №323-ФЗ от 21.11.2011 г., лечащий врач — врач, на которого возложены функции по организации и непосредственному оказанию пациенту медицинской помощи в период наблюдения за ним и его лечения [13]. Приказом Минздрава России от 29.01.2016 г. № 38н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "Гериатрия"» утвержден соответствующий Порядок [8]. Пункт 9 Приказа определяет, что «медицинская помощь по профилю "гериатрия" оказывается при взаимодействии врача-гериатра с врачами-терапевтами участковыми, врачами общей практики (семейными врачами), врачами по медицинской реабилитации, врачами по лечебной физкультуре, врачами-физиотерапевтами, иными врачами-специалистами в целях оказания медицинской помощи по соответствующему профилю, включая своевременную диагностику и оценку риска развития осложнений, связанных с основным и сопутствующими заболеваниями, а также проводимыми реабилитационными мероприятиями». Возникает закономерный вопрос о лечащем враче. В каждом конкретном случае таковыми являются специалисты по профилю превалирующей патологии.

В Приложении № 5 к вышеуказанному Приказу приведены рекомендуемые штатные нормативы гериатрического отделения медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь в стационарных условиях, предусматривающие следующие должности и порядок их введения в штатное расписание (*таблица*).

Наименование должности	Число должностей, ед.
Заведующий отделением — врач-гериатр	1 на 40 коек
Врач-гериатр	1 на 20 коек
Специалист по социальной работе	1
Старшая медицинская сестра	1
Медицинская сестра палатная (постовая)	4,75 на 15 коек (для обеспечения круглосуточной работы)
Медицинская сестра процедурной	1
Младшая медицинская сестра по уходу за больными	4,75 на 15 коек (для обеспечения круглосуточной работы)
Сестра-хозяйка	1

В примечаниях к Рекомендуемым штатным нормативам гериатрического отделения указывается, что в медицинских и иных организациях, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях и имеющих в своем составе гериатрическое отделение, рекомендуется предусматривать должности врача-физиотерапевта, врача-диетолога, медицинского психолога, логопеда, инструктора-методиста по лечебной физкультуре, специалиста по социальной работе.

Таким образом, согласно вышеприведенному утверждению О.Н. Ткачевой, врач-гериатр — не лечащий врач, это просто консультант. Никто из врачей-специалистов, должности которых рекомендуются для включения в штатное расписание гериатрического отделения стационара (Приложение № 5 к Порядку), не может выступать в роли лечащего врача. В данной ситуации возникает противоречие между трактовками роли врача-гериатра главного внештатного специалиста Минздрава России и Приказа Минздрава России, утвердившего профильный Порядок.

В случае развертывания гериатрического отделения в многопрофильной медицинской организации, врачи специализированных отделений, привлекаемые к принятию решений по поводу обследования и лечения пациентов гериатрического отделения, могут выступать исключительно в роли консультантов.

Целесообразно внести изменения в Порядок по профилю «Гериатрия» в части, касающейся рекомендуемых штатных нормативов гериатрического отделения и гериатрического центра, предусмотрев в них должности врача-терапевта и врача-невролога как специалистов, профиль патологии которых чаще всего встречается у лиц пожилого и старческого возраста.

В связи со складывающейся в РФ ситуацией с организацией гериатрической помощи требуется уточнение роли и места врача-гериатра в системе оказания медицинской помощи населению, его функциональных обязанностей, требуемых компетенций.

Роль врача-гериатра как врача, оказывающего консультативную помощь представителям других врачебных специальностей, предполагает высокий уровень компетентности в смежных отраслях клинической практики. В то же время, утвержденный Минтруда России профессиональный стандарт «Врач-гериатр» целью этого вида профессиональной деятельности определяет оказание медицин-

ской помощи пациентам пожилого и старческого возраста при наличии гериатрических синдромов и заболеваний и (или) состояний для сохранения или восстановления их способности к самообслуживанию, физической и функциональной активности, независимости от посторонней помощи в повседневной жизни [9].

Как следует из такой формулировки, врач-гериатр призван не только оказывать медицинскую помощь, но и способствовать решению социальных вопросов, обеспечивающих интеграцию лиц пожилого и старческого возраста в социум, достижение ими физической независимости, что требует включения в профессиональный стандарт в раздел «требования к образованию и обучению» необходимость обучения по основам социальной защиты и медико-социальным проблемам населения.

В профессиональном стандарте определены в том числе и трудовые функции врача-гериатра. Первая трудовая функция — проведение обследования пациентов с целью установления диагноза и функционального статуса, то есть функция, свойственная лечащему врачу. Следующая трудовая функция — назначение лечения пациентам пожилого возраста, контроль его эффективности и безопасности — также функция, свойственная лечащему врачу. Третья трудовая функция — разработка плана по использованию средств и методов, адаптирующих окружающую среду к функциональным возможностям пациента и (или) функциональные возможности пациента к окружающей среде, в том числе посредством использования средств передвижения, протезирования и ортезирования, коррекции сенсорных дефицитов, а также медицинская реабилитация. Это наиболее сложная трудовая функция, ее реализация зависит не только и не столько от врача-гериатра, сколько от слаженных действий медицинских организаций, органов социальной защиты населения, учреждений медико-социальной экспертизы (МСЭ), органов исполнительной власти. Для ее реализации необходимо разработать форму такого плана, определить порядок его утверждения и контроля исполнения. Эта трудовая функция также подтверждает необходимость дополнительной подготовки для врача-гериатра по основам социальной защиты населения и вопросам МСЭ, поскольку многие пациенты пожилого и старческого возраста являются инвалидами, имеющими функциональные нарушения, приводящие к ограничению жизнедеятельности.

Следующая трудовая функция — проведение медицинских экспертиз в отношении пациентов пожилого и старческого возраста. Особого внимания в составе этой трудовой функции заслуживают трудовые действия по выявлению пациентов пожилого и старческого возраста с нарушениями функционального и когнитивного статуса и направлению их на МСЭ. К сожалению, как показывает практика, пациенты пожилого и старческого возраста зачастую не соглашаются ее проходить, считая процедуру утомительной, а лечащие врачи не проявляют должной настойчивости, не желая обременять себя оформлением направления на МСЭ.

На наш взгляд, необходимо упростить порядок оформления направления на МСЭ и процедуру освидетельствования в бюро МСЭ лиц пожилого и старческого возраста, установив заочную форму его проведения. В соответствии с федеральным законом № 323-ФЗ [15], именно в ходе МСЭ определяется нуждаемость освидетельствуемого лица в мерах социальной защиты, включая реабилитацию.

Актуальной в плане проведения профилактических мер в отношении изучаемого контингента является трудовая функция — проведение и контроль эффективности мероприятий по первичной и вторичной профилактике старческой астении, формированию здорового образа жизни и санитарно-гигиеническому просвещению населения. Эта трудовая функция врача-гериатра может быть успешно реализована путем взаимодействия медицинских организаций и учреждений социальной защиты, привлечения общественности, волонтеров к организации различных форм заботы о гражданах старшего поколения.

Необходима просветительская программа, направленная на привлечение внимания гражданского общества к решению проблем людей старшего поколения, популяризацию потенциала и достижений геронтологии и гериатрии, содействие созданию дружественной инфраструктуры и психологической атмосферы для граждан старшего поколения.

Следующая трудовая функция — анализ медико-статистической информации, ведение медицинской документации, организация деятельности находящегося в распоряжении медицинского персонала — включает трудовые действия по организации работы структурного подразделения медицинской организации, оказывающего медицинскую помощь лицам пожилого и старческого возраста, и предусматривает в этой части составление пла-

на работы, отчетность, ведение медицинской документации, проведение противоэпидемических мероприятий, обеспечение внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности, контроль и организацию деятельности среднего медицинского персонала.

Наконец, заключительная трудовая функция — оказание медицинской помощи в экстренной форме, включающая следующие трудовые действия: оценка состояния пациентов, требующего оказания медицинской помощи в экстренной форме; распознавание состояний, представляющих угрозу жизни пациентов, включая состояние клинической смерти; оказание медицинской помощи в экстренной форме при вышеуказанных состояниях, а также применение лекарственных препаратов и медицинских изделий при оказании медицинской помощи в экстренной форме.

Несомненно, утверждение профессионального стандарта «врач-гериатр» — это шаг вперед, но вместе с тем возникает вопрос: может ли один специалист-гериатр быть всесторонне осведомленным в вопросах фундаментальной, социальной, клинической геронтологии одновременно? Ответ однозначен — нет, не может.

Решение проблем лиц пожилого и старческого возраста одним врачом-гериатром, на наш взгляд, невозможно. Эта задача должна решаться с участием органов социальной защиты населения, учреждений МСЭ, общественных организаций.

Государственные учреждения, оказывающие медико-социальную помощь пожилым людям, должны быть открытыми для общественности, готовой принять участие в организации различных форм заботы о пожилых гражданах, приветствовать и поощрять деятельность волонтеров и некоммерческих организаций.

Решение медико-социальных проблем лиц пожилого и старческого возраста в первую очередь должно начинаться с решения кадровой проблемы, в том числе с популяризации специальности «врач-гериатр», изменений в системе подготовки врача-гериатра с привлечением внимания гражданского общества к решению проблем пожилых людей.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Боровкова Т.А. Образовательные проблемы геронтологии и гериатрии. Elar.urfu.ru/bitstream/10995/23035/1/iurp-2007 (дата обращения 21.06.2019).

2. Давыдова О.В. Опыт социальной работы с пожилыми людьми за рубежом // Среднерусский вестн. общественных наук. 2012. № 4. С. 29–33.

3. Доклад ВОЗ «Всемирный доклад о старении и здоровье». WHO/FWC/ALC/15.01.

4. Кириченко Н.В., Баклушина Е.К., Моисеенков Д.И., Пайкова А.С. Состояние и проблемы состояния гериатрической помощи в регионе со «старой» возрастной структурой населения (на примере Ивановской области) // Вестн. Ивановской мед. академии. 2018. Т. 23. № 2. С. 6–10.

5. Меметов С.С., Шаркунов Н.П. Некоторые особенности обеспечения инвалидов пожилого и старческого возраста техническими средствами реабилитации на современном этапе // Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 1–2. С. 211–214.

6. Меметов С.С., Шаркунов Н.П. Особенности реабилитации лиц пожилого возраста в условиях стационара медицинской организации // Вестн. Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. 2019. № 1. С. 69–73.

7. Михайленко Т.А. Социальная защита инвалидов в современном казахстанском обществе // Вестник КазЭУ. Алматы. 2014. № 2. С. 84–96.

8. Приказ Минздрава России от 29.01.2016 № 38н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю „Гериатрия”» (зарегистрировано в Минюсте России 14.03.2016 № 41405).

9. Приказ Минтруда России от 17.06.2019 № 413н «Об утверждении профессионального стандарта „Врач-гериатр”» (зарегистрировано в Минюсте России 11.07.2019 № 55209).

10. Пузин С.Н., Мячина О.В., Есауленко И.Э. и др. Влияние антропотехногенной нагрузки на медико-социальные аспекты первичной заболеваемости и инвалидности населения // Успехи геронтол. 2018. Т. 31. № 4. С. 569–573.

11. Современная концепция развития гериатрической помощи в Российской Федерации. Rgnkc.ru/Koncepcia-geriatricheskoy-pomosti (дата обращения 16.07.2019).

12. Социальное обеспечение в мире в 2010–2011 гг. Обеспечение охвата во время и после кризиса: Группа технической поддержки по вопросам достойного труда и Бюро МОТ для стран Восточной Европы и Центральной Азии. М.: МОТ, 2011. С. 273–276.

13. Ткачёва О.Н. https://medvestnik.ru/content/news (дата обращения 16.07.2019).

14. Ткачёва О.Н. https://www.kommersant.ru/doc/3828355 (дата обращения 16.07.2019).

15. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 29.05.2019) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

16. Chaney P. Electoral Competition, Issue Salience and Public Policy for Disabled People: Westminster and Regional UK Elections 1945–2011 // Parliamentary Affairs. 2013. № 66. P. 364–383. https://doi.org/10.1093/pa/gsr062

17. http://government.ru/news/28797 (дата обращения 16.07.2019).

18. Saaltink R., MacKinnon G., Owen F., Tardif-Williams C. Protection, participation and protection through participation: young people with intellectual disabilities and decision making in the family context // J. Intellect. Disab. Res. 2012. № 56. P. 1076–1086. https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2012.01649.x

Поступила в редакцию 16.01.2020
После доработки 15.02.2020
Принята к публикации 24.03.2020

Adv. geront. 2020. Vol. 33. № 4. P. 657–662

S. S. Memetov [1], E. P. Gribova [2], V. N. Petrova [3], N. P. Sharkunov [1]

THE PROBLEMATIC ISSUES OF PERSONNEL TO ENSURE THE DELIVERY OF GERIATRIC CARE

[1] Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia, 29 Nakhichevansky per., Rostov-on-Don 344022, Rostov region, e-mail: dekanatfppo@yandex.ru; [2] I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8 build. 2, Trubetskaya str., Moscow 119991; [3] Hospital for War Veterans of the Rostov Region, 27 str. 26 Liniya, Rostov-on-Don 344037

The article reflects the problems of personnel provision of geriatric care. this reflects a serious concern about the staffing of the geriatric service. The need to improve the system of training geriatric doctors, including the need to popularize this specialty among medical personnel and the population, is pointed out.

Key words: *old age, senile age, medical care, geriatric doctor, patient, medical organization, quality of life, attending physician*

© О. П. Горшкова, 2020
УДК 616.13-018:612.67:599.323.4

Успехи геронтол. 2020. Т. 33. № 4. С. 663–672
doi: 10.34922/AE.2020.33.4.005

О. П. Горшкова

ОСОБЕННОСТИ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ГИПЕРПОЛЯРИЗАЦИИ ПИАЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНЫХ СОСУДОВ У НОРМОТЕНЗИВНЫХ И СПОНТАННО ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ КРЫС*

Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6, e-mail: o_gorshkova@inbox.ru

Изучено изменение роли эндотелиальной гиперполяризации (*EDH*) в эндотелий-зависимой регуляции тонуса мозговых сосудов при старении в отсутствии и в условиях длительно текущей артериальной гипертензии (АГ). Исследовали роль *EDH*, индуцируемой активацией IK_{ca}-каналов, и *NO* в дилатации пиальных артериальных сосудов на ацетилхолин у нормотензивных (*WKY*) и спонтанно гипертензивных крыс (*SHR*) в возрасте 4 и 18 мес. Установлено, что у крыс *WKY* механизм *EDH* преимущественно выражен в группе мелких сосудов. В процессе старения происходит снижение вклада *EDH* в осуществление дилатации мелких и средних сосудов с одновременным его повышением у артерий диаметром более 40 мкм. АГ приводит к повышению вклада процессов *EDH* в дилатацию сосудов мелкого и среднего диаметра. Старение, сопровождаемое длительно текущей АГ, снижает вклад *EDH* в дилатацию. У 18-месячных крыс *SHR* этот механизм выражен только в группе мелких сосудов диаметром менее 20 мкм. В основе возрастных изменений роли механизмов *EDH* в дилататорных ответах сосудов у крыс *WKY* и *SHR* лежит нарушение системы синтеза *NO* и изменение роли *NO*-опосредованных механизмов в эндотелий-зависимой вазодилатации.

Ключевые слова: эндотелиальная гиперполяризация, кальций-чувствительные калиевые каналы промежуточной проводимости, артериальная гипертензия, старение, пиальные артериальные сосуды

Артериальная гипертензия (АГ) — одно из самых распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы во всем мире, которое является фактором риска развития ишемического инсульта и другой цереброваскулярной патологии [11, 14, 21]. Несмотря на существенный прогресс в лечении АГ, в настоящее время основные молекулярные механизмы ее развития изучены недостаточно. Частота встречаемости АГ в общей популяции составляет около 30 %, а в группах старшего возраста она достигает 60 % [24]. Увеличение распространенности АГ у пожилых людей связывают с возрастными изменениями сосудистых функций на уровне эндотелия и гладкомышечных клеток [6, 8, 13, 22].

Наряду с другими факторами, большое значение в развитии АГ придается дисфункции эндотелия, связанной с нарушением синтеза или биодоступности *NO* [3, 5, 14]. Известно, что при снижении секреции и/или продукции *NO* регуляция тонуса сосудов может обусловливаться действием фактора эндотелиальной гиперполяризации (*EDHF*) [5, 10, 14]. Структура *EDHF* в настоящее время не установлена. Считается, что источником эндотелиальной гиперполяризации (*EDH*) могут быть процессы, связанные с возникновением электрической связи между эндотелием и мышечной тканью через электрические щелевые каналы без участия генерации химических медиаторов [12]. В то же время, в качестве претендентов на роль *EDHF* также рассматриваются и различные вещества, продуцируемые эндотелиальными клетками. Общим в их действии является то, что, выполняя функцию химических мессенджеров между эндотелиальными и гладкомышечными клетками, они активируют Ca^{2+}-чувствительные K^+-каналы, приводя к гиперполяризации мембраны гладкомышечных клеток, их расслаблению и вазодилатации [3, 21, 23]. Значительная роль в возникновении *EDH* отводится Ca^{2+}-чувствительным K^+-каналам промежуточной проводимости (IK_{Ca}) [12, 14, 21]. Но изменение вклада этих каналов в осуществление *EDH* при старении изучено недо-

* Исследование выполнено при финансовой поддержке Программы «Фундаментальные научные исследования для долгосрочного развития и обеспечения конкурентоспособности общества и государства» (47_110_ДРиОК, раздел 64.1) и программы ПРАН (Программа ПІ. 43, АААА-А18-118021690111-3).

статочно полно. АГ у пожилых людей часто — это заболевание, начинающее свое развитие еще в молодом возрасте. Несмотря на это, вопрос возрастных изменений эндотелий-зависимой регуляции сосудов в условиях длительно текущей АГ также остается малоизученным.

Целью данной работы было сравнительное изучение изменения роли эндотелиальной гиперполяризации в эндотелий-зависимой регуляции тонуса мозговых сосудов при старении в отсутствии и в условиях длительно текущей АГ. Наиболее приемлемой биологической моделью эссенциальной гипертензии у человека, отражающей нарушения механизмов сосудистой регуляции, являются спонтанно гипертензивные крысы (*SHR*) [3]. Поэтому в задачи исследования входило изучение роли *EDH*, индуцируемой активацией IK_{ca}-каналов, и роли *NO* в опосредованной ацетилхолином (АХ) дилатации пиальных артериальных сосудов у нормотензивных крыс *WKY* и крыс *SHR* в возрасте 4 и 18 мес.

Материалы и методы

В исследовании использовали самцов нормотензивных крыс *WKY* [возраст 4 мес (n=16, масса 230±30 г) и 18 мес (n=16, масса 320±20 г)] и спонтанно гипертензивных крыс *SHR* [возраст 4 мес (n=17, масса 240±20 г) и 18 мес (n=16, масса 350±30 г)] из ЦКП «Биоколлекция ИФ РАН». Работа выполнена в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», принятыми Европейской конвенцией 19.07.2014 г., и требованиями Комиссии по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных при Институте физиологии им. И. П. Павлова РАН. Животных содержали в стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде и пище по 6 особей в клетках Т4 на стандартной лабораторной диете в условиях искусственного освещения (цикл — 12 ч свет/12 ч темнота).

Перед началом эксперимента у ненаркотизированных животных с помощью прибора для неинвазивного измерения АД («Систола», Netrobotics, Россия) на хвосте измеряли среднее АД. Во время исследования крыс наркотизировали хлоралгидратом (43 мг/100 г массы тела, внутрибрюшинно). На протяжении всего времени эксперимента у наркотизированных крыс среднее АД измеряли инвазивным методом через катетер в бедренной артерии, соединенный с датчиком DTXPlus™ («Argon Critical Care Systems», Сингапур), подключенным через USB-устройство ввода сигнала в компьютер, работающий с программой визуализации значений АД. Данные по измерению АД у крыс *WKY* и *SHR* представлены в *табл. 1*.

Для исследования пиальных артериальных сосудов в теменной области черепа животного высверливали отверстие площадью 2 см^2, твердую мозговую оболочку в пределах которого удаляли. Визуализацию сосудов (ув. 470) проводили с помощью оригинальной установки, включающей стереоскопический микроскоп МС-2ZOOM («Микромед», Россия), цветную камеру — видеоокуляр для микроскопа DCM-510 («Scopetek», Китай) и персональный компьютер. У каждого животного фиксировали фоновое изображение сосудов в стандартных условиях при непрерывном орошении поверхности мозга раствором Кребса (t=37 °C) и реакцию на воздействие.

Крысы были разделены на восемь отдельных групп. В первые четыре группы входили крысы в возрасте 4 мес (*WKY* n=7; *SHR* n=9) и 18 мес (*WKY* n=8; *SHR* n=8). У них исследовали реакции сосудов на орошение поверхности головного мозга раствором ацетилхолин хлорида, АХ (Sigma, 10^{-7} М, 5 мин) в отсутствие и на фоне блокады IK_{Ca}-каналов (клотримазол, Акрихин, Польша, 10^{-5} М, предварительное орошение поверхности мозга в течение 5 мин с последующим добавлением АХ в раствор блокатора). В четырех других группах [крысы в возрасте 4 мес (*WKY* n=9; *SHR*: n=8) и 18 мес (*WKY* n=8; *SHR*: n=8)] исследовали реакции сосудов на воздействие АХ в отсутствие и на фоне блокады *eNOS* раствором метилового эфира нитро-*L*-аргинина (*L-NAME*, ICN

Таблица 1

Показатели среднего АД у крыс *SHR* и *WKY*, мм рт. ст.

Стадия эксперимента	Крысы *WKY*		Крысы *SHR*	
	4 мес (n=16)	18 мес (n=16)	4 мес (n=17)	18 мес (n=16)
Ненаркотизированные	112,5±3,19	106,8±2,67	145,66±3,58	154,08±4,37
Наркотизированные	100,8±2,14	105,58±2,33	124,64±2,09	123,61±3,15

Biomed. Inc, 10^{-3} М). Для этого поверхность мозга в течение 10 мин предварительно орошали раствором *L-NAME*, после чего в раствор блокатора добавляли АХ. После регистрации реакции сосудов на воздействие АХ на фоне блокады *eNOS*, в реакционную среду вводили клотримазол, дополнительно блокируя IK_{Ca}-каналы. Это позволило исследовать реакцию сосудов на воздействие АХ как на фоне блокады *eNOS*, так и на фоне совместного действия обоих блокаторов. Фоновую реакцию на воздействие АХ анализировали по всему массиву сосудов у 4-месячных (*WKY* n=18; *SHR* n=18) и по всему массиву сосудов у 18-месячных (*WKY* n=19; *SHR* n=17) крыс. Проверка по критерию Крускалла—Уоллиса показала отсутствие значимых различий между отдельными животными в фоновых реакциях на воздействие АХ у крыс одного возраста. Общая продолжительность эксперимента составляла 60—90 мин, после чего животных усыпляли передозировкой раствора хлоралгидрата.

У каждой крысы было измерено от 25 до 30 участков сосудов диаметром 9—61 мкм. Для последующего анализа сосуды в соответствии с их диаметрами были разделены на три группы: 1-я — мелкие сосуды (диаметр 9—20 мкм); 2-я — сосуды среднего диаметра (20—40 мкм); 3-я — крупные сосуды (более 40 мкм).

Диаметр измеряли на статических изображениях с помощью компьютерной программы для цитофотометрии «Photo M» (авторская разработка А. Черниговского, http://www.t_lambda.chat.ru), измеряя ширину потока эритроцитов, соответствующую внутреннему диаметру сосуда. Об изменении роли эндотелиальной гиперполяризации и *NO* в дилатации сосудов судили по изменению числа дилатированных сосудов и степени их дилатации в ответ на воздействие АХ до и после применения блокаторов. Изменение числа расширившихся и сузившихся сосудов на воздействие выражалось в процентах относительно общего количества исследованных сосудов в группе. Степень дилатации ΔД оценивали как разность между значениями диаметра после (Д2) и до (Д1) воздействия АХ относительно диаметра сосуда Д1 перед воздействием АХ, %:

$$\Delta Д=(Д2-Д1)/Д1\cdot 100.$$

Изменение диаметра в покое не превышало 5±0,5 %, поэтому при таких значениях считали, что реакция на воздействие отсутствует.

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета статистических программ Microsoft Excel 2019 и программы InStat 3.02 («GraphPad Software Inc.», США). Данные представляли в виде среднего арифметического значения и его ошибки. Применяли *U*-критерий Манна—Уитни (при сравнении двух групп) и критерий Крускалла—Уоллиса (при сравнении более двух групп). Для определения значимости связи между двумя выборками использовали критерий χ^2 Пирсона. Достоверным уровнем отличий считали вероятность не менее 95 % ($p<0,05$).

Результаты и обсуждение

Орошение поверхности головного мозга раствором АХ у молодых крыс *WKY* вызывало дилатацию в среднем 31,97±1,11 % сосудов (*табл. 2*).

Преимущественно расширялись самые мелкие сосуды диаметром <20 мкм (56,52±2,82 %). С увеличением диаметра число дилатаций на воздействие АХ достоверно снижалось (p=0,00056, критерий Крускалла—Уоллиса; *рис. 1*). Степень дилатации артерий в направлении от мелких к более крупным также снижалась ($p<0,0001$, критерий Крускалла—Уоллиса; *рис. 2*). В группе мелких пиальных артериальных сосудов диаметр увеличивался в среднем на 39,42±7,21 %, в груп-

Таблица 2

Частота реакций пиальных артериальных сосудов на ацетилхолин у крыс *WKY* и *SHR*, % от общего числа исследованных сосудов в каждой группе, *M±m*

Реакция	Крысы *WKY*		Крысы *SHR*	
	4 мес, n=16	18 мес, n=16	4 мес, n=17	18 мес, n=16
Дилатация	31,97±1,1	26,69±1,7[1)]*	25,54±1,9[2)]*	17,78±2,2[1)]*
Констрикция	44,2±1,3	55,03±1,9[1)]*	61,68±3,1[3)]*	62,89±1,4
Отсутствие реакции	23,81±3,4	18,28±2,3	12,78±2,1[2)]*	19,33±2,4[1)]*

[1)]* По отношению к соответствующей реакции у молодых крыс этой линии; [2)]* по отношению к соответствующей реакции у молодых *WKY*; [1)]*, [2)]* $p<0,05$; [3)]* $p<0,01$ (*U*-критерий Манна—Уитни).

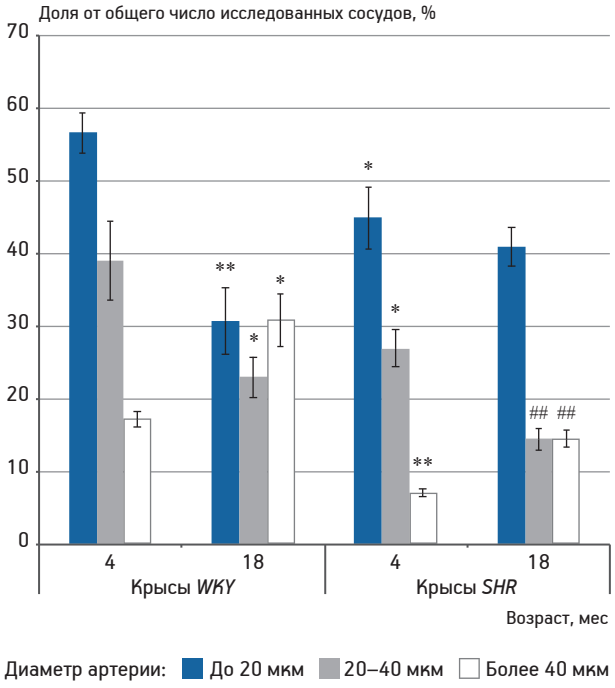


Рис. 1. Дилататорная реакция пиальных артериальных сосудов различного диаметра на воздействие ацетилхолина у крыс WKY и SHR.

*Здесь и на рис. 2: * различия достоверны по отношению к соответствующим значениям у молодых крыс WKY; # различия достоверны по отношению к соответствующим значениям у молодых крыс SHR; *(#) $p<0,05$, **(##) $p<0,01$ (U-критерий Манна—Уитни)*

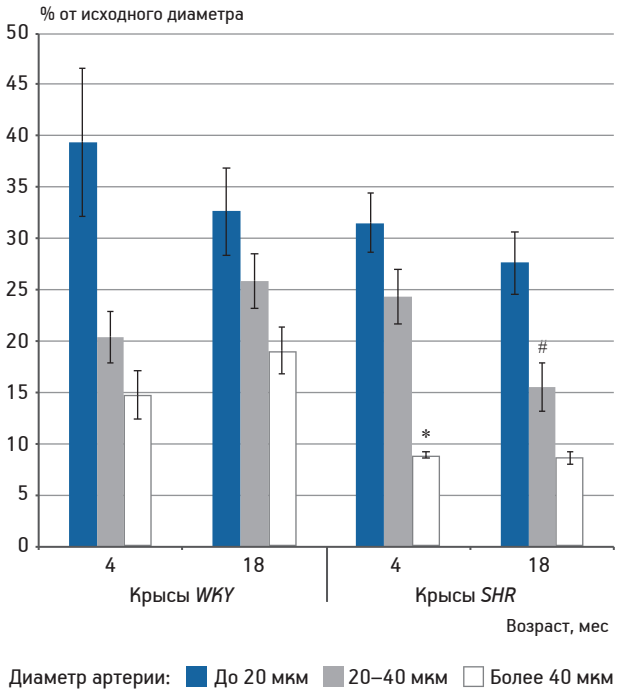


Рис. 2. Амплитуда дилататорной реакции пиальных артериальных сосудов разного диаметра на воздействие ацетилхолина у крыс WKY и SHR

пе крупных артерий — в среднем на 14,71±1,97 % (см. рис. 2).

С возрастом общее число дилатаций на воздействие АХ у крыс *WKY* снижалось до 26,69±1,7 % (см. табл. 2). Сопоставление реакций сосудов различных диаметров показало, что по мере старения число расширившихся мелких и средних артерий уменьшается (см. рис. 1), а в группе крупных артерий — напротив, увеличивается в среднем в 2 раза (см. рис. 1). При этом у крыс *WKY* старение не влияло на степень дилатации сосудов (см. рис. 2).

Применение клотримазола у молодых крыс *WKY* уменьшало количество дилатаций мелких и средних сосудов в среднем на 48,56 и 36,67 % соответственно (*рис. 3, а*). У мелких сосудов также достоверно снижалась степень дилатации (*рис. 4, а*). Клотримазол является блокатором IK_{ca}-каналов [10, 17]. Снижение выраженности дилататорной реакции пиальных артериальных сосудов на воздействие АХ на его фоне может свидетельствовать о значительной роли механизма *EDH*, индуцируемой активацией IK_{ca}-каналов, в вызванной АХ дилатации этих сосудов у крыс. В группе крупных артерий число и степень дилатации на воздействие АХ при применении клотримазола возрастали (см. рис. 3, а; рис. 4, а). Известно, что клотримазол, как производное имидазола [7], в процессе метаболизма может отщеплять нитрогруппу в виде нитрит аниона, который впоследствии трансформируется в *NO* [16]. Вероятно, механизм *EDH*, связанный с активацией IK_{ca}-каналов, практически не участвует в осуществлении АХ-опосредованной дилатации крупных пиальных артерий. Тогда при анализе реакций этих сосудов клотримазол следует рассматривать не только как блокатор IK_{Ca}-каналов, но еще и как дополнительный источник *NO*, усиливающий вызываемую АХ вазорелаксацию. Таким образом, полученные данные указывают на то, что у молодых крыс *WKY* механизм *EDH*, связанный с активацией IK_{ca}-каналов, преимущественно выражен в группе мелких пиальных артериальных сосудов. С увеличением диаметра сосудов роль *EDH* снижается.

У крыс *WKY* в возрасте 18 мес применение клотримазола в группе мелких сосудов подавляло дилататорную реакцию на воздействие АХ в среднем на 20 %, что было значительно меньше аналогичных показателей у молодых крыс *WKY*.

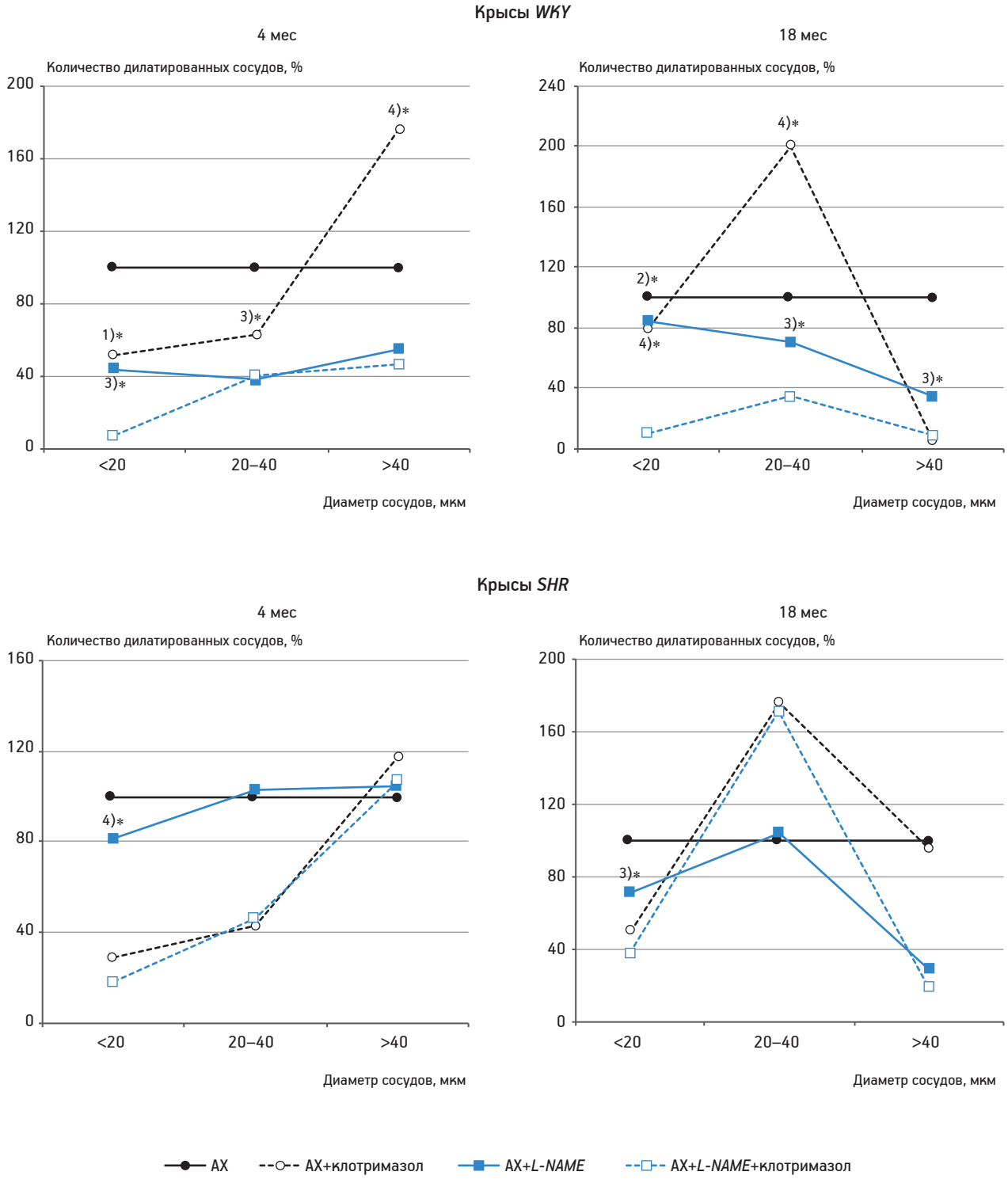


Рис. 3. Количество дилатированных пиальных артериальных сосудов разного диаметра при воздействии ацетилхолина (АХ) на фоне применения блокаторов у крыс WKY и SHR разного возраста относительно значений, полученных без применения блокаторов, принятых за 100%.

Различия достоверны по сравнению с соответствующими данными при одновременном применении блокаторов eNOS и IK_{ca}-каналов: 1) $p<0,01$; 2)* $p<0,001$ для данных при применении только клотримазола; 3)* $p<0,01$; 4)* $p<0,001$ для данных при применении только L-NAME, критерий χ^2 Пирсона*

Также снижалась и степень дилатации. Число дилатаций артерий средних диаметров возрастало (см. рис. 3, а; рис. 4, а), а в группе крупных артерий блокада IK_{ca}-каналов приводила к практически полному подавлению дилататорной реакции. Без достоверного уменьшения степени дилатации число расширившихся сосудов уменьшилось на 94% (см. рис. 3, а; рис. 4, а). Следовательно, у крыс

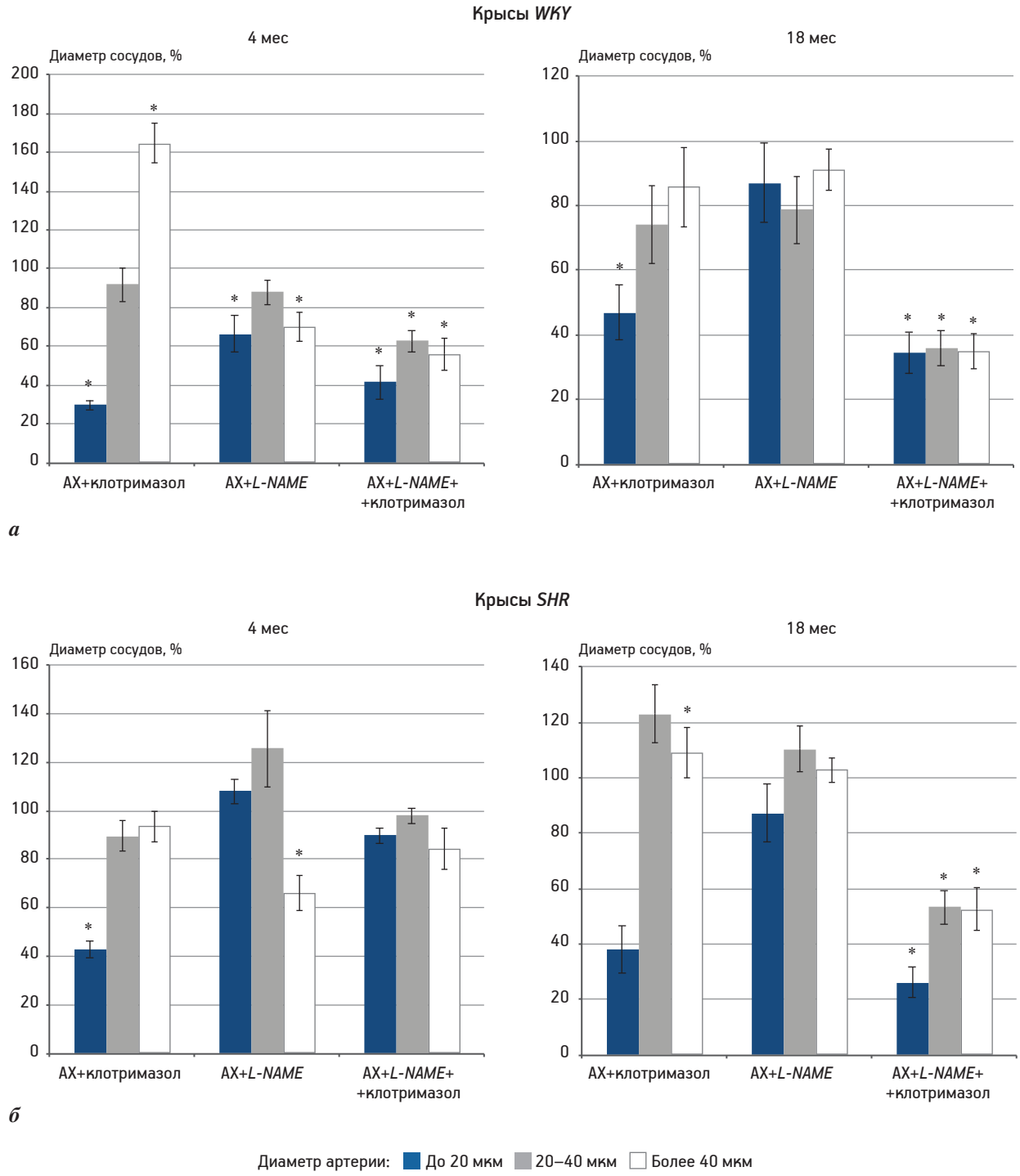


Рис. 4. Диаметр пиальных артериальных сосудов при воздействии ацетилхолина (АХ) на фоне действия блокаторов у крыс WKY и SHR разного возраста относительно значений, полученных без применения блокаторов, принятых за 100%.

По оси ординат — диаметр артерий после воздействия АХ на фоне блокаторов, % относительно их диаметра после воздействия АХ в отсутствие блокады. Изменения значимы по сравнению с соответствующими данными при воздействии чистого АХ, принятыми за 100% ($p<0,05$; U-критерий Манна—Уитни)*

WKY при старении происходит снижение роли *EDH* в АХ-опосредованной дилатации артериальных сосудов мелкого и среднего диаметра и возрастание вклада этого механизма в дилатацию крупных пиальных артерий.

Изменение роли *EDH* может быть вызвано возрастным нарушением функциональной активности эндотелия, связанным, в частности, с синтезом *NO*. Старение организма сопровождается снижением биодоступности *NO* на фоне аномаль-

ной экспрессии и активности синтаз оксида азота [4, 18]. *NO* влияет на активность K_{ca}-каналов путем увеличения концентрации гладкомышечной цГМФ и активирования цГМФ-зависимых киназ. Последние, в свою очередь, уменьшают ток ионов Ca^{2+} через потенциал-зависимые кальциевые каналы, что приводит к вазодилатации [6, 10]. В наших экспериментах блокада *eNOS* у молодых крыс *WKY* уменьшала число дилатаций на воздействие АХ во всех трех группах сосудов. Наибольшее снижение (на 61,45 %) наблюдали у артерий среднего диаметра. Количество дилатированных мелких сосудов снизилось на 56,18 %, а крупных — в среднем на 46,2 % (см. рис. 3, а). У мелких и крупных сосудов на фоне предварительной блокады *eNOS* также достоверно уменьшалась степень дилатации (в среднем на 30 %), см. рис. 4, а. Следовательно, у молодых крыс *WKY NO* играет значительную роль в АХ-опосредованной дилатации сосудов всех групп. При совместном применении *L-NAME* и клотримазола у 4-месячных крыс *WKY* уменьшение числа дилатаций мелких артерий на воздействие АХ достигало 92,92 % (см. рис. 3, а). Это значительно превышает значения, полученные при воздействии каждого из блокаторов в отдельности (для клотримазола χ^2=44,9; f=1; ρ<0,001, для *L-NAME* χ^2=29,25; f=1; ρ<0,0001, критерий Пирсона; см. рис. 3, а), и может указывать на то, что в ответах мелких сосудов на воздействие АХ у молодых крыс *WKY*, наряду с *NO*-зависимыми механизмами, значительную роль также играют и процессы *EDH*, индуцируемой активацией IK_{ca}-каналов. Число расширившихся средних и крупных сосудов на фоне одновременной блокады *eNOS* и IK_{ca}-каналов уменьшилось в среднем в 2 раза и не отличалось от этого показателя при применении только блокатора *eNOS* (см. рис. 3, а), что свидетельствует о ведущей роли *NO*-зависимых механизмов в АХ-опосредованной дилатации этих сосудов у крыс *WKY*.

У крыс *WKY* в возрасте 18 мес на фоне блокады синтеза *NO* снижение числа расширившихся на воздействие АХ артерий без достоверного изменения степени дилатации также отмечали во всех группах обследованных сосудов. Наибольшее снижение (на 65,01 %) наблюдали в группе крупных артерий, что значительно превышало этот показатель у молодых крыс *WKY* (см. рис. 3, а). В группах мелких и средних сосудов у 18-месячных крыс *WKY* уменьшение числа дилатаций по сравнению с молодыми крысами *WKY* было менее значительным — на 16,01 и 30,02 % соответственно (см. рис. 3, а). Таким образом, у крыс *WKY* с возрастом значительно усиливается роль *NO* в АХ-опосредованной эндотелий-зависимой дилатации крупных пиальных артерий. Одновременное применение *L-NAME* и клотримазола, по сравнению с применением каждого из блокаторов в отдельности, у 18-месячных крыс *WKY* приводило к достоверно большему снижению числа дилатаций мелких и средних сосудов (ρ<0,0001, критерий Пирсона) и сопровождалось меньшей степенью дилатации (см. рис. 3, а; рис. 4, а), в то время как уменьшение числа вазодилатаций крупных сосудов при одновременной блокаде *eNOS* и IK_{ca}-каналов, достоверно превышая реакцию при воздействии только одного блокатора *eNOS* (χ^2=7,13; f=1; ρ<0,001, критерий Пирсона), соответствовало данной величине в случае применения только блокатора IK_{ca}-каналов (см. рис. 3, а). Следовательно, возрастное увеличение вклада *EDH*, индуцируемой активацией IK_{ca}-каналов, в дилататорные реакции крупных пиальных артерий на воздействие АХ у крыс *WKY* во многом связано с усилением роли *NO*-опосредованных механизмов в эндотелий-зависимой вазодилатации.

У крыс *SHR* воздействие АХ вызывало дилатацию значительно меньшего числа сосудов, чем у крыс *WKY* (в среднем 25,54±1,9 %; см. табл. 2). Наибольшее число дилатаций на воздействие АХ отмечалось в группе мелких сосудов, однако их было достоверно меньше, чем в той же группе у крыс *WKY* (44,81±4,2 % — у крыс *SHR*, 56,52±2,82 % — у крыс *WKY*; см. рис. 1). С увеличением диаметра сосудов число дилатаций достоверно снижалось (ρ<0,0001, критерий Крускалла—Уоллиса; см. рис. 1) и в каждой из обследованных групп было достоверно ниже, чем в группе соответствующего диаметра у крыс *WKY*. Степень дилатации в направлении от мелких к крупным сосудам также снижалась (ρ=0,0008, критерий Крускалла—Уоллиса; см. рис. 2).

Предварительная блокада IK_{ca}-каналов у молодых крыс *SHR*, так же как и молодых крыс *WKY*, уменьшала число дилатаций мелких и средних артерий на воздействие АХ. Однако эти изменения у крыс *SHR* были более значительными: мелкие — в среднем на 71,39 % по сравнению с 48,56 % у крыс *WKY*, а средние — на 57,14 % по сравнению с 36,67 % у крыс *WKY* (см. рис. 3). Снижение степени дилатации на фоне действия клотримазола, отмеченное только в группе мелких сосудов, у крыс *SHR* по сравнению с крысами *WKY* было также более значимо (*рис. 4*). Число расширившихся

крупных артерий и степень их дилатации на фоне применения блокатора у молодых крыс *SHR*, так же как и у крыс *WKY* того же возраста, увеличивались (см. рис. 3, 4). Описанные изменения указывают на повышение у молодых крыс *SHR* вклада процессов *EDH*, связанной с активацией IK_{ca}-каналов, в АХ-опосредованную дилатацию пиальных сосудов мелких и средних диаметров.

АГ связана с развитием окислительного стресса, что снижает уровень и доступность *NO* [10, 14] в результате его усиленной инактивации на фоне повышенного высвобождения вазоконстрикторных стимулов и ремоделирования интимы сосудов, приводящих к нарушению рецепторной чувствительности к действию *NO* [15]. Также одним из важных физиологических стимулов активации *eNOS* является концентрация внутриклеточного кальция. Повышение уровня внутриклеточного кальция вследствие нарушения катион-транспортной функции клеточных мембран может предотвращать Ca^{2+}-зависимую продукцию *NO*, влияя на уровень фосфорилирования *eNOS* [2, 9, 20]. Поэтому увеличение вазодилататорных ответов, опосредованных *EDH* при АГ, может компенсировать уменьшение вклада *NO* в осуществление дилататорной реакции.

Блокада *eNOS* раствором *L-NAME* у молодых крыс *SHR* в наших экспериментах снижала АХ-опосредованную дилатацию только в группе мелких сосудов. Однако уменьшение количества дилатаций в этой группе артерий у крыс *SHR* по сравнению с крысами *WKY* было менее значительным (на 18,53 % у крыс *SHR* по сравнению с 48,56 % у крыс *WKY*), см. рис. 3. Достоверного снижения степени дилатации не отмечалось (см. рис. 4). В группах артерий среднего и крупного диаметра количество дилатаций на воздействие АХ на фоне блокады *eNOS* у молодых крыс *SHR* достоверно не изменялось (см. рис. 3, *б*). У сосудов крупных диаметров отмечалось снижение степени дилатации — в среднем на 33,93 %, что не превышало значений у молодых нормотензивных крыс (см. рис. 4). При совместном применении *L-NAME* и клотримазола у крыс *SHR* в возрасте 4 мес снижение количества дилатаций мелких артерий на воздействие АХ достигало 83,39 %. Число расширившихся сосудов среднего диаметра уменьшилось в среднем в 2 раза (см. рис. 3, б). Эти показатели достоверно не отличались от значений, отмеченных при применении только одного блокатора IK_{ca}-каналов (критерий Пирсона; см. рис. 3, б), что может служить подтверждением ведущей роли процессов *EDH* в дилатации мелких и средних пиальных артериальных сосудов на воздействие АХ у молодых *SHR*. Число и степень дилатации крупных сосудов при совместном применении *L-NAME* и клотримазола достоверно не изменялись (см. рис. 3, б; рис. 4, б). Это свидетельствует о снижении роли *NO*-зависимых механизмов в их АХ-опосредованной дилатации, что, вероятно, является одной из причин подавления дилататорной реакции на воздействие АХ в этой группе сосудов.

Старение у крыс *SHR* приводило к общему снижению количества дилатаций на воздействие АХ (с 25,54±1,9 % у молодых крыс *SHR* до 17,78±2,2 % у 18-месячных крыс *SHR*; см. табл. 2). Но, в отличие от крыс *WKY*, у крыс *SHR* при старении уменьшалось число дилатаций сосудов средних диаметров. В этой же группе уменьшалась степень дилатации (см. рис. 1, 2). Достоверного изменения числа и степени дилатации мелких сосудов не отмечали. В группе крупных артерий количество дилатаций увеличивалось (с 7,02±0,25 у молодых крыс *SHR* до 14,46±1,2 % у крыс *SHR* в возрасте 18 мес) без изменения степени реакции (см. рис. 1, 2).

Клотримазол у крыс *SHR* в возрасте 18 мес в отличие от молодых крыс *SHR* уменьшал число дилатаций на воздействие АХ только в группе мелких сосудов. Но это уменьшение было менее значительным (в среднем на 50,2 % по сравнению с 71,39 % у молодых крыс *SHR*), см. рис. 3, б. Степень АХ-опосредованной дилатации мелких сосудов на фоне блокатора также уменьшалась (в среднем на 62,09 %), см. рис. 4, б. Число расширившихся на действие АХ артерий среднего диаметра и степень их дилатации возрастали. В группе крупных артерий достоверных изменений дилататорной реакции не отмечали (рис. 3, б; рис. 4, б).

На фоне блокады *eNOS* уменьшение числа АХ-опосредованных дилатаций, без изменения степени реакции, наблюдали у мелких и крупных сосудов соответственно на 28,56 и 70,78 % (рис. 3, б; рис. 4, б). Это свидетельствует о возрастании при старении роли *NO*-зависимых механизмов в АХ-опосредованной дилатации мелких и крупных пиальных артериальных сосудов у крыс *SHR*, вероятно, связанном с возрастным повышением уровня *NO* в результате увеличения экспрессии/активности индуцибельной *NO*-синтазы (*iNOS*) [3, 19]. Экспрессия *iNOS* происходит как в эндотелии, так и в миоцитах. Поэтому ее дей-

ствие более выражено в крупных артериях с развитой мышечной оболочкой, а в мелких сосудах активность *iNOS* проявляется только при нарушении структуры эндотелия [1].

Одновременное применение *L-NAME* и клотримазола у 18-месячных крыс *SHR* также приводило к уменьшению числа расширившихся на воздействие АХ только мелких и крупных сосудов. Количество дилатаций мелких сосудов уменьшалось в среднем на 61,49 %, что так же как и у молодых крыс *SHR* достоверно не отличалось от значений, полученных с применением только одного клотримазола (критерий Пирсона; см. рис. 3, б). Количество расширившихся крупных артерий уменьшилось в среднем на 86,6 % и достоверно не отличалось от этого показателя при применении только одного блокатора *eNOS* (см. рис. 3, б), что указывает на ведущую роль *NO*-зависимых механизмов в АХ-опосредованной дилатации крупных пиальных артериальных сосудов у крыс *SHR* в возрасте 18 мес.

Заключение

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют об изменении вклада *EDH*, обусловленной активацией IK_{ca}-каналов, в осуществление дилатации пиальных артериальных сосудов у крыс при старении. Возрастные изменения *EDH* у нормотензивных и спонтанно гипертензивных крыс имеют свои особенности.

В условиях нормального системного АД старение сопровождается снижением вклада *EDH* в дилатацию пиальных артериальных сосудов мелкого и среднего диаметра с одновременным усилением роли этого механизма у крупных артерий.

Формирование артериальной гипертензии у молодых крыс *SHR* сопровождается возрастанием роли процессов *EDH* в осуществлении дилатации пиальных артериальных сосудов мелкого и среднего диаметра и уменьшением вклада *NO* в дилатацию сосудов всех диаметров. Старение в условиях длительно текущей артериальной гипертензии приводит к снижению вклада *EDH* в дилатацию пиальных сосудов. В возрасте 18 мес у крыс *SHR* этот механизм выражен только в группе мелких пиальных артериальных сосудов.

Одной из причин возрастных изменений роли *EDH* в дилататорных ответах обследованных сосудов у нормо- и спонтанно гипертензивных животных является нарушение системы синтеза оксида азота и изменение роли *NO*-опосредованных механизмов в эндотелий-зависимой вазодилатации. Развивающаяся дисфункция эндотелия сосудов может служить причиной возникновения вазоспастических реакций и являться фактором риска возрастного повышения АД.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Черток В.М., Коцюба А.Е. Изменение индуцибельной NO-синтазы в пиальных артериях разного диаметра у гипертензивных крыс // Бюл. экспер. биол. и мед. 2011. Т. 152. № 8. С. 220–223.

2. Ahn S.J., Fancher I.S., Bian J.-T et al. Inwardly rectifying K+ channels are major contributors to flow-induced vasodilatation in resistance arteries // J. Physiol. 2017. Vol. 595 (7). P. 2339–2364.

3. Bernatova I. Endothelial dysfunction in experimental models of arterial hypertension: Cause or consequence? // BioMed Res. Int. 2014. Article ID 598271. 14 p. http://dx.doi.org/10.1155/2014/598271

4. Cau S.B., Carneiro F.S., Tostes R.C. Differential modulation of nitric oxide synthases in aging: therapeutic opportunities // Front. Physiol. 2012. Vol. 3. P. 218. https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00218

5. Cheng J., Wen J., Wang N. et al. Ion channels and vascular diseases, arteriosclerosis // Thromb. Vasc. Biol. 2019. Vol. 39. P. e146–e156.

6. Chennupati R., Lamers W.H., Koehler S.T., De Mey G.R. Endothelium-dependent hyperpolarization-related relaxations diminish with age in murine saphenous arteries of both sexes// Brit. J. Pharmacol. 2013. Vol. 169. P. 1486–1499.

7. Crowley P.D., Gallagher H.C. Clotrimazole as a pharmaceutical: past, present and future // J. Appl. Microbiol. 2014. Vol. 117. P. 611–617.

8. De Silva T.M., Modrick M.L, Dabertrand F., Faraci F.M. Changes in cerebral arteries and parenchymal arterioles with aging: role of Rho kinase 2 and impact of genetic background // Hypertension. 2018. Vol. 71. P. 921–927.

9. Earley S., Brayden J.E. Transient receptor potential channels in the vasculature // Physiol Rev. 2015. Vol. 95. P. 645–690.

10. Feletou M., Kohler R., Vanhoutte P.M. Nitric oxide: Orchestrator of endothelium-dependent responses // Ann. Med. 2012. Vol. 44. P. 694–716.

11. Forouzanfar M.H., Liu P., Roth G.A. et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015 // J.A.M.A. 2017. Vol. 317. P. 165–182.

12. Garland C.J., Bagher P., Powell C. et al Voltage-dependent Ca^{2+} entry into smooth muscle during contraction promotes endothelium-mediated feedback vasodilation in arterioles // Sci. Signal. 2017. Vol. 10. Is. 486. eall3806. https://doi.org/10.1126/scisignal.aal3806

13. Ghebre Y.T., Yakubov E., Wong W.T. et al. Vascular aging: implications for cardiovascular disease and therapy // Transl. Med. (Sunnyvale). 2016. Vol. 6. P. 183. https://doi.org/10.4172/2161–1025.1000183

14. Goto K., Ohtsubo T., Kitazono. Endothelium-dependent hyperpolarization (EDH) in hypertension: the role of endothelial ion channels // Int. J. molec. Sci. 2018. Vol. 19. P. 315–335.

15. Gu Qi, Wang B., Zhang X.-F. et al. Contribution of renin–angiotensin system to exercise-induced attenuation of aortic remodeling and improvement of endothelial function in spontaneously hypertensive rats // Cardiovasc. Path. 2014. Vol. 23. P. 298–305.

16. Levina V.I., Trukhacheva L.A., Pyatakova N.V. et al. Investigation of the No-donor activity of the antimicrobial drug tinidazole // Pharm. Chem. J. 2004. Vol. 38. P. 15–18.

17. Lopez-Canales J.S., Lozano-Cuenca J., Munoz-Islas E. et al. Mechanisms involved in the vasorelaxant effects produced by the acute application of amfepramone in vitro to rat aortic rings // Braz. J. Med. Biol. Res. 2015. Vol. 48. P. 537–544.

18. Montesanto A., Crocco P., Tallaro F. et al. Common polymorphisms in nitric oxide synthase (NOS) genes influence quality of aging and longevity in humans // Biogerontology. 2013. Vol. 14. P. 177–186.

19. Nikkari S.T., Määttä K.M., Kunnas T.A. Functional inducible nitric oxide synthase gene variants associate with hypertension: a case-control study in a finnish population-the TAMRISK study // Medicine (Baltimore). 2015. Vol. 94. P. e1958. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001958

20. Runte K.E., Bell S.P., Selby D.E. et al. Relaxation and the role of calcium in isolated contracting myocardium from patients with hypertensive heart disease and heart failure with preserved ejection fraction // Circ. Heart Fail. 2017. Vol. 10. e004311. https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004311

21. Seki T., Goto K., Kiyohara K. et al. Downregulation of tndothelial transient receptor potential vanilloid type 4 channel and small-conductance of Ca2+-activated K+ channels underpins impaired endothelium-dependent hyperpolarization in hypertension // Hypertension. 2017. Vol. 69. P. 143–153.

22. Tykocki N.R, Boerman E.M, Jackson W.F. Smooth muscle ion channels and regulation of vascular tone in resistance arteries and arterioles // Compr. Physiol. 2017. Vol. 7. P. 485–581.

23. Wang R. Signaling pathways for the vascular effects of hydrogen sulfide // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 2011. Vol. 20. P. 107–112.

24. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. ESC scientific document group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) // Europ. Heart J. 2018. Vol. 39. P. 3021–3104.

Поступила в редакцию 04.02.2020
После доработки 11.03.2020
Принята к публикации 24.03.2020

Adv. geront. 2020. Vol. 33. № 4. P. 663–672

O. P. Gorshkova

CHARACTERISTIC OF AGE-DEPENDENT CHANGES IN PIAL ARTERIAL VESSELS ENDOTHELIUM-DEPENDENT HYPERPOLARIZATION IN NORMOTENSIVE AND SPONTANEOUSLY HYPERTENSIVE RATS

I. P. Pavlov Institute of Physiology RAS, 6 nab. Makarova, St. Petersburg 199034, e-mail: o_gorshkova@inbox.ru

A comparative study of changes in the contribution of endothelium-dependent hyperpolarization (EDH) induced by activation of the intermediate-conductance calcium-activated potassium channels (IK_{ca}) channels and the contribution of *NO* in pial arterial vessels dilation to acetylcholine (ACh) in normotensive (*WKY*) and spontaneously hypertensive (*SHR*) rats at the age of 4 and 18 months was conducted. It was found that in *WKY*, the EDH is mainly expressed in the group of small pial arterial vessels. During aging, the contribution of EDH to the dilatation of small (diameter less than 20 microns) and medium (20–40 microns) vessels decreases, while it increases in arteries with a diameter of more than 40 microns. Hypertension (HT) leads to an increase in the contribution of EDH processes to dilation of vessels of small and medium diameters. Aging, accompanied by long-term HT, reduces the contribution of EDH to dilation. In 18-month-old SHR, this mechanism is expressed only in a group of small vessels. Age-dependent changes in the EDH contribution in pial arterial vessels dilation in *WKY* and *SHR* rats are based on the *NO* synthesis system damage and a change in the *NO*-mediated contribution in endothelium-dependent vasodilation.

Key words*: endothelium-dependent hyperpolarization, intermediate-conductance calcium-activated potassium channels, hypertension, aging, pial arterial vessels*

© Коллектив авторов, 2020
УДК 314.3/.4(470.325)«2010/2018»

Успехи геронтол. 2020. Т. 33. № 4. С. 673–679
doi: 10.34922/AE.2020.33.4.006

В. Н. Дмитриев [1], М. А. Урусова [2], Н. А. Андреева [2], Т. В. Дмитриева [2]

ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДЕМОГРАФИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ В БЕЛГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ (2010–2018 гг.)

[1] Белгородский государственный национальный исследовательский университет, 308015, Белгород, ул. Победы, 85, e-mail: vadd@mail.ru; [2] Главное бюро медико-социальной экспертизы по Белгородской обл., 308006, Белгород, ул. Корочанская, 48

В Белгородской обл. за восьмилетний период (2010–2018 гг.) общая численность населения незначительно увеличилась на 1,3 %. Общий прирост численности населения обеспечивался до 2017 г. только за счет миграционного прироста, а с 2018 г. он перестал компенсировать естественную убыль населения (превышение числа умерших над числом родившихся). В период 2010–2018 гг. имели место негативные демографические тенденции, характеризующиеся депопуляцией вследствие снижения рождаемости, увеличения смертности и постарения населения.

Ключевые слова: Белгородская область, рождаемость, смертность, структура населения по возрасту и полу, заболеваемость

Современная демографическая ситуация в Белгородской обл., как и в целом по стране, неблагополучна. Осуществление реформ по «шоковому» сценарию привело к увеличению смертности в середине 1990-х гг. в сравнении с предреформенным периодом конца 1980-х гг. более чем в 1,5 раза [4]. В Белгородском регионе на протяжении двух последних десятилетий население имеет признаки регрессивности вследствие превышения смертности над рождаемостью и постарения популяции. Естественная убыль населения области компенсировалась до 2016 г. миграционным приростом, с 2017 г. — не компенсируется [1–3, 16].

Ведущая тенденция в эволюции России — постарение, обусловленное как снижением рождаемости, так и увеличением среднего возраста граждан [4–13, 15].

Сегодня по важнейшим показателям здоровья населения Россия уступает многим странам Европы и мира [14]. По данным, приводимым Комитетом Государственной думы по охране здоровья, в отсутствие централизованной политики высока вероятность сокращения численности населения России к 2025 г. по сравнению с 2005 г. на 29,5 млн человек. Поэтому одной из главных проблем, стоящих перед государством, является демографическая.

Среди критериев оценки общественного здоровья, принятых ВОЗ, наиболее информативными и достоверными являются базисные медико-демографические показатели. Это прежде всего численность, состав по возрасту и полу и воспроизводство населения (рождаемость, смертность, естественный прирост/убыль, средний возраст и ожидаемая средняя продолжительность жизни при рождении).

Цель исследования — выявление и оценка тенденций демографической ситуации в Белгородской обл. в период 2010–2018 гг.

Материалы и методы

Для исследования были использованы данные Росстата и Белгородстата. При работе с документацией этические и правовые принципы не были нарушены. Исследование проводили сплошным методом. Методы сбора и обработки статистического материала: аналитический, аналитико-графический, выкопировки данных из документов, статистический (*t*-критерий, *z*-критерий, *F*-критерий). Статистическую обработку цифровых данных проводили с помощью IBM PC Intel Core i5–2500K, математическую обработку данных — с помощью пакета программ STATSOFTSTATISTICA 12.5.

Результаты и обсуждение

Белгородская область — единственный за пределами Московской агломерации регион Центрального федерального округа с положительной динамикой показателя общей численности населения. С 2010 по 2018 г. общая численность населения области на начало года увеличилась на 1,3 % (от 1 530 124 до 1 549 876 чел.). Общий прирост

Таблица 1

Демографические данные по Белгородской обл. (2010–2018 гг.), абс. число

Год	Численность населения на начало года	Прирост населения за год			Численность населения на конец года	Общий прирост за год, %
		общий	естественный	миграционный*		
2010	1 530 124	583	–5 392	5 975	1 530 707	0,04
2011	1 532 353	3 720	–4 630	8 350	1 536 073	0,4
2012	1 536 073	4 912	–3 679	8 591	1 540 985	0,3
2013	1 540 985	3 123	–3 443	6 566	1 544 108	0,2
2014	1 544 108	3 828	–3 763	7 591	1 547 936	0,2
2015	1 547 936	2 201	–3 717	5 918	1 550 137	0,1
2016	1 550 137	2 728	–4 339	7 067	1 552 865	0,2
2017	1 552 865	–2 989	–5 828	2 839	1 549 876	–0,2
2018	1 549 876	–2 458	–6 581	4 123	1 547 418	–0,2
2010–2018, %	+1,3	–	–	–	+0,7	–

* С учетом «срочной» миграции — численности мигрантов, зарегистрированных по месту пребывания на срок 1 год и более.

численности населения обеспечивается только за счет миграционного прироста (*табл. 1*).

В исходном 2010 г. рождаемость и смертность составила 10,9 и 14,4 на 1 тыс. чел. населения соответственно. В изученный период (2010–2018 гг.) население области имеет признаки регрессивности (естественная убыль) вследствие превышения смертности над рождаемостью. С 2010 г. имеет место снижение коэффициента смертности с 14,4 до 13,5 в 2018 г. (темп прироста — 6,3 %) и рождаемости — с 10,9 до 9,2 на 1 тыс. чел. населения (темп прироста — 15,6 %), *рис. 1*.

В структуре населения области преобладают лица трудоспособного возраста (женщины 16–54 лет и мужчины 16–59 лет), составляющие 54,9–61,2 % от общего числа. С 2010 по 2018 г. в структуре популяции достоверно увеличилась доля населения возрастной группы до 15 лет с 14,9 до 16,9 % (прирост +13,4 %), 55 лет и старше для женщин и 60 лет и старше для мужчин — с 23,9 до 28,2 % (прирост +18 %) при уменьшении доли населения в возрастных группах 16–54 лет для женщин и 16–59 лет для мужчин — с 61,2 до 54,9 %, $p<0,05$ (темп прироста составил –10,3 %), *табл. 2*.

В регионе имеет место тенденция к постарению населения в связи с увеличением в популяции доли лиц старше 60 лет и их преобладанием над лицами детского возраста (*рис. 2*).

С 2010 по 2018 г. демографическая нагрузка на 1 тыс. чел. трудоспособного возраста увеличилась по лицам моложе трудоспособного возраста (мужчины и женщины 0–15 лет) с 240 до 304 чел. (прирост +26,7 %) и по лицам пенсионного воз-

Рис. 1. Рождаемость, смертность и естественный прирост населения Белгородской обл., 2010–2018 гг. (на 1 тыс. чел. населения)

Таблица 2

Возрастной состав населения Белгородской обл., 2010–2018 гг. (на конец года)

Год	Все население, чел.	Мужчины и женщины 0–15 лет		Мужчины 16–59 лет, женщины 16–54 лет		Мужчины 60 лет и более, женщины 55 лет и более	
		абс. число	удельный вес, %	абс. число	удельный вес, %	абс. число	удельный вес, %
2010	1 530 707	227 878	14,9	936 701	61,2	366 128	23,9
2011	1 536 073	232 851	15,2	926 577	60,3	376 645	24,5
2012	1 540 985	237 049	15,4	918 655	59,6	385 281	25,0
2013	1 544 108	242 506	15,7	907 717	58,8	393 885	25,5
2014	1 547 936	247 759	16,0	896 493	57,9	403 684	26,1
2015	1 550 137	253 751	16,4	882 974	57,0	413 412	26,7
2016	1 552 865	258 487	16,6	872 415	56,2	421 963	27,2
2017	1 549 876	261 169	16,9	859 308	55,4	429 399	27,7
2018	1 547 418	262 113	16,9	848 784	54,9	436 521	28,2
2010–2018, %	+1,1	+15	+13,4*	–9,4	–10,3*	+19,2	+18*

* Различие достоверно ($p<0,05$).

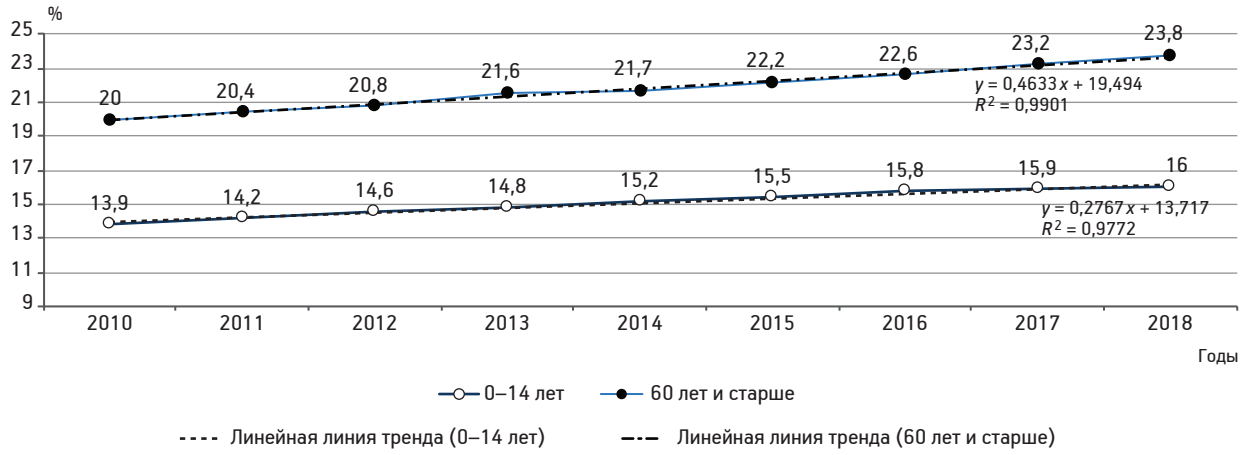


Рис. 2. Доля лиц в возрасте 0–14 и 60 лет и более в общей численности населения Белгородской обл., 2010–2018 гг. (на конец года)

раста (мужчины 60+ лет, женщины 55+ лет) — с 382 до 500 чел. (прирост +30,9 %), *табл. 3*.

В общей численности населения в среднем преобладают женщины (53,9 %±0,1 п. п.) над мужчинами (46,1 %±0,1 п. п.). С 2010 по 2018 г. достоверно увеличилась доля мужчин с 45,9 до 46,2 % (прирост +0,7 %) и уменьшилась доля женщин с 54,1 до 53,8 % (темп прироста –0,6 %), *табл. 4*, *рис. 3*.

По усредненным (2010–2018 гг.) данным, в структуре населения моложе трудоспособного и трудоспособного возраста незначительно преобладают мужчины (51,4 и 51,8 % соответственно) над женщинами (48,6 и 48,2 % соответственно). Напротив, среди лиц старше трудоспособного возраста значительно преобладают женщины (70 %) над мужчинами (30 %), см. рис. 3.

С 2010 по 2018 г. средний возраст населения увеличился с 40,2 до 41,5 лет (прирост +3,2 %), в том числе мужчин — с 33,7 до 38,8 года (прирост +15,1 %) и женщин — с 40 до 43,8 года (прирост +9,5 %), *рис. 4*.

В регионе с 2010 по 2018 г. общий коэффициент смертности на 100 тыс. населения старше трудоспособного возраста уменьшился на 16 % (с 4 681,70 до 3 931,77 случая, $p<0,05$), в том числе от болезней системы кровообращения — на 36,3 % (с 3 592,19 до 2 289,24 случая, $p<0,05$), от внешних причин — на 31,3 % (с 105,70 до 72,62 случая, $p<0,05$) и новообразований — на 6,8 % (с 576,30 до 537,20 случая, $p<0,05$); он значи-

Таблица 3

Демографическая нагрузка на 1 тыс. человек населения трудоспособного возраста в Белгородской обл., на 1 января 2010–2018 гг.

Год	Всего, чел.	Мужчины и женщины 0–15 лет	Мужчины 60 лет и более, женщины 55 лет и более	Темп увеличения/убыли лиц, %		
				всего	мужчины и женщины 0–15 лет	мужчины 60 лет и более, женщины 55 лет и более
2010	622	240	382	–	–	–
2011	634	243	391	+1,9	+1,3	+2,4
2012	658	251	407	+3,8	+3,3	+4,1
2013	677	258	419	+2,9	+2,8	+2,9
2014	701	267	434	+3,5	+3,5	+3,6
2015	727	277	450	+3,7	+3,7	+3,7
2016	755	287	468	+3,9	+3,6	+4,0
2017	780	296	484	+3,3	+3,1	+3,4
2018	804	304	500	+3,1	+2,7	+3,3
2010–2018, %	+29,3	+26,7	+30,9	–	–	–

Таблица 4

Гендерный состав населения Белгородской обл., 2010–2018 гг. (на конец года)

Год	Все население, чел.	Мужчины	Женщины	Доля в общей численности населения, %		Число женщин на 1 тыс. мужчин
				мужчины	женщины	
2010	1 530 707	702 018	828 689	45,9	54,1	1 180
2011	1 536 073	707 142	828 931	46,0	54,0	1 172
2012	1 540 985	709 424	831 561	46,0	54,0	1 172
2013	1 544 108	711 167	832 941	46,1	53,9	1 171
2014	1 547 936	713 071	834 865	46,1	53,9	1 171
2015	1 550 137	714 132	836 005	46,1	53,9	1 171
2016	1 552 865	715 929	836 936	46,1	53,9	1 169
2017	1 549 876	714 871	835 005	46,1	53,9	1 168
2018	1 547 418	714 272	833 146	46,2	53,8	1 166
$M \pm \delta$	1 544 456,1±6 869,6	711 336,2±4 231,3	833 119,9±2 771,4	46,1±0,1	53,9±0,1	1 171,1±3,7
2010–2018, %	+1,1	+1,7	+0,5	+0,7*	–0,6*	–1,2

* Различие достоверно ($p<0,05$).

тельно увеличился от болезней органов дыхания — на 102,3 % (с 71,56 до 144,78 случая, $\rho<0,05$) и от болезней органов пищеварения — на 51,9 % (с 79,48 до 120,73 случая, $\rho<0,05$). Динамика показателей смертности на 100 тыс. населения трудоспособного возраста позитивна в виде достоверного уменьшения общего коэффициента на 15,3 % (с 501,33 до 424,84 случая), в том числе от болезней органов пищеварения — на 27,1 % (с 49,11 до 35,82 случая), от внешних причин — на 25,5 % (с 119,57 до 89,07 случая), от болезней органов дыхания — на 24,8 % (с 22,42 до 16,85 случая), новообразований — на 17,8 % (с 99,71 до 82 случаев) и от болезней системы кровообращения — на 12,8 % (с 186,83 до 162,94 случая), *табл. 5*.

В динамике с 2010 по 2018 г. в структуре причин смертности населения старше трудоспособного возраста уменьшилась доля умерших от болезней системы кровообращения — на 24,1 % (с 76,7 до 58,2 %, $\rho<0,05$) и от внешних причин смерти — на 21,7 % (с 2,3 до 1,8 %, $\rho>0,05$); увеличилась доля умерших от болезней органов дыхания — на 146,7 % (с 1,5 до 3,7 %, $\rho<0,05$), от болезней органов пищеварения — на 82,4 % (с 1,7 до 3,1 %, $\rho<0,05$) и от новообразований — на 11,4 % (с 12,3 до 13,7 %, $\rho>0,05$).

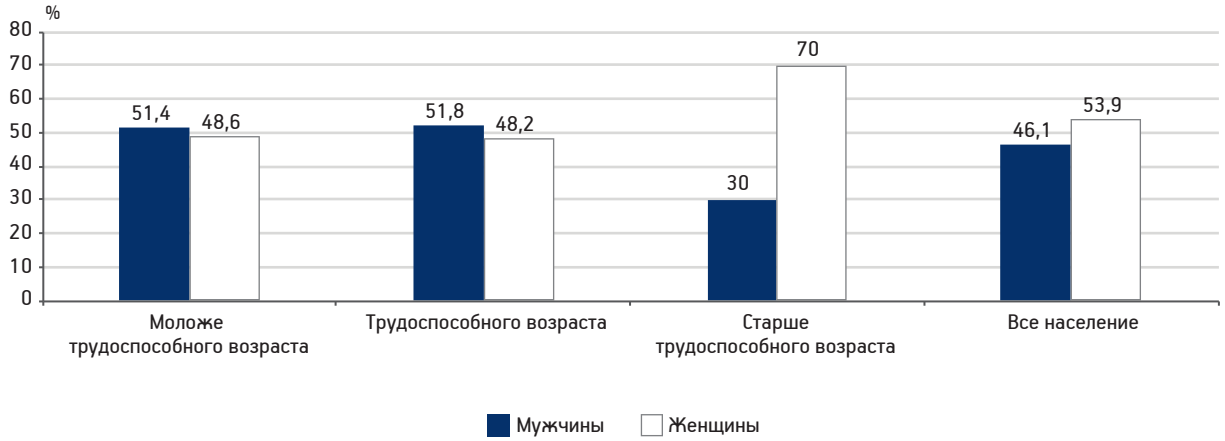


Рис. 3. Структура населения Белгородской обл. по возрасту и полу в среднем (на конец 2010–2018 гг.)

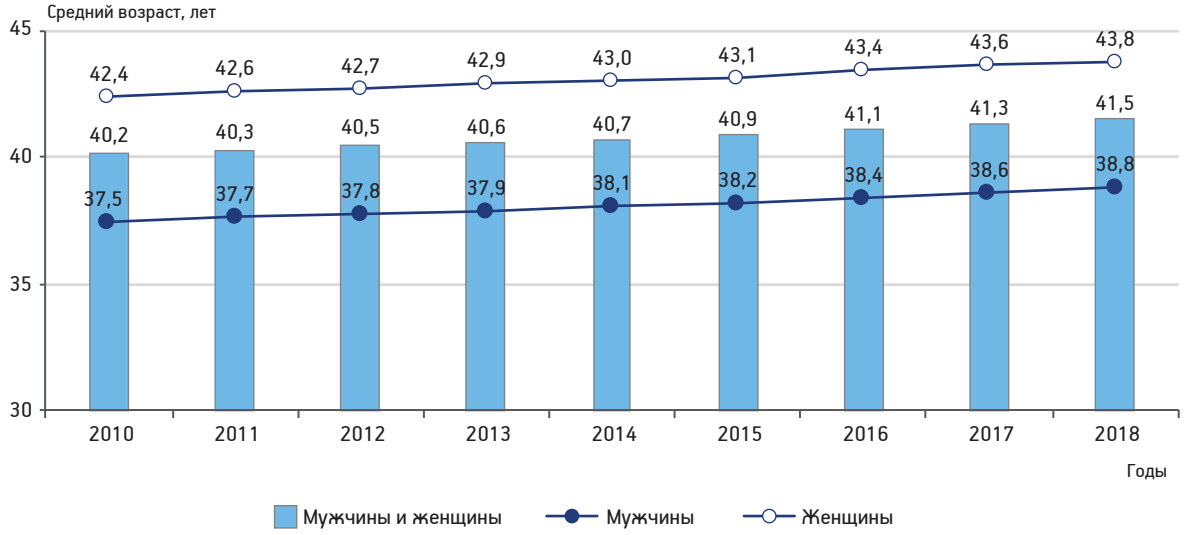


Рис. 4. Средний возраст населения Белгородской обл. (2010–2018 гг.)

В структуре причин смертности населения трудоспособного возраста увеличилась доля умерших только от болезней системы кровообращения — на 2,9 % (с 37,3 до 38,4 %, $p>0,05$); уменьшилась доля умерших от болезней органов дыхания — на 11,1 % (с 4,5 до 4 %, $p>0,05$), от болезней органов пищеварения — на 14,3 % (с 9,8 до 8,4 %, $p>0,05$), от новообразований — на 3 % (с 19,9 до 19,3 %, $p>0,05$) и от внешних причин смерти — на 12,1 % (с 23,9 до 21 %, $p>0,05$), см. табл. 5.

Основными причинами смерти населения старше трудоспособного возраста Белгородской обл. в среднем за исследуемый период явились болезни системы кровообращения (66,1 %) и новообразования (13,1 %), на их долю приходится порядка 79,2 % всех случаев смерти; менее значима доля болезней органов дыхания, пищеварения и от внешних причин (2,9; 2,3 и 2,1 % соответственно). У лиц трудоспособного возраста основными причинами смерти являются болезни системы кровообращения (37,6 %), внешние причины (23,6 %), новообразования (19,6 %) и заболевания органов пищеварения (7,9 %); на их долю приходится порядка 88,7 % всех случаев смерти, доля болезней органов дыхания составила 4,4 % (*рис. 5*).

Выводы

Демографические процессы в Белгородской обл. с начала 2010 г. имеют в целом негативную динамику.

Общая численность населения незначительно увеличилась, но исключительно за счет миграционного прироста. Смертность населения превышает рождаемость. С 2011 г. отмечается снижение смертности населения, однако превышение смертности

Таблица 5

Коэффициенты смертности и их структура по основным классам причин смерти населения трудоспособного и старше трудоспособного возраста Белгородской обл. в 2010 и 2018 гг.

Причина смерти	Коэффициент смертности на 100 тыс.				Удельный вес, %		
	2010 г.	2018 г.	2010–2018 гг., %	*M*±δ	2010 г.	2018 г.	2010–2018 гг., %
Население старше трудоспособного возраста							
Все причины	4681,70	3931,77	–16*	4248,87±227,92	100	100	–
Болезни системы кровообращения	3592,19	2289,24	–36,3*	2825,74±508,58	76,7	58,2	–24,1*
Новообразования	576,30	537,20	–6,8*	555,80±31,99	12,3	13,7	+11,4
Внешние причины смерти	105,70	72,62	–31,3*	91,43±9,99	2,3	1,8	–21,7
Болезни органов дыхания	71,56	144,78	+102,3*	123,66±21,62	1,5	3,7	+146,7*
Болезни органов пищеварения	79,48	120,73	+51,9*	96,28±12,89	1,7	3,1	+82,4*
Население трудоспособного возраста							
Все причины	501,33	424,84	–15,3*	469,07±26,61	100	100	–
Болезни системы кровообращения	186,83	162,94	–12,8*	176,24±11,46	37,3	38,4	+2,9
Новообразования	99,71	82	–17,8*	91,77±5,28	19,9	19,3	–3
Внешние причины смерти	119,57	89,07	–25,5*	111,26±13,98	23,9	21	–12,1
Болезни органов дыхания	22,42	16,85	–24,8*	20,50±2,99	4,5	4	–11,1
Болезни органов пищеварения	49,11	35,82	–27,1*	37,19±4,55	9,8	8,4	–14,3

* Различие недостоверно (p>0,05).

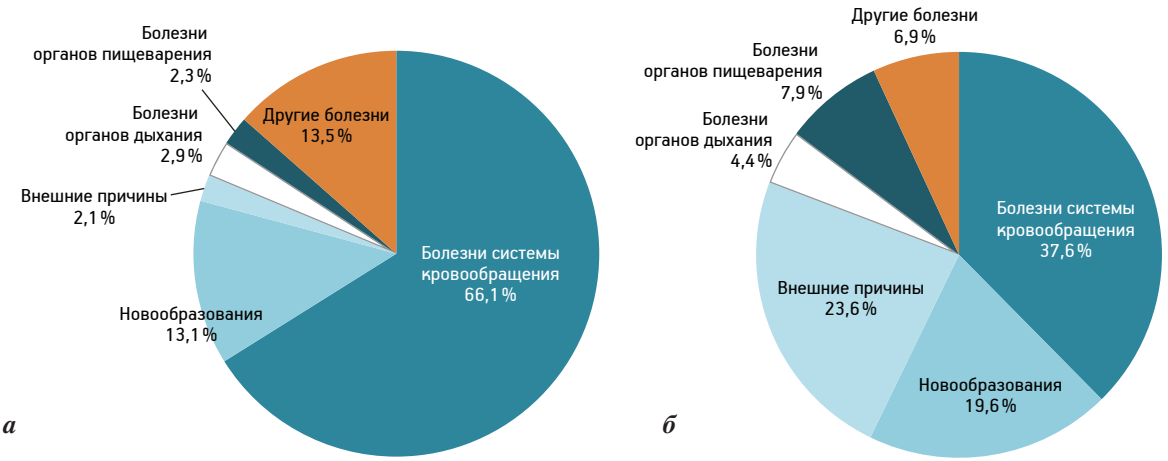


Рис. 5. Структура смертности населения старше трудоспособного возраста (а) и трудоспособного возраста (б) Белгородской обл. по основным классам причин смерти, в среднем за 2010–2018 гг.

над рождаемостью и естественная убыль населения (депопуляция) не преодолены.

Средний возраст населения региона увеличивается, возрастает удельный вес лиц старшего возраста. В этой связи увеличивается бремя «иждивенчества», которое ложится на трудоспособное население. Установлены гендерные различия по возрастным группам населения. Так, среди лиц младше трудоспособного и трудоспособного возраста мужчины преобладают над женщинами, а среди лиц старше трудоспособного возраста женщины более чем в 2 раза преобладают над мужчинами.

В качестве причин смерти у лиц старше трудоспособного возраста преобладают болезни системы кровообращения и новообразования; у лиц трудоспособного возраста — болезни системы кровообращения, внешние причины, новообразования и болезни органов пищеварения.

Коэффициент смертности от всех причин уменьшился, в частности от внешних причин смерти, системы кровообращения и новообразований,

увеличился только от болезней органов пищеварения и дыхания.

Естественная убыль населения, высокие показатели смертности у лиц старше трудоспособного возраста и их негативная динамика от болезней органов пищеварения, дыхания и новообразований диктуют необходимость углубленного изучения и практического решения проблем улучшения здоровья населения, профилактики заболеваемости, лечения и реабилитации больных в целях снижения преждевременной смертности и улучшения демографической ситуации в регионе.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Белгородская область в цифрах. 2018: Краткий стат. сб. Белгород: Белгородстат, 2018.

2. Демографический ежегодник Белгородской области за 2005 год: Стат. сб. Белгород: Белгородстат, 2006.

3. Демографический ежегодник Белгородской области за 2007 год: Стат. сб. Белгород: Белгородстат, 2008.

4. Демографический ежегодник России. 2005: Стат. сб. М.: Росстат, 2005.

5. Демографический ежегодник России. 2006: Стат. сб. М.: Росстат, 2006.

6. Демографический ежегодник России. 2007: Стат. сб. М.: Статистика России, 2007.

7. Демографический ежегодник России. 2008: Стат. сб. М.: Статистика России, 2008.

8. Демографический ежегодник России. 2009: Стат. сб. М.: Статистика России, 2009.

9. Демографический ежегодник России. 2012: Стат. сб. М.: Статистика России, 2012.

10. Демографический ежегодник России. 2013: Стат. сб. М.: Статистика России, 2013.

11. Демографический ежегодник России. 2014: Стат. сб. М.: Статистика России, 2014.

12. Демографический ежегодник России. 2015: Стат. сб. М.: Федер. служба гос. статистики, 2015.

13. Демографический ежегодник России. 2017: Стат. сб. М., 2017.

14. Путин В.В. Послание Президента России Владимира Путина Федеральному собранию РФ от 25 апреля 2005 г // Рос. газета. 26 апреля. 2005.

15. Рейтинг стран мира по уровню продолжительности жизни по информации Организации Объединенных Наций: Информ. об исследовании. Последняя редакция 17.12.2019 // Гуманитарный портал: интернет-изд. инф.-аналит. агентства «Центр гуманитарных технологий». М., 2019. URL: https://gtmarket.ru/ratings/life-expectancy-index/life-expectancy-index-info (дата обращения 22.12.2019).

16. Статистический ежегодник. Белгородская область. 2017: Стат. сб. Белгород: Белгородстат, 2017.

Поступила в редакцию 20.01.2020
После доработки 29.03.2020
Принята к публикации 08.04.2020

Adv. geront. 2020. Vol. 33. № 4. P. 673–679

V. N. Dmitriev [1], M. A. Urusova [2], N. A. Andreyeva [2], T. V. Dmitrieva [2]

GERONTOLOGICAL ASPECTS OF THE DEMOGRAPHIC SITUATION IN THE BELGOROD REGION, 2010–2018

[1] Belgorod National Research University, 85 Pobedy str., Belgorod 308015, e-mail: vadd@mail.ru;

[2] Main Bureau of Medical and Social Expertise in the Belgorod Region, 48 Korochanskaya str., Belgorod 308006

In the Belgorod region during 2010–2018 the total number of the population slightly increased by 1,3%, until 2017 only because of migratory gain. After 2018 it does not compensate natural decrease of the population. During the analyzed period from 2010 to 2018 the negative demographic trends which are characterized by depopulation owing to decrease in birth rate, growth of mortality and ageing of the population took place.

Key words: *Belgorod region, birth rate, mortality, age and sex structure of the population, morbidity*

© Н. В. Семенова, В. Э. Пашковский, 2020
УДК 314.4:616.89-008.454-053.9(470.21/.25)

Успехи геронтол. 2020. Т. 33. № 4. С. 680–685
doi: 10.34922/AE.2020.33.4.007

Н. В. Семенова, В. Э. Пашковский

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ УМСТВЕННОЙ ОТСТАЛОСТИ У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ В СЕВЕРО-ЗАПАДНОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ

Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева,
192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3, e-mail: pashvladimir@yandex.ru

В одномоментном обсервационном исследовании изучена динамика показателей общей и первичной заболеваемости умственной отсталостью у лиц 60 лет и старше в Северо-Западном федеральном округе (СЗФО). Установлено, что в диагностической структуре общей заболеваемости психическими расстройствами пожилых людей в СЗФО в 2018 г. доля умственной отсталости составляет 2,9%. Среди всех пациентов с умственной отсталостью удельный вес лиц пожилого возраста в регионах СЗФО колеблется от 1,9 до 7,6%. С 2016 по 2018 г. в СЗФО прирост общей заболеваемости умственной отсталостью пожилых за счет кумулятивного эффекта составил 9,6%, а снижение показателя первичной заболеваемости произошло на 26,5%. Случаи первичной диагностики умственной отсталости у пожилых людей могут быть обусловлены миграционным фактором и ошибками диагностики. Необходима более тщательная оценка клинической картины когнитивных нарушений у пациентов пожилого возраста и точное следование критериям диагностики.

Ключевые слова: умственная отсталость, пожилой возраст, эпидемиология

По данным ВОЗ, а также ряда отечественных и зарубежных авторов, показатели распространенности умственной отсталости в популяции колеблются в пределах 1–3 % [2, 4, 5, 20]. В регионах, где имеет место воздействие экопатогенных факторов, а также наблюдаются изолированные социальные группы, распространенность данной патологии может достигать 7 % [8, 13]. Лица 60 лет и старше с умственной отсталостью составляют небольшую, но растущую долю пожилых людей в сообществе [11].

Взрослые с умственной отсталостью признаются во всем мире как группа лиц с более низким доступом к надлежащему медицинскому обслуживанию и худшими показателями здоровья и продолжительности жизни, чем население в целом. Установлено, что взрослые люди с умственной отсталостью на момент смерти были на 15 лет моложе, чем люди без интеллектуальных нарушений [12, 15]. Исследование, проведенное в Ирландии, показало, что смертность у лиц с интеллектуальной недостаточностью (в том числе с умственной отсталостью) была в 4 раза выше общепопуляционной, и они умирали в среднем на 19 лет раньше, чем их сверстники в общей популяции. При этом степень умственной отсталости коррелировала с продолжительностью жизни: лица с более выраженными расстройствами умирали раньше, чем с более легкими. Женщины с умственной отсталостью жили дольше, чем мужчины с тем же диагнозом [14].

Кроме физических, у взрослых и пожилых людей с умственной отсталостью распространены и коморбидные психические расстройства [11, 19]. Диагностика психических расстройств в этой группе часто осложняется их игнорированием или недооценкой врачами [10]. Такие расстройства, как нарушение поведения, психозы и фобии более распространены у умственно отсталых людей, чем у других групп населения, в то время как алкоголизм и суициды могут быть менее распространенными. У взрослых с умственной отсталостью другие психические расстройства нередко неправильно или недостаточно диагностируются либо вовсе не выявляются, поскольку проявления психического недоразвития затеняют другую психопатологическую симптоматику [19].

Доступ к данным о превалентности умственной отсталости довольно затруднен, особенно в развивающихся странах. Проведенный группой исследователей метаанализ 52 работ показал распространенность 1 037/100 000. Оценки варьировались в зависимости от группы доходов страны происхождения, возрастной группы обследуемого населения и дизайна исследования. Исследования, основанные на выявлении случаев с использованием психологических оценок или шкал, показали более высокую распространенность умственной

отсталости по сравнению с исследованиями, использующими стандартные клинические диагностические системы [13]. В научной литературе большинство эпидемиологических исследований умственной отсталости сосредоточено на детях и подростках [4]. Только в единичных работах содержатся данные о пожилых людях с умственной отсталостью: известно лишь несколько исследований, проведенных в Финляндии [18], Ирландии [16], Швеции [17]. В указанных работах подчеркивается, что информация о количестве взрослых людей с ограниченными интеллектуальными возможностями редко сопоставляется на национальном уровне, что не позволяет провести научную оценку доступности для них медицинской помощи и программ реабилитации. Поэтому важно иметь данные о распространенности умственной отсталости у пожилых людей, в том числе сравнительные данные в различных регионах нашей страны.

Цель исследования — оценка общей и первичной заболеваемости умственной отсталостью у пожилых людей, проживающих в регионах Северо-Западного федерального округа (СЗФО), за период 2016–2018 гг.

Материалы и методы

Проведено одномоментное обсервационное эпидемиологическое исследование описательного типа. Проанализировали данные 11 субъектов, входящих в состав СЗФО, в том числе в сравнении с общими показателями по РФ. Социально-экономическое развитие субъектов (регионов), входящих состав СЗФО, неоднородно. С одной стороны — это крупные города, такие как Санкт-Петербург, с другой — регионы с преобладанием сельских муниципальных образований. Материалом исследования послужили официальные данные формы федерального статистического наблюдения № 10 «Сведения о заболеваниях психическими расстройствами и расстройствами поведения (кроме заболеваний, связанных с употреблением психоактивных веществ)» за период с 2016 по 2018 г. [7].

Для обработки данных использовали методы медицинской статистики: производили расчет абсолютных и относительных значений, интенсивных, экстенсивных показателей и показателей наглядности. Расчет относительных показателей осуществляли по официальным данным Федеральной службы государственной статистики (Росстат) о среднегодовой численности населения субъектов РФ.

В данной статье под термином «пожилые» понимаются лица 60 лет и старше.

Результаты и обсуждение

Показатель первичной заболеваемости (инцидентность) всеми психическими расстройствами у населения 60 лет и старше в СЗФО за последние 3 года имеет тенденцию к увеличению — темп прироста составил 14,4 % (с 534 в 2016 г. до 610,7 в 2018 г. на 100 тыс. населения). Аналогичная картина наблюдается и в РФ в целом, где темп прироста за последние 3 года составил 3,9 % (с 398,7 в 2016 г. до 414,2 в 2018 г. на 100 тыс. населения). Максимальный прирост первичной заболеваемости психическими расстройствами произошел за счет Мурманской обл. (на 32,8 %), а наибольшая убыль первичной заболеваемости наблюдалась в Ненецком АО (–45,8 %).

Что касается общей заболеваемости (превалентности) всеми психическими расстройствами у пожилых, то в СЗФО темп прироста этого показателя составил 5 % — с 2 914,8 в 2016 г. до 3 061,5 в 2018 г. на 100 тыс. населения; за это же время в РФ наметился незначительный отрицательный прирост (–0,4 %) с 2 767,8 в 2016 г. до 2 755,4 в 2018 г. Максимальный прирост общей заболеваемости психическими расстройствами у пожилых людей в СЗФО произошел за счет Республики Коми (на 11,7 %), а наибольшая убыль этого показателя наблюдалась в Псковской обл. (–15,6 %).

Ранее нами было показано [9], что специфическими особенностями психиатрической заболеваемости пожилого населения в России являются более высокий, чем общепопуляционный, уровень общей и, особенно, первичной заболеваемости, а также преобладание в ее структуре органических психических расстройств как психотического, так и непсихотического характера.

Диагностическая структура общей заболеваемости по «крупным» группам психических расстройств у лиц пожилого возраста (по данным за 2018 г.) представлена на *рис. 1*. На протяжении всего исследуемого периода времени значимых изменений в соотношении различных диагностических групп не было выявлено. Как видно из данных рис. 1, у пожилых людей в целом психозы и слабоумие составляют 54,8 %, непсихотические психические расстройства вносят также весомый

Рис. 1. Диагностическая структура общей заболеваемости психическими расстройствами пожилых людей в СЗФО в 2018 г.

вклад (42,3 %), а доля умственной отсталости оказывается наименьшей (2,9 %).

Несмотря на малую долю умственной отсталости в структуре общей заболеваемости пожилых людей, число больных с этим диагнозом в РФ в 2018 г. составляло более 39 тыс., в СЗФО — более 2 700, в Санкт-Петербурге — более 1 000, в Новгородской обл. — более 500 чел. (*табл. 1*).

В табл. 1 приведены сравнительные данные, характеризующие превалентность умственной отсталости, в том числе у пожилого населения регионов СЗФО, а также удельный вес пожилых пациентов в общем контингенте больных с умственной отсталостью.

Как видно из данных табл. 1, между регионами отмечаются существенные различия в показателях. Так, обращает на себя внимание высокий уровень общей заболеваемости умственной отсталостью в Новгородской и Псковской обл. (как в общем контингенте больных, так и у пожилых). Наиболее низкие показатели отмечаются в Республике Карелия, Ленинградской и Мурманской обл. В целом итоговые показатели по СЗФО оказываются ниже общероссийского уровня.

Динамика уровня общей заболеваемости умственной отсталостью у пожилых пациентов (в расчете на численность пожилого населения) отражена на *рис. 2*. С 2016 по 2018 г. в РФ отмечался ее незначительный прирост (+2,84 %), в СЗФО прирост был более выражен — на 9,6 %. Показатель общей заболеваемости, в отличие от первичной, более устойчив по отношению к различным влияниям среды, и его возрастание не означает отрицательных сдвигов в состоянии здоровья населения. Это возрастание может иметь место в результате достижений медицинской науки и практики в лечении больных и продлении их жизни, что ведет к «накоплению» контингентов, наблюдающихся

Таблица 1

Число больных и удельный вес лиц 60 лет и старше в общем контингенте пациентов с умственной отсталостью в 2018 г.

Регион	Умственная отсталость, все возрасты		Умственная отсталость, пожилые		Удельный вес пожилых с умственной отсталостью, %
	абс. число	на 100 тыс. населения	абс. число	на 100 тыс. населения в возрасте 60 лет и старше	
РФ	847 957	577,3	39 066	125,1	4,6
Северо-Западный ФО	64 209	460,2	2 785	89,5	4,3
Республика Карелия	1 976	317,4	58	41,2	2,9
Республика Коми	6 201	737,4	117	77,0	1,9
Архангельская обл.	5 068	456,2	224	89,8	4,4
Ненецкий автономный округ	234	531,9	5	78,0	2,1
Вологодская обл.	6 490	551,5	187	72,4	2,9
Калининградская обл.	3 743	376,3	198	93,8	5,3
Ленинградская обл.	6 366	351,0	284	66,7	4,5
Мурманская обл.	3 657	485,3	84	62,1	2,3
Новгородская обл.	6 952	1146,3	529	348,6	7,6
Псковская обл.	7 510	1179,8	310	193,3	4,1
Санкт-Петербург	16 012	299,2	1 099	90,2	6,9

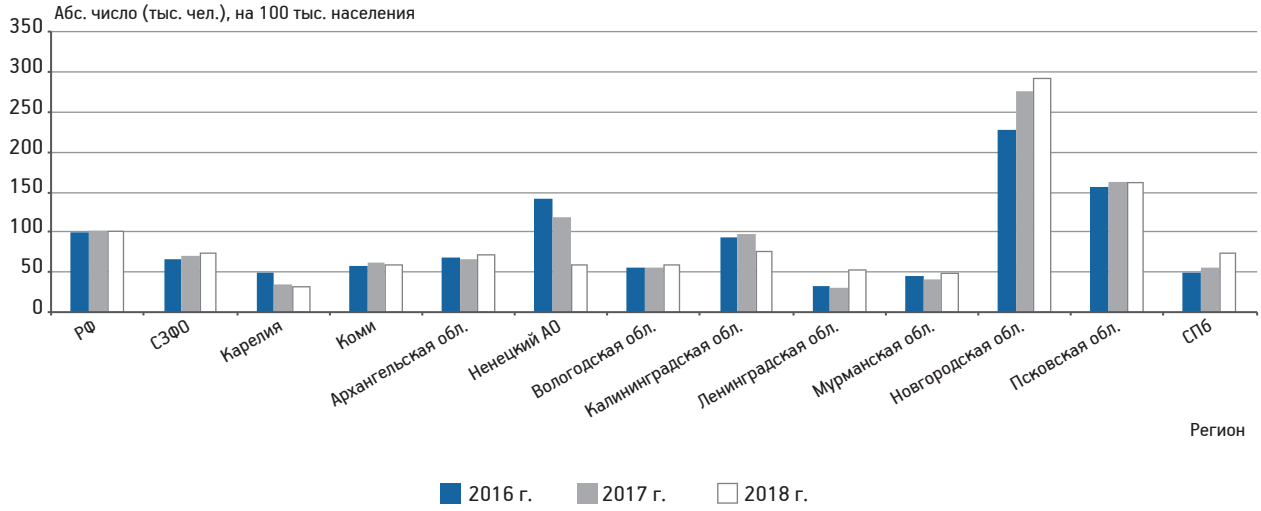


Рис. 2. Уровень общей заболеваемости умственной отсталостью пожилых людей (старше 60 лет) в 2016–2018 гг.

в медицинских учреждениях (так называемый «кумулятивный эффект»).

Из данных рис. 2 четко видно, что большинство регионов СЗФО имеет более низкие показатели превалентности, чем РФ в целом. Критическое снижение показателя в Ненецком автономном округе можно объяснить низкой численностью населения субъекта, поэтому даже динамика в единицах абсолютных значений приводит к существенным изменениям относительных показателей. И только два региона — Новгородская и Псковская обл. — демонстрируют показатели превалентности, в несколько раз превышающие общероссийский уровень и имеющие положительную динамику во времени. Необходимо отметить, что, по нашим данным [8], с 2001 по 2015 г. в этих регионах уровень общей заболеваемости умственной отсталостью (в общей группе больных всех возрастов) существенно превышал аналогичные показатели других регионов СЗФО и общероссийский уровень в целом.

В *табл. 2* представлены данные первичной заболеваемости умственной отсталостью населения 60 лет и старше в субъектах СЗФО (в абсолютных значениях и в расчете на численность пожилого населения). Как видно из данных таблицы, число первичных больных умственной отсталостью населения 60 лет и старше в целом в России составляет более 200 в год. В СЗФО их число составило 21 — в 2016 г., 8 — в 2017 г. и 16 — в 2018 г., снижение показателя инцидентности составило 23,8 % в абсолютных значениях и 26,5 % в расчете на численность населения. В 2018 г. такие случаи были зарегистрированы в Республике Коми, Архангельской, Калининградской, Ленинградской и Новгородской обл.

При анализе данных табл. 2 обращает на себя внимание следующее обстоятельство. Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [3], умственная отсталость — это состояние задержанного или неполного развития психики, которое в первую очередь характеризуется нарушением способностей, проявляющихся в период созревания и обеспечивающих общий уровень интеллектуальности, то есть когнитивных, речевых, моторных и социальных способностей. Хотя МКБ-10 и не исключает возможность установления этого диагноза впервые у лиц пожилого возраста, тем не менее, практика показывает, что в подавляющем большинстве случаев диагноз умственной отсталости устанавливается впервые в детском возрасте. Если прирост общей заболеваемости умственной отсталостью в некоторых регионах можно объяснить кумулятивным эффектом, то показатели первичной заболеваемости этим расстройством у пожилых людей являются тревожным сигналом для психиатрической службы и требуют более тщательного анализа.

В рамках реализации своих функций, определенных приказом Минздрава России от 13.03.2019 №125 [6], НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева для изучения и анализа состояния организации оказания медицинской помощи по профилю «психиатрия» и «психиатрия—наркология» проводит выездные мероприятия в «прикрепленные» субъекты РФ, в ходе которых проводится выборочный анализ медицинской документации. По результатам этого анализа можно выделить две группы па-

Таблица 2

Первичная заболеваемость умственной отсталостью населения 60 лет и старше в субъектах СЗФО за период 2016–2018 гг.

Регион	Абс. число			На 100 тыс. населения 60 лет и старше			Темп прироста 2018/2016, %
	2016 г.	2017 г.	2018 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.	
РФ	240	298	220	0,796	0,966	0,705	–11,5
СЗФО	21	8	16	0,700	0,260	0,514	–26,5
Республика Карелия	0	1	0	0	0,718	0	0
Республика Коми	19	3	2	13,112	2,007	1,317	–90,0
Архангельская обл.	0	0	4	0	0	1,603	0
Ненецкий автономный округ	0	0	0	0	0	0	0
Вологодская обл.	0	0	0	0	0	0	0
Калининградская обл.	1	2	5	0,496	0,961	2,368	378,0
Ленинградская обл.	0	1	3	0	0,238	0,705	0
Мурманская обл.	0	0	0	0	0	0	0
Новгородская обл.	1	1	2	0,674	0,664	1,318	95,5
Псковская обл.	0	0	0	0	0	0	0
Санкт-Петербург	0	0	0	0	0	0	0

циентов, которым диагноз умственной отсталости был впервые установлен в пожилом возрасте. Одна группа была обусловлена естественным миграционным фактором, когда при первом обращении мигранта с имеющимся анамнезом и типичной симптоматикой умственной отсталости в региональную психиатрическую службу происходит регистрация диагноза умственной отсталости как установленного впервые. Другая группа связана с ошибками диагностики или неправильным использованием кодов МКБ-10, когда вместо диагноза когнитивного расстройства или деменции пожилому пациенту, впервые обратившемуся в психиатрическую службу, устанавливается (или кодируется) диагноз умственной отсталости. Важно подчеркнуть, что умственная отсталость (олигофрения) считается врожденным необратимым психическим расстройством, а деменция — приобретенным и, в некоторых случаях, частично обратимым.

Заключение

Среди всех лиц пожилого возраста доля пациентов с умственной отсталостью в регионах СЗФО колеблется от 1,9 до 7,6 %. Несмотря на малую долю умственной отсталости в структуре общей заболеваемости пожилых людей, число больных с этим диагнозом в РФ в 2018 г. составило 39 066 чел., в СЗФО — 2 785 чел. Общая заболеваемость умственной отсталостью населения 60 лет и старше в СЗФО за последние 3 года имеет тенденцию к увеличению: прирост превалентности составил 9,6 %, что можно трактовать как кумулятивный эффект в результате качества лечения больных, продления их жизни и «накопления» контингентов, наблюдающихся в медицинских учреждениях.

Число первичных больных умственной отсталостью населения 60 лет и старше в целом в России в исследуемый период составляет более 200 в год. В СЗФО их число составило 21 — в 2016 г., 8 — в 2017 г. и 16 — в 2018 г. Среди регионов СЗФО такие случаи были зарегистрированы в Республике Коми, Архангельской, Калининградской, Ленинградской и Новгородской обл. Хотя МКБ-10 и не исключает возможность установления этого диагноза впервые у лиц пожилого возраста, диагноз умственной отсталости устанавливается чаще впервые в детском возрасте. Первичная заболеваемость умственной отсталостью у пожилых, с одной стороны, обусловлена миграционным фактором, с другой — ошибками диагностики или кодирования по МКБ-10. Поскольку ошибки диагностики могут существенно влиять на тактику лечения пациента и прогноз заболевания, необходимо ориентировать врачей-психиатров на более тщательную оценку клинической картины когнитивных нарушений у пациентов пожилого возраста и точное следование критериям действующей МКБ при установлении диагноза.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Голубева Е.Ю., Данилова Р.И., Соловьев А.Г. Социально-экологические подходы в оценке потребности в уходе за пожилыми людьми // Экология человека. 2005. № 9. С. 48–53.

2. Маринчева Г.С. Умственная отсталость // В кн.: Психиатрия: Научно-практический справочник / Под ред. акад. РАН А.С.Тиганова. М.: Мед. информ. агентство, 2016. С. 490–502.

3. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств (пер. с англ.). СПб.: Адис, 1994.

4. Михейкина О.В. Эпидемиология умственной отсталости (обзор литературы) // Обозрение психиатрии и мед. психол. им. В.М.Бехтерева. 2012. №3. С. 24–33.

5. Незнанов Н.Г., Макаров И.В. Умственная отсталость (глава 30) // В кн.: Психиатрия: Национальное рук./ Под ред. Т.Б.Дмитриевой и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 653–681.

6. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13.03.2019 № 125 «Об утверждении Положения о формировании сети национальных медицинских исследовательских центров и об организации деятельности национальных медицинских исследовательских центров» (электронный ресурс http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?from=725879-0&rnd=7BA03730B3B8BB37B970FC6DBC706C1A&req=doc&base=EXP&n=739172&REFDOC=725879&REFBASE=EXP#ff1g5dqu49).

7. Приказ Росстата от 30.06.2014 № 459 (ред. от 25.12.2014) «Об утверждении статистического инструментария для организации Министерством здравоохранения Российской Федерации федерального статистического наблюдения в сфере здравоохранения» (электронный ресурс http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_166434/9d2f7df09ec8190fa63056c15ab0ba2d49f03ee1/).

8. Семенова Н.В., Вукс А.Я., Чернов П.Д., Лысенко И.С. Заболеваемость психическими расстройствами населения Северо-Западного федерального округа: Стат. материалы и анализ. СПб.: КОСТА, 2018.

9. Семенова Н.В. Психиатрическая заболеваемость пожилого населения России в 2016 г.// Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 6 (прилож.). С. 69–70.

10. Соловьев А.Г., Попов В.В., Новикова И.А. Ранняя диагностика и профилактика психических расстройств в пожилом возрасте. Архангельск: Изд-во Северного ГМУ, 2016.

11. Bhaumik S., Tyrer F.C. McGrother C., Ganghadaran S.K. Psychiatric service use and psychiatric disorders in adults with intellectual disability // J. Intellect Disab. Res. 2008. Vol. 52. № 11. P. 986–995. https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2008.01124.x

12. Heslop P., Glover G. Mortality of People with Intellectual Disabilities in England: A Comparison of Data from Existing Sources // J. Appl. Res. Intellect Disab. 2015. Vol. 28. № 5. P. 414–422. https://doi.org/10.1111/jar.12192

13. Maulik P.K., Mascarenhas M.N., Mathers C.D. et al. Prevalence of intellectual disability: a meta-analysis of population-based studies // Res. Dev. Disab. 2011. Vol. 32. № 2. P. 419–436. https://doi.org/10.1016/j.ridd.2010.12.018

14. McCarron M., Carroll R., Kelly C., McCallion P. Mortality Rates in the General Irish Population Compared to those with an Intellectual Disability from 2003 to 2012 // J. Appl. Res. Intellect Disab. 2015. Vol. 28. № 5. P. 406–413. https://doi.org/10.1111/jar.12194

15. McCarthy J., O'Hara J. Ill-health and intellectual disabilities // Curr. Opin. Psychiat. 2011. Vol.2 4. № 5. P. 382–386. https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e3283476b21

16. McConkey R., Mulvany F., Barron S. Adult persons with intellectual disabilities on the island of Ireland // J. Intellect Disab. Res. 2006. Vol. 50. Pt. 3. P. 227–236.

17. Ng N., Sandberg M., Ahlström G. Prevalence of older people with intellectual disability in Sweden: a spatial epidemiological analysis // J. Intellect Disab. Res. 2015. Vol. 59. № 12. P. 1155–1167. https://doi.org/10.1111/jir.12219

18. Patja K., Iivanainen M., Vesala H. et. al. Life expectancy of people with intellectual disability: a 35-year follow-up study // J. Intellect Disab. Res. 2000. Vol. 44. Pt. 5. P. 591–599.

19. Vitiello B., Behar D. Mental retardation and psychiatric illness // Hosp. Commun. Psychiat. 1992. Vol. 43. № 5. P. 494–499.

20. WHO Healthy Ageing: Adults with Intellectual Disabilities: Summative Report. WHO: Geneva, 2000.

Поступила в редакцию 05.02.2020
После доработки 03.04.2020
Принята к публикации 08.04.2020

Adv. geront. 2020. Vol. 33. № 4. P. 680–685

N. V. Semenova, V. E. Pashkovskiy

PREVALENCE OF MENTAL RETARDATION AMONG THE ELDERLY IN NORTHWESTERN FEDERAL DISTRICT

V. M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology,
3 Bekhterev str., St. Petersburg 192019, e-mail: pashvladimir@yandex.ru

In a single-stage observational study, the dynamics of indicators of prevalence and incidence of mental retardation in persons aged 60 years and older in the North-Western Federal district was studied. It was found that in the diagnostic structure of the prevalence of mental disorders of older people in the northwestern Federal district in 2018, the share of mental retardation is 2,9%. Among all patients with mental retardation, the proportion of elderly people in the regions of the northwestern Federal district ranges from 1,9 to 7,6%. From 2016 to 2018 in the northwestern Federal district, the increase in the prevalence of mental retardation of the elderly due to the cumulative effect was 9,6%, and the decrease in the incidence rate was 26,5%. Cases of primary diagnosis of mental retardation in older people may be due to migration factors and diagnostic errors. A more thorough assessment of the clinical picture of cognitive disorders in elderly patients and accurate follow-up of diagnostic criteria is required.

***Key words**: mental retardation, elderly age, epidemiology*

© Коллектив авторов, 2020
УДК 575.22:612.746-053.9(85)

Adv. geront. 2020. Vol. 33. № 4. P. 686–690
doi: 10.34922/AE.2020.33.4.008

T. J. Oscanoa [1, 2, 3], E. C. Cieza [2, 3], F. A. Lizaraso-Soto [1], M. L. Guevara [1], R. M. Fujita [1], J. F. Ρarodi [1], F. M. Runzer-Colmenares [1, 4], R. Romero-Ortuno [5]

LACK OF ASSOCIATION BETWEEN ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME GENOTYPE AND MUSCLE STRENGTH IN PERUVIAN OLDER PEOPLE*

[1] Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina Humana, Instituto de Investigación, Alameda del Corregidor 1531, La Molina 15024 Lima, Perú, e-mail: tjoscanoae@gmail.com; [2] Geriatric Department, Hospital Almenara, ESSALUD, Av. Grau 800, La Victoria, Lima-13, Lima, Perú; [3] Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Av. Grau 755 Lima, Peru; [4] Facultad de Ciencias de la Salud, Carrera de Medicina Humana, Universidad Científica del Sur, Panamericana Sur Km 19, Villa, Lima, Peru; [5] Discipline of Medical Gerontology, Mercer's Institute for Successful Ageing, St James's Hospital, Dublin, Ireland, James's Street, Dublin 8, Ireland

Aging can be associated with decreasing muscle strength, and related factors are comorbidities, sex, physical activity, and possibly genetic factors. Among genetic factors the renin-angiotensin system is of interest, but data on the Peruvian population is lacking. The objective of our study was to evaluate the association of grip strength and angiotensin convertase enzyme (ACE) polymorphism in Peruvian older people. A cross-sectional study in a convenience sample of 104 participants over 60 years in Lima, Perú, with analysis of the ACE polymorphism, was performed. We studied 104 participants, 46 men (44,2%) and 58 women (55,8%), with a mean age and standard deviation (SD) of 73,7 (7,4) years, range between 60–90 years. The frequency of D/D, I/D and I/I genotypes was 12,7; 43,7 and 43,7% respectively. The genotype distribution of ACE polymorphism agreed with the Hardy—Weinberg equilibrium (p=0,746). The mean (SD) of grip strength in the D/D, I/D and I/I polymorphisms were 24,8 (7,2); 22,8 (7,2) and 23,4 (7,6) kg respectively; no significant difference was observed (p=0,41) between genetic groups. In this small convenience sample of older Peruvians, no association was found between grip strength and ACE genotype.

Key words: muscular strength, aging, polymorphism, angiotensin convertase enzyme, genetic, dynapenia, frailty

The aging process involves reductions in muscle mass (sarcopenia) and strength (dynapenia) at a rate of 0,5—1% and 2—3% per year, respectively, after the age of 50 years [12]. Sarcopenia is defined as a progressive and generalized skeletal muscle disorder involving the accelerated loss of muscle mass and function and it is associated with adverse outcomes (falls, functional decline, frailty, and mortality) [8]. Dynapenia is the age-associated loss of muscle strength that is not caused by neurologic or muscular diseases, and the most common detection method is via measurement of handgrip strength, and if warranted a test for knee extension strength [7, 17]. The measurement of muscle function in geriatric clinical practice is performed by measuring the grip strength (GS) [2, 21]; it has been shown that a decrease in the strength of grip is related to poor prognostic health outcomes such as disability, falls, fractures and increased mortality [25].

In a recent systematic study on genetic associations with aging muscle, it was found that angiotensin convertase enzyme (ACE) rs1799752 (insertion/deletion) polymorphism is one of the 10 DNA polymorphisms that were significantly associated with muscle phenotypes relevant to sarcopenia and dynapenia [19]. A local renin-angiotensin (SRA) system is involved in skeletal system physiology; the ACE catalyzes the conversion of angiotensin I to angiotensin II, having hypertrophic effects on skeletal muscle [13]. Angiotensin II may contribute to the development of sarcopenia and dynapenia, thus accelerating protein degradation through proteolytic systems (ubiquitin-proteasome), and the depression of protein synthesis by inhibiting growth hormone/factor I insulin-like growth (GH/IGF-I) [22]. The ACE gene is encoded on the long arm of chromosome 17 (17q23), and consists of 26 exons and 25 introns. The presence or absence of a 287bp element in the ECA gene is related to three genotypes: insertion (I/I), insertion/deletion (I/D) and deletion (D/D). Allele studies have reported that allele I is associated with muscular endurance [20], and allele D with muscular strength [1]. There is now

* This work was supported ESSALUD — «Premio Kaelin, Instituto de Evaluación e Investigación de Tecnologías de la Salud-IETSI» (Code: 04-IETSI-ESSALUD-2016). Lima, Perú.

a growing interest in establishing the association between polymorphisms of ACE with muscle strength and physical performance in older people, to understand the role of the SRA in the process of sarcopenia and dynapenia and to find a target for future interventions. To date, there have been no studies of those associations in Peruvians. The objective of the present study was to evaluate the association of grip strength (dynapenia) and ACE polymorphism in a sample of older Peruvians.

Materials and methods

An observational and cross-sectional study was carried out. The study was conducted in the Geriatric Day-Clinic at «Hospital Nacional Guillermo Almenara» in Lima, Perú, between January 2016 and December 2018. The research project was approved by the Hospital's Ethics Committee, and all participants signed informed consent. The method of patient selection was not probabilistic. The people of mestizo ancestry, who entered to the study were part of an investigation on the use of antagonists of angiotensin II, memory performance and its relationship with ECA polymorphisms. The participants were older than 60 years, without a cognitive disorder (Mini-Mental State Examination (MMSE) score >24). Exclusion criteria: participants with depressive symptoms (Geriatric depression scale, short version, <5), patients diagnosed with Parkinson's disease, history of traumatic brain injuries; the presence of visual or auditive impairment; hand osteoarthritis; current medication including antidepressants, antipsychotics, anxiolytics or anticonvulsants.

Variables. Grip strength: To assess muscle strength, a digital hand dynamometer (CAMRY) was used. The participants were asked to be in a sitting position in a chair with both feet on the floor, shoulders adducted and without rotation, forearm and wrist in a neutral position. The best of two GS measures (two in each hand) was selected for the analyses [15].

Up & Go test: Measurement of the time in which the patient from a sitting position, should get up, walk 3 meters, turn and return to the sitting position [18].

Body mass index (BMI): Height and weight of the participants were measured to calculate BMI, defined as weight in kilograms divided by the square of height in meters (kg/m^2).

Calf Circumference: The maximum calf perimeter of the dominant leg was measured in centimeters with the subject standing and the weight distributed in the two legs.

Genomic analysis: After signing the informed consent, blood samples were collected in EDTA tubes of each participant. DNA was extracted from the leukocytes using the standard phenol/chloroform method and amplified by a polymerase chain reaction process. ECA I/D polymorphism (rs1799752) was detected using the method described by Franken et al [9].

Other variables: we obtained information about multimobility and comobilities [24] (dyslipidemia, diabetes, hypertension, smoke habit, education years, age, gender and Charlson Comorbidity Index scores [6] from clinical charts.

Statistical analysis. Descriptive statistical data were presented as percentage (%), mean with standard deviation (SD) and ranges. Chi-square analysis was performed for the evaluation of deviation from Hardy—Weinberg equilibrium. To analyze the association between GS and ACE I/D genotypes, the mean difference was analyzed. Differences were considered statistically significant if $\rho<0,05$. The statistical package SPSS Version 12.0 (SPSS Inc., Chicago, United States) was used to analyze the data.

Results and discussion

104 people over 60 years were included. The study population consisted of 46 (44,2 %) men and 58 (55,8 %) women, with a mean age and standard deviation (SD) of 73,7 (7,4) years, range between 60—90 years. In the studied population, the frequency of D/D, I/D and I/I genotypes was 12,7; 43,7 and 43,7 % respectively, with allelic frequency D and I of 34,5 and 65,5 % respectively. The analysis of the distribution of genotype frequencies was consistent with a population in Hardy—Weinberg equilibrium ($\chi^2=0,1051$; $\rho=0,746$), *tabl. 1*.

The GS mean and SD in the study population distributed according to the frequency of genotypes D/D, I/D and I/I was 24,8 (7,2) kg, 22,8 (7,2) kg and 23,4 (7,6) kg respectively. When we analyzed GS according to sex, the muscle strength in the female sex according to genotype frequency D/D, I/D and I/I was 20,0 (3,8) kg, 17,9 (4,2) kg and 19,0 (4.7) kg respectively. In male participants, GS according to the frequency of genotypes D/D, I/D and I/I was 31,6 (3,8) kg, 28,1 (5,9) kg and 29,2 (6,8) kg respectively. It can be observed that in both sexes the D/D genotype has a greater GS, however, the difference was not statistically significant (*tabl. 2*).

In the study population, no association was found between GS and ECA I/D genotype. It should be noted that it is the first study of its kind in Peru. The

Table 1

Descriptive and bivariate analysis by sex of the sample, *n*=104

Variables	All sample	Male (*n*=46)	Female (*n*=58)	*p*-value
Age in years, mean (SD*)	73,7 (7,4)	75,80 (3,53)	71,98 (7,66)	0,002
Education years, mean (SD*)	11,7 (3,8)	11,91 (3,53)	11,59 (4,04)	0,7
Charlson Comorbidity Index score, mean (SD*)	0,7 (1,0)	0,91 (1,01)	0,60 (1,03)	0,1
Dyslipidemia n (%)	36 (34,62)	18 (39,13)	18 (31,03)	0,4
Type 2 Diabetes Mellitus n (%)	21 (20,19)	9 (19,57)	12 (20,69)	0,8
Hypertension n (%)	65 (62,50)	32 (69,57)	33 (56,90)	0,2
Smoking habit n (%)	5 (4,85)	2(4,35)	3 (5,26)	0,8
Body Mass Index, mean (SD[1])	27,74 (4,01)	27,26 (3,73)	28,11 (4,21)	0,3
Barthel index	97,91(4,66)	98,13(3,14)	97,75(5,60)	0,7
Calf circumference (cm), mean (SD*)	35,48 (3,31)	36,27 (2,20)	34,72 (4,01)	0,02
Up & Go test (sec) mean (SD*)	12 (4,22)	11 (3,95)	12,83 (4,37)	0,03
Grip strength (kg), mean (SD*)	23,30 (7,34)	29,0 (6,15)	18,70 (4,42)	<0,001
ACE/ID polymorphism				
I/I *n* (%)	50 (48,1)	21 (45,65)	29 (50,00)	0,7
I/D *n* (%)	42 (40,4)	20 (43,48)	22 (37,93)	0,6
D/D *n* (%)	12 (11,5)	5 (10,87)	7 (12,07)	0,8

* Standard deviation.

Table 2

Bivariate analysis by D/D vs. I/I ACE polymorphisms, *n*=104

Variables	D/D, *n*=12	I/D, *n*=42	I/I, *n*=50	ID/II, *n*=92	*p*-value, DD vs ID/II
Grip strength (kg), mean (SD*)	24,84 (7,18)	22,75 (7,19)	23,39 (7,59)	23,0 (7,07)	0,4
Female	19,99 (3,79)	17,88 (4,21)	19,03 (4,73)	18,52 (4,50)	0,5
Male	31,64 (3,79)	28,12 (5,84)	29,21 (6,78)	28,68 (6,29)	0,1

* Standard deviation.

results on the influence of the ECA I/D genotype on GS in other populations have variable results, some have found a relationship and others have not. Those who found no relationship between the ECA I/D genotype and muscle strength were in Danish, Korean and Spanish nonagenarians [4, 10, 15]. Studies that have found a relationship between genotype ECA I/D and muscular strength come from Japan [23, 26], Spain [11] and Australia [16], which coincide in the findings of greater GS in the carriers of polymorphism I/D and I/I compared to D/D.

The findings of the present study could be considered compatible with a recent meta-analysis carried out of Genome-Wide Association Studies, who concluded that gait speed, in 31 478 people aged over 60 years of different cohorts in the USA, Europe, and Australia, had no association with genes such as ACE and others like ACTN3, COMT and APOE [3]. It has been explained that the negative findings in these studies can be explained because impairment of muscle strength and gait speed in older people could have other fisiopathologic pathways including central nervous system malfunction, musculoskeletal conditions such as sarcopenia and osteoarthritis, cardiovascular disease, visual function, psychological factors, and other factors. The complexity of the phenotype makes it difficult to show an association [5]. On the other hand, it has been described that muscle strength, balance and gait are subdomains of intrinsic ability. Although genetics is one of the determinants of intrinsic capacity, also the personal and health characteristics of older people contribute significantly to it [14].

Conclusion

We conclude that in a small convenience sample of Peruvians attending a geriatric day hospital, no association was found between GS and ECA I/D genotype. This is the first study of its kind in Peru.

The authors declare that there are no conflicts of interest regarding the publication of this article.

Reference

1. Amir O., Amir R., Yamin C. et al. The ACE deletion allele is associated with Israeli elite endurance athletes // Exp. Physiol. 2007. Vol. 92. № 5. P. 881–886.

2. Beaudart C., Rolland Y., Cruz-Jentoft A.J. et al. Assessment of Muscle Function and Physical Performance in Daily Clinical Practice: A position paper endorsed by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) // Calcif Tiss. Int. 2019. Vol 105. № 5. P. 1–14.

3. Ben-Avraham D., Karasik D., Verghese J. et al. The complex genetics of gait speed: genome-wide meta-analysis approach // Aging (Albany NY). 2017. Vol. 9. № 1. P. 209–246.

4. Bustamante-Ara N., Santiago C., Verde Z. et al. ACE and ACTN3 genes and muscle phenotypes in nonagenarians // Int. J. Sports Med. 2010. Vol. 31. № 04. P. 221–224.

5. Cesari M., Araujo de Carvalho I., Amuthavalli T.J. et al. Evidence for the domains supporting the construct of intrinsic capacity // J. Gerontol.: Ser. A. 2018. Vol. 73. № 12. P. 1653–1660.

6. Charlson M., Szatrowski T.P., Peterson J. et al. Validation of a combined comorbidity index // J. clin. Epidemiol. 1994. Vol. 47. № 11. P. 1245–1251.

7. Clark B.C., Manini T.M. What is dynapenia? // Nutrition. 2012. Vol. 28. № 5. P. 495–503.

8. Cruz-Jentoft A.J., Sayer A.A. Sarcopenia // Lancet. 2019. Vol. 393. № 10191. P. 2636–2646.

9. Franken R.A., Bellesso M., Cavazin A.M. et al. Associação do polimorfismo do gene da enzima conversora da angiotensina com dados ecocardiográficos em jovens normotensos filhos de hipertensos // Revista da Associação Méd. Brasil. 2004. Vol. 50. № 1. P. 62–67.

10. Frederiksen H., Gaist D., Bathum L. et al. Angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene polymorphism in relation to physical performance, cognition and survival — a follow-up study of elderly Danish twins // Ann. Epidem. 2003. Vol. 13. № 1. P. 57–65.

11. Garatachea N., Fiuza-Luces C., Torres-Luque G. et al. Single and combined influence of ACE and ACTN3 genotypes on muscle phenotypes in octogenarians // Europ. J. Appl. Physiol. 2012. Vol. 112. № 7. P. 2409–2420.

12. Goodpaster B.H., Park S.W., Harris T.B. et al. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study // J. Gerontol. Ser. A: Biol. Sci. Med. Sci. 2006. Vol. 61. № 10. P. 1059–1064.

13. Gordon S.E., Davis B.S., Carlson C.J. et al. ANG II is required for optimal overload-induced skeletal muscle hypertrophy // Amer. J. Physiol.-Endocr. Metab. 2001. Vol. 280. № 1. P. E150–E159.

14. Heckerman D., Traynor B.J., Picca A. et al. Genetic variants associated with physical performance and anthropometry in old age: a genome-wide association study in the ilSIRENTE cohort // Sci. Reports. 2017. Vol. 7. № 1. P. 1–9.

15. Kang H.J., Kim C.H., Park D.S. et al. The impacts of ACE activity according to ACE I/D polymorphisms on muscular functions of people aged 65 // Ann. Rehab. Med. 2012. Vol. 36. № 4. P. 433–446.

16. Keogh J.W., Palmer B.R., Taylor D. et al. ACE and UCP2 gene polymorphisms and their association with baseline and exercise-related changes in the functional performance of older adults // Peer J. 2015. Vol. 3. P. e980.

17. Manini T.M., Clark B.C. Dynapenia and aging: an update // J. Gerontol. Ser. A: Biomed. Sci. Med. Sci. 2012. Vol. 67. № 1. P. 28–40.

18. Podsiadlo D., Richardson S. The timed «Up & Go»: a test of basic functional mobility for frail elderly persons // J. Amer. Geriat. Soc. 1991. Vol. 39. № 2. P. 142–148.

19. Pratt J., Boreham C., Ennis S. et al. Genetic Associations with Aging Muscle: A Systematic Review // Cells. 2020. Vol. 9. № 1. P. 12.

20. Puthucheary Z., Skipworth J.R., Rawal J. et al. The ACE gene and human performance // Sports Med. 2011. Vol. 41. № 6. P. 433–448.

21. Runzer Colmenares F.M., Morante Rocío P.J. Gait speed and grip strength: Physical frailty criteria and its association with mortality in peruvian elderly // J. Lat. Amer. Geriat. Med Vol. 3. № 2. P. 43–47.

22. Sanders P.M., Russell S.T., Tisdale M.J. et al. Angiotensin II directly induces muscle protein catabolism through the ubiquitin–proteasome proteolytic pathway and may play a role in cancer cachexia // Brit. J. Cancer. 2005. Vol. 93. № 4. P. 425–434.

23. Tobina T., Ayabe M., Yoshitake Y. et al. Relationship between angiotensin converting enzyme gene I/D polymorphism and muscle strength in elderly // Int. J. Sport Hlth Sci. 2006. Vol. 4. Spec. Iss. 2. P. 460–464.

24. Van Den Akker M., Buntinx F., Knottnerus J.A. Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of literature // Europ. J. General Practice. 1996. Vol. 2. № 2. P. 65–70.

25. Wu Y., Wang W., Liu T., Zhang D. et al. Association of grip strength with risk of all-cause mortality, cardiovascular diseases, and cancer in community-dwelling populations: a meta-analysis of prospective cohort studies // J. Amer. Med. Dir. Ass. 2017. Vol. 18. № 6. P. e17–e35.

26. Yoshihara A., Tobina T., Yamaga T. et al. Physical function is weakly associated with angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism in elderly Japanese subjects // Gerontology. 2009. Vol. 55. № 4. P. 387–392.

Поступила в редакцию 20.02.2020
После доработки 22.02.2020
Принята к публикации 17.03.2020

Успехи геронтол. 2020. Т. 33. № 4. С. 686–690

T. J. Oscanoa[1, 2, 3], E. C. Cieza[2, 3], F. A. Lizaraso-Soto[1], M. L. Guevara[1], R. M. Fujita[1], J. F. Parodi[1], F. M. Runzer-Colmenares[1, 4], R. Romero-Ortuno[5]

ОТСУТСТВИЕ СВЯЗИ МЕЖДУ ГЕНОТИПОМ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА И МЫШЕЧНОЙ СИЛОЙ У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ В ПЕРУ

[1] Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina Humana, Instituto de Investigación, Alameda del Corregidor 1531, La Molina 15024 Lima, Perú, e-mail: tjoscanoae@gmail.com;
[2] Geriatric Department, Hospital Almenara, ESSALUD, Av. Grau 800, La Victoria, Lima-13, Lima, Perú;
[3] Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Av. Grau 755 Lima, Peru;
[4] Facultad de Ciencias de la Salud, Carrera de Medicina Humana, Universidad Científica del Sur, Panamericana Sur Km 19, Villa, Lima, Peru; [5] Discipline of Medical Gerontology, Mercer's Institute for Successful Ageing, St James's Hospital, Dublin, Ireland, James's str., Dublin 8, Ireland

Старение может быть связано с уменьшением мышечной силы, а сопутствующими факторами являются заболевания, пол, физическая активность и, возможно, генетические факторы. Среди

генетических факторов представляет интерес ренин-ангиотензиновая система, но данные о перуанской популяции отсутствуют. Целью исследования — оценка связи силы сцепления и полиморфизма ангиотензин-конвертазного фермента (АКФ) у пожилых людей в Перу. Было проведено перекрестное исследование в выборке из 104 участников старше 60 лет в Лиме, Перу с анализом полиморфизма АКФ. Мы изучили 104 участника, 46 (44,2%) мужчин и 58 (55,8%) женщин, со средним возрастом и стандартным отклонением (*SD*) 73,7 (7,4) года, в диапазоне 60–90 лет. Частота генотипов *D/D, I/D* и *I/I* составила 12,7; 43,7 и 43,7% соответственно. Распределение полиморфизма АКФ по генотипу соответствовало равновесию Харди—Вайнберга (p=0,746). Средняя (*SD*) сила сцепления при *D/D*, *I/D* и *I/I* полиморфизмах составила 24,8 (7,2); 22,8 (7,2) и 23,4 (7,6) кг соответственно. Не выявлено достоверных различий (p=0,41) между генетическими группами. В этой небольшой удобной выборке пожилых перуанцев не было обнаружено связи между силой сцепления и генотипом АКФ.

Ключевые слова: *мышечная сила, старение, полиморфизм, ангиотензин-конвертазный фермент, генетический, динапения, слабость*

© Коллектив авторов, 2020
УДК 614.2:616.89-084:351.74-057.75-058.65

Успехи геронтол. 2020. Т. 33. № 4. С. 691–694
doi: 10.34922/AE.2020.33.4.009

А. Л. Сухоруков[1, 2], А. Г. Соловьев[3], Е. Г. Ичитовкина[1], Е. Ю. Голубева[4]

СИСТЕМАТИЗАЦИЯ ПОДХОДОВ К ОРГАНИЗАЦИИ ПРОФИЛАКТИКИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ВЕТЕРАНОВ БОЕВЫХ ДЕЙСТВИЙ

[1] Управление медицинского обеспечения Департамента по материально-техническому и медицинскому обеспечению МВД России, 123060, Москва, ул. Расплетина, 26, e-mail: elena.ichitovckina@yandex.ru; [2] Московский государственный университет пищевых производств, 125080, Москва, Волоколамское шоссе, 11, e-mail: sukhorukov1@rambler.ru; [3] Северный государственный медицинский университет, 163000, Архангельск, Троицкий пр., 51, e-mail: asoloviev1@yandex.ru; [4] Северный (Арктический) федеральный университет им. М. В. Ломоносова, 163002, Архангельск, наб. Северной Двины, 17, e-mail: e.golubeva@narfu.ru

Для методологического обоснования использования новых подходов к организации психиатрической помощи ветеранам боевых действий в ведомственных общесоматических учреждениях здравоохранения проведен анализ существующих проблем при оказании психиатрической помощи пенсионерам комбатантам с психическими расстройствами системы Министерства внутренних дел (МВД) России. Показано, что существующие организационные подходы имеют ряд существенных недостатков и не обеспечивают в полном объеме качественного оказания терапии и медико-психологической реабилитации данному контингенту. Предложено в рамках Концепции развития психиатрической службы МВД России предусмотреть проведение целенаправленной профилактической работы с комбатантами — действующими сотрудниками силовых структур, включающей раннюю диагностику начальных форм психических расстройств, своевременное оказание лечебно-реабилитационной помощи с последующим системным мониторингом состояния их психического здоровья в ведомственных учреждениях здравоохранения. Это позволит не только повысить качество диагностики психических расстройств, но и улучшить терапию психопатологических нарушений, уменьшить стигматизацию психиатрической помощи и систематизировать направления работы с данным контингентом на этапах вторичной профилактики изменений ментальных функций.

Ключевые слова: пенсионеры-комбатанты, ветераны боевых действий, психические расстройства, организация психиатрической помощи

Исследования психического неблагополучия пенсионеров — участников боевых действий свидетельствуют о наличии полиморфных психических нарушений с преобладанием в структуре органических расстройств головного мозга, связанных с последствиями закрытых черепно-мозговых травм минно-взрывной этиологии с выраженной невротизацией, психопатизацией и формированием химических зависимостей [3]. Завершение службы участников боевых действий с выходом на пенсию меняет их образ жизни, при этом с учетом полученного профессионального опыта участия в боевых операциях со стрессовыми событиями угрозы жизни у них часто формируются специфические расстройства психической деятельности [7]. В нозологической структуре психических нарушений, обусловивших негодность к дальнейшей службе, преобладают органические психические нарушения (49,3 %), эндогенные расстройства (18,7 %) и невротические, связанные со стрессом, и соматоформные заболевания (17,6 %) [2]. От общего количества комбатантов, страдающих аффективными расстройствами, признаются негодными к службе до 8,8 %, органическими расстройствами — 7,6 %, наркологическими — 3 %, расстройствами личности — 2,5 % [1].

После демобилизации только около 19 % комбатантов-пенсионеров, имеющих психические нарушения, обращаются за помощью к врачам психиатрического профиля с получением медикаментозной терапии и не более 10 % — с получением психотерапевтического лечения, что связано не только с отсутствием критики к заболеванию, но и с проблемами при обращении за помощью (очереди, невнимание персонала, отсутствие понимания со стороны врачей и пр.) [5]. Проблемы в организации психиатрической помощи комбатантам-пенсионерам заключаются в несвоевременной диагностике, неадекватной или недостаточной терапии психических нарушений, отсутствием или формальностью проведения психопрофилактических мер [7, 8].

В 2018 г. для улучшения качества, доступности и эффективности психиатрической помощи в медицинских организациях системы Министерства внутренних дел (МВД) России была утверждена и апробирована Концепция развития ведомственной психиатрической службы [4]. Апробация включала совершенствование оказания психиатрической помощи в медицинских ведомственных организациях не только личному составу органов внутренних дел, но и пенсионерам-комбатантам [6]. Был разработан и апробирован алгоритм мониторинга психического здоровья ветеранов боевых действий с психическими расстройствами с учетом дифференцированного личностно-ориентированного биопсихосоциального подхода при лечебно-восстановительных мероприятиях.

Цель исследования — методологическое обоснование использования новых подходов к организации психиатрической помощи пенсионерам — ветеранам боевых действий в ведомственных общесоматических организациях здравоохранения.

Проблемы диагностики психических расстройств у комбатантов до демобилизации со службы, в основном, связаны:

- с невозможностью объективно оценить свое психическое состояние;
- со страхом быть уволенным на пенсию в связи с наличием психического расстройства и последующими социальными ограничениями;
- с негативными стереотипами и недоверием к ведомственной психолого-психиатрической помощи как со стороны отдельных лиц, так и руководства подразделений и ветеранских организаций;
- с наличием выраженных соматических и неврологических расстройств, маскирующих изменения психических функций;
- с неквалифицированной и затянутой во времени оказания помощью со стороны социальных психологов отдельных отрядов и подразделений психологической работы, способствующей нарастанию симптоматики психических расстройств.

В рамках реализации Концепции развития психиатрической службы в системе МВД России проводилась активная работа по профилактике и терапии психических расстройств у сотрудников органов внутренних дел, что позволило уменьшить количество негодных по психическому состоянию сотрудников МВД России при увольнении на пенсию по выслуге лет с 3,4 % в 2017 г до 2,8 % в 2018 г.

Лечебно-реабилитационную помощь ветеранам боевых действий осложняют стресс-обусловленное начало алкоголизации и наличие комбатантной акцентуации характера, снижающие уровень качества жизни. Среди стресс-факторов служебно-боевого и психосоциального характера выделяются:

- нарастающая ограниченность социальных контактов (в том числе с боевыми товарищами) в связи с комбатантной акцентуацией и переносом боевого типа реагирования в мирную жизнь;
- ограничение трудоустройства по профилю деятельности с прекращением службы, а также невозможность устроится в охранные структуры, где предусмотрено ношение оружия;
- ухудшение материального положения;
- неудовлетворенность прошлым и/или настоящим, обида на государство, «систему» и т. д. и, как следствие, ощущение себя категорией «обиженных, ненужных и неполноценных».

Отсутствие достаточной критики к изменению психического состояния, недооценка близкими и родными нарастающих симптомов психического неблагополучия, сокрытие микросоциальным окружением имеющихся у комбатанта-пенсионера проблем провоцируют пассивное отношение участников боевых действий к процессу ухудшения психического состояния. Ситуация усугубляется и отсутствием знаний у медицинских работников общего профиля о психических изменениях в формировании заболеваний у участников боевых действий, невозможность оперативной консультации с врачом-психиатром. Психиатрические консультации назначаются, когда у пенсионера-комбатанта уже есть явные признаки нарушений психического здоровья, прогноз лечения является неопределенным, что приводит и к ухудшению семейных отношений.

В данной ситуации необходимо проведение целенаправленной профилактической работы с комбатантами — действующими сотрудниками силовых структур, включающей раннюю диагностику начальных форм психических расстройств, своевременное оказание лечебно-реабилитационной помощи с последующим системным мониторингом состояния их психического здоровья в ведомственных учреждениях здравоохранения. Наиболее перспективной является работа по следующим четырем направлениям.

Во-первых, комплексный полипрофессиональный подход при проведении ежегодного психопрофилактического обследования ветеранов боевых

действий. Это обусловливает необходимость повышения эффективности целенаправленного последипломного образования в области боевого стресса и психогеронтологии не только для врачей психиатрического профиля, но и для ведомственных медицинских психологов, нацеленного на внедрение активного психосоциального консультирования. В реализации данного направления важен учет европейского опыта подготовки специалистов с применением междисциплинарных тренингов для врачей, ведомственных клинических и социальных психологов, с разработкой дифференцированных узкоспециализированных образовательных программ [9]. При обучении психотерапии необходима, в основном, практическая составляющая обучения когнитивно-поведенческим, позитивным и рационально-разъяснительным методикам терапии в рамках индивидуальной, коллективной и семейной форм работы [10].

Во-вторых, актуальным является разработка скрининговых методик диагностики психических нарушений с учетом комплексного полипрофессионального подхода. К основным категориям жизнедеятельности человека относятся способность к общению и возможность контролировать свое поведение, поэтому качественная и количественная оценка степени выраженности стойких нарушений психических функций у ветеранов боевых действий в первую очередь ориентирована на диагностику эмоциональной, ценностно-мотивационной сферы, психосоматической патологии и уровня качества жизни.

В-третьих, необходимо внедрение психообразовательных программ для родственников пенсионеров-комбатантов с обучением их особенностям поведения в семье и выявлению начальных симптомов психических расстройств. Перспективным является проведение в рамках «школ психического здоровья» в Медико-санитарных частях системы МВД России обучающих семинаров практической направленности для родственников по профилактике коммуникативных и эмоциональных нарушений у ветеранов боевых действий, включающих общие сведения о посттравматических стрессовых нарушениях, депрессиях и информацию о возможности целенаправленного обращения к специалистам психиатрического профиля с учетом особенностей выявляемых или нарастающих отклонений в состоянии психического здоровья.

В-четвертых, принципиально важным является привлечение к процессу реабилитации комбатантов-пенсионеров ветеранских организаций системы МВД России под контролем ведомственных специалистов в области психического здоровья. Психосоциальная работа с комбатантами социальных работников ветеранских организаций должна быть направлена на повышение доступности образовательной и профессиональной подготовки, помощь в трудоустройстве в гражданском секторе при увольнении, на вовлечение в социальные проекты с вновь принятыми на службу сотрудниками.

Таким образом, для повышения качества оказания психиатрической помощи пенсионерам — участникам боевых действий в условиях ведомственных учреждений здравоохранения необходима разработка и совершенствование нормативной правовой, научно-методической и информационной базы по организации оказания психиатрической помощи. Это позволит не только повысить качество диагностики психических расстройств, но и улучшить терапию психопатологических нарушений, уменьшить стигматизацию психиатрической помощи и систематизировать направления работы с ветеранами-комбатантами и пенсионерами — участниками боевых действий на этапах вторичной профилактики изменений ментальных функций.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Аналитический обзор деятельности Центров психофизиологической диагностики Федеральных казённых учреждений. Медико-санитарные части МВД России по субъектам Российской Федерации. М., 2018.

2. Дашко М. Н., Виноградов М.В. Профессиональный психологический отбор на службу в органы внутренних дел, новый подход к изучению личностных и деловых качеств граждан, поступающих на службу в подразделения МВД // Психопедагогика в правоохр. органах. 2015. № 3. С. 101–106.

3. Ичитовкина Е.Г., Злоказова М.В., Соловьев А.Г. Системный мониторинг психического здоровья комбатантов-сотрудников полиции. Архангельск: Изд-во Северного ГМУ, 2017.

4. Концепция развития психиатрической службы МВД России. Письмо ДТ МВД России 10.04.2018 №29/ЦЧ/9-2098. М., 2018.

5. Соловьев А.Г., Ичитовкина Е.Г., Злоказова М.В. Анализ катамнеза комбатантов-пенсионеров Министерства внутренних дел с психическими расстройствами // Успехи геронтол. 2016. Т. 29. № 5. С. 836–838.

6. Соловьев А.Г., Шутова А.А., Злоказова М.В., Ичитовкина Е.Г. Динамика формирования психических расстройств у комбатантов-пенсионеров Министерства внутренних дел // Успехи геронтол. 2017.Т. 30. № 6. С. 912–916.

7. Шевцова О.А., Коханов В.П. Особенности начальных изменений состояния психического здоровья у военнослужащих спецслужб России // Медицина катастроф. 2010. № 1. С. 30–33.

8. Фисун А.Я., Шамрей В.К., Марченко А.А. и др. Пути профилактики аддиктивных расстройств в войсках // Воен.-мед. журн. 2013. № 9. С. 4–10.

9. Peseschkian H. Positive Psychosomatik. Die Anwendung der Positiven Psychotherapie in der Psychosomatischen Medizin. Erfahrungsheilkunde // EHK. 2015. Bd. 64. S. 314–322.

10. Wu Li-Tzy, Blazer D.G. Substance use disorders and psychiatric comorbidity in mid and later life: a review // Int. J. Epidem. 2014. № 2. P. 302–317.

Поступила в редакцию 11.02.2020
После доработки 11.03.2020
Принята к публикации 17.03.2020

Adv. geront. 2020. Vol. 33. № 4. P. 691–694

A. L. Sukhorukov [1, 2], A. G. Soloviev [3], E. G. Ichitovkina [1], E. Yu. Golubeva [4]

SYSTEMATIZATION OF APPROACHES TO THE ORGANIZATION OF PREVENTION OF MENTAL DISORDERS VETERANS OF COMBAT VETERANS

[1] Department of Medical Support of the Department of Material, Technical and Medical Support of the Ministry of Internal Affairs of Russia, 26 Raspletina str., Moscow 123060, e-mail: elena.ichitovckina@yandex.ru; [2] Moscow State University of Food Production, 11 Volokolamskoe shosse, Moscow 125080, e-mail: sukhorukov1@rambler.ru; [3] Northern State Medical University, 51 Troitsky pr., Arkhangelsk 163000, e-mail: asoloviev1@yandex.ru; [4] M. V. Lomonosov Northern (Arctic) Federal University, 17 nab. Severnaya Dvina, Arkhangelsk 163002, e-mail: e.golubeva@narfu.ru

For the purpose of methodological justification of the use of new approaches to the organization of psychiatric care for veterans of military operations in departmental general hospital health care institutions, the analysis of existing problems in providing psychiatric care to retired combatants with mental disorders of the system of the Ministry of internal Affairs (MIA) of Russia was carried out. It is shown that the existing organizational approaches have a number of significant drawbacks and do not fully provide quality therapy and medical and psychological rehabilitation to this contingent. Proposed in the development Concept of the psychiatric service of MIA to provide targeted prevention work with ex-combatants, current employees of power structures, including early diagnosis of early forms of mental disorders, timely provision of treatment & rehabilitation help with subsequent systematic monitoring of their mental health in government health facilities. This will not only improve the quality of diagnosis of mental disorders, but also improve the treatment of psychopathological disorders, reduce the stigma of psychiatric care and systematize the directions of work with this contingent at the stages of secondary prevention of changes in mental functions.

Key words: *retired combatants, combat veterans, mental disorders, organization of psychiatric care*

© О. А. Гизингер, В. И. Долгова, Н. В. Мамылина, 2020
УДК 612.017.1:612.015.6:371.1-053.9

Успехи геронтол. 2020. Т. 33. № 4. С. 695–702
doi: 10.34922/AE.2020.33.4.010

О. А. Гизингер[1], *В. И. Долгова*[2], *Н. В. Мамылина*[2]

ИЗМЕНЕНИЯ ИММУННОГО И АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА И РОЛЬ ВИТАМИНА *D* В ИХ КОРРЕКЦИИ У ПЕДАГОГОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

[1] Российский университет дружбы народов, Медицинский институт, 117049, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, e-mail: ogizinger@gmail.com; [2] Южно-Уральский государственный гуманитарно-педагогический университет, 454080, Челябинск, пр. им. В. И. Ленина, 69

В исследование были включены 50 женщин в возрасте 60,0±1,5 года, преподающих в течение 30±5,5 лет в среднем звене общеобразовательной школы (5–9-е классы) — основная группа, и 50 неработающих женщин 61,5±1,3 года — контрольная группа. Цель исследования — изучение роли витамина *D* в формировании иммунопатогенетических изменений со стороны клеточных и гуморальных иммунных факторов, процессов свободнорадикального окисления у работающих педагогов и неработающих женщин пожилого возраста и возможности коррекции выявленных нарушений дотацией витамина *D*. До начала исследования выявлено снижение суммарного содержания витамина *D*, нарушение функционально-метаболического статуса иммуноцитов, дисбаланс субпопуляционного состава лимфоцитов, продукции *Th*1/*Th*2 цитокинов, повышение первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидного экстракта плазмы крови, снижение активности СОД и каталазы в основной и контрольной группах. Доказано наличие прямых корреляций содержания витамина *D*, баланса цитокинов, компонентов системы ПОЛ и антиоксидантной защиты. Дотация витамина *D* снизила тяжесть иммунных и оксидативных нарушений у обследуемых. Полученные результаты подтверждают необходимость мониторинга содержания витамина *D* для снижения риска развития иммунопатогенетических нарушений у лиц пожилого возраста.

Ключевые слова: педагоги пожилого возраста, нейтрофильные гранулоциты, цитокины

По данным Минэкономразвития РФ, изложенным в «Прогнозе долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации на период до 2030 года», в условиях реального снижения численности трудоспособного населения нашей страны экономический рост РФ возможен при «...сохранении ее ресурсного потенциала, увеличении продолжительности жизни и поддержании здорового генофонда нации» [1]. Таким образом, важная роль сохранения здоровья работающего населения пожилого возраста, являющегося кадровой основой страны, — приоритетная задача антивозрастной медицины.

Реализация антивозрастной стратегии невозможна без контроля ряда важнейших параметров, включающих показатели работы иммунной, антиоксидантной систем, ПОЛ, содержания витамина *D* [9]. Снижение концентрации витамина *D* в крови связывают с увеличением риска смерти лиц пожилого возраста от кардиоваскулярных заболеваний, злокачественных опухолей и низким качеством жизни [13]. Рецепторы для витамина *D* (*VDR*) обнаружены на большинстве иммунокомпетентных клеток, что предполагает его иммунотропные эффекты, хотя сведения, имеющиеся в доступной литературе, пока мало систематизированы [14]. A. W. Norman, ведущий международный эксперт в области использования витамина *D*, профессор биохимии и биомедицинских наук в Университете Калифорнии в Риверсайде (США) написал: «В наши дни более половины населения земного шара получает недостаточное количество витамина *D*». В своих выступлениях A. W. Norman формирует стратегию использования витамина *D* в профилактике не только остеопороза, но и иммунопатогенетических нарушений: «До сих пор вся история витамина *D* сводилась к изучению механизмов регуляции усвоения кальция и фосфора в костях. В последнее время обнаружены ассоциации полиморфизма генов к *VDR*-рецепторам, реагирующие на витамин *D* во множестве тканей организма [19]. Теперь мы можем утверждать, что витамин *D* участвует в производстве инсулина, регуляции иммунной и сердечно-сосудистой систем» [15].

Важность изучения витамина *D* связана с его участием в регуляции пролиферации и дифференцировки клеток, включая клетки иммунной си-

стемы [13]. Витамин *D* как прогормон, представленный витамином D_2 (эргокальциферолом, поступающим с пищей) и витамином D_3 (холекальциферолом, преимущественно синтезируемым в коже), проходит двухступенчатую активацию в печени, так называемую *P*-450 зависимую 25-гидроксилаза-*CYP2R*1 активацию, и в почках: 1-α-гидроксилаза или 24-гидроксилаза зависимую активацию с образованием кальцидиола 25(*OH*)-витамина *D*, кальцитриола 1,25(*OH*)2-витамина *D* и неактивного метаболита 24,25(*OH*)2-витамина *D* [12]. Макрофаги и эпителиальные клетки имеют рецепторы *CYP27B*1 и при наличии субстрата — $25(OH)_2$ — синтезируют 1,25(*OH*)2*D* [16]. Открытие рецепторов к кальцитриолу на активированных *T*-лимфоцитах, *NK*-клетках, макрофагах, тимоцитах и зрелых $CD8^+$ лимфоцитах позволило доказать его участие в большинстве иммунорегуляторных процессов, реализации механизмов оксидативного стресса [17].

С использованием многомерных моделей линейной регрессии у взрослого населения США после корректировки по возрасту, полу, расе, курению, концентрации гликозилированного гемоглобина, альбумина, липопротеинов, триглицеридов и другим факторам была обнаружена корреляция низкой концентрации витамина *D* в сыворотке и некоторых маркеров воспаления (*C*-РБ, ширина распределения эритроцитов, тромбоцитов в периферической крови). Это может быть связано, по мнению авторов, с высокой смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний, атеросклероза [20] и злокачественных опухолей [18].

Важность выяснения роли витамина *D* при протекании процессов липорекоксидации и антиоксидантной защиты связана с тем, что в пожилом возрасте метаболические и катаболические процессы протекают с особенностями, в основе которых лежит оксидативный стресс [17], усугубляющимися из-за действия эндогенных и экзогенных факторов [2].

Цель исследования — изучение роли витамина *D* в формировании иммунопатогенетических изменений, процессов свободнорадикального окисления у женщин пожилого возраста и возможности коррекции выявленных нарушений его дотацией.

Материалы и методы

Исследование проводили в течение 9 мес с участием 50 женщин-педагогов в возрасте 60±1,5 года, преподающих в среднем звене (5—9-е классы) в течение 30±5,5 лет (основная группа), и 50 неработающих женщин 61,5±1,3 года (контрольная группа), проживающих в Челябинске, после получения письменного информированного согласия в соответствии с приказом МЗ РФ № 266 от 19.07.2003 г., приказом Росздравнадзора № 2325-Пр/06 от 17.10.2006 г. Клинические, иммунологические, биохимические исследования были проведены до начала исследования, на 5-й и 9-й месяцы наблюдений. Допуск к участию в исследовании был согласован с врачом-терапевтом после анализа лабораторных показателей, включающих общий анализ крови, содержание глюкозы, билирубина, мочевины, креатинина, холестерина, осмотр гинеколога, анализ кардиограммы. Критериями исключения стали артериальная гипертензия выше II степени, нарушения сердечного ритма, эндокринно-метаболические расстройства, системные и аутоиммунные заболевания, патология ЦНС, онкологические и гинекологические заболевания, острые инфекционные заболевания, обострения хронических заболеваний, отказ от участия в исследовании.

ИМТ всех женщин, включенных в исследование, в среднем составил 23,9±2,90, избыточная масса тела отмечена у 19±1,25 %. Коэффициент физической активности — 1,47±0,15, что является показателем низкой физической активности как педагогов, так и неработающих женщин. Качество жизни обследуемых характеризовали средние значения по шкалам опросника SF-36: физическое функционирование; ролевое физическое функционирование; общее здоровье; жизнеспособность; социальное функционирование; ролевое эмоциональное функционирование; психическое здоровье. Шкалы группируются в два показателя — физический компонент здоровья и психологический компонент здоровья.

Показатели периферической крови проанализированы с использованием гематологического анализатора «Sysmex XT 2000i». Иммунологические методы включали определение поглотительной способности нейтрофильных гранулоцитов периферической крови с частицами монодисперсного полистирольного латекса с учетом активности, интенсивности данного типа клеток в реакции фагоцитоза по методу И. С. Фрейдлин. Кислородзависимый метаболизм нейтрофильных гранулоцитов периферической крови изучали в реакции восстановления нитросинего тетразолия (НСТ) в нерастворимую форму-диформазан в спонтанном и индуцированном НСТ-тесте (тесте

восстановления нитросинего тетразолия) с расчетом функционального резерва по методу А.Н. Маянского. Концентрацию цитокинов *IL*-1β, *IL*-2, *IL*-4, *IL*-10, *IFN*-γ, *TNF*-α в сыворотке крови проводили методом ИФА, тест-системы ООО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия), содержание выражали в пг/мл. Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови изучен по качественному и количественному составу *CD*-антигенов на поверхности лимфоцитов — $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD25^+$, $CD95^+$, $HLA\text{-}DR^+$, являющихся маркерами ранней и поздней активации лимфоцитов, на проточном цитофлюориметре «Navios» («Beckman Coulter», США) [6]. Уровень продуктов ПОЛ в плазме крови — диеновых конъюгатов, кетодиенов, сопряженных триенов — определяли спектрофотометрическим методом в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта. Результаты выражали в единицах индексов окисления (е. и. о.) [3]. Для анализа процессов липопероксидации материал забирали в пробирку *mprovacuter* («Guangzhou Improve Medical Instruments Co., Ltd», Китай) с калиевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) для предотвращения свёртывания крови путем блокирования ионов Ca^{2+}.

Содержание витамина *D* суммарного, включающего общий результат определения *25-OH* витамина D_2 и *25-OH* витамин D_3, ассоциации полиморфизма генов к *VDR*: *VDR*: *b/B* (*BsmI Polymorphism*; *IVS*10+283 *G>A*), *D VDR*: *A-3731G* (*Cdx2*) рецепторам выполнен методом масс-спектрометрии в ООО «Лаборатория Гемотест», ОГРН 1027709005642, в соответствии с требованиями стандарта ISO: 15189:2007 и ISO: 9001:2015. Рецепторы витамина *D: VDR: b/B* (*BsmI Polymorphism*; *IVS*10+283 *G>A*), *D VDR: A-3731G* (*Cdx2*) определяли однократно при первичном обследовании [11]. По результатам исследования, у 100 % пациенток основной и контрольной групп выявлено снижение суммарного витамина *D*: в основной группе — 18,11±1,13 нг/мл, в контрольной группе — 19,12±1,10 нг/мл. Это стало основанием для рекомендации терапевтом приема витамина *D per os* в суточной дозе 12,5 мкг [500 МЕ; Unipharm Detrimax Витамин *D3*; «Eagle Nutritionals, Inc.», NJ 07072, США; препарат содержит витамин *D3* (холекальциферол) [11]] в течение 5 мес. Участникам исследования сохранялась назначенная врачами смежных специальностей медикаментозная терапия, согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ.

Результаты обрабатывали с использованием программ Statistica 10.0 for Windows. Формат представления данных $M\pm m$, M — среднее арифметическое значение признака, m — стандартная ошибка среднего. Анализ данных на нормальность распределения проведён с использованием критерия Шапиро—Уилка, для проверки однородности дисперсий в системе SPSS — критерий Левена (Levene's Test). Для проверки равенства медиан нескольких выборок применяли критерий Крускалла—Уоллиса. Для выявления связи между изучаемыми параметрами использовали коэффициент корреляции Спирмена (R).

Результаты и обсуждение

Средние показатели качества жизни у педагогов пожилого возраста и неработающих женщин представлены в *табл. 1*. До начала исследования показатели общего состояния здоровья и жизненной активности были сниженными в обеих группах либо имели незначительные различия по шкалам физического функционирования и ролевого функционирования ($p\geqslant0,05$). Это обусловлено нарушениями физического здоровья и психоэмоционального настроя у пожилых людей и в целом свидетельствует об утомлении, снижении жизненного тонуса, наличии эпизодов тревожных переживаний, психическом неблагополучии. Стоит отметить, что уровень самооценки у педагогов пожилого возраста был достоверно более высоким, чем аналогичные показатели в контрольной группе, за весь период наблюдений, $p<0,05$. Сравнительный анализ фоновых значений качества жизни и их динамики за 5 мес на фоне приема витамина *D* выявил наличие достоверных различий по показателям шкал физического здоровья, жизненной активности, самооценки как у работающих, так и неработающих женщин. По показателям качества жизни 5-го и 9-го месяцев наблюдений у неработающих женщин различий не выявлено, $p\geqslant0,05$. По окончании курса приема витамина *D* у женщин-педагогов показатели качества жизни по шкалам опросника SF-36 изменились по сравнению с фоновым уровнем: физическое функционирование увеличилось на 80,8 % ($p<0,05$); общее состояние здоровья улучшилось на 26,7 % ($p<0,05$); жизнеспособность улучшилась на 49,3 % ($p<0,05$); социальное функционирование улучшилось на 19,1 % ($p<0,05$); ролевое эмоциональное функционирование уменьшилось в 2,4 раза; самооценка психического здоровья по-

Таблица 1

Средние показатели качества жизни у педагогов пожилого возраста и неработающих женщин по шкалам опросника SF-36, баллы

Шкала опросника SF-36	Основная группа (педагоги), *n*=50			Контрольная группа (неработающие женщины), *n*=50		
	фоновый уровень	через 5 мес	через 9 мес	фоновый уровень	через 5 мес	через 9 мес
Физическое функционирование	31,24±2,19	35,4±2,11[1)]*	56,4±2,67[2)]*	31,01±1,99	33,05±1,14	53,05±1,14[3)]*
Ролевое физическое функционирование	3,34±1,02	3,24±1,39	3,14±1,18[2)]*	3,22±1,03	3,01±0,29	3,12±0,25
Общее здоровье	37,15±0,76	40,28±0,99[1)]*	47,12±0,91[2)]*	37,67±0,24	38,22±1,23	48,45±1,29[3)]*
Жизнеспособность	13,55±0,99	15,59±0,87[1)]*	20,23±0,81[2)]*	13,12±0,95	14,67±0,25	20,21±0,25[3)]*
Социальное функционирование	43,99±1,65	52,82±1,02[1)]*	52,38±1,11[2)]*	43,47±1,93	46,12±0,97	46,54±0,52[3)]*
Ролевое эмоциональное функционирование	15,48±2,93	6,87±2,17[1)]*	6,47±2,12[2)]*	16,08±2,13	6,47±1,93	6,35±1,26[3)]*
Психическое здоровья	45,22±3,11	51,61±3,23[1)]*	51,63±3,02[2)]*	38,61±3,25	33,08±2,16	33,38±2,12[3)]*
Физический компонент здоровья	364,29±27	384,2±26,12[1)]*	390,2±25,18[2)]*	361,29±26,9	400,61±3,21	400,52±3,19[3)]*
Психологический компонент здоровья	451,92±29,3	453,28±31,3	451,25±30,39	451,02±29,5	461,29±26,1	461,37±26,9

[1)]* Достоверные различия между показателями в основной группе (фоновый уровень) и через 5 мес, $p<0,05$; [2)]* достоверные различия между показателями в основной группе (фоновый уровень) и через 9 мес, $p<0,05$; [3)]*достоверные различия между показателями в контрольной группе (фоновый уровень) и через 9 мес; фоновый уровень — начало учебного года.

высилась на 14,2 % ($\rho<0,05$); физический компонент здоровья увеличился на 7,1 % ($\rho<0,05$).

Объективный анализ показателей общего анализа крови и функционально-метаболического статуса клеток врожденного иммунитета периферической крови до начала исследования (фоновый уровень) выявил особенности, представленные в *табл. 2*. В обеих группах было сниженным содержание общего количества лейкоцитов ($\rho<0,05$), преимущественно за счет лимфоцитов (в среднем на 68,16 % от значений в контрольной группе), моноцитов (в среднем на 20,64 %), общее и абсолютное количество нейтрофильных гранулоцитов, абсолютное количество моноцитов находилось в пределах референсной нормы [4]. При анализе метаболического статуса нейтрофильных гранулоцитов выявлено повышение кислородзависимого метаболизма, снижение функционального резерва относительно референсных значений для данной возрастной группы [4], что свидетельствует о предельных возможностях потенциала фагоцитов периферической крови у женщин, включенных в исследование. Сравнительный анализ фоновых показателей общего анализа крови, функционально-метаболического статуса фагоцитов периферической крови, их динамики за 5 и 9 мес у пожилых педагогов и неработающих женщин выявил наличие достоверных позитивных различий в виде нормализации абсолютного и относительного содержания лимфоцитов, восстановления активности и интенсивности протекания реакции фагоцитоза с участием нейтрофильных гранулоцитов ($\rho<0,05$), частичной нормализации их кислородзависимого метаболизма. По показателям общего анализа крови и функционально-метаболического статуса клеток врожденного иммунитета периферической крови у неработающих женщин различий не выявлено, $\rho\geqslant0,05$.

До начала исследования на фоне снижения общего числа лимфоцитов выявлено изменение их субпопуляционного состава, в частности уменьшение эффекторов клеточного иммунитета ($CD3^+$, $CD4^+$), *NK*-клеток ($CD16^+$), клеток с маркерами ранней ($CD25^+$) и поздней ($HLA\text{-}DR^+$) активации, *T*-лимфоцитов, готовых к апоптозу ($CD95^+$).

Полагая, что изменения клеточных иммунных факторов могут быть обусловлены нарушением *Th*1/*Th*2 баланса [5], была изучена концентрация цитокинов в сыворотке периферической крови: *IL*-1β, *IL*-2, *IL*-4, *IL*-10, *IFN*-γ, *TNF*-α (*табл. 3*). До начала исследований (фоновый уровень) концентрация *TNF*-α, *IL*-1β была незначительно повышена, показатели *IL*-4, *IL*-10 не выходили за пределы референсных значений,

Таблица 2

Функционально-метаболический статус нейтрофильных гранулоцитов периферической крови у педагогов пожилого возраста и неработающих женщин

Показатель	Основная группа (педагоги), *n*=50			Контрольная группа (неработающие женщины), *n*=50		
	фоновый уровень	через 5 мес	через 9 мес	фоновый уровень	через 5 мес	через 9 мес
Активность фагоцитоза, %	46,22±2,19	48,49±2,54[1)]*	49,99±2,16[2)]*	46,22±2,19	48,22±1,94[3)]*	48,49±1,55
Интенсивность фагоцитоза, у. е.	1,17±0,09	1,28±0,16[1)]*	1,35±0,06[2)]*	1,17±0,08	1,24±0,15[3)]*	1,28±0,23
Фагоцитарное число, у. е.	2,47±0,16	2,50±0,11[1)]*	2,69±0,15[2)]*	2,47±0,16	2,54±0,13[3)]*	2,52±0,12
НСТ-тест спонтанный, активность нейтрофильных гранулоцитов, %	28,54±1,99	28,41±1,76[1)]*	19,67±2,61[2)]*	28,54±1,99	28,69±1,51	28,43±1,72
НСТ-тест спонтанный, интенсивность нейтрофильных гранулоцитов, у. е.	0,48±0,043	0,46±0,042[1)]*	0,47±0,05[2)]*	0,48±0,043	0,48±0,042	0,45±0,044
НСТ-тест индуцированный, активность, %	25,84±1,77	24,67±2,01[1)]*	23,68±2,73[2)]*	25,84±1,77	24,99±1,98[3)]*	24,66±2,02
НСТ-тест индуцированный, интенсивность, у. е.	0,37±0,03	0,41±0,04[1)]*	0,37±0,08[2)]*	0,37±0,03	0,40±0,03[3)]*	0,40±0,02
Функциональный резерв нейтрофильных гранулоцитов (активность НСТ-теста)	0,98±0,07	0,99±0,06[1)]*	0,96±0,01[2)]*	0,99±0,06	1,00±0,02[3)]*	0,99±0,05
Функциональный резерв нейтрофильных гранулоцитов (интенсивность НСТ-теста)	0,89±0,05	0,89±0,04[1)]*	1,00±0,03[2)]*	0,88±0,04	0,87±0,03	0,87±0,07
T-лимфоциты, $\cdot 10^9$/л	1,23±0,16	1,34±0,18[1)]*	1,35±0,13	1,22±0,14	1,35±0,16	1,35±0,14
*CD*3$^+$, $\cdot 10^9$/л	0,71±0,02	0,76±0,07[1)]*	0,77±0,07[2)]*	0,72±0,02	0,74±0,06[3)]*	0,75±0,08
*CD*4$^+$, $\cdot 10^9$/л	0,61±0,06	0,64±0,05[1)]*	0,68±0,05[2)]*	0,62±0,06	0,67±0,05[3)]*	0,68±0,01
*CD*8$^+$, $\cdot 10^9$/л	0,77±0,09	0,79±0,13[1)]*	0,82±0,13[2)]*	0,78±0,09	0,80±0,12[3)]*	0,81±0,14
*CD*16$^+$, $\cdot 10^9$/л	0,34±0,02	0,37±0,02	0,39±0,01[2)]*	0,35±0,02	0,36±0,01[3)]*	0,38±0,03
*CD*25$^+$, $\cdot 10^9$/л	0,16±0,01	0,18±0,01	0,20±0,01[2)]*	0,17±0,01	0,18±0,03	0,20±0,01
HLA-DR+, $\cdot 10^9$/л	0,24±0,01	0,25±0,01[1)]*	0,29±0,01[2)]*	0,25±0,02	0,27±0,01[3)]*	0,28±0,01
*CD*95$^+$, $\cdot 10^9$/л	0,35±0,05	0,38±0,05[1)]*	0,41±0,05[2)]*	0,35±0,04	0,39±0,06[3)]*	0,41±0,05

[1)]* Достоверные различия между показателями в основной группе (фоновый уровень) и через 5 мес, $p<0,05$; [2)]* достоверные различия между показателями в основной группе (фоновый уровень) и через 9 мес, $p<0,05$; [3)]* достоверные различия между показателями в контрольной группе и через 5 мес; фоновый уровень — начало учебного года; *CD* — кластер дифференцировки.

Таблица 3

Содержание цитокинов в сыворотке крови педагогов пожилого возраста и неработающих женщин, пг/мл

Показатель	Основная группа (педагоги), *n*=50			Контрольная группа (неработающие женщины), *n*=50		
	фоновый уровень	через 5 мес	через 9 мес	фоновый уровень	через 5 мес	через 9 мес
IL-1β	2,45±0,23	1,49±0,21[1)]*	1,47±0,26[2)]*	2,45±0,23	1,49±0,21[3)]*	1,47±0,26
IL-2	3,33±0,04	6,09±0,05[1)]*	5,79±0,15[2)]*	3,33±0,04	6,09±0,05[3)]*	5,79±0,15
IL-4	1,37±0,09	1,38±0,09[1)]*	1,39±0,07[2)]*	1,37±0,09	1,38±0,09[3)]*	1,39±0,07
IL-10	3,98±0,36	4,01±0,25[1)]*	3,99±0,35[2)]*	3,98±0,36	4,01±0,25[3)]*	3,99±0,35
IFN-γ	5,37±0,02	7,35±0,09[1)]*	7,06±0,63[2)]*	5,37±0,02	7,35±0,09[3)]*	7,06±0,63
TNF-α	1,48±0,04	1,42±0,01[1)]*	1,43±0,11[2)]*	1,48±0,04	1,42±0,01[3)]*	1,43±0,11

[1)]* Достоверные различия между показателями в основной группе (фоновый уровень) и через 5 мес, $p<0,05$, [2)]* достоверные различия между показателями в основной группе (фоновый уровень) и через 9 мес, $p<0,05$, [3)]* достоверные различия между показателями в контрольной группе и через 5 мес; фоновый уровень — начало учебного года.

концентрация *IFN*-γ, *IL*-2 снижена. Нарушение концентрации регуляторного цитокина *IL*-2 может быть одной из патогенетических причин усиления кислородзависимого метаболизма нейтрофильных гранулоцитов, ведущего к снижению адаптационного потенциала этих клеток [7]. Дисфункции лабораторных показателей в начале исследования соотносятся с клинической картиной у обследуемых: в частности, за 6 мес до начала обследования пациентки обеих групп обращались за медицинской помощью с теми или иными заболеваниями инфекционно-воспалительного генеза — заболевания органов дыхательной системы (11,5 %), ЖКТ (3,9 %), мочевыделительной системы (4,9 %). Сравнительный анализ фоновых значений цитокинов периферической крови, их динамика за 5 и 9 мес у пожилых педагогов и неработающих женщин выявила наличие достоверных позитивных различий в виде нормализации *TNF*-α, *IL*-1β, *IFN*-γ (см. табл. 3).

По результатам регрессионного анализа в наибольшей степени риск возникновения заболеваний воспалительного генеза у обследуемых ассоциирован со снижением количества лейкоцитов, повышением концентрации *IL*-2, снижением *IFN*-γ, витамина *D*. Установлено, что снижение концентрации *IFN*-γ, *IL*-2 у женщин с недостатком витамина *D* вносит вклад в дезактивацию функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов: выявлена положительная слабая статистически значимая связь между показателями спонтанного и индуцированного НСТ-теста, концентрацией *IFN*-γ, снижением витамина *D*.

Для изучения патогенеза изменений иммунного статуса в условиях дефицита витамина *D*, в частности его роли в развитии воспалительного ответа на патогены, процессы свободнорадикального окисления, апоптоза, были рассмотрены связи показателей функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов, содержания различных популяций лимфоцитов, концентрации цитокинов и витамина *D* у пожилых педагогов и неработающих женщин (*табл. 4*).

Выявлена положительная статистически значимая связь между концентрацией витамина *D* в сыворотке крови и поглотительной, НСТ-редуцирующей способностью нейтрофильных гранулоцитов. Между концентрацией *IL*-2 в сыворотке крови и количеством $CD25^+$ выявлена положительная сильная связь, между концентрацией *IL*-2 и лимфоцитами с фенотипом $CD4^+$ показана отрицательная связь средней силы. Обнаружена положительная статистически значимая связь между концентрацией *IFN*-γ и абсолютным количеством лимфоцитов. Между концентрацией *IFN*-γ и интенсивностью спонтанного НСТ-теста наблюдается обратная средней силы связь. Между концентрацией *IFN*-γ в крови и количеством клеток с маркерами $CD3^+$, содержанием витамина *D* выявлена положительная связь средней силы. Таким образом, наличие ассоциаций между концентрацией *IL*-2, *IL*-1β, витамина *D* в крови и поглотительной, НСТ-редуцирующей

Таблица 4

Корреляции показателей функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов периферической крови, содержания различных популяций лимфоцитов, концентрации цитокинов и витамина *D* у пожилых женщин, *n*=100

Показатель	Витамин *D*	*IL*-2	*IL*-1β	*IFN*-γ
Активность фагоцитоза, %	**0,43**	–0,02	**0,31**	–0,15
Интенсивность фагоцитоза, у. е.	**0,54**	–0,21	**0,43**	–0,43
НСТ спонтанный, активность, %	**0,73**	–0,45	**0,49**	–0,18
НСТ спонтанный, интенсивность, у. е.	**0,46**	–0,27	**0,38**	–0,64
НСТ индуцированный, активность, %	**0,53**	–0,24	**0,59**	–0,41
НСТ индуцированный, интенсивность, у. е.	**0,51**	–0,14	**0,66**	–0,48
Лимфоциты, $\cdot 10^9$/л	**0,32**	0,23	0,12	**0,24**
$CD3^+$, $\cdot 10^9$/л	–0,12	0,36	–0,11	0,39
$CD4^+$, $\cdot 10^9$/л	–0,31	**0,52**	–0,21	0,15
$CD8^+$, $\cdot 10^9$/л	–0,22	**0,20**	–0,23	**0,31**
$CD25^+$, $\cdot 10^9$/л	**0,75**	**0,79**	**0,57**	0,02

Примечание. Приведены значения коэффициента корреляции Спирмена (*R*); полужирным шрифтом выделены статистически значимые связи.

способностью нейтрофилов периферической крови свидетельствует о наличии связи, но не указывает на причинно-следственные взаимоотношения указанных показателей: снижение концентрации витамина *D*, повышение *IL*-1β в крови может приводить к снижению потенциала нейтрофильных гранулоцитов крови.

Для изучения роли процессов свободнорадикального окисления в формировании иммунного статуса в условиях дефицита витамина *D* исследована концентрация перекисных продуктов в плазме, а также активность ферментов антиокислительной защиты в сыворотке. В условиях дефицита витамина *D* выявлено повышение концентрации продуктов первичных и вторичных продуктов ПОЛ в гептановой фракции липидного экстракта плазмы, где присутствует большая часть триацилглицеридов. В изопропанольной фракции липидного экстракта плазмы, содержащей значительное количество мембранных фосфолипидов, выявлено увеличение концентрации первичных, вторичных продуктов ПОЛ.

В ходе исследования показаны изменения иммунного статуса у пожилых женщин в условиях дефицита витамина *D*. Снижение фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов, уменьшение представительства лимфоцитов в крови, дисбаланс *Th*1/*Th*2-зависимого иммунного ответа, изменение цитокинового профиля в крови могут быть ассоциированы со снижением концентрации витамина *D*, активацией процессов свободнорадикального окисления, накоплением продуктов метаболизма в плазме [19]. Полагаем, что одним из ключевых факторов снижения фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов, лимфоцитов периферической крови является снижение внутриклеточной концентрации кальция [8]. Усиление экспрессии провоспалительных цитокинов, зарегистрированное нами, ранее отмечено в исследованиях K. Yin и соавт. [18]. Дотация витамина *D* восстанавливает активность системы «кальцитриол-рецепторы к кальцитриолу» (*VDR*) и индуцирует экспрессию генов, участвующих в регуляции фосфорно-кальциевого гомеостаза, нормализуя состояние костной ткани, иммунный статус, функциональное состояние почек и кардиоваскулярную функцию [8]. Кроме вышеописанного, может быть реализован другой механизм протекторного действия кальцитриола, связанный с активацией *TNF*-α-конвертирующего фермента (*TACE*), который участвует в образовании *sTNF*-α из *tmTNF*-α [4], и блокадой внутриклеточных *ERK*1/2-зависимых сигнальных путей *EGF-R* в почках, паращитовидных железах, моноцитах/макрофагах [10]. Полученные в исследовании результаты свидетельствуют о влиянии витамина *D* на качество жизни, клеточные и гуморальные иммунные факторы, процессы свободнорадикального окисления у женщин пожилого возраста [16].

Выводы

У пожилых работающих женщин-педагогов и неработающих женщин, проживающих в Челябинске, отмечается достоверно сниженный уровень витамина *D*. Дотация витамина *D* в суточной дозе 12,5 мкг (500 МЕ) приводит к улучшению качества жизни (по шкалам опросника SF-36).

Применение витамина *D* оказывает выраженное действие на показатели врожденного иммунитета, приводя к полной или частичной коррекции иммунного статуса. В условиях применения витамина *D* снижаются показатели спонтанного и индуцированного НСТ-теста, возрастает функциональный резерв, повышается фагоцитарная активность нейтрофильных гранулоцитов периферической крови.

Применение витамина *D* («Unipharm Detrimax», США) приводит к восстановлению количества в периферической крови лимфоцитов, к восстановлению *Th*1- и *Th*2-зависимого иммунного ответа.

Дотация витамина *D* приводит к снижению концентрации первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ в изопропанольной фракции липидного экстракта плазмы у пожилых женщин.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Демографическая политика Российской Федерации на период до 2025 года. Министерство труда и соц. защиты РФ. Опубликовано на сайте в 11:59, 13.11.2012. Режим доступа: http://www.rosmintrud.ru/ministry/programms/6 (дата обращения 08.03.2020).

2. Долгова В.И., Гизингер О.А., Мамылина Н.В. Иммунофизиологические показатели организма педагогов пожилого возраста в условиях образовательной среды // Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 4. С. 668–675.

3. Львовская Е.И., Волчегорский И.А., Шемяков С.Е., Лифшиц Р.И. Спектрофотометрическое определение конечных продуктов ПОЛ // Вопр. мед. химии. 1991. № 4. С. 92–93.

4. Петрова О.В., Шабанова Г.Р., Егорова Т.Г. Референтные интервалы количества лейкоцитов в крови и лейкоцитарной формулы у взрослого населения при применении автоматического гематологического анализатора Sysmex XT 2000i // Гематол. и трансфузиол. 2016. Т. 61. № 3. С. 73–75

5. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. 2004. Т. 3. № 2. С. 16–23.

6. Хайдуков С.В., Байдун Л.А., Зурочка А.В., Тотолян А.А. Стандартизованная технология «Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с применением проточных цитофлюориметров-анализаторов» (Проект) // Мед. иммунол. 2012. Т. 14. № 3. С. 255–268.

7. Black R.A., Rauch C.T., Kozlosky C.J. et al. A metalloproteinase disintegrin that releases tumour-necrosis factor-alpha from cells // Nature. 1997. Vol. 385. P. 729–733.

8. Christakos S., Dhawan P., Ajibade D. et al. Mechanisms involved in vitamin D mediated intestinal calcium absorption and in non-classical actions of vitamin D // J. Steroid Biochem. molec. Biol. 2010. Vol. 121. № 1–2. P. 183–187.

9. Du H. Novel mechanistic interplay between products of oxidative stress and components of the complement system in AMD pathogenesis // Open J. Ophthalmol. 2016. Vol. 6. №. 1. P. 43.

10. Dusso A., Arcidiacono M.V., Yang J. et al. Vitamin D inhibition of TACE and prevention of renal osteodystrophy and cardiovascular mortality // J. Steroid. Biochem. molec. Biol. 2010 Vol. 121. № 1–2. P. 193–198.

11. Food European Safety Authority (EFSA), Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to vitamin D and contribution to normal bone and tooth development pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/20061 // EFSA J. 2014. Vol. 12. № 2. P. 3579.

12. Goncharova N.D., Vengerin A.A., Khavinson V.Kh., Lapin B.A. Pineal peptides restore the age-related disturbances in hormonal functions of the pineal gland and the pancreas // Exp. Geront. 2005. Vol. 40. P. 51–57.

13. Li Y.C. Renoprotective effects of vitamin D analogs // Kidney Int. 2009. Vol. 78. P. 134–139.

14. Nagpal S., Na S., Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands // Endocr. Rev. 2005. Vol. 26. P. 662–687.

15. Norman A.W., Bouillon R. Vitamin D nutritional policy needs a vision for the future // Exp. biol. Med. 2010. Vol. 235. № 9. P. 1034–1045.

16. Prosser D.E., Jones G. Enzymes involved in the activation and inac-tivation of vitamin D // Trends Biochem. Sci. 2004. Vol. 29. № 12. P. 664–673.

17. Yghodaro O.M., Akinloye O.A. First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid // Alexandria J. Med. 2018. Vol. 54. № 4. P. 287–293.

18. Yin K., Agrawal D.K. Vitamin D and inflammatory diseases // J. Inflam. Res. 2014. Vol. 7. P. 69–87.

19. Yu S., Cantorna M. The vitamin D receptor is required for iNKT cell development // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2008. Vol. 105. P. 5207–5212.

20. Yu X. H., Fu Y.-C., Zhang D.-W. et al. Foam cells in atherosclerosis // Clin. Chim. Acta. 2013. Vol. 424. C. 245–252.

Поступила в редакцию 16.02.2020
После доработки 11.03.2020
Принята к публикации 24.03.2020

Adv. geront. 2020. Vol. 33. № 4. P. 695–702

O. A. Gizinger[1], *V. I. Dolgova*[2], *N. V. Mamylina*[2]

CHANGES IN THE IMMUNE AND ANTIOXIDANT STATUS AND THE ROLE OF VITAMIN *D* IN THEIR CORRECTION IN OLDER EDUCATORS

[1] Peoples' Friendship University of Russia, Medical Institute, 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow 117049, e-mail: ogizinger@gmail.com; [2] South Ural State University for the Humanities and Education, 69 pr. V. I. Lenina, Chelyabinsk 454080

The study included 50 women aged 60±1,5 years, teaching for 30±5,5 years at the middle level of a secondary school (grades 5–9) — main group, and 50 non-working women 61,5±1,3 years. The purpose of the study was to study the role of vitamin *D* in the formation of immunopathogenetic changes from cellular and humoral immune factors, free radical oxidation processes in working teachers and unemployed elderly women and the possibility of correcting the revealed violations with vitamin *D* subsidy. Before the start of the study, a decrease in the total content of vitamin *D* was revealed , violation of the functional and metabolic status of immunocytes, an imbalance in the production of *Th*1/*Th*2 cytokines, an increase in primary and secondary products peroxidation of the lipid extract of blood plasma, a decrease in the activity of superoxide dismutase and catalase to the main and control groups. The presence of direct correlations between the content of vitamin *D*, the balance of cytokines, the components of the lipid peroxidation system and antioxidant defense is proved. A vitamin *D* subsidy reduced the severity of immune and oxidative disorders in subjects. The obtained results confirm the need for monitoring the vitamin *D* content in order to reduce the risk of developing immunopathogenetic disorders in the elderly.

Key words: *elderly teachers, neutrophilic granulocytes, cytokines*

© Коллектив авторов, 2020
УДК 615.21:612.821-053.9:796.966+159.91

Успехи геронтол. 2020. Т. 33. № 4. С. 703–707
doi: 10.34922/AE.2020.33.4.011

А. А. Елькин [1], Ю. А. Парфенов [2], С. А. Парфенов [2], Д. М. Ризаханов [3], О. А. Ризаханова [4]

ПОДХОДЫ К ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ, ЗАНИМАЮЩИХСЯ ИГРОВЫМИ ВИДАМИ СПОРТА

[1] Северо-Западное бюро судебных экспертиз, 191123, Санкт-Петербург, ул. Чайковского, 29; [2] Северо-Западный институт управления Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации, 199178, Санкт-Петербург, Средний пр. В. О., 57/43, e-mail: sterjen88@mail.ru; [3] АВА-ПЕТЕР, 197372, Санкт-Петербург, ул. Ильюшина, 4/1; [4] Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Наблюдаемое увеличение численности пожилых активно занятых лиц диктует необходимость изучения не только классических гериатрических аспектов, но и новых способов поддержания должного уровня их нервно-психического функционального состояния. Современный уровень знаний о методах корректировки функциональных состояний представляет широкие возможности по исправлению нарушений в системах организма, наиболее подверженных влиянию факторов интенсивной спортивной деятельности. По результатам разностороннего обследования группы пожилых хоккеистов определены наиболее выраженные изменения в показателях функционирования ЦНС и антиоксидантной защиты. В данной целевой группе рационально комбинированное применение комплексного метаболического препарата «Цитофлавин», обладающего нейротропной антиоксидантной активностью, и метода биологической обратной связи как одного из наиболее эффективных и безопасных способов повышения работоспособности, имеющих обширную доказательную базу.

Ключевые слова: функциональное состояние, хоккей, пожилой возраст, центральная нервная система, Цитофлавин

Общемировая тенденция старения популяции людей прослеживается и в нашей стране, что сопровождается повышением актуальности научных исследований, посвященных изучению возраст-ассоциированных особенностей здоровья и патологии лиц пожилого возраста [17]. Безусловно, традиционным направлением научных изысканий в геронтологии является изучение особенностей патогенеза и лечения широкого спектра заболеваний, большинство из которых характерно именно для данной группы населения. Несмотря на распространение концепции здорового старения, объединяющей понятия индивидуальной жизнеспособности и функциональных способностей, тем не менее, значительно меньшее количество научных работ ставят своей целью исследование функциональных состояний (ФС) пожилых людей при выполнении различных видов деятельности [4, 7, 16]. Однако существует необходимость данных исследований, которая продиктована не только увеличением численности искомой группы населения, но и расширением социально-экономической роли лиц преклонного и старческого возраста в масштабах отдельных регионов и стран. Увеличение доли активно занятых или работающих пожилых людей определяет необходимость изучения подходов к поддержанию должного уровня ФС таких индивидов [8, 9]. Отметим, что современное развитие терапевтических возможностей отечественного здравоохранения представляет возможность адаптации существующих схем и методик коррекции ФС различных органов и систем организма для применения в старших возрастных группах.

Цель исследования — определить наиболее целесообразные направления психофармакологической коррекции ФС пожилых хоккеистов для расширения их адаптационных возможностей.

Материалы и методы

В исследовании на добровольной основе приняли участие 42 хоккеиста мужского пола, медианное значение возраста которых составило 61,5 лет [58, 63]. В соответствии с современными представлениями ВОЗ о возрастной периодизации, абсолютное большинство участников (73,8 %) соответствовали категории «пожилой возраст». Данная популяция была выбрана как модель пожилых людей, профессионально занимающихся игровым спортом, в котором требуется проявление максимальной концентрации внимания и коорди-

нации для достижения необходимого командного результата. Дизайн исследования носил характер когортного проспективного и включал два осмотра хоккеистов: первое комплексное обследование проводили в индивидуальном порядке в течение подготовительного периода (вне периода соревнований), затем непосредственно после завершения игры в рамках соревнований Всероссийского фестиваля по хоккею среди любительских команд «Ночная хоккейная лига» (НХЛ) повторно выполняли аналогичное обследование этих же лиц в составе групп. ФС ЦНС оценивали путем измерения простой сенсомоторной реакции с помощью нейрофизиологического комплекса «НС-Психотест» (ООО «Нейрософт», Иваново). Для оценки состояния вегетативной нервной системы проводили кардиоинтервалографию («Полиспектр ритм», «Нейрософт», Иваново), по результатам которой анализировали вариабельность сердечного ритма. Оценку баланса оксидативного стресса и антиоксидантной системы осуществляли путем определения концентраций МДА и активности СОД в плазме венозной крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии в стандартизированных условиях сертифицированной коммерческой лаборатории. Полученные результаты сравнивали с помощью методов непараметрической статистики (критерий Вилкоксона), уровень значимости — $\rho<0,05$.

Результаты и обсуждение

При изучении ФС различных групп людей всегда необходимо точно определять маркеры эффективности или, другими словами, критерии успешности выполнения специализированных поведенческих задач [5, 13]. В психофизиологии с этой целью обычно используют те или иные показатели работоспособности, однако в спортивной медицине могут быть применимы конкретные показатели скорости, силы и выносливости при выполнении отдельных упражнений.

Одной из особенностей коррекции ФС в геронтологической практике является отсутствие строгой необходимости фиксирования снижения или повышения эффективности выполнения конкретных трудовых/спортивных операций или всего трудового/спортивного процесса [10, 13]. В частности, в случае изучения аналогичных аспектов в группе спортсменов молодого и среднего возраста, несомненно, главным критерием результативности медицинских мер воздействия на ФС являлось бы улучшение показателей спортивной деятельности, в то время как для лиц пожилого возраста физиологическая цена спортивного результата в абсолютном большинстве случаев не оправдывается и является несоизмеримой с получаемыми достижениями [2, 5].

В данном случае проблема выбора критериев оценки общего ФС пожилых хоккеистов осложнена командным характером игры, ведь неслаженное выполнение запланированных тактических приемов даже профессионально подготовленных спортсменов, находящихся на пике своей физической формы, будет иметь низкий итоговый результат.

Следовательно, по нашему мнению, проводить оценку ФС пожилых спортсменов правомочно и обоснованно путем количественного отображения уровня функционирования отдельных систем [4, 6, 10, 12].

Нами проведено исследование ФС уникальной группы лиц — пожилых спортсменов-хоккеистов, принимающих участие в соревнованиях в рамках НХЛ. Пример данной малочисленной выборки показателен в отношении оценки динамически изменяющихся параметров ФС различных органов и систем на фоне высокоинтенсивных смешанных физических нагрузок аэробно-анаэробного характера в условиях продолжительного психоэмоционального напряжения (стресса). Оценка эффективности применения различных методик коррекции ФС в данной группе представляется целесообразной в связи с возможностью моделирования различных терапевтических подходов и выполнения сравнительного анализа полученных результатов до и после участия спортсменов в соревнованиях по хоккею.

По результатам выполненного комплексного обследования пожилых хоккеистов установлено, что участие в соревнованиях по хоккею сопровождается значимыми изменения параметров ФС ЦНС и системы антиоксидантной защиты (АОЗ). В частности, установлено, что при сравнительном анализе результатов выполнения простой сенсомоторной реакции до и после участия в соревнованиях по хоккею, выполненных в рамках НХЛ, у лиц пожилого возраста отмечено статистически значимое снижение латентного периода сенсомоторной реакции, устойчивости нервной системы и производных расчетных критериев (*табл. 1*). В совокупности с нарастанием количества ошибок (повышение коэффициента точности Уиппла) эти данные свидетельствуют об ухудшении функцио-

Таблица 1

Показатели простой сенсомоторной реакции у пожилых хоккеистов в динамике, среднее значение [95% ДИ]

Параметр	Фоновое значение	После соревнования	*p*
ЛП СМР, мс	354,2 [342,5; 365,1]	380,3 [369,5;395,7]	0,032
УР, усл. ед.	1,31 [0,92; 1,71]	0,65 [0,45; 0,87]	0,028
ФУС, усл. ед.	2,45 [2,32; 2,58]	2,12 [1,94; 2,29]	0,03
УФВ, усл. ед.	1,55 [1,38; 1,62]	1,23 [1,11; 1,34]	0,025
Коэффициент точности Уиппла	0,023 [0,011; 0,033]	0,056 [0,036; 0,068]	0,019

Примечание. ЛП СМР — время латентного периода сенсомоторной реакции; УР — устойчивость нервной реакции; ФУС — функциональный уровень нервной системы; УФВ — уровень функциональных возможностей сформированной функциональной системы.

нального состояния ЦНС, что обусловливает необходимость фармакологической коррекции.

Исследование вариабельности ритма сердца посредством кардиоинтервалографии выявило признаки стабильной и длительной симпатикотонии как при фоновом обследовании пожилых хоккеистов, так и непосредственно после участия в соревнованиях [11]. Данные, приведенные *в табл. 2*, свидетельствуют о том, что после соревнования у хоккеистов пожилого возраста происходило снижение значений *SDANN* (стандартное отклонение средних нормальных к нормальным интервалам, вычисленных за короткие промежутки времени) в среднем на 13,5 % и *RMSSD* (квадратный корень из суммы квадратов разности величин последовательных пар *NN*) в среднем на 26,2 %, без изменения *SDNN* [стандартное отклонение нормальных к нормальным (*NN*) интервалов]. Следовательно, вовлеченность механизмов вегетативной регуляции сердечной деятельности у пожилых спортсменов подчеркивает необходимость и важность фармакологической коррекции ФС сердечно-сосудистой системы.

При скрининговом исследовании нами было выявлено, что после участия в соревнованиях по хоккею у пожилых спортсменов развивался дисбаланс в системе АОЗ (*табл. 3*): статистически значимое повышение уровня МДА (в 1,9 раза, ρ=0,022) в крови сопровождалось невыраженным снижением активности СОД (на 6,7 %, ρ=0,078), что свидетельствовало о преобладании процессов липопероксидации над активацией системы АОЗ.

Выявленные обстоятельства закономерно указывают на необходимые направления коррекции ФС пожилых хоккеистов, а именно необходимость компенсации недостаточности в системе АОЗ и снижения влияний симпатической нервной системы на сердечно-сосудистую. Для решения первой задачи могут быть применены лекарственные препараты-антиоксиданты, в то время как снижения симпатического тонуса можно достичь с помощью методов психотерапии.

Таблица 2

Результаты исследования функционального состояния вегетативной нервной системы у пожилых хоккеистов с помощью кардиоинтервалографии (мс), среднее значение [95% ДИ]

Параметр	Фоновое значение	После соревнования	*p*
SDNN	146,3 [132,2; 157,1]	143,5 [130,5; 152,8]	0,87
SDANN	135,8 [124,3; 142,4]	118 [109,3; 125,4]	0,053
RMSSD	30,5 [26,5; 33,6]	22,5 [18,4; 26,8]	0,051

Таблица 3

Показатели оксидативного стресса у пожилых хоккеистов, среднее значение [95 % ДИ]

Параметр	Фоновое значение	После соревнования	*p*
МДА, нмоль/мл	0,978 [0,467; 1,341]	1,873 [1,544; 2,165]	0,022
СОД, Ед/мл	213,4 [196,4; 221,5]	198,8 [186,8; 208,5]	0,078

Применительно к категории пожилых лиц, переносящих значительные физические нагрузки при участии в соревнованиях по хоккею, коррекция выявленных сдвигов ФС, в первую очередь, обусловлена необходимостью компенсации «физиологической цены» и повышением толерантности к воздействию различных экзо- и эндогенных патогенных факторов [1, 15]. К настоящему моменту накоплено достаточное количество данных об эффективности применения различных адаптогенов и психостимуляторов (экстракт элеутерококка, китайского лимонника, кофеина и других) в качестве средств, повышающих работоспособность спортсменов, однако все эти вещества обладают более или менее выраженным истощающим эффектом

на ЦНС и сердечно-сосудистую систему, что ограничивает их применение у спортсменов пожилого возраста [1]. По мнению ряда ученых, эти эффекты достигаются повышением расхода энергетических ресурсов за счет усиления процессов катаболизма, вызванных активацией симпатико-адреналовой системы [6, 9]. Выявленные нами по данным кардиоинтервалографии свидетельства длительной симпатикотонии у пожилых хоккеистов исключают возможность применения подобных стимуляторов в данной целевой группе.

Зарегистрированные факты снижения показателей ФС ЦНС и АОЗ обосновывают целесообразность применения препаратов и методов, способных значимо влиять на процессы ПОЛ и компенсировать недостаточность функции системы АОЗ в ЦНС и сердечно-сосудистой, при этом не обладающих чрезмерным стимулирующим (истощающим) свойством и имеющих благоприятный профиль безопасности. Учитывая достаточно широкий перечень требований к средствам коррекции ФС пожилых хоккеистов, мы предлагаем применение комплексного метаболического кардио- и нейротропного препарата «Цитофлавин», который, по данным ряда исследований, обладает выраженным антиоксидантным эффектом в виде уменьшения продукции свободных радикалов и восстановления активности ферментов системы АОЗ [3, 4, 11]. Проанализировав признаки повышенного тонуса симпатической нервной системы у пожилых хоккеистов, авторы выдвигают гипотезу о возможном благоприятном эффекте методов поведенческой психотерапии, в частности биологической обратной связи. Эта методика зарекомендовала себя как один из наиболее безопасных и эффективных способов коррекции ФС ЦНС, реализуемых за счет физиологической (умеренной) активации адаптивных систем на организменном уровне [10, 13, 14]. В ходе информационно-аналитического поиска авторам не удалось обнаружить в научной литературе подобных исследований, проводимых с участием пожилых, активно занимающихся игровыми видами спорта. Безусловно, изучение эффектов комбинированного применения препарата «Цитофлавин» и метода биологической обратной связи у данной популяции является необходимым дальнейшим этапом настоящей исследовательской работы.

Выводы

Таким образом, на основании проведенных нами исследований различных физиологических систем пожилых спортсменов-хоккеистов для предупреждения развития или ликвидации (полной или частичной) уже возникших нарушений функционального состояния, представляется перспективным совместное применение кардио- и нейротропных антиоксидантных препаратов («Цитофлавин») и метода биологической обратной связи. Изучение эффективности обозначенной стратегии психотерапевтической и фармакологической коррекции представляет особый интерес ввиду широких перспектив применения в различных возрастных группах не только спортсменов, но и пациентов, страдающих заболеваниями ЦНС и сердечно-сосудистой системы.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Вейлер Р.В., Дашевский С.П., Мусаева Т.С. и др. Влияние функционального состояния пациентов пожилого и старческого возраста на частоту интраоперационных критических инцидентов // Вестн. анестезиол. и реаниматол. 2015. № 5. Т. 12. С. 15–22.

2. Дадашова Г.Н. Гендерные и возрастные особенности вариабельности сердечного ритма у практически здоровых лиц // Проф. мед. 2015. № 2. Т. 18. С. 54–58.

3. Егорова М.С., Гармаш Ю.Ю. Современные цитопротекторы (антигипоксанты, антиоксиданты): в чем феномен популярности в кардиологии и неврологии? [электронный ресурс] // Укр. мед. часопис. 2017. № 15. URL: https://www.umj.com.ua/article/105009/sovremennye-tsitoprotektory-antigipoksanty-antioksidanty-v-chem-fenomen-populyarnosti-v-kardiologii-i-nevrologii (дата обращения 05.02.2020).

4. Ильинский Н.С., Парфенов С.А., Харитонова Т.В. и др. Влияние цитофлавина на восстановление когнитивных функций у страдающих алкоголизмом пожилых // Журн. неврол. и психиатр. 2016. № 11. Т. 2. С. 52–56.

5. Леонова А.Б. Структурно-интегративный подход к анализу функциональных состояний человека // Вестн. Московского ун-та (серия 14 «Психология»). 2007. № 1. С. 87–103.

6. Лысенко А.В., Лысенко Д.С., Попова Т.В. и др. Возрастные особенности влияния аэроионизации на функциональное состояние студентов // Учен. записки ун-та им. П.Ф.Лесгафта. 2016. № 2. Т. 132. С. 114–118.

7. Мелёхин А.И. Алгоритм комплексной гериатрической оценки состояния здоровья в пожилом и старческом возрасте [электронный ресурс] // Клин. и мед. психол.: исследования, обучение, практика: электрон. науч. журн. 2016. № 3. Т. 13. URL: http://medpsy.ru/climp (дата обращения 21.07.2019).

8. Минина Е.Н. Возможности коррекции функционального состояния кардиореспираторной системы у женщин пожилого возраста [электронный ресурс] // Universum: химия и биология. 2015. № 8. Т. 16. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnosti-korrektsii-funktsionalnogo-sostoyaniya-kardiorespiratornoy-sistemy-u-zhenschin-pozhilogo-vozrasta (дата обращения 09.05.2019).

9. Парфенов С.А., Володина К.И., Воробьева Н.В. Использование метаболических препаратов и психотерапии при дентальной имплантации у пациентов пожилого возраста // Стоматология. 2013. № 5. С. 40–43.

10. Парфёнов С.А., Захаров К.И., Белов В.Г. и др. Бихевиоральная терапия и цитофлавин в лечении деформирующего коксартроза у пациентов пожилого и старческого возраста // Успехи геронтол. 2016. № 5. Т. 29. С. 816–822.

11. Сатаева Т. Влияние цитофлавина на макромолекулярную структуру миокарда крыс в условиях гистотоксической гипоксии // Экспер. и клин. фармакол. 2017. Т. 81. № 1. С. 9–16.

12. Тавкаева Д.Р., Маянская С.Д. Особенности вариабельности ритма сердца у пациентов со стабильной стенокардией и эпизодами безболевой ишемии миокарда // Практич. мед. 2015. № 3–1. Т. 88. С. 40–45.

13. Ханкевич Ю.Р., Сапожников К.В., Седов А.В. и др. Оценка эффективности мероприятий по поддержанию функционального состояния военно-морских специалистов в ходе решения экипажем задач в море по состоянию функций центральной нервной системы // Актуальные пробл. физ. и спец. подготовки силовых структур. 2016. № 1. С. 171–177.

14. Il'inskii N.S., Parfenov S.A., Kharitonova T.V. et al. Effects of cytoflavin on recovery of cognitive functions in elderly alcoholics // Neurosci. Behav. Physiol. 2018. Т. 48. № 4. С. 388–391.

15. Chao C.T., Huang J.W. Functional decline among elderly patients admitted for different illnesses: a cohort study // Int. J. clin. exp. Med. 2016. Vol. 9. № 6. P. 11942–11949.

16. Chia-Ing Li, Lin C.H., Lin W.Y. et al. Successful aging defined by health-related quality of life and its determinants in community-dwelling elders // BMC Publ. Hlth. 2014. Vol. 28. № 14. P. 1013–1017.

17. World report on ageing and health. 2016 [электронный ресурс]. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186463/9789240694811_eng.pdf?sequence=1 (дата обращения 21.08.2019).

Поступила в редакцию 14.01.2020
После доработки 12.02.2020
Принята к публикации 20.02.2020

Adv. geront. 2020. Vol. 33. № 4. P. 703–707

A. A. Elkin [1], Yu. A. Parfenov [2], S. A. Parfenov [2], D. M. Rizakhanov [3], O. A. Rizakhanova [4]

APPROACHES TO PSYCHOPHARMACOLOGICAL CORRECTION OF THE FUNCTIONAL STATE OF ELDERLY PEOPLE IN PLAYING WITH GAME SPORTS

[1] North-West Bureau of Forensic Expertise, 29 Tchaikovsky str., St. Petersburg 191123;
[2] North-West Institute of Management of RANEPA, 57/43 Srednyi pr. V. O., St. Petersburg 199178, e-mail: sterjen88@mail.ru; [3] AVA-PETER, 4/1 Ilyushin str., St. Petersburg 197372;
[4] I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41 Kirochnaya str., St. Petersburg 191015

The observed increase number of elderly actively employed persons. This indicates the need to study both classical geriatric aspects and new ways to maintain the proper level of their functional states. The current level of knowledge about the methods of adjusting functional states provides ample opportunity to correct violations in systems that are the most susceptible to factors of intense sports activity. According to the results of a comprehensive survey of a group of elderly ice hockey players, the most pronounced changes in the functioning of the central nervous system and antioxidant defense were determined. In this target group it is rationally to combine the use of the complex metabolic drug Cytoflavin with neurotropic antioxidant activity and the biological feedback method, as one of the most effective and safe ways to increase efficiency, having an extensive evidence base.

Key words: *functional state, ice hockey, old age, central nervous system, Cytoflavin*

© Коллектив авторов, 2020
УДК 611.813.9.06.019-055-053

Успехи геронтол. 2020. Т. 33. № 4. С. 708–712
doi: 10.34922/AE.2020.33.4.012

А. А. Баландин[1], Л. М. Железнов[2], И. А. Баландина[1], В. А. Баландин[1]

СРАВНИТЕЛЬНАЯ МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МОЗОЛИСТОГО ТЕЛА У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН МОЛОДОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

[1] Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера, 414099, Пермь, ул. Петропавловская, 26, e-mail: balandina_ia@mail.ru; [2] Кировский государственный медицинский университет, 610027, Киров, ул. Карла Маркса, 112

Работа основана на результатах органометрического исследования мозолистого тела (каллозометрии) у 93 человек (49 мужчин и 44 женщин) с использованием МРТ. Был проведен сравнительный анализ длины, высоты, толщины валика и колена мозолистого тела, глубины его залегания (передней, верхней, задней). Выявлены закономерности возрастной изменчивости органометрических характеристик мозолистого тела, проявляющиеся в сокращении его линейных размеров у людей старческого возраста, в сравнении с представителями молодого возраста, и уменьшении глубины залегания. Результаты данного морфологического исследования могут послужить основой для выявления отдельных закономерностей возрастной анатомии головного мозга и имеют практическую значимость в качестве эквивалента анатомической нормы, что позволит использовать эти данные в диагностической и лечебной работе.

Ключевые слова: старческий возраст, молодой возраст, мозолистое тело, линейные размеры, мужчины, женщины, каллозометрия

Мозолистое тело является одним из важных функционально значимых структур головного мозга, содержащим комиссуральные волокна и соединяющим полушария мозга. Морфологические изменения мозолистого тела влекут за собой расстройства психики, когнитивной сферы и высших корковых функций [8, 9]. Поскольку старение, представляющее собой один из закономерных этапов жизни человека и его онтогенеза, привлекает к себе все большее внимание исследователей в связи с увеличением средней продолжительности жизни на планете, интерес к изучению возрастной динамики тех или иных органов неуклонно возрастает [2].

Стабильные показатели линейных размеров и структурной организации мозолистого тела, представленные в большинстве научных публикаций, характерны для молодого возраста. Они являются исходными (ориентирными), предоставляющими возможность не только объективно увидеть и дать правильную оценку выраженности изменений в постнатальном онтогенезе, но и проанализировать развитие возрастных структурных трансформаций. На сегодняшний день достаточно полно представлена информация о морфологических характеристиках мозолистого тела у плода и в детском возрасте [8, 10]. При этом недостаток данных возрастной анатомии острее всего ощущается при работе с пациентами старческого возраста [4].

Поскольку сведения о метрических характеристиках мозолистого тела в старческом возрастном периоде жизни человека в доступной литературе малочисленны и во многом противоречивы, мы посвятили этой проблеме наше исследование.

Цель исследования — выявление закономерностей возрастных изменений параметров мозолистого тела и глубины его залегания в старческом возрасте в сравнении с молодым возрастом.

Материалы и методы

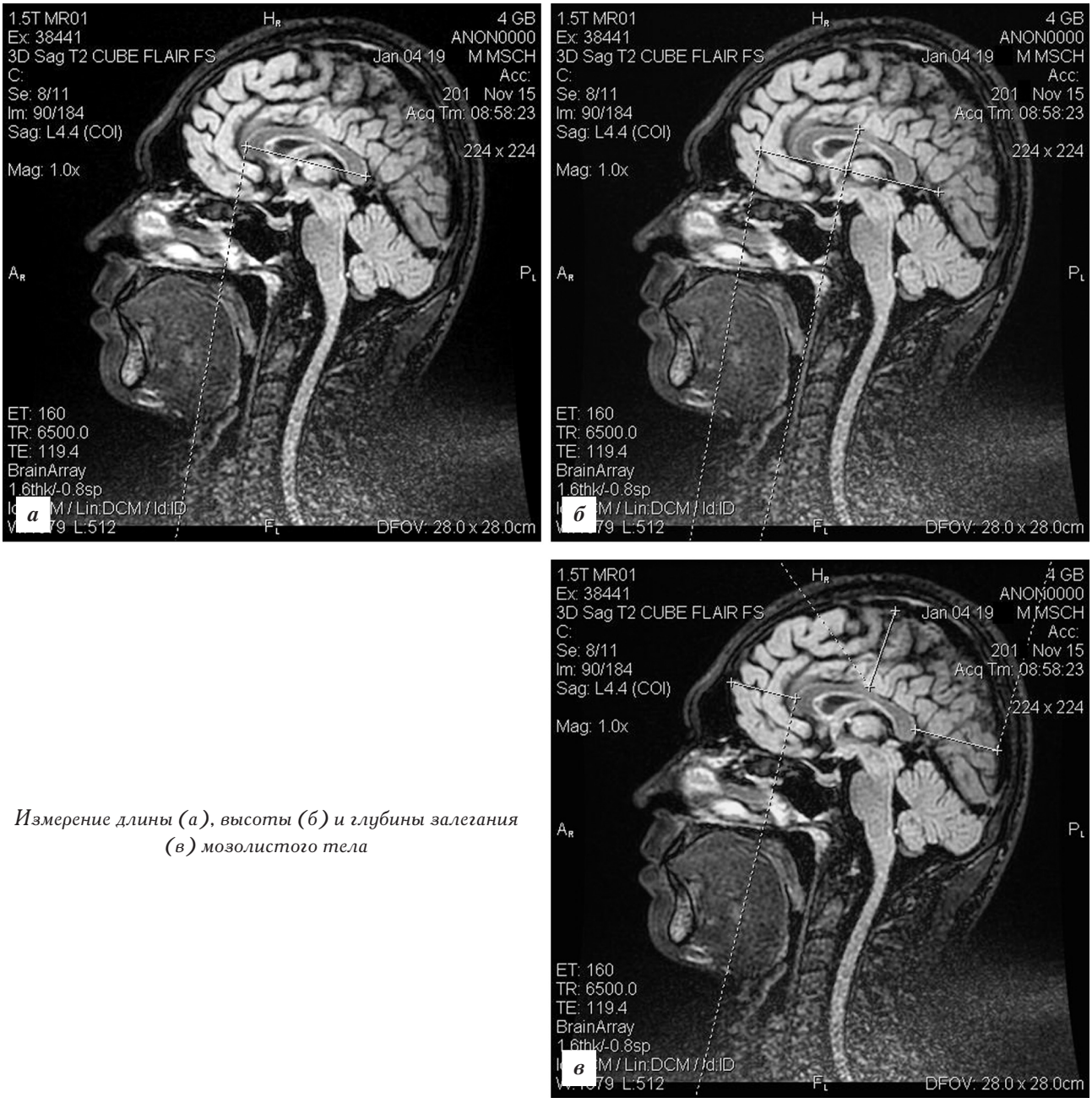
Работа основана на анализе результатов МРТ у 93 пациентов (49 мужчин и 44 женщины), проходивших обследование в отделении лучевой диагностики Государственного автономного учреждения здравоохранения Пермского края «Городская клиническая больница № 4» в период 2018–2019 гг. Возраст обследуемых варьировал от 20 до 82 лет включительно. На проведение исследования получено разрешение этического комитета Пермского государственного медицинского университета им. акад. Е. А. Вагнера (№ 10 от 22.11.2017 г.). Все обследуемые дали согласие на исследование, которое проводилось только по показаниям для исключения вероятной патологии ЦНС.

МРТ выполняли на аппарате «1,5T Brivo 335» («General Electric — GE Healthcare», США). Сканирование осуществляли нативно с толщиной

среза 5 мм, с последующими постпроцессорными реконструкциями в режиме Т2 с использованием фильтров резкости. Краниометрическое исследование включало измерение продольного и поперечного размеров черепа и определение краниотипа по величине поперечно-продольного указателя. Расчет головного показателя проводили по крайним выступающим точкам на аксиальном срезе в режиме реконструкции 3D. Выборку исследования составили лица без патологии центральной и периферической нервной системы, с отсутствием алкогольной или наркотической зависимости, с черепами средней формы — мезокраны, величина головного указателя которых варьировала от 75 до 79,9. Поперечно-продольный (головной) индекс обследуемых составил 76,6±1,22 %.

Обследуемых разделили на две группы: 1-я — 46 человек молодого возраста (25 мужчин и 21 женщина 19–36 лет); 2-я — 47 человек старческого возраста (22 мужчины и 25 женщин 75–79 лет).

Толщину колена мозолистого тела рассчитывали между его наиболее удаленными точками. Толщину валика определяли как расстояние между передней и задней его точками. Длину мозолистого тела устанавливали от наиболее выступающей точки на передней поверхности до наиболее удаленной точки на задней поверхности (*рисунок*, *а*). Высоту мозолистого тела определяли как расстояние меж-



Измерение длины (а), высоты (б) и глубины залегания (в) мозолистого тела

ду прямой, соединяющей точки колена и валика мозолистого тела, и точкой мозолистого тела, наиболее удаленной от этой прямой (рисунок, *б*). Переднюю, верхнюю и заднюю глубину залегания мозолистого тела рассчитывали как расстояние от наиболее передней, верхней, задней точки тела, соответственно, до наиболее передней, верхней, задней точки мозга (рисунок, *в*).

Статистический анализ проводили с помощью программы Microsoft Excel 2014 и статистического приложения AtteStat 64. Результаты представлены в виде значений средней арифметической величины (M) и стандартной ошибки (m), медианы и 25-го и 75-го ‰, вариационного коэффициента. Параметрический t-критерий Стьюдента использовали для оценки различий средних значений в двух выборках. Достоверными считали отличия при $\rho<0,05$.

Результаты и обсуждение

Данные каллозометрии представлены в *таблице*.

Анализ результатов исследования свидетельствует о том, что все показатели мозолистого тела у мужчин незначительно выше в сравнении с показателями, установленными у женщин, без статистически достоверного различия. Мы полагаем, что данный факт связан с преобладанием размеров черепа у мужчин [4, 6].

Установлена тенденция к снижению всех исследуемых морфометрических показателей мозолистого тела у людей старческого возраста в сравнении с представителями молодого возраста.

Линейные параметры колена и валика мозолистого тела в группе людей старческого возраста статистически значимо ниже аналогичных показателей у лиц молодого возраста. Так, с возрастом толщина колена мозолистого тела у мужчин уменьшается на 5,47 %, у женщин — на 6,30 %. Толщина валика мозолистого тела у мужчин сокращается на 5,94 %, у женщин — на 7,70 %.

Глубина залегания с возрастом тоже претерпевает изменения с тенденцией к уменьшению показателей. Так, передняя глубина залегания у мужчин к старческому возрасту в среднем снижается на 3,65 %, у женщин — на 6,11 %. Верхняя глубина залегания уменьшается от молодого к старческому возрасту у мужчин на 8,27 %, у женщин — на 8,55 %. Показатели задней глубины уменьшились у мужчин на 6,82 %, а у женщин — на 5,58 %.

Мы полагаем, что уменьшение органометрических параметров мозолистого тела связано с апоптозом клеток, нейродегенерацией волокон и, как результат, оскудением миелоархитектоники органа, описанными ранее исследователями, изучавшими инволютивные изменения отделов головного мозга [14].

В литературе отмечено, что изменения возрастных морфологических показателей происходят, как правило, постепенно, а скачкообразные структурные подвижки, напротив, характерны для ассоциированной с возрастом патологии [1, 5, 11].

Морфометрические параметры мозолистого тела в молодом и старческом возрасте

Морфометрический показатель	Пол	Молодой возраст, *M±m (мм)*	Старческий возраст, *M±m (мм)*	*t* (*p*)
Длина мозолистого тела	муж.	72,5±0,98	72,1±1,03	0,28 ($p>0,05$)
	жен.	72,5±0,98	71,8±1,02	0,49 ($p>0,05$)
Высота мозолистого тела	муж.	21,3±0,17	20,8±0,19	1,96 ($p>0,05$)
	жен.	21,2±0,14	20,4±0,14	4,04 ($p<0,01$)
Толщина колена	муж.	12,8±0,13	12,1±0,17	3,41 ($p<0,01$)
	жен.	12,7±0,14	11,9±0,18	3,51 ($p<0,01$)
Толщина валика	муж.	11,8±0,11	11,1±0,09	4,93 ($p<0,01$)
	жен.	11,7±0,09	10,8±0,14	5,41 ($p<0,01$)
Передняя глубина залегания	муж.	36,05±2,72	34,78±5,04	0,22 ($p>0,05$)
	жен.	35,86±3,23	33,67±4,76	0,38 ($p>0,05$)
Верхняя глубина залегания	муж.	38,34±7,72	35,17±5,52	0,33 ($p>0,05$)
	жен.	38,04±6,81	34,79±7,34	0,32 ($p>0,05$)
Задняя глубина залегания	муж.	42,92±6,51	40,17±5,37	0,33 ($p>0,05$)
	жен.	42,51±4,56	40,26±6,54	0,28 ($p>0,05$)

Полученные данные представляют клинический интерес, так как установлено, что у пожилых людей без деменции более высокий уровень высокочувствительного С-РБ в сыворотке крови статистически, но не каузально связан с уменьшением размеров мозолистого тела вне зависимости от соматической или нейропсихиатрической патологии [12]. Исследователями рассмотрена роль регуляторных систем и механизмов, обусловливающих ряд процессов взаимодействия организма человека с факторами внешней среды, в развитии воспаления и динамике старения. Показано, что в основе большинства ассоциированных с возрастом патологий заложено развитие окислительного стресса и изменение редокс-регуляции в клетках различных тканей. Отмечено, что рассмотрение биохимических механизмов хронизации воспаления при старении позволяет органически связать свободнорадикальную теорию старения с комплексом нейродеструктивных, аутоиммунных и онкологических заболеваний, возникающих в пожилом и старческом возрасте, что, в свою очередь, открывает новые направления для гериатрии [7].

Установлено, что на протяжении всей жизни человека опыт формируется при выборе наиболее подходящей функциональной связи мозга для адаптации к постоянно изменяющейся окружающей среде. Лишение сенсорного опыта может изменять морфологию волокон мозолистого тела, трансформируя тем самым связь между двумя полушариями [13]. Таким образом, с возрастом могут изменяться тонкие связи мозолистого тела, представляющие собой основной путь, через который информация может опосредовать функциональное созревание и пластические перестройки в коре головного мозга. Именно поэтому обучение пожилых людей выполняет специфические задачи геронтологической психологии и психиатрии: выявляет у пациента личностные ресурсы, определяет жизненные стратегии субъекта, побуждает к активной продуктивной деятельности, интеграции в социум, а также оказывает комплексную помощь и защиту от неблагоприятных воздействий внешней среды [3].

Таким образом, есть основания полагать, что представленная в сравнительном аспекте морфологическая характеристика мозолистого тела у человека в старческом возрасте и выявленные на ее основе критерии возрастной реорганизации могут представлять интерес для специалистов в области возрастной нейроанатомии, гериатрии, нейрохирургии, нейрофизиологии, психологии и психиатрии, а также выступать в качестве эквивалента возрастной анатомической нормы.

Выводы

Полученные результаты сравнительного анализа морфологических характеристик мозолистого тела у человека в молодом и старческом возрасте расширяют научные представления о его возрастных особенностях и дополняют знания по возрастной анатомии, которая характеризуется уменьшением параметров его линейных размеров и глубины залегания у людей старческого возраста в сравнении с представителями молодого возраста.

Все исследуемые показатели у мужчин выше в сравнении с показателями, установленными у женщин.

Возрастная изменчивость мозолистого тела выражается в достоверном уменьшении толщины его колена и валика, а также в снижении показателей его длины и высоты по данным МРТ.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Анисимов В.Н. Горячие точки современной геронтологии // Природа. 2007. № 2. С. 52–60.

2. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения (2-е изд., перераб. и доп.). СПб., 2008.

3. Архипова О.В. Обучение как условие успешной адаптации пожилых людей в стационарных условиях // Актуальные пробл. психол. знания. 2011. № 2. С. 99–105.

4. Байбаков С.Е., Гайворонский И.В., Гайворонский А.И. Сравнительная характеристика морфометрических параметров головного мозга у взрослого человека в период зрелого возраста (по данным магнитно-резонансной томографии) // Вестн. СПбГУ (серия 11 «Медицина»). 2009. № 4. С. 111–117.

5. Бейн Б.Н., Якушев К.Б. Патогенетическая классификация поражений corpus callosum (по данным магнитно-резонансной томографии) // Клин. неврол. 2010. № 1. С. 21–25.

6. Бирюков А.Н., Медведева Ю.И., Хазов П.Д. Возрастно-половые аспекты МРТ-каллозометрии // Вестн. СПбМАПО. 2011. Т. 3. № 4. С. 59–63.

7. Зенков Н. К., Меньшиков Е. Б., Шкурупий В.А. Старение и воспаление // Успехи соврем. биол. 2010. Т. 130. № 1. С. 20–37.

8. Зыкин П.А., Ялфимов А.Н., Александров Т.А. и др. Особенности развития мозолистого тела мозга детей по данным МРТ // Педиатр. 2018. Т. 9. № 1. С. 37–48. https://doi.org/10.17816/PED9137-48

9. Козлова О.И. Ультразвуковая оценка срединных структур головного мозга плода во втором триместре беременности: мозолистое тело // Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. 2015. Т. 23. № 4. С. 7–10.

10. Милованова О.А., Тараканова Т.Ю., Проничева Ю.Б. и др. Агенезия мозолистого тела, ассоциированная с наследственными синдромами // Анналы клин. и эксперим. неврол. 2017. Т. 11. № 2. С. 62–67.

11. Afshin A., Shahab Bagherzadeh S., Hamidreza T. et al. Morphology of the corpus callosum and schizophrenia: A case-control study in Kashan, Iran // Electron Physic. 2017. № 10. P. 5478–5486. Published online. 2017. https://doi.org/10.19082/5478

12. Fabienne C., Philippe C., Jerome M. et al. Increased Serum C-reactive Protein and Corpus Callosum Alterations in Older Adults // Aging and Dis. 2019. Vol. 10. № 2. P. 463–469. Published online. 2019. https://doi.org/10.14336/AD.2018.0329/

13. Pietrasanta M., Restani L., Caleo M. The corpus callosum and the visual cortex: plasticity is a game for two // Neural Plasticity. 2012. Vol. 2012. P. 838672.

14. Raz N., Lindenberger U., Rodrigue K.M. et al. Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers // Cerebral Cortex. 2005. Vol. 15. № 11. P. 1676.

Поступила в редакцию 19.01.2020
После доработки 09.02.2020
Принята к публикации 20.02.2020

Adv. geront. 2020. Vol. 33. № 4. P. 708–712

A. A. Balandin[1], *L. M. Zheleznov*[2], *I. A. Balandina*[1], *V. A. Balandin*[1]

COMPARATIVE MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE CORPUS CALLOSUM IN MEN AND WOMEN OF YOUNG AND OLD AGE

[1] E. A. Vagner Perm State Medical University, 26 Petropavlovskaya str., Perm 414099,
e-mail: balandina_ia@mail.ru; [2] Kirov State Medical University, 112 Karla Marksa str., Kirov 610027

The work is based on the results of an organometric study of the corpus callosum (callosometry) among 93 people (49 men and 44 women) using the method of magnetic resonance imaging. A comparative analysing of the length, height, thickness of the roller and the knee of the corpus callosum, the depth of its occurrence (front, top, back) was carried out. The regularities of age variability of organometric characteristics of the corpus callosum, manifested in a decrease in its linear dimensions among old people in comparison with young people and a decrease in the depth of its occurrence. The results of this morphological study can be as a basis for identifying individual patterns of age-related anatomy of the brain and have practical importance as indicators of the norm, which will use these data in diagnostic and therapeutic work.

Key words*: old age, young age, corpus callosum, linear sizes, men, women, callosometry*

© Л. М. Берштейн, 2020
УДК 616.379-008.64:616-084-085

Успехи геронтол. 2020. Т. 33. № 4. С. 713–720
doi: 10.34922/AE.2020.33.4.013

Л. М. Берштейн

СЕМЕЙНЫЙ ДИАБЕТ И ОСНОВНЫЕ НЕИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: ОПИСАННЫЙ И ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ МЕТФОРМИНА (вспоминая В. М. Дильмана)*

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова Минздрава России,
197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, e-mail: levmb@endocrin.spb.ru

Работа посвящена двум медико-биологическим проблемам — семейному диабету (имея в виду наличие случаев сахарного диабета 2-го типа в семье, в том числе в разных поколениях), а также особенностям его связей с основными неинфекционными заболеваниями человека и приурочена к юбилею известнейшего отечественного специалиста (теоретика и врача) в области геронтологии и эндокринологии профессора В. М. Дильмана. Широко признанные труды Владимира Михайловича, основанные на оригинальных идеях и породившие важные практические следствия (включая применение антидиабетических бигуанидов в не использовавшихся до него областях, необходимость устранения метаболической иммунодепрессии, учета изменений с возрастом на уровне гипоталамического порога в различных гомеостатических системах и целого ряда других предложений), как представляется, в течение долгого времени будут питать интеллектуальным материалом и стимулировать к дальнейшему поиску его последователей и специалистов, которым еще предстоит окунуться в область, очерченную В. М. Дильманом и интересовавшую его в течение многих лет.

Ключевые слова*: *семейный сахарный диабет, основные неинфекционные заболевания, злокачественные новообразования, кардиоваскулярная и цереброваскулярная патология, факторы риска, периоды онтогенеза, средства профилактики, бигуаниды, метформин

К 95-летию
Владимира Михайловича Дильмана

Семейный диабет как фактор риска сахарного диабета

Владимир Михайлович Дильман не занимался семейным диабетом специально (в охарактеризованном выше понимании), но в одной из его наиболее значимых работ, монографии «Четыре модели медицины» [13], в частности в разделе, посвященном генетической модели заболеваний человека (стр. 58–60), идет речь о сахарном диабете (СД). При этом он выделял (в соответствии с терминологией 80-х гг. XX в.) три главных варианта СД — инсулинозависимый 1-го типа (ювенильный, или кетогенный), инсулинонезависимый 2-го типа, СД2 (диабет пожилых, или некетогенный диабет тучных) и некетогенный диабет пожилых у юных субъектов — и отмечал, что «уже давно существуют достаточно отчетливые клинические представления о наличии наследственной предрасположенности к сахарному диабету, но оценка этой проблемы обычно затруднена, так как в большинстве такого рода наблюдений отсутствует подразделение по типам болезни и, помимо генетической предрасположенности, имеет значение и роль других факторов (в частности, инфекций, аутоиммунных механизмов и др.)» [13]. По сути, это соответствует современным представлениям о том, что семейный диабет и наследственный диабет (если понимать под вторым «лидерство»/ведущую роль генетического компонента) — понятия неравнозначные [30], а известные ныне генетические факторы не объясняют полностью природу семейного диабета и его роль как одной из важных причин увеличения заболеваемости СД [41, 58]. Действительно, так называемым генетическим показателем (genetic score) может быть объяснено лишь от 2% [58] до 9% [51] суммарного риска

* В основу настоящего сообщения положены материалы мемориальной лекции им. академика В.Г. Баранова, прочитанной автором на ежегодной Санкт-Петербургской школе эндокринологов в ноябре 2018 г.

развития СД2[1] при наличии «family history of diabetes». Это наблюдается и тогда, когда речь идет о потенциальной «передаче» диабета от родителей, то есть одной из ключевых когорт родственников [51, 60], относимой (наряду с детьми и родными сестрами и братьями) к первой степени родства в отличие от второй степени (дедушки и бабушки, внуки и внучки, родные тети и дяди) [36].

Действительно, напомним, что к числу факторов риска СД2, наряду со степенью родства со страдающими диабетом членами семьи, относятся также возраст и ИМТ включенных в исследование пробандов [57], их физическая активность, пол (с поправкой на ряд модифицирующих переменных) и этническая принадлежность, которая оказывает определенное влияние и на частоту диабета в семье. Так, по материалам, представленным японскими исследователями, частота семейного диабета в группе больных СД2, включавшей мужчин и женщин, равнялась 18 % [52], а в исследовании, выполнявшемся в Китае и Финляндии, были выявлены различия (с превалированием в финской популяции) между сравниваемыми группами как в частоте семейной истории диабета, так и в ее связи с риском развития СД2 при возрастании ИМТ [47]. В работе, упомянутой последней, использовали предложенный в Финляндии за 10 лет до ее опубликования так называемый «diabetes risk score» [43]. Позднее этот показатель после отказа от предварительных обозначений получил наименование Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISK). На основе балльной системы он включает для предсказания вероятности развития СД2 такие факторы, как возраст, ИМТ, окружность талии, физическую активность, употребление овощей и фруктов, применение гипотензивных средств (как показателя наличия гипертензии), даже единичное обнаружение гипергликемии, а также *случаи диабета в семье* (с учетом степени родства) [56], но не продемонстрировал, как уже отмечалось выше, заметных корреляций с генетическими маркерами [58].

Подобное еще одно подтверждение того, что семейность диабета — это далеко не только «наследственность» в генетическом понимании этого слова, как видно, следует учитывать и применительно к особенностям связей семейного СД2 с основными неинфекционными заболеваниями (ОНЗ), поскольку, естественно, имеются далеко не только генетические рычаги, приводящие к увеличению частоты этих патологических процессов с возрастом и к высокой смертности от них, доходящей, по международным данным, в зависимости от страны проживания до 55—65 % от всех летальных исходов [61].

Основные неинфекционные заболевания

ВОЗ относит к числу ОНЗ, или ведущих хронических заболеваний, кардиоваскулярные (в частности, артериальная гипертензия, ИБС), цереброваскулярные, сопровождающиеся нарушением мозгового кровообращения (прежде всего, инсульт), онкологические, хронические респираторные (ХОБЛ, астма) и сам диабет [61].

Хотя основные хронические заболевания человека выявляются, по большей части, во второй половине жизни, формирование их гормонально-метаболической базы начинается за несколько десятилетий до появления признаков подобных патологических процессов [1, 3, 12] и демонстрирует при этом не всегда однозначный характер ассоциаций с отдельными составляющими данной группы заболеваний. Это может быть поводом к отсутствию параллелизма в частоте последних, в особенности на заключительном этапе онтогенеза [5], и будет еще обсуждаться в сжатой форме ниже.

Связь семейного сахарного диабета с различными основными неинфекционными заболеваниями

Так как сам диабет, что уже упоминалось, тоже относится к числу ОНЗ [61], следует еще раз подчеркнуть, что его частота (речь идет только о СД2) может варьировать от страны к стране в зависимости от ее географического положения, этнической принадлежности наибольшей части населения и возрастного фактора. Например, в такой европейской стране, как Германия, распространенность СД2 достаточно резко поднимается от 50-летнего (5,6 %) до 80-летнего возраста (23 %), достигает пика в 85 лет (25,7 %) и снижается в группе лиц, преодолевших 100-летнюю черту (centenarians), до 17 % [54]. Помимо диабета, у столетних людей изучены особенности представленности других ОНЗ, что подробно рассмотрено в ряде публикаций [1, 3, 18, 31].

[1] Здесь следует сразу же оговорить, что в пределах настоящего обзора речь не идет о СД1 прежде всего потому, что СД2 в значительно большей степени связан с основными неинфекционными заболеваниями, выявляемыми в пожилом возрасте, и потому, что оценка их связи с упомянутым вариантом семейного диабета составляла главную цель этой работы.

Что касается частоты семейного диабета у людей в группе 100+, то таких данных немного, но отмечается, что в этом возрасте по мере «набора возрастной высоты» семейная история диабета, как и в иных когортах, дополнительно повышает риск развития СД2 [26]. За пределами группы centenarians, семейный диабет повышает риск предиабета, гестационного диабета и ожирения, что посредством различных гормональных, метаболических и иных «цепочек» ведет к тому же явному СД2 [46, 48].

Взаимосвязям семейного диабета с другими, помимо СД2, ОНЗ посвящено немало работ, результаты которых иногда приводят к неожиданным заключениям. При этом вряд ли возникают сомнения, что при анализе этого вопроса в первую очередь следует обратиться к тем ОНЗ, которые тесно связаны с лидирующими медицинскими (медико-биологическими) проблемами современного мира — кардиоваскулярной, цереброваскулярной и онкологической. В отношении *цереброваскулярной патологии* работ соответствующего профиля относительно немного. Тем не менее, есть основания упомянуть здесь финское исследование, основанное на опросе популяции с известной величиной показателя FINDRISK [59]. Задача этой работы сводилась к тому, чтобы оценить, как люди со случаями СД2, кардиоваскулярной и онкопатологии, а также депрессии у членов семьи с первой степенью родства проецируют это на возможность развития собственного аналогичного заболевания в течение жизни. По полученным результатам, случаи заболевания в семье чаще всего выявились в отношении злокачественных новообразований (36,7 %), а реже всего — в отношении депрессии (19,6 %). Степень ожидавшегося (по настрою пробандов) риска оказалась наиболее высокой в случае кардиоваскулярной патологии (условный балл 2,8), а наиболее низкой — при «предсказании» депрессии (2). Ассоциация между семейной историей и предполагаемым риском возникновения аналогичного заболевания была наиболее сильной в случае СД (β=0,34, ρ<0,001) и слабейшей — в отношении депрессии (β=0,19, ρ<0,001) [59].

Депрессия, естественно, не цереброваскулярная патология, а аффективное расстройство, но стóит, с ощущением некоторой неожиданности, отметить, что больные диабетом без случаев диабета в семье более тревожны, хуже спят и чаще жалуются на депрессию, чем больные СД с его семейной историей [32], и это при том, что сам СД2 повышает риск развития депрессии, а депрессия связана с инсулинорезистентностью и снижением толерантности к глюкозе [53].

К числу истинных цереброваскулярных патологий бесспорно относится инсульт, но при этом он тоже характеризуется определенной особенностью, которая сводится к тому, что в противоположность СД2 — семейные связи которого изучались и раньше [51, 60], и в цитируемой работе — ишемический инсульт чаще сочетается с тем же заболеванием у братьев, чем у родителей [27]. С другой стороны, хотя сам диабет рассматривается как возможный фактор риска не только инсульта, но и болезней Альцгеймера и Паркинсона [17, 62], сведений о связях семейного диабета со старческой деменцией найти не удалось, а при паркинсонизме этот вопрос, по доступным данным, не исследовался.

Как хорошо известно, среди ОНЗ заметно выделяется *кардиоваскулярная патология* в силу ее распространенности и связанной с ней летальности, чему, в частности, на территории России было посвящено мультицентровое исследование, эпидемиологический раздел которого получил название ЭССЕ-РФ [9], а некоторые результаты представлены в 2014 г. [16] и позднее [10]. С другой стороны, не будет какой-либо новостью тот факт, что сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротического генеза (в частности, ИБС и заболевания артерий нижних конечностей) у больных СД2 возникают раньше и протекают тяжелее, чем у людей без явных нарушений углеводного обмена, а некоторые из современных антидиабетических препаратов, например глифлозины — ингибиторы натрийглюкозного котранспортера 2-го типа (НГЛТ-2, или *SGLT*2), способствуют ослаблению выраженности этих и ряда других последствий СД2 [11, 63].

Что касается роли семейного диабета, то если больные СД2 имели родственников первой степени родства, страдающих диабетом (за исключением, по некоторым данным, матерей [23]), а также ожирение, у них (по сравнению с аналогичными больными СД2, но без признаков семейности по диабету) отчетливо выявлялись *маркеры кардиометаболического риска* (был более высокий уровень *IL*-6 и *C*-РБ в крови и понижена адипонектинемия) [25]. Помимо ожирения, усиливающим кардиоваскулярный риск фактором является и сочетание семейного СД с гестационным диабетом [24], хотя при семейной ИБС риск этого заболевания у потомства опосредуется «через» липидемию и гипертензию, но не через СД [34].

Упоминание в обсуждаемом контексте гипертензии позволяет сослаться на наблюдение, в соответствии с которым заболеваемость в семье *раком желудка* пограничено негативно коррелировала с семейной формой гипертензии и в той же умеренной степени позитивно — с семейным диабетом [55]. Эта публикация была одной из первых, которая, с одной стороны, привлекла наше внимание к «семейной проблеме», а с другой — указала на важность ее изучения в онкологическом сегменте, что требовало анализа, которому мы стали уделять внимание с середины 2009 г.

Следует отметить, что вопрос о том, меняется ли онкологическая заболеваемость у больных диабетом, имеющих родственников с СД2, и в каком направлении, исследовался к этому периоду времени реже, чем в случае кардиоваскулярной патологии. Соответственно, когда на год позже, в 2010 г. появилась работа K. Hemminki и соавт. [39], она сыграла роль важного дополнительного стимула для изучения опухоль-ассоциированного аспекта проблемы. Профессор Kari Hemminki (видный молекулярный эпидемиолог шведско-финского происхождения, работающий в German Cancer Research Center, Heidelberg и в Lund University, Malmö, Sweden) с коллегами посвятили свою только что упомянутую работу [39] оценке риска злокачественных новообразований у больных, когда-либо госпитализированных по поводу СД2. Это исследование охватило половину всех больных СД2 в Швеции и показало повышение у них риска развития более 20 локализаций опухолей (наибольший риск в отношении рака поджелудочной железы и печени), чего, в принципе, можно было ожидать. В то же время, *при семейном СД риск развития некоторых новообразований* (прежде всего, карциномы предстательной железы и меланобластомы) *оказался снижен* [39]. При этом авторы не приводили каких-либо причин обнаруженного феномена и лишь подчеркивали, что они нуждаются в изучении.

Наши основные работы в отношении особенностей связей семейного диабета с онкопатологией у больных диабетом были опубликованы в 2011–2015 гг. [8]. Сведения о случаях СД2 в семье и степени родства собирали в течение мая 2009 – февраля 2011 гг. и марта 2011 – июля 2014 гг. у онкологических больных (суммарно обследованы 1 955 чел., из них 1 351 с СД2 и 604 без диабета) и у больных СД2 такого же возраста, не имеющих онкологических заболеваний (379 чел.). У онкологических больных с СД2 собирали информацию о фармакотерапии диабета, которая применялась в течение 6 мес и более, предшествовавших поступлению пациентов в клинику. При подведении итогов оказалось, что частота семейного диабета у больных СД2, страдающих онкологическим заболеванием, была ниже, чем у больных СД2 без злокачественных новообразований (соответственно, 28,5±1,2 и 38±2,5 %, $\rho<0,01$). К периоду 2011–2014 гг. частота выявления семейного диабета выросла как у больных с комбинацией СД2+рак (+17,9 %), так и у больных СД2 без онкопатологии (+19,3 %). В 70–75 % случаев диабета в семье он выявлялся преимущественно *у родителей опрашиваемых*. Страдающие СД2 онкологические больные с семейной формой диабета в период до установления диагноза злокачественного новообразования чаще получали монотерапию метформином по сравнению с аналогичной группой больных без случаев СД2 в семье, свидетельствуя о том, что использование этого антидиабетического бигуанида — один из потенциальных факторов, объясняющих менее выраженную ассоциацию семейной формы диабета и рака [8, 21]. Параллельно с целью попытки объяснения полученных данных в качестве предварительной была выдвинута гипотеза межпоколенческой метаболической защитной адаптации, в соответствии с которой при наличии семейного диабета и переходе от предыдущего/«тренированного» (родители) к следующему поколению — более молодой генерации больных СД2, часть последних на основе эндокринных, клеточных и других механизмов может приобретать дополнительные характеристики, способствующие предупреждению генотоксического стресса (системного повреждения ДНК), что на ряде примеров подтвердилось в последующей работе [7], и снижению тем самым риска развития онкопатологии.

Хотя при наличии в семье случаев диабета частота онкологических заболеваний меняется в указанном направлении не всегда и при этом зависит от возраста и, отчасти, пола (например, [45]), сохраняется вопрос о том, как быть с обнаруживаемой по данным уже не единичных публикаций *дилеммой*: семейный диабет — это сигнал о повышении риска развития СД2 у других членов семьи [41, 51, 52, 58], но может быть каким-то образом связан с ограничением риска возникновения некоторых ОНЗ, включая (отчасти, в противоположность кардиоваскулярным заболеваниям [24, 25, 34]) онкопатологию [7, 8, 39]. Представляется, однако, что сформулированный

вопрос остается открытым лишь частично, поскольку известная значимость самого СД2 как фактора риска развития и менее благоприятного течения злокачественных опухолей (хотя и с заметной тканевой/органной вариабельностью) [35, 37] оправдывает любые разумные действия, ограничивающие современную эпидемию диабета.

«Сдерживание» семейного сахарного диабета как его фактора риска: нефармакологические и фармакологические подходы

Традиционные меры по предупреждению перехода предиабета в диабет известны достаточно хорошо и сводятся к двум основным вариантам: изменению образа жизни (редуцированное по калориям, легкоусваиваемым углеводам и твердым жирам питание, физическая активность, отказ от курения) и сочетанию измененного образа жизни с фармпрепаратами [28, 42]. Нефармакологический вариант на базе здорового образа жизни дополняется обсуждением полезности так называемой «метаболической (бариатрической) хирургии» при содержании у пациентов жира в теле выше определенного значения, причем в современном варианте принимаются во внимание и такие понятия, как изменение при этом микробиоты кишечника [15] и состояния иммунной системы [44].

Что касается подхода на базе фармакологических препаратов, то здесь до настоящего времени в масштабных исследованиях, направленных на предупреждение диабета, пальма первенства принадлежит метформину. Хотя по исходным данным последний уступал по эффективности в этом отношении изменению образа жизни [28] [несмотря на сходство групп «образ жизни» и «метформин» по частоте факторов риска СД2, включая представленность (в процентах) случаев *семейного диабета* [42]], комбинация метформина с изменением пищевого поведения, уровнем физической активности и тому подобным подходам приводила к благоприятным результатам [48, 51]. Среди других лекарственных препаратов, которые упоминались в качестве кандидатов на ограничение перехода от предиабета к диабету, можно назвать акарбозу, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, витамин *D* и некоторые другие средства [40, 50], но успех этим предложениям сопутствовал нечасто. С другой стороны, в прослеженной популяции людей с *семейной историей диабета* более высокий уровень физической активности сочетался с меньшей частотой заболеваемости СД2 [49], указывая на желательность учета этого факта в случае применения фармпрепаратов.

Метформин, как говорилось несколько выше, достаточно хорошо зарекомендовал себя в комбинации с изменением образа жизни в целях сдерживания перехода предиабета в явный СД2 [48, 51]. С другой стороны, его использование рассматривается как фактор, способный снижать риск развития злокачественных новообразований у больных диабетом при наличии случаев диабета в семье [8, 21]. Следует остановиться на том, что коллектив, возглавлявшийся Владимиром Михайловичем Дильманом, активно обращался к изучению эффектов антидиабетических бигуанидов, прежде всего фенформина, который исследовался как в эксперименте, так и в клинической практике (на слова «Dilman VM» и «phenformin» Pubmed выдает 20 ссылок в период с 1972 по 1991 гг.), причем в клинических условиях акцент делался на онкологических больных и больных с диагнозом атеросклероза, следуя идее о том, что при атеросклерозе и раке эндокринно-обменные нарушения (снижение толерантности к глюкозе, гиперинсулинемия, гиперлипидемия и так далее) могут рассматриваться как проявление интенсифицированного старения и как необходимое условие, ведущее к развитию метаболической иммунодепрессии [12, 29]. Та же идея использовалась в работе с метформином, проводившейся совместно с ленинградским ГИДУВом (МАПО) [14], неоднократно обсуждалась в публикациях M. V. Blagosklonny [22] и была одним из оснований для исследования метформина в экспериментальной онкологии [2, 19].

Семейный диабет (в том числе, в качестве объекта для воздействий) специального внимания на ранней стадии не привлекал, но его упоминавшееся выше присутствие среди факторов риска гестационного диабета [46] позволяет напомнить, что развитие ОНЗ связано не только со старением, но и с рядом других, более ранних этапов онтогенеза [3], в ходе которых применение антидиабетических бигуанидов находило и находит применение [6, 33, 38].

Существенно также, что семейный диабет представлен (на что уже обращалось внимание [20]) и в наборе из трех факторов или в группе маркеров (масса тела при рождении, рост в зрелом возрасте, случаи диабета у близких родственников), указывающих на отсутствие параллелизма в связях одних и тех же гормонально-метаболических показателей с развитием разных ОНЗ [4, 20] и на необходимость дальнейшего анализа такого несходства

в целях уточнения места каждого из этих заболеваний в перечне основных хронических процессов и, не исключено, модифицированных подходов к их предупреждению и лечению.

Подводя итог и принимая во внимание дату (19 июля 2020 г.), когда проф. В. М. Дильману исполнилось бы 95 лет, следует констатировать, что хотя Владимир Михайлович не был отягощен почетными званиями и другими наградами, его труды представляют собой основополагающий вклад в понимание механизмов возникновения неинфекционной патологии человека, вклад, который, без сомнения, в течение еще многих лет будет востребован всеми, кого заставляет задумываться тематика, посвященная старению и другим этапам онтогенеза в тесной их связи с изменениями, происходящими в различных отделах эндокринной системы и метаболических процессах.

Что же касается проблемы диабета и его важной формы — варианта, сочетающегося со случаями СД2 в семье, можно прийти к заключению, что в условиях активного распространения СД во многих странах мира феномен семейного диабета и особенности его проявления при различных недугах человека остаются притягательной областью и резервом для дальнейшего изучения, оценки рисков и подходов к их снижению, а также для понимания патогенеза, в первую очередь, СД2 и его ассоциаций с другими ОНЗ, включая рак и кардиоваскулярную патологию. В качестве одного из упомянутых резервов в этом отношении есть основания назвать гетерогенность как СД2 [64], так и предиабета [65], причем (как пример оценки связи с ОНЗ) отметим, что в случае и того, и другого процесса (то есть СД2 и предиабета) представлены попытки сопоставить их отдельные формы с величиной кардиометаболического риска [65, 66].

Автор выражает свою признательность коллегам, принимавшим участие в упомянутом и отраженном в списке литературы анализе особенностей семейного диабета у больных СД2 с наличием или отсутствием онкологического заболевания.

Литература

1. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения (в 2-х т.). СПб.: Наука, 2008.

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.

3. Берштейн Л.М. Взаимоотношения рака гормонозависимых тканей и других основных неинфекционных заболеваний: возрастной аспект // Успехи геронтол. 2009. Т. 22. № 2. С. 269–281.

4. Берштейн Л.М. Рак гормонозависимых тканей в системе основных неинфекционных заболеваний человека. СПб.: Эскулап, 2009.

5. Берштейн Л.М. Эндокринология злокачественных новообразований и возраст: ранние и поздние этапы онтогенеза // Успехи геронтол. 2017. Т. 30. № 2. С. 177–191.

6. Берштейн Л.М., Александров В.А., Васильева И.А. Влияние фенформина (диботина) на состояние жироуглеводного обмена и массу плодов у беременных крыс, предварительно получавших аллоксан // Патол. физиол. и экспер. тер. 1977. № 2. С. 60–63.

7. Берштейн Л.М., Васильев Д.А., Порошина Т.Е. и др. Гормонально-метаболические особенности постменопаузальных женщин с впервые выявленным сахарным диабетом: роль онкологического заболевания и семейной предрасположенности к диабету // Вестн. Рос. акад. мед. наук. 2013. Т. 83. № 2. С. 29–34.

8. Берштейн Л.М., Тесленко С.Ю., Васильев Д.А., Коваленко И.М. Частота выявления сахарного диабета 2 типа в семьях больных сахарным диабетом, страдающих или не страдающих онкопатологией // Сахарный диабет. 2015. Т. 18. № 3. С. 77–84.

9. Бойцов С.А., Чазов Е.И., Шляхто Е.В. (соруководители научно-организационного комитета проекта). Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования // Проф. мед. 2013. Т. 16. № 6. С. 25–34.

10. Бочкарев М.В., Коростовцева Л.С., Фильченко И.А. и др. Жалобы на нарушения дыхания во сне и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в регионах России: данные исследования ЭССЕ-РФ // Рос. кардиол. журн. 2018. Т. 23. № 6. С. 152–158.

11. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным диабетом // Сахарный диабет. 2019. Т. 22. № 1S1. С. 1–144. https://doi.org/10.14341/DM221S1

12. Дильман В.М. Трансформация программы развития в механизм возрастной патологии // Физиология человека. 1978. Т. 4. № 4. С. 578–595.

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

14. Дильман В.М., Берштейн Л.М., Бобров Ю.Ф. и др. Метформин как средство оценки роли эндокринно-обменных нарушений в возрастном снижении иммунитета // Физиология человека. 1981. Т. 7. № 3. С. 357–359.

15. Кравчук Е.Н., Неймарк А.Е., Гринева Е.Н., Галагудза М.М. Регуляция метаболических процессов, опосредованная кишечной микрофлорой // Сахарный диабет. 2016. Т. 19. № 4. С. 280–285.

16. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в Российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ // Кардиоваскуляр. тер. и проф. 2014. Т. 13. № 6. С. 4–11.

17. Akter K., Lanza E.A., Martin S.A. et al. Diabetes mellitus and Alzheimer's disease: shared pathology and treatment? // Brit. J. clin. Pharmacol. 2011. Vol. 71. № 3. P. 365–376.

18. Andersen S.L., Terry D.F., Wilcox M.A. et al. Cancer in the oldest old // Mech. Aging Dev. 2005. Vol. 126. № 2. P. 263–267.

19. Anisimov V.N. Do metformin a real anticarcinogen? A critical reapraisal of experimental data // Ann. Transl. Med. 2014. Vol. 2. № 6. P. 60–74.

20. Berstein L.M. Dissimilar associations of same metabolic parameters with main chronic noncommunicable diseases (cancer vs some other NCDs) // Future Oncol. 2019. Vol. 15. № 35. P. 4003–4007.

21. Berstein L., Boyarkina M., Teslenko S. Familial diabetes is associated with reduced risk of cancer in diabetic patients: a possible role for metformin // Med. Oncol. 2012. Vol. 29. № 2. P. 1308–1313.

22. Blagosklonny M.V. Disease or not, aging is easily treatable // Aging (Albany NY). 2018. Vol. 10. № 11. P. 3067–3078. https://doi.org/10.18632/aging.101647

23. Bruce D.G., Van Minnen K., Davis W.A. et al. Maternal family history of diabetes is associated with a reduced risk of cardiovascular disease in women with type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study // Diabetes Care. 2010. Vol. 33. № 7. P. 1477–1483.

24. Carr D.B., Utzschneider K.M., Hull R.L. et al. Gestational diabetes mellitus increases the risk of cardiovascular disease in women with a family history of type 2 diabetes // Diabetes Care. 2006. Vol. 29. № 9. P. 2078–2083.

25. Cederberg H., Stančáková A., Kuusisto J. et al. Family history of type 2 diabetes increases the risk of both obesity and its complications: is type 2 diabetes a disease of inappropriate lipid storage? // J. Int. Med. 2015. Vol. 277. № 5. P. 540–551.

26. Cicero A.F., Derosa G., Rosticci M. et al. Long-term predictors of impaired fasting glucose and type 2 diabetes in subjects with family history of type 2 diabetes: a 12-years follow-up of the Brisighella Heart Study historical cohort // Diabetes Res. clin. Pract. 2014. Vol. 104. № 1. P.183–188.

27. Choi J.C., Lee J.S., Kang S.Y. et al. Family history and risk for ischemic stroke: sibling history is more strongly correlated with the disease than parental history // J. Neurol. Sci. 2009. Vol. 284. № 1–2. P. 29–32. https://doi.org/10.1016/j.jns.2009.03.015

28. Delahanty L.M., Nathan D.M. Implications of the diabetes prevention program and Look AHEAD clinical trials for lifestyle interventions // J. Amer. Diet. Ass. 2008. Vol. 108. № 4. Suppl. 1. P. S66–S72.

29. Dilman V.M. Ageing, metabolic immunodepression and carcinogenesis // Mech. Ageing Dev. 1978. Vol. 8. № 3. P. 153–173.

30. Eades S., Bishop M., Newton R., Farndon P. Genetics: what's it got to do with family health care? // J. Fam. Hlth Care. 2010. Vol. 20. № 2. P. 42–44.

31. Evert J., Lawler E., Bogan H., Perls T. Morbidity profiles of centenarians: survivors, delayers, and escapers // J. Geront. A Biol. Sci. Med. Sci. 2003. Vol. 58. № 3. P. 232–237.

32. Fan C.A., Sattler L., Parkinson C. et al. The effect of family history of diabetes on sleep quality, depression, and anxiety in adult males with diabetes // J. Diab. Mellitus. 2013. Vol. 3. № 1. P. 11–14. https://doi.org/10.4236/jdm.2013.31002

33. Freemark M., Bursey D. The effects of metformin on body mass index and glucose tolerance in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and a family history of type 2 diabetes // Pediatrics. 2001. Vol. 107. № 4. P. E55.

34. Fritz J., Shiffman D., Melander O. et al. Metabolic Mediators of the Effects of Family History and Genetic Risk Score on Coronary Heart Disease-Findings From the Malmö Diet and Cancer Study // J. Amer. Heart Ass. 2017. Vol. 6. № 3. P. 1–8. e005254.

35. Gallagher E.J., LeRoith D. Obesity and Diabetes: The Increased Risk of Cancer and Cancer-Related Mortality // Physiol. Rev. 2015. Vol. 95. № 3. P. 727–748.

36. Ginsburg G. Genomic and Personalized Medicine (vol. 1–2, 1st edition). Academic Press, 2008.

37. Giovannucci E., Harlan D.M., Archer M.C. et al. Diabetes and cancer: a consensus report // Diabetes Care. 2010. Vol. 33. № 7. P. 1674–1685.

38. Gray S.G., McGuire T.M., Cohen N., Little P.J. The emerging role of metformin in gestational diabetes mellitus // Diabetes Obes. Metab. 2017. Vol. 19. № 6. P. 765–772.

39. Hemminki K., Li X., Sundquist J., Sundquist K. Risk of cancer following hospitalization for type 2 diabetes // Oncologist. 2010. Vol. 15. № 6. P. 548–555.

40. Ibrahim M., Tuomilehto J., Aschner P. et al. Global status of diabetes prevention and prospects for action: A consensus statement // Diabetes Metab. Res. Rev. 2018. Vol. 34. № 6. e3021. https://doi.org/10.1002/dmrr.3021

41. Inter Act Consortium: Scott R.A., Langenberg C., Sharp S.J. et al. The link between family history and risk of type 2 diabetes is not explained by anthropometric, lifestyle or genetic risk factors: the EPIC-InterAct study // Diabetologia. 2013. Vol. 56. № 1. P. 60–69.

42. Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E. et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin // New Engl. J. Med. 2002. Vol. 346. № 6. P. 393–403.

43. Lindström J., Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk // Diabetes Care. 2003. Vol. 26. № 3. P. 725–731.

44. López S., García-Serrano S., Gutierrez-Repiso C. et al. Tissue-Specific Phenotype and Activation of iNKT Cells in Morbidly Obese Subjects: Interaction with Adipocytes and Effect of Bariatric Surgery // Obes. Surg. 2018. Vol.28. № 9. P. 2774–2782.

45. Ma W., Song M., Kvaerner A.S. et al. Sex-Specific Association between Family History of Diabetes and Risk of Colorectal Cancer: Two Prospective Cohort Studies // Cancer Prev. Res. (Phila). 2018. Vol. 11. № 9. P. 535–544.

46. Moosazadeh M., Asemi Z., Lankarani K.B. et al. Family history of diabetes and the risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis in Iran // Diabetes Metab. Syndr. 2017. Vol. 11. Suppl. 1. P. S99–S104.

47. Ning F., Pang Z., Laatikainen T. et al. Joint effect of family history of diabetes with obesity on prevalence of type 2 diabetes mellitus among Chinese and Finnish men and women // Canad. J. Diabetes. 2013. Vol. 37. № 2. P. 65–71.

48. O'Brien M.J., Bullard K.M., Zhang Y. et al. Performance of the 2015 US Preventive Services Task Force Screening Criteria for Prediabetes and Undiagnosed Diabetes // J. Gen. Int. Med. 2018. Vol. 33. № 7. P. 1100–1108.

49. Petermann F., Díaz-Martínez X., Garrido-Méndez Á. et al. Association between type 2 diabetes and physical activity in individuals with family history of diabetes // Gaceta Sanitaria (Spain). 2018. Vol. 32. №3. P. 230–235. https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2017.09.008

50. Pittas A.G., Dawson-Hughes B., Sheehan P. et al. Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes // New Engl. J. Med. 2019. Vol. 381. № 6. P. 520–530.

51. Raghavan S., Porneala B., McKeown N. et al. Metabolic factors and genetic risk mediate familial type 2 diabetes risk in the Framingham Heart Study // Diabetologia. 2015. Vol. 58. № 5. P. 988–996.

52. Sakurai M., Nakamura K., Miura K. et al. Family history of diabetes, lifestyle factors, and the 7-year incident risk of type 2 diabetes mellitus in middle-aged Japanese men and women // J. Diabetes Investig. 2013 Vol. 4. № 3. P. 261–268.

53. Semenkovich K., Brown M.E., Svrakic D.M., Lustman P.J. Depression in type 2 diabetes mellitus: prevalence, impact, and treatment // Drugs. 2015.Vol. 75. № 6. P. 577–587.

54. Tamayo T., Brinks R., Hoyer A. et al. The Prevalence and Incidence of Diabetes in Germany // Dtsch. Arztebl. Int. 2016. Vol. 113. № 11. P. 177–182.

55. Toyoshima H., Hayashi S., Hashimoto S. et al. Familial aggregation and covariation of diseases in a Japanese rural community: comparison of stomach cancer with other diseases // Ann. Epidem. 1997. Vol. 7. № 7. P. 446–451.

56. Tuomilehto J., Lindström J., Hellmich M. et al. Development and validation of a risk-score model for subjects with impaired glucose tolerance for the assessment of the risk of type 2 diabetes mellitus-The STOP-NIDDM risk-score // Diabetes Res. clin. Pract. 2010. Vol. 87. № 2. P. 267–274.

57. Valdez R., Yoon P.W., Liu T., Khoury M.J. Family history and prevalence of diabetes in the U.S. population: the 6-year results from the National Health and Nutrition Examination Survey (1999–2004) // Diabetes Care. 2007. Vol. 30. № 10. P. 2517–2522.

58. Vassy J.L., Shrader P., Jonsson A. et al. Association between parental history of diabetes and type 2 diabetes genetic risk scores in the PPP-Botnia and Framingham Offspring Studies //

Diabetes Res. clin. Pract. 2011. Vol. 93. № 2. P. e76–e79. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2011.04.013

59. Vornanen M., Konttinen H., Kääriäinen H. et al. Family history and perceived risk of diabetes, cardiovascular disease, cancer, and depression // Prev. Med. 2016. Vol. 90. № 2. P. 177–183.

60. Wikner C., Gigante B., Hellénius M.L. et al. The risk of type 2 diabetes in men is synergistically affected by parental history of diabetes and overweight // PLoS One. 2013. Vol. 8. № 4. P. e61763. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061763

61. World Health Organization. 10 facts on noncommunicable diseases. Обращение к сайту: https://www.who.int/features/factfiles/noncommunicable_diseases/en/ 4.04.2020

62. Yang Y.W., Hsieh T.F., Li C.I. et al. Increased risk of Parkinson disease with diabetes mellitus in a population-based study // Medicine (Baltimore). 2017. Vol. 96. № 3. P. e5921. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005921

63. Zelniker T.A., Wiviott S.D., Raz I. et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials // Lancet. 2019. Vol. 393. № 10166. P. 31–39.

64. *Pearson E.R.* Type 2 diabetes: a multifaceted disease // Diabetologia. 2019. Vol. 62. № 7. P. 1107–1112. https://doi.org/10.1007/s00125-019-4909-y

65. *Stefan N., Fritsche A., Schick F., Häring H.U.* Phenotypes of prediabetes and stratification of cardiometabolic risk // Lancet Diabet. Endocr. 2016. Vol. 4. № 9. P. 789–798.

66. *Færch K., Witte D.R., Tabák A.G. et al.* Trajectories of cardiometabolic risk factors before diagnosis of three subtypes of type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the longitudinal Whitehall II cohort study // Lancet Diabet. Endocr. 2013. Vol. 1. № 1. P. 43–51.

Поступила в редакцию 15.04.2020
После доработки 21.05.2020
Принята к публикации 27.05.2020

Adv. geront. 2020. Vol. 33. № 4. P. 713–720

L. M. Berstein

FAMILY DIABETES AND MAIN NONCOMMUNICABLE DISEASES: THE DESCRIBED AND POTENTIAL EFFECT OF METFORMIN (remembering Vladimir Dilman)

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

The work discusses the two biomedical problems: family diabetes (bearing in mind the presence of cases of type 2 diabetes mellitus in the family, including its different generations) and the features of relationship of family diabetes with major non-communicable human diseases (NCDs). The paper is timed to the anniversary of the famous — in our country and abroad — expert in the field of gerontology and endocrinology, Professor V. M. Dilman. The widely recognized works of V. M. Dilman, based on original ideas and giving rise to important practical consequences (including the use of antidiabetic biguanides in areas not studied before him, the need to eliminate metabolic immunodepression, to take into account the changes with age at the level of the hypothalamic threshold in various homeostatic systems and a whole number of other essential proposals), which for a long time, as it seems, will stimulate the further scientific search of his followers and specialists, who have yet to get acquainted with the area that attracted Prof. Dilman and interested him for many years.

Key words: *family history of diabetes, main non-communicable diseases, cancer, cardiovascular and cerebrovascular pathology, risk factors, periods of ontogenesis, means of prevention, biguanides, metformin*

© Р. Р. Бериханова, И. А. Миненко, 2020
УДК 612.018:615.8:616-008.9:618.173

Успехи геронтол. 2020. Т. 33. № 4. С. 721–728
doi: 10.34922/AE.2020.33.4.014

Р. Р. Бериханова[1], *И. А. Миненко*[2]

ГОРМОНАЛЬНЫЙ ПРОФИЛЬ ЖЕНЩИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ НА ФОНЕ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЙ НЕЛЕКАРСТВЕННОЙ КОРРЕКЦИИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

[1] Центральная клиническая больница гражданской авиации, 125367, Москва, Иваньковское шоссе, 7, e-mail: rumiska07@mail.ru; [2] Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, 119048, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Невозможность применения гормональной терапии у женщин требует поиска эффективных немедикаментозных методов коррекции климактерических нарушений. Цель работы — оценка влияния нелекарственных программ коррекции возрастных нарушений у женщин с метаболическим синдромом (МС) на уровень половых гормонов. Из 330 женщин 45–50 лет с климактерическим синдромом (КС) и МС сформировано пять групп. Применяли базовое лечение, лечебную физкультуру, бальнеотерапию, поливитамины и минералы, физиотерапию (вибротерапию, хромотерапию, мелотерапию, ароматерапию, аэроионотерапию) в различных сочетаниях. Определяли уровень фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, эстрадиола. У пациенток с КС легкой степени при использовании физиотерапии уже через 3 мес лечения снизился уровень ФСГ, ЛГ, увеличилось содержание эстрадиола. У пациенток с КС средней степени лучшие результаты были достигнуты при применении полного набора физиотерапевтических факторов: через 6 мес снизился уровень ФСГ на 19,3% (p<0,0001) и ЛГ на 23,9% (p<0,0001), увеличилось содержание эстрадиола на 22,3% (p=0,0084). Комплексная нелекарственная коррекция оказывает положительное влияние на функционирование гипоталамо-гипофизарной системы у пациенток с КС и МС. При КС средней степени приоритетна программа с применением вибро-, хромо-, мело-, арома- и аэроионотерапии.

Ключевые слова: климактерический синдром, метаболический синдром, физиотерапия, фолликулостимулирующий гормон, лютеинизирующий гормон, эстрадиол

Более 21 млн российских женщин пребывают в периоде менопаузального перехода и постменопаузы [15]. В связи со значимым ухудшением состояния здоровья и снижением качества жизни на фоне угасания функции яичников более 70% женщин нуждаются в медицинской помощи [4]. Многообразие возрастных дезадаптационных проявлений обусловлена наличием как генитальных, так и экстрагенитальных рецепторов к эстрогенам и прогестерону [29]. Исходное наличие у пациентки метаболического синдрома (МС) усугубляет обменно-эндокринные нарушения и утяжеляет степень климактерических расстройств [24]. В настоящее время эффективность менопаузальной гормональной терапии в лечении патологического климакса и профилактике отдаленных последствий менопаузы не вызывает сомнений [23, 30, 36]. Однако наличие противопоказаний и отказ женщины от нее требуют поиска действенных нелекарственных методов лечения с хорошим профилем безопасности.

Цель работы — исследование влияния мультимодальных нелекарственных программ коррекции климактерических расстройств у пациенток с МС на функционирование гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы.

Материалы и методы

В исследование, одобренное локальным комитетом по этике Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (№ 01-13 от 23.01.2013), соответствующее международным этическим требованиям, на основании информированного добровольного согласия включены 330 женщин. Методом рандомизации было сформировано пять групп, каждая из которых разделена на две подгруппы по степени тяжести климактерического синдрома (КС) по шкале Грина (Greene Climacteric Scale, GCS) [32]: подгруппа А — пациентки с КС легкой степени тяжести (1–11 баллов по шкале Грина); подгруппа В — пациентки с КС средней степени тяжести (12–19 баллов по шкале Грина).

Группа I — 60 женщин, у которых применяли лечебный комплекс I: комбинация преформированных лечебных физических факторов, реализуемых физиотерапевтической установкой, — вибротерапия, полноспектровая и селективная хромотера-

пия, мелотерапия, ароматерапия, аэроионотерапия; лечебная физкультура, питьевая бальнеотерапия, пероральный прием поливитаминов и минералов на фоне стандартного лечения (диетотерапия, нормализация образа жизни, повышение физической активности); подгруппа IA — 32 женщины, подгруппа IB — 28 женщин.

Группа II — 59 женщин, у которых применяли комплекс II: комбинация преформированных лечебных физических факторов, реализуемых физиотерапевтической установкой, — вибротерапия, мелотерапия, ароматерапия, аэроионотерапия, лечебная физкультура, питьевая бальнеотерапия, пероральный прием поливитаминов и минералов на фоне стандартного лечения; подгруппа IIA — 30 женщин, подгруппа IIB — 29 женщин.

Группа III — 66 женщин, у которых применяли комплекс III: комбинация преформированных лечебных физических факторов, реализуемых физиотерапевтической установкой, — полноспектровая и селективная хромотерапия, мелотерапия, ароматерапия, аэроионотерапия, лечебная физкультура, питьевая бальнеотерапия, пероральный прием поливитаминов и минералов на фоне стандартного лечения; подгруппа IIIA — 34 женщины, подгруппа IIIB — 32 женщины.

Группа IV — 70 женщин, у которых использовали комплекс IV: поливитамины с минералами, лечебная физкультура, питьевая бальнеотерапия на фоне стандартного лечения; подгруппа IVA — 36 женщин, подгруппа IVB — 34 женщины.

Группа V — 75 женщин, у которых применяли комплекс V: базовое лечение (стандартный подход), включающее диетотерапию, нормализацию образа жизни, повышение физической активности; подгруппа VA — 38 женщин, подгруппа VB — 37 женщин.

Группы были сопоставимы по возрасту, социальному статусу, уровню образования, региону проживания, характеру генитальной и экстрагенитальной патологии. Критерии включения: женщины 45–50 лет (средний возраст 47,5±3,5 года), находящиеся в периоде менопаузального перехода; исходно наличие МС, диагностированного согласно рекомендациям экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (2-й пересмотр, 2009) [21], давность МС — 2–5 лет; наличие КС легкой и средней степени тяжести, типичная осложненная форма (на фоне МС); отсутствие менопаузальной гормональной терапии в анамнезе; исходно отсутствие нарушений функции щитовидной железы. Критерии исключения: наличие у женщин грубых психических расстройств; алкогольной и наркотической зависимости; острых заболеваний сердечно-сосудистой системы; острых воспалительных заболеваний; кровотечений и склонности к ним; злокачественных или неверифицированных новообразований; опухолей в стадии роста или в состоянии, требующем хирургического лечения; признаки тяжелой органной недостаточности; наличие исходно нарушенной функции щитовидной железы по данным гормонального обследования; наличие дисбактериоза кишечника III степени; наличие сахарного диабета; наличие вагинита; индивидуальная непереносимость физических факторов; индивидуальная непереносимость компонентов витаминно-минерального средства.

Базовое лечение применяли во всех группах, оно включало нормализацию образа жизни, сна, диетотерапию, повышение физической активности. Принципы лечения: персонализированный подход, своевременное проведение мероприятий, диетотерапия в непрерывном режиме, модификация образа жизни (все пациентки были мотивированы на отказ от курения). При наличии артериальной гипертензии пациентки получали стандартную антигипертензивную терапию [моксонидин (Физиотенз) 200 мкг внутрь 1 раз/сут непрерывно] [20].

Базовое лечение. Составляли диету с пониженной энергетической ценностью. Рекомендовался дробный прием пищи 5–6 раз/сут порциями небольшого объема в одно и то же время. В рацион включались продукты, содержащие сложные углеводы (злаки, фрукты, овощи), богатые пищевыми волокнами, ограничивалось употребление простых углеводов, насыщенных жиров, соли до 3 г/сут, не допускался прием кофе, алкоголя.

Физические нагрузки рекомендовали с учетом состояния здоровья и хорошей переносимости. Применяли ежедневную ходьбу на свежем воздухе в течение 30 мин. Все пациентки были мотивированы на отказ от курения, соблюдение режима труда и отдыха. Базовое лечение проводили в непрерывном режиме.

Питьевая бальнеотерапия. Прием внутрь минеральной воды «Ессентуки № 4» в объеме 180–300 мл (3 мл на 1 кг массы тела) комнатной температуры за 30 мин до еды. Длительность курса — 4 нед, повторный курс — через 3 мес.

Лечебная физкультура. Использовали в непрерывном режиме ежедневную утреннюю гигиеническую гимнастику в течение 10–15 мин — комплекс упражнений, направленных на улучшение общего тонуса сердечно-сосудистой системы, снятие мышечного гипертонуса. Проводили непре-

рывно ежедневную тренировку мышц тазового дня (гимнастика Кегеля), ориентированную на укрепление периуретральных и перивагинальных мышц, анального сфинктера, увеличение функционального объема мочевого пузыря без участия брюшных, ягодичных и бедренных мышц (Kegel A., 1952).

Физиотерапия. Для комплексного оздоровительного воздействия использовались возможности мультифакторной физиотерапевтической установки «Spectra Color SPA System» («Sybaritic Inc.», USA, регистрационное удостоверение МЗ РФ № 97/532 от 22.05.1997). При комбинировании физических факторов и процедур учитывали их совместимость в соответствии с приложением «Перечня необходимых медицинских услуг и процедур, отпускаемых в специализированных санаториях больному по профилю его заболевания. Методические указания» (утверждены Минздравом РФ 22.12.1999, № 99/229). Осуществляли точное дозирование каждого воздействующего фактора по степени интенсивности и времени воздействия.

Общую вибротерапию осуществляли в течение 15 мин: за счет вмонтированных в ложе капсулы передатчиков многоточечной вибрации создавали эффект ручного массажа, оказывающего обезболивающее и релаксирующее действие, способствующего быстрому снятию утомления и восстановлению работоспособности мышц. Применяли режим вибрации с меняющейся частотой 10–60 Гц и нарастающей амплитудой до 7 мм, нарастание частоты вибрации в течение 8–10 с.

Посредством стереозвуковой системы с CD-плеером осуществляли пассивную (рецептивная) мелотерапию с использованием релаксирующих мелодий в течение 30 мин. Через четырехканальную систему распыляли ароматические масла внутри капсулы: лаванда (*Lavandula officinalis*), фенхель обыкновенный (*Foeniculum vulgare*). Полноспектровую хромотерапию осуществляли в течение 30 мин, длина волны 760–400 нм. Селективная хромотерапия (применяли зеленый свет в течение 30 мин, длина волны 530 нм) была направлена на снятие напряжения, активизацию фотохимических процессов. Осуществляли обдув лица ионизированным прохладным воздухом с преобладанием отрицательных ионов в течение 30 мин. Внутри капсулы создавали особый индивидуальный комфортный микроклимат. Температурный режим 30–35 °С. Контурное ложе с поддерживающими подушечками позволяло пациентке принять наиболее удобную и расслабляющую позу. Сеансы в условиях физиотерапевтической установки «Spectra Color SPA System» (США) проводили 2 раза/нед в течение 30 мин, курс — 10 сеансов. Повторный курс — через 3 мес. Всего 20 процедур за время наблюдения.

Витамины и минералы. 22 сбалансированных компонента [«Менопейс®» («Menopace®»), «VitabioticsR», Великобритания, регистрационный номер № П N015844/01] и кальция карбонат с колекальциферолом (витамин D_3) [Кальций-Д3 Никомед (Calcium-D3 Nycomed), регистрационный номер № П N013478/01, «Nycomed Pharma», Норвегия]. «Менопейс®» принимали ежедневно по 1 капсуле в сут во время или после еды. Курс лечения — 6 мес. «Кальций-Д3 Никомед», содержащий кальция карбонат 1 250 мг (эквивалентно элементарному кальцию — 500 мг) и колекальциферол (витамин D_3) 5 мкг (200 МЕ), принимали внутрь по 1 таблетке 2 раза/сут 1 мес, повторный курс — через 3 мес.

Оценку степени выраженности климактерических нарушений проводили по шкале Грина (Greene Climacteric Scale, GCS). С помощью автоматического иммуноферментного анализатора «NexGen» («ADALTIS», Италия) в сыворотке крови с использованием набора реактивов «Алкор Био» (Россия) определяли уровень ФСГ, ЛГ, содержание эстрадиола исследовали с применением диагностических ИФА-наборов «ELISA's» («DRG», Германия).

Размер выборки предварительно не рассчитывали. Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10 («StatSoft Inc», USA) и SAS JMP 11 («SAS», USA). Сравнение двух групп по количественным шкалам проводили на основе непараметрического критерия Манна—Уитни. Сравнение трех и более групп по количественным шкалам проводили на основе непараметрического критерия Крускалла—Уоллиса. Для описания количественных показателей использовали среднее значение и стандартное отклонение в формате $M \pm \sigma$.

Анализ динамики показателей в случае сравнения двух периодов производили на основе непараметрического критерия Вилкоксона. Уровень статистической значимости был зафиксирован на уровне вероятности ошибки 0,05.

Результаты и обсуждение

Выявлено, что у женщин с КС средней степени тяжести как в периоде раннего менопаузального перехода, так и в периоде позднего менопаузального перехода уровень ФСГ и ЛГ был выше, а уро-

вень эстрадиола — ниже соответствующих показателей у женщин с КС легкой степени.

У пациенток с КС легкой степени, применявших комплексы I, II и III, произошли наиболее существенные положительные изменения в функционировании гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, что выражалось в достоверном снижении уровня гонадотропинов уже через 3 мес лечения, достоверном увеличении содержания эстрадиола. Уровень ФСГ представлен в *табл. 1*, который регрессировал у пациенток подгруппы IA через 3 мес терапии на 11,9 % (ρ=0,0183), а через 6 мес — на 23,2 % (ρ<0,0001), соответственно, в подгруппе IIA — на 10,7 % (ρ=0,0208) и 20,3 % (ρ<0,0001), в подгруппе IIIA — на 10,4 % (ρ=0,0162) и 19,1 % (ρ<0,0001). Достоверное снижение уровня ФСГ обнаружено и в подгруппе IVA — на 6 % (ρ=0,0227) и 14 % (ρ<0,0001) соответственно, но имелись статистически значимые различия с подгруппой IA. В подгруппе VA уровень ФСГ значимо не изменился, но имелась тенденция к его повышению. У пациенток с КС средней степени тяжести наибольшее достоверное снижение уровня ФСГ наблюдали в подгруппах IB, IIB и IIIB: в подгруппе IB через 3 мес — на 11,6 % (ρ=0,0237), через 6 мес — на 19,3 % (ρ<0,0001) соответственно, в подгруппе IIB — на 8,8 % (ρ=0,0222) и 17,6 % (ρ<0,0001), в подгруппе IIIB — на 8,6 % (ρ=0,0183) и 16,5 % (ρ<0,0001). В подгруппе IVB уровень ФСГ статистически значимо уменьшился через 6 мес лечения на 12 % (ρ<0,0001), но был достоверно ниже соответствующего показателя у подгруппы IB. Акцентировали внимание на достоверном увеличении уровня ФСГ в подгруппе VB — на 2,6 % (ρ=0,0008).

Уровень ЛГ представлен в *табл. 2*. Достоверный регресс показателя отмечен в подгруппе IA через 3 мес лечения на 19,6 % (ρ=0,0109), через 6 мес — на 25,6 %, в подгруппе IIA — на 18,4 % (ρ=0,0069) и 25 % (ρ<0,0001), в подгруппе IIIA — на 17,1 % (ρ=0,0127) и 23 % (ρ<0,0001) соответственно, различия между подгруппами не были достоверными. В подгруппе IVA статистически значимый регресс ЛГ обнаружен через 6 мес лечения на 11,7 % (ρ<0,0001), но показатель достоверно отличался от такового у подгруппы IA. Важно заметить, что в подгруппе VA уровень ЛГ достоверно увеличился на 12,2 % (ρ<0,0001). У пациенток с КС средней степени тяжести через 3 мес лечения достоверное снижение уровня ЛГ продемонстрировала только подгруппа IB — на 16,3 % (ρ=0,0181). Через 6 мес регресс уровня ЛГ в подгруппе IB достиг 23,9 % (ρ<0,0001) и обнаружили достоверное снижение показателя в подгруппах IIB, IIIB — на 19,4 % (ρ<0,0001), 20 % (ρ<0,0001) соответственно, и в меньшей степени в подгруппе IIIB — на 4 % (ρ=0,0404). Обращало внимание статистически значимое увеличение уровня ЛГ в подгруппе VB на 7,4 % (ρ<0,0001).

В *табл. 3* отражен уровень эстрадиола. Достоверный прирост эстрадиола обнаружен через 6 мес лечения в подгруппах IA, IIA, IIIA и IVA соответственно, на 22,3 % (ρ=0,0084), 18,1 % (ρ=0,0208), 18,3 % (ρ=0,0005) и 11,1 % (ρ=0,0113). При этом значимых различий между указанными подгруппами не было. В подгруппе VA значимого изменения уровня эстрадиола не выявлено, показатель достоверно отличался от показателя у подгруппы IA.

У пациенток с КС средней степени тяжести отмечен прирост уровня эстрадиола в подгруппах IB, IIB, IIIB и IVB, он не был достоверным. Выявлено снижение уровня эстрадиола в подгруппе VB, но оно не являлось статистически значимым.

Таблица 1

Уровень фолликулостимулирующего гормона у обследованных пациенток, мМЕ/мл

Подгруппа	*M*±*S*, до лечения	*M*±*S* (%), 3 мес	*M*±*S* (%), 6 мес	*p* (до–3 мес)	*p* (до–6 мес)
IA	66,92±30,50	58,98±31,67	51,41±31,78	0,0183	<0,0001
IIA	64,57±30,30	57,65±31,84	51,43±31,34	0,0208	<0,0001
IIIA	66,88±30,67	59,90±32,50	54,08±31,29	0,0162	<0,0001
IVA	68,76±30,73	64,66±31,28	59,15±29,57	0,0227	<0,0001
VA	67,70±30,33	68,26±32,70	70,26±35,23	0,5534	0,9273
IB	88,80±32,38	78,47±31,96	71,67±31,69	0,0237	<0,0001
IIB	85,10±33,21	77,61±31,32	70,12±30,49	0,0222	<0,0001
IIIB	83,55±32,04	76,36±30,55	69,75±30,51	0,0183	<0,0001
IVB	83,38±31,93	80,67±32,73	73,39±31,32	0,0610	<0,0001
VB	82,64±31,81	83,23±32,47	84,82±33,31	0,9875	0,0008

Таблица 2

Уровень лютеинизирующего гормона у обследованных пациенток, мМЕ/мл

Подгруппа	*M*±*S*, до лечения	*M*±*S* (%), 3 мес	*M*±*S* (%), 6 мес	*p* (до–3 мес)	*p* (до–6 мес)
IA	23,87±5,93	19,19±6,71	17,76±6,12	0,0109	<0,0001
IIA	23,47±5,49	19,15±6,83	17,61±6,44	0,0069	<0,0001
IIIA	23,49±6,02	19,48±6,75	18,10±6,25	0,0127	<0,0001
IVA	24,53±5,92	23,39±5,51	21,65±5,99	0,0525	<0,0001
VA	24,47±5,72	25,39±5,61	27,45±4,70	0,0938	<0,0001
IB	29,84±6,01	24,97±7,43	22,70±8,17	0,0181	<0,0001
IIB	29,04±5,50	26,39±7,48	23,39±8,33	0,1358	<0,0001
IIIB	28,41±5,75	26,41±7,00	22,74±8,07	0,1054	<0,0001
IVB	27,97±6,02	27,42±6,49	26,85±5,39	0,2074	0,0404
VB	28,27±5,58	28,71±6,08	30,37±5,09	0,3613	<0,0001

Таблица 3

Уровень эстрадиола у обследованных пациенток, пмоль/л

Подгруппа	*M*±*S*, до лечения	*M*±*S* (%), 3 мес	*M*±*S* (%), 6 мес	*p* (до–3 мес)	*p* (до–6 мес)
IA	113,83±53,71	126,04±65,67	139,17±77,87	0,5168	0,0084
IIA	119,28±54,66	125,48±60,31	140,86±73,85	0,7057	0,0208
IIIA	114,07±54,65	119,33±59,40	134,88±73,78	0,2401	0,0005
IVA	112,18±52,94	114,19±54,73	124,59±64,78	0,8110	0,0113
VA	115,18±55,82	115,42±56,26	118,69±59,59	0,8625	0,7394
IB	83,88±34,03	90,10±41,12	93,06±43,79	0,7368	0,0993
IIB	88,55±35,03	92,23±38,49	94,65±41,14	0,5782	0,1950
IIIB	91,20±36,45	94,34±39,50	98,25±43,29	0,8688	0,1786
IVB	90,29±34,78	92,31±36,92	94,66±39,16	0,7959	0,2759
VB	90,76±35,09	88,63±32,89	88,08±33,16	0,4932	0,1012

У пациенток с КС легкой степени статистически значимый регресс общего балла теста Грина обнаружен через 6 мес лечения: в подгруппе IA — на 55,3 % (ρ<0,0001), в подгруппе IIA — на 44,6 % (ρ<0,0001), в подгруппе IIIA — на 40,4 % (ρ<0,0001), в подгруппе IVA — на 28,1 % (ρ=0,007). У пациенток с КС средней степени тяжести данный показатель достоверно снизился через 6 мес лечения: в подгруппе IB — на 39,9 % (ρ<0,0001), в подгруппе IIB — на 19,7 % (ρ<0,0001), в подгруппе IIIB — на 14,5 % (ρ<0,0001), в подгруппе IVB — на 6,9 % (ρ=0,0041). Важно отметить достоверное нарастание климактерических расстройств в группе V, что выражалось в увеличении общего балла теста через 6 мес лечения: в подгруппе VA — на 17,1 % (ρ=0,0006), в подгруппе VB — на 7,6 % (ρ=0,0106). Отсутствие стимулирующего влияния на эндометрий, цервикальный эпителий, ткань молочных желез свидетельствовало о хорошем профиле безопасности всех применяемых комплексных программ нелекарственной коррекции климактерических расстройств у пациенток с МС. Все пациентки отметили хорошую переносимость лечения.

Результаты исследования позволяют говорить о преимуществе регулирующего влияния на функционирование гипофизарно-яичниковой системы у женщин с МС и климактерическими расстройствами комплексного лечения, включающего физиотерапию, причем для пациенток с КС средней степени тяжести как в периоде менопаузального перехода, так и в периоде ранней постменопаузы приоритетным является комбинирование преформированных лечебных факторов (вибротерапия, хромотерапия, мелотерапия, аэроионотерапия, ароматерапия) в сравнении с физиотерапевтическим воздействием, из которого исключены вибротерапия или хромотерапия.

О начале инволюции яичников свидетельствует прогрессирующее повышение уровня ФСГ в крови. Высокий уровень ФСГ, ЛГ, низкий уровень эстрадиола, уменьшение объема яичников маркируют возрастное снижение функции яичников [1, 11]. Так как в фокусе внимания было сочетание МС и КС, которые имеют общие точки патогене-

за, сопоставимые обменно-эндокринные нарушения, в основу лечения была положена модификация образа жизни — мощного инструмента, который значительно улучшает качество жизни и прогноз [31]. Его необходимость безусловна как у всех пациентов с ожирением и МС [12, 21], так и у женщин с климактерическими расстройствами [8, 14].

В нашем исследовании исходные данные по уровню указанных гормонов в группах обследованных были сопоставимы с данными литературы [22]. У женщин в переходном периоде изначально выявлен широкий диапазон внутригрупповых колебаний уровня ЛГ, ФСГ и эстрадиола, что также подтверждается литературными данными [7]. Кроме того, нами обнаружено, что среднетяжелому течению КС соответствовали достоверно более высокие значения ФСГ и ЛГ и более низкие значения эстрадиола, чем при КС легкой степени тяжести. У пациенток в переходном периоде с КС легкой степени тяжести наиболее существенную положительную трансформацию функционирования гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы наблюдали при использовании комплексов I, II и III с физиотерапевтическим компонентом. У пациенток с КС средней степени тяжести в периоде менопаузального перехода для хорошей координации функционирования эндокринной системы потребовалось единовременное использование всего ряда однонаправленно действующих физиотерапевтических факторов (вибротерапии, хромотерапии, мелотерапии, ароматерапии, аэроионотерапии). Обнаружено, что стандартный подход в переходном периоде у пациенток с КС легкой степени тяжести не дал статистически значимых изменений уровня гонадотропинов и эстрадиола, а у пациенток с КС средней степени тяжести на его фоне отмечены достоверные негативные изменения уровня исследуемых показателей — увеличение уровня гонадотропинов, что свидетельствовало о нарастании дисбаланса в эндокринной системе.

Анализ представленных в литературе данных показал отсутствие адекватного тестирования негормональных методов лечения КС, ввиду чего зарубежные авторы указывают на сомнительность успеха применения таких негормональных методов лечения, как йога, дыхательная гимнастика, иглоукалывание, физические упражнения, китайские травы, фитоэстрогены, биологически активные добавки с омега-3 жирными кислотами [33]. Однако с учетом патофизиологии приливов исследователи не исключают эффективное купирование этого наиболее распространенного менопаузального симптома путем применения альтернативных методов, влияющих на активность терморегуляторного центра гипоталамуса посредством снижения активности симпатической нервной системы через центральные нейромодуляторы [35].

Формирование лечебных комплексов основывалось на доказанных эффектах диетотерапии, бальнеолечения, лечебной физкультуры, преформированных физических факторов (вибротерапии, полноспектровой и селективной хромотерапии, мелотерапии, ароматерапии, аэроионотерапии). Следствием снижения массы тела на фоне применения диетотерапии, бальнеолечения, лечебной физкультуры являются положительные изменения параметров гормонального фона [19]. Показано, что применение восстановительной терапии, включающей питьевую бальнеотерапию, оптимизирует функционирование гипофизарно-яичниковой оси, способствует улучшению качества жизни пациенток в климактерии [25]. Реализация биологического потенциала минеральных вод заключается в их способности активизировать энтероинсулярные гормональные взаимодействия, тем самым инициировать саногенетические механизмы в системе инсулиновой координации метаболизма [15, 27]. Музыкально-терапевтическое воздействие заключается в седации при использовании умеренно медленных, минорных мелодий, слуховой адаптации, приводящей к возникновению определенных ассоциаций, эстетических переживаний, определяющих психоэмоциональный статус. Являясь ритмическим раздражителем, мелодия активирует метаболизм, нормализует функционирование дыхательной и сердечно-сосудистой систем, ЦНС, улучшает когнитивные способности, что определяет целесообразность ее использования в оздоровительных программах [2, 17, 18]. Регулирующее влияние музыки реализуется за счет воздействия на лимбическую систему [6].

Данные литературы подтверждают позитивное влияние витаминов и минералов на гормональный фон у женщин в климактерический период [13]. На фоне активации процессов ПОЛ в перименопаузе увеличивается роль витаминов-антиоксидантов в поддержании нормальной жизнедеятельности организма, так как результатом накопления высокотоксичных продуктов ПОЛ являются глубокие дефекты метаболизма белков, жиров, углеводов, нуклеиновых кислот, электролитного обмена, что приводит к глубокой травматизации тканей и снижению адаптационного потенциала организма [9]. За счет воздействия на обонятельную сенсорную систему ароматерапия модулирует деятельность эндокринной системы, снижает последствия психо-

эмоционального стресса [28, 34]. Позитивное воздействие аэроионизации осуществляется посредством нейрогуморального механизма, который заключается в передаче заряда аэроионов тканям и стимуляции рецепторов кожи и слизистой оболочки, влияния на тонус парасимпатической нервной системы [3, 26]. Вибротерапия оказывает стимулирующее влияние на гипоталамо-гипофизарную систему, которое реализуется за счет воздействия механических колебаний и избирательного возбуждения вибрацией различных механорецепторов (тельца Мейсснера и Фатера—Пачини, свободные нервные окончания) [16]. Применение полноспектровой хромотерапии было направлено на регуляцию функций ЦНС за счет увеличения содержания мелатонина в головном мозге, восстановления соотношения серотонина и адреналина и фаз сна и бодрствования посредством модуляции активности экстраокулярной фотонейроэндокринной системы (гипоталамус, гипофиз и эпифиз). Транскутанное воздействие света осуществляется за счет изменения импульсной активности термомеханочувствительных волокон кожи, восстановления биоэнергетического уровня и стимуляции фотохимических процессов, что приводит к активации сегментарно-рефлекторных реакций. Селективное применение зеленого света было обосновано его седативным эффектом, способностью улучшать микроциркуляцию, нормализовать функцию гипофиза, сердечно-сосудистой системы, гармонизировать симпатико-парасимпатические взаимоотношения [5, 10].

Наиболее выраженное позитивное модифицирующее влияние нелекарственных программ с физиотерапией на функционирование гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси у пациенток с МС мы объясняем синергическим действием ряда физиотерапевтических факторов и диетотерапии, ЛФК, бальнеотерапии, приема витаминов и минералов на фоне модернизации образа жизни. При этом усиление положительного влияния на гормональный фон женщин с КС средней степени тяжести достигается в случае одновременного включения в программу вибротерапии, хромотерапии, мелотерапии, ароматерапии и аэроионотерапии.

Заключение

Разработанный немедикаментозный комплексный лечебный подход может применяться в практическом здравоохранении в стационарных, амбулаторно-поликлинических, санаторно-курортных условиях, в центрах восстановительной медицины и реабилитации для коррекции климактерических нарушений легкой и средней степени тяжести у женщин с метаболическим синдромом при невозможности использования менопаузальной гормональной терапии. Актуальной проблемой остается оказание эффективной медицинской помощи женщинам с метаболическим синдромом, страдающим тяжелыми климактерическими расстройствами, при наличии противопоказаний к гормонотерапии или отказе женщины от нее.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Абрамова С.В., Качалина Т.С., Новикова Л.В. Гормональные нарушения у женщин в разные фазы климактерия // Мед. альманах. 2010. № 4. С. 198–200.

2. Близниченко М.В. Музыка и музыкотерапия в эволюции человечества // Kant. 2014. № 3. С. 146–148.

3. Боряк В.П. Коррекция нарушенного вагосимпатического равновесия с помощью фитоаэроионизации // Курорт. мед. 2013. № 2. С. 30–33.

4. Бриль Ю.А., Маркевич Н.Ю., Симоновская Х.Ю. Негормональная терапия вазомоторных симптомов климактерия // Status Praesens. Гинекология. Акушерство. Бесплодный брак. 2016. № 34. С. 95–101.

5. Воловникова В.А., Машковская Я.Н., Шишкин А.Н., Кирьянова В.В. Возможности применения селективной фототерапии в лечении артериальной гипертензии // Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2015. № 2. С. 562–564.

6. Гарипова Н.М. О механизмах эмоционального воздействия музыки // Вестн. Московского гос. обл. ун-та (серия «Психологические науки»). 2011. № 2. С. 156–162.

7. Ельчанинов Д.В. Атерогенные нарушения у женщин с климактерическим синдромом в ранний период постменопаузы и их динамика на фоне лечения фитогормонами // Соврем. пробл. науки и образования. 2011. № 6. Доступно по: https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=5237

8. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Менопауза и климактерическое состояние у женщины», 2016. Российское общество акушеров-гинекологов, Российская ассоциация по менопаузе. Доступно по: https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/menopauza-i-klimakterichеskoe-sostoyanie-u-zhenschiny_14063/

9. Колесникова Л.И., Мадаева И.М., Семенова Н.В. и др. Оценка окислительного стресса у женщин с нарушениями сна в постменопаузе с использованием интегрального показателя // Клин. лаб. диагностика. 2014. № 12. С. 29–32.

10. Крючкова А.В. Современные представления о вопросе светолечения больных бронхиальной астмой (обзор литературы) // Вестн. новых мед. технологий. 2011. №. 2. С. 289–293.

11. Кузнецова И.В., Покуль Л.В., Бурчаков Д.И. и др. Терапия и профилактика нарушений здоровья у женщин старше 40 лет: Учеб. пособие. М.: ИндексМед Медиа, 2017.

12. Латышева В.Я., Дробышевская В.А. Современные методы лечения больных избыточной массой тела и ожирением (обзор литературы) // Пробл. здоровья и экологии. 2010. № 1. С. 22–27.

13. Леваков С.А., Кедрова А.Г., Ванке Н.С., Кожурина Е.В. Клинические принципы коррекции ранних нарушений хирургической и естественной менопаузы. М., 2015.

14. Леваков С.А., Овсянникова Т.В., Куликов И.А., Боровкова Е.И. Современные принципы ведения женщин в пери- и постменопаузе. М.: WMoscowPrint, 2015.

15. Михайленко Л.В., Балакин С.А., Фролков В.К. и др. Сравнительный анализ различных методов немедикамен-

тозной коррекции метаболического синдрома // Мед. вестн. Башкортостана. 2010. № 6. С. 42–47.

16. Мумин А.Н., Волотовская А.В. Вибротерапия: Учеб.-метод. пособие. Минск: Белорусская мед. акад. последипломного образования, 2007.

17. Налбандьян М.А., Мигунова М.Г. Музыкотерапия и ее становление в науке и практике // Kant. 2012. № 2. С. 113–116.

18. Оленская Т.Л., Марченко А.А., Шебеко Л.Л. и др. История и современные тенденции музыкотерапии // Здоровье для всех. 2015. № 2. С. 15–21

19. Подзолкова Н.М., Глазкова О.Л., Полетова Т.Н., Назарова С.В. Динамика гормонального статуса и показателей обмена углеводов и липидов у пациенток с ожирением на фоне снижения массы тела // Пробл. репродукции. 2015. № 21. С. 43–48.

20. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 9 ноября 2012 г. № 708н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при первичной артериальной гипертензии (гипертонической болезни)». Доступно по: https://www.rosminzdrav.ru/documents/8390

21. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр) // Практич. мед. 2010. № 5. С. 81–101.

22. Рубченкова С.А., Ярустовская О.В. Интерференционные токи и подводный душ-массаж в коррекции климактерических расстройств у женщин в периоде перименопаузы // Физиотер., бальнеология и реабилитация. 2012. № 5. С. 36–40.

23. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н. и др. Гинекология: Национальное рук. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.

24. Татарова Н.А., Айрапетян М.С., Жигалова Е.В. Стартовая терапия климактерического синдрома переходного менопаузального периода // Рос. мед. журн. Мать и дитя. 2017. № 2. С. 98–103.

25. Тлиш М.М. Научное обоснование питьевой бальнеотерапии с использованием природной лечебной минеральной воды «Лазаревская» при климактерических состояниях, отягощенных зудящими дерматозами // Гуманизация образования. 2011. № 8. С. 18–23.

26. Физиотерапия и курортология. Книга I / Под ред. В.М. Боголюбова. М.: БИНОМ, 2018.

27. Фролков В.К., Михайлюк О.В., Гильмутдинова Л.Т. и др. Сочетанное применение питьевых минеральных вод и физических нагрузок в коррекции обмена веществ у пациентов с метаболическим синдромом // Мед. вестн. Башкортостана. 2013. № 6. С. 136–141.

28. Шутова С.В. Ароматерапия: физиологические эффекты и возможные механизмы (обзор литературы) // Вестн. Тамбовского ун-та (серия «Естественные и технические науки»). 2013. № 4. С. 1330–1336.

29. Якушевская О.В. Менопаузальные расстройства: эффективные пути коррекции. М., 2019.

30. Cobin R.H., Goodman N.F. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology position statement on menopause // Endocr. Pract. 2017. № 23. P. 869–880.

31. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (2016). http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106

32. Greene J.G. Constructing a standard climacteric scale // Maturitas. 1998. № 29. P. 25–31.

33. Hill D.A., Crider M., Hill S.R. Hormone Therapy and Other Treatments for Symptoms of Menopause // Amer. Fam. Physic. 2016. № 94. P. 884–889.

34. Huang M.Y., Liao M.H., Wang Y.K. et al. Effect of lavender essential oil on LPS-stimulated inflammation // Amer. J. chin. Med. 2012. № 40. P. 845–859.

35. Pinkerton J.V., Stovall D.W., Kightlinger R.S. Advances in the treatment of menopausal symptoms // Womens Hlth (Lond). 2009. № 5. P. 361–384

36. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society // Menopause. 2017. № 24. P. 728–753.

Поступила в редакцию 01.04.2020
После доработки 15.04.2020
Принята к публикации 29.04.2020

Adv. geront. 2020. Vol. 33. № 4. P. 721–728

R. R. Berihanova[1], *I. A. Minenko*[2]

HORMONAL PROFILE OF WOMEN WITH METABOLIC SYNDROME IN THE BACKGROUND OF MULTIMODAL NON-MEDICINAL CORRECTION OF CLIMACTERIC DISORDERS

[1] Central Clinical Hospital of Civil Aviation, 7 Ivan'kovskoe shosse, Moscow 125367, e-mail: rumiska07@mail.ru;
[2] I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8 bulid. 2 Trubetskaya str., Moscow 119048

The inability to use hormone replacement therapy in women requires the search for effective non-pharmacological methods for the correction of menopausal disorders. Purpose of work. To assess the effect of non-drug programs for the correction of age-related disorders in women with metabolic syndrome (MS) on the level of sex hormones. Of the 330 women 45–50 years old with menopausal syndrome (CS) and MS, 5 groups were formed. Applied: basic treatment, physiotherapy, balneotherapy, multivitamins and minerals, physiotherapy (vibration therapy, chromotherapy, melotherapy, aromatherapy, aeroionotherapy) in various combinations. The levels of follicle-stimulating (FSH) and luteinizing (LH) hormones, estradiol were determined. In patients with mild CS, when using physiotherapy, after 3 months of treatment, FSH, LH decreased, estradiol increased. In patients with moderate KS, the best results were achieved using a full set of physiotherapeutic factors: after 6 months, FSH decreased by 19,3% (p<0,0001) and LH by 23,9% (p<0,0001), estradiol increased by 22,3% (p=0,0084). Comprehensive non-drug correction has a positive effect on the functioning of the hypothalamic-pituitary system in patients with CS and MS. In moderate-grade CS, a program with the use of vibration therapy, chromotherapy, melotherapy, aromatherapy and aeroionotherapy is a priority.

Key words: *climacteric syndrome, metabolic syndrome, physiotherapy, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, estradiol*

© Т. Ю. Реброва, С. А. Афанасьев, М. О. Островик, 2020
УДК 616.127-005.8-06-053:599.323.4

Успехи геронтол. 2020. Т. 33. № 4. С. 729–734
doi: 10.34922/AE.2020.33.4.015

Т. Ю. Реброва, С. А. Афанасьев, М. О. Островик

ВОЗРАСТЗАВИСИМЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ АДРЕНОРЕАКТИВНОСТИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПОСТИНФАРКТНОМ КАРДИОСКЛЕРОЗЕ

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, 634012, Томск, ул. Киевская, 111а, e-mail: rebrova@cardio-tomsk.ru

В настоящее время возрастает интерес к изучению активности симпатико-адреналовой системы (САС) в процессе старения организма и развитию заболеваний сердечно-сосудистой системы, связанных с возрастом. Целью исследования стала оценка β-адренореактивности мембран эритроцитов (β-АРМ) у интактных животных и животных с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) в трех возрастных группах: 1-я — 20 животных 4 мес; 2-я — 20 животных 12 мес; 3-я — 20 старых животных 24 мес. В каждой возрастной группе было выделено 10 интактных и 10 опытных животных, которым методом коронарооккклюзии моделировали ПИКС. Эксперименты были выполнены на крысах-самцах линии *Wistar*. Показано, что у интактных животных показатель β-АРМ статистически значимо увеличивался в группе 12-месячных животных по отношению к группе 4-месячных. В группах 12- и 24-месячных интактных животных не было отмечено значимых различий показателя β-АРМ. Выраженность гипертрофии сердца у животных с ПИКС находилась в обратной зависимости от возраста — 4>12>24 мес. Сформировавшийся ПИКС у животных 4 и 12 мес сопровождался выраженным увеличением β-АРМ, у животных 24 мес с ПИКС β-АРМ значимо не изменялся. Изменения показателя β-АРМ, характеризующего состояние рецепторного звена САС, в условиях ПИКС имеют возрастные особенности: у взрослых 12-месячных особей при ПИКС увеличение β-АРМ относительно показателя у 4-месячных животных свидетельствует о компенсаторной десенситизации β-адренорецепторов при активации САС в ответ на развитие сократительной недостаточности миокарда. В группе 24-месячных животных при сформировавшемся кардиосклерозе компенсаторная активация САС проявлялась в меньшей степени.

Ключевые слова: β-адренореактивность мембран эритроцитов, возраст, постинфарктный кардиосклероз

Симпатическая нервная система является одним из основных регуляторных звеньев в организме. Исследования онтогенетических изменений активности симпатико-адреналовой системы (САС) в основном затрагивают период полового созревания [8, 13], в меньшей степени изучена ее активность в период старения организма. Процесс изучения САС затруднен структурным многообразием типов рецепторного звена этой системы, а также разнонаправленностью их эффектов в разных органах. Быстрая деградация в крови медиаторов САС (адреналина и норадреналина) вносит дополнительные трудности в исследование активности этой системы. Существующие методы изучения функционального состояния САС трудоемки, требуют дорогостоящего оборудования и реактивов [15]. В последнее время в качестве показателя активности симпатической системы в фундаментальных исследованиях рассматривается β-адренореактивность мембран эритроцитов (β-АРМ) [3, 5, 14].

Цель исследования — оценка β-АРМ у интактных животных и крыс с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) в возрастных группах 4, 12 и 24 мес.

Материалы и методы

Эксперименты были выполнены на крысах-самцах линии *Wistar*. Животных содержали в стандартных условиях вивария. Выполнение экспериментальных манипуляций осуществляли руководствуясь положениями приказа Министерства здравоохранения РФ от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» и Международных рекомендаций «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (The European Convention, 1986). Для эксперимента было отобрано 60 крыс-самцов трех возрастных групп: 1-я — 20 животных в возрасте 4 мес с массой тела 250–290 г; 2-я — 20 животных в возрасте 12 мес с массой тела 400–450 г; 3-я — 20 старых животных в возрасте 24 мес с массой тела 450–500 г. В каждой

возрастной группе было выделено 10 интактных и 10 опытных животных.

Всем опытным животным моделировали инфаркт миокарда методом коронарооккклюзии в области верхней трети левой коронарной артерии [18]. В течение 42 сут после коронарооккклюзии происходило формирование ПИКС [4]. При операционных вмешательствах в опытных группах разного возраста не было отмечено статистически значимых отличий процента выживания от общего числа прооперированных животных.

По истечении срока формирования ПИКС у интактных и опытных животных разного возраста производили забор крови из хвостовой вены в пробирки с антикоагулянтом динатриевая соль этилендиамин-*N*,*N*,*N*',*N*'-тетрауксусной кислоты для дальнейшего определения β-АРМ. После взятия образцов венозной крови у животных измеряли массу тела в граммах, массу сердца и массу ЛЖ в миллиграммах [4]. Производили расчет отношения массы сердца к массе тела животного [4]. Развитие постинфарктного ремоделирования миокарда у животных опытных групп подтверждали визуально по наличию соединительнотканного рубца в стенке ЛЖ (*рисунок*), изменению массы сердца и его ЛЖ.

β-АРМ определяли с использованием коммерческого набора реагентов бета-АРМ-Агат («Агат-Мед», Москва). Метод основан на факте торможения гемолиза эритроцитов, помещенных в гипоосмотическую среду, в присутствии β-адреноблокатора—1-(1-изопропиламино)-3-(1-нафталенил-окси)-2-пропанола гидрохлорида.

Типичный вид интактного и поврежденного сердца крысы:

а — сердце интактного животного; б — сердце животного через 42 сут после коронарооккклюзии:
1 — место наложения лигатуры; 2 — зона рубца

Эритроциты образцов крови, помещенные в гипоосмотическую среду, подвергаются гемолизу, степень которого определяют по величине оптической плотности надосадочной жидкости при длине волны 540 нм (контрольная проба). В опытную пробу к гипоосмотическому буферу добавляют раствор β-адреноблокатора, который, связываясь с β-рецепторами клеточной мембраны эритроцитов, повышает ее устойчивость в гипоосмотической среде и снижает степень гемолиза. Величину оптической плотности надосадочной жидкости опытной пробы при длине волны 540 нм выражали в процентах от величины оптической плотности контрольной пробы. Единицы процентов принимали за условные единицы β-АРМ (у. е.).

Значения исследуемых показателей представлены в таблицах в виде медианы (*Me*), 25 и 75 процентилей [*Me* (*Q*1; *Q*3)]. Статистическую значимость различия между сравниваемыми показателями оценивали с помощью непараметрического *U*-критерия Манна—Уитни. Статистически значимыми различия считали при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

В *табл. 1* представлены показатели морфометрии у животных обследуемых возрастных групп. При сопоставлении морфометрических данных видно, что интактные крысы 12 и 24 мес имели статистически значимо бóльшую массу тела и миокарда, чем 4-месячные, тогда как соотношение массы миокарда к массе тела в этих возрастных группах было в 1,3 раза ниже ($p=0,005$ и $p=0,002$ соответственно), чем у 4-месячных животных. Напротив, между собой группы животных 12- и 24-месячного возраста не имели статистически значимых различий.

Известно, что окклюзия коронарной артерии, как модель обширного трансмурального инфаркта миокарда, вызывает грубые органические поражения сердечной мышцы и запускает процесс постинфарктного ремоделирования сердца [4]. Можно было ожидать, что воздействие такой силы сможет нивелировать возрастзависимые различия, показанные нами для крыс в интактном состоянии. Результаты морфометрических исследований, проведённых через 42 сут формирования ПИКС у животных рассматриваемых возрастных групп, приведены в табл. 1. Развитие постинфарктного ремоделирования у молодых животных сопровождалось выраженной гипертрофией сердечной мышцы.

Масса миокарда у молодых животных с ПИКС возросла на 41% по отношению к показателю в интактной группе (ρ=0,014). Аналогичная динамика была отмечена и для массы ЛЖ. Медиана этого показателя на 67% (ρ=0,014) превысила значение, полученное для интактных крыс этого возраста. Также у молодых животных с ПИКС показано статистически значимо большее значение отношения массы сердца к массе тела. Выявленные изменения морфометрических показателей свидетельствуют о том, что у крыс этой возрастной группы в ответ на моделирование инфаркта миокарда и формирование ПИКС развивается компенсаторная гипертрофия сердца.

Совершенно иначе проходил процесс развития ПИКС у животных старших возрастных групп (12 и 24 мес). Как и у молодых крыс, окклюзия коронарной артерии у старых животных привела к формированию выраженного соединительнотканного рубца. Однако, как видно из данных табл. 1, это не сопровождалось статистически значимым изменением морфометрических показателей. Так, мы не выявили значимых увеличений ни массы сердца, ни массы ЛЖ. Не обнаружилось каких-либо значимых различий в реакции на развитие ПИКС и при сопоставлении групп 12- и 24-месячных крыс.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что независимо от возраста регенерация сердечной мышцы идет по одной и той же схеме. Так, летальность у животных старших возрастных групп в первые сутки после окклюзии коронарной артерии и замещение некротизированного участка миокарда соединительнотканным рубцом не отличались от результатов, полученных в группе 4-месячных крыс. Это позволяет говорить о том, что у крыс старение не оказывало значимого влияния на способность к замещению пораженного участка миокарда грубой соединительной тканью. Однако известно, что сердечная мышца не обладает репаративной регенерацией [12], и утрата функционально активных кардиомиоцитов возмещается за счёт гипертрофии оставшегося жизнеспособного миокарда. Согласно полученным нами данным, именно эта способность оказалась снижена у животных старших возрастных групп. Так, по выраженности гипертрофии сердца, рассматриваемые группы расположились в обратной зависимости к их возрасту: 4-месячные > 12-месячные > 24-месячные. Такой результат не противоречит данным о том, что с возрастом в организме, в том числе на клеточном уровне, происходит снижение анаболической активности [9]. Сердечная мышца имеет свои особенности, которые определяются её функциональной нагруженностью. В этих условиях оправдано ожидать, что у животных старших возрастных групп кардиомиоциты в процессе жизнедеятельности в значительной степени уже использовали

Таблица 1

Масса тела и миокарда у крыс возрастных групп 4, 12 и 24 мес, *Me* (*Q*1; *Q*3)

Возраст	Группа	Масса тела, г	Масса сердца, г	Масса ЛЖ, г	Отношение массы сердца к массе тела, мг/г
4 мес	Интактные (группа 1), *n*=10	298 (285; 310) p_{1-2}=0,014 p_{1-3}=0,004 p_{1-5}=0,003	1,030 (1,019; 1.037) p_{1-2}=0,014 p_{1-3}=0,004 p_{1-5}=0,003	0,635 (0,601; 0,668) p_{1-2}=0,014 p_{1-3}=0,004 p_{1-5}=0,003	3,58 (3,32; 3,67) p_{1-2}=0,037 p_{1-3}=0,004 p_{1-5}=0,005
	ПИКС (группа 2), *n*=10	380 (355; 390) p_{2-4}=0,005 p_{2-6}=0,002	1,461 (1,446; 1,596) p_{2-4}=0,064 p_{2-6}=0,103	1,065 (1,019; 1,109) p_{2-4}=0,031 p_{2-6}=0,069	3,99 (3,75; 4,45) p_{2-4}=0,005 p_{2-6}=0,002
12 мес	Интактные (группа 3), *n*=10	500 (470; 515) p_{3-4}=0,667 p_{3-5}=1,000	1,268 (1,179; 1,377) p_{3-4}=0,266 p_{3-5}=0,247	0,913 (0,819; 0,978) p_{3-4}=0,368 p_{3-5}=0,817	2,61 (2,57; 2,65) p_{3-4}=0,137 p_{3-5}=0,165
	ПИКС (группа 4), *n*=10	500 (500; 520) p_{4-6}=0,507	1,365 (1,291; 1,381) p_{4-6}=0,160	0,945 (0,916; 0,985) p_{4-6}=0,786	2,73 (2,66; 2,74) p_{4-6}=0,067
24 мес	Интактные (группа 5), *n*=10	500 (480; 517) p_{5-6}=0,961	1,353 (1,292; 1,433) p_{5-6}=0,464	0,929 (0,863; 0,975) p_{5-6}=0,188	2,75 (2,54; 2,87) p_{5-6}=0,272
	ПИКС (группа 6), *n*=10	500 (480; 510)	1,396 (1,315; 1,496)	0,968 (0,883; 1,060)	2,81 (2,68; 3,04)

Примечание. Здесь и в табл. 2: p_{i-j} — уровень значимости различий между показателями в i и j группах, i=1–5, j=2–6, i≠j; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз.

естественные возможности поддержания анаболической активности. Это предположение хорошо согласуется с результатами исследований [20]. Авторами было показано, что в «стареющем» миокарде и при гипертрофии миокарда у 2-месячных самцов, подвергшихся инфузии изопротеренола (0,25 мг/кг в день, в течение 7 дней путем подкожной инъекции), происходит увеличение активности β-галактозидазы, липофусцина и экспрессия ингибиторов циклинзависимой киназы (ρ16, ρ19, ρ21 и ρ53). Вероятно, что активированные в процессе онтогенеза ассоциированные со старением пути не могут приобрести еще бóльшую активность при формировании ПИКС в группах взрослых животных и повлиять на развитие выраженной гипертрофии миокарда.

С другой стороны, нельзя исключать того, что выявленные различия могут быть обусловлены не только изменениями, происходящими в самих кардиомиоцитах, но и в контролирующих их нейрогуморальных системах. Так, хорошо известно, что работа сердца и сосудистый тонус находится под постоянным контролем вегетативной нервной системы [6]. При этом, между сердечно-сосудистой и вегетативной нервной системой существует механизм обратной связи, обеспечивающий их баланс. В настоящее время убедительно показана роль САС в формировании гипертрофических изменений миокарда в результате постинфарктного ремоделирования. На начальном этапе последнего активация САС играет компенсаторную роль [19], направленную на стимуляцию сократительной активности сердца и обеспечение адекватного кровоснабжения органов. Напротив, длительная гиперактивация САС приводит к снижению чувствительности миокарда к катехоламинам, десенситизации адренорецепторов миокарда. Гиперактивация САС после ишемической катастрофы способствует гипертрофии и ремоделированию миокарда, развитию систолической и диастолической дисфункции ЛЖ, что в клинической картине соответствует проявлению симптомов сердечной недостаточности, застою крови [7, 19].

Ранее мы показали высокую сопряженность оценки β-АРМ с функциональным состоянием сердечно-сосудистой системы у кардиологических больных [2, 3, 11]. Можно ожидать, что аналогичный подход окажется информативным и при оценке влияния возрастного фактора на состояние САС и её роли в формировании гипертрофических изменений миокарда в ходе постинфарктного ремоделирования.

В *табл. 2* представлены результаты проведённых исследований. Оказалось, что у крыс в интактном состоянии к 12-месячному возрасту показатель адренореактивности эритроцитарных мембран статистически значимо (ρ=0,003) отличался в 1,7 раза от значений у 4-месячных крыс. Однако в дальнейшем, при достижении 24-месячного возраста у животных практически отсутствовало нарастание этого показателя.

Полученные данные дают основание для вывода: в процессе онтогенеза происходит снижение адренореактивности мембран эритроцитов до некоего минимального значения, обеспечивающего поддержание регуляторного влияния вегетативной нервной системы на внутренние органы, включая и сердце [10].

Определение адренореактивности мембран эритроцитов, проведенное после формирования ПИКС, выявило совсем другое соотношение этого показателя у животных разных возрастных групп. Независимо от возрастной группы, у крыс развитие ПИКС привело к однонаправленному изменению показателя адренореактивности мембран эритроцитов. Однако выраженность изменений зависела от возраста животных. Так, у 4- и 12-месячных крыс с ПИКС значения β-АРМ статистически значимо превысили интактные показатели в соответствующей возрастной группе на 84 и 49 % соответственно. Напротив, у 24-месячных крыс изменение было более чем в 2 раза менее выражено и составило только 21 %, а полученный результат значимо не отличался от показателей у интактных крыс этого возраста.

Эти результаты в целом согласуются с существующими представлениями о вегетативной нервной системе и её регуляторной роли в организме. Показано, что увеличение концентрации норадреналина при ПИКС обусловлено повышением его продукции в окончаниях адренергических нервов, увеличением скорости поступления в плазму крови и уменьшением клиренса из организма [16]. Отмечено, что между содержанием норадреналина в крови, чувствительностью β1-адренорецепторов, а также их плотностью в кардиомиоцитах наблюдается отрицательная корреляция [17], что может расцениваться как адаптивная реакция, направленная на защиту миокарда и организма в целом от катехоламиновой гиперстимуляции.

Выводы

Таким образом, обнаруженное нами статистически значимое изменение адренореактивности мембран эритроцитов в группах животных 4 и 12 мес с постинфарктным кардиосклерозом относительно интактных показателей в группе вполне может отражать десенситизацию адренорецепторов на мембране эритроцитов и снижение адренореактивности организма в процессе формирования кардиосклероза. С этих позиций результат, полученный нами у 24-месячных крыс, можно связать с тем, что у крыс этого возраста симпатико-адреналовая система имеет значительно меньший резерв для дополнительной активации в ответ на развитие сократительной недостаточности миокарда. Это предположение не противоречит данным о том, что при старении организма происходит снижение содержания в плазме крови норадреналина, при этом концентрация адреналина остается неизменной в сравнении с молодым организмом [1].

Конфликт интересов отсутствует.

Таблица 2

Показатели β-адренореактивности мембран эритроцитов у крыс 4, 12 и 24 мес при моделировании постинфарктного кардиосклероза (ПИКС), *Me* (*Q*1; *Q*3)

Возраст	Группа	β-адренореактивность мембран эритроцитов, у. е.
4 мес	Интактные (группа 1), *n*=10	20,57 (17,97; 23,83) p_{1-3}=0,003 p_{1-5}=0,007 p_{1-2}=0,007
	ПИКС (группа 2), *n*=10	38,01 (28,29; 66,64) p_{2-4}=0,508 p_{2-6}=0,692
12 мес	Интактные (группа 3), *n*=10	35,84 (31,06; 41,32) p_{3-5}=0,565 p_{3-4}=0,013
	ПИКС (группа 4), *n*=10	53,48 (47,71; 55,29) p_{4-6}=0,024
24 мес	Интактные (группа 5), *n*=10	33,24 (28,68; 40,25) p_{5-6}=0,350
	ПИКС (группа 6), *n*=10	40,09 (33,32; 45,66)

Литература

1. Б*еликова М. В., Зиневич Я. В., Луценко А. В. и др.* Изменения содержания катехоламинов, показателей ПОЛ и антиоксидантной системы в плазме крови при старении // Світ мед. та біол. 2014. Т. 46. № 4. С. 22–25.

2. Борисова Е.В., Афанасьев С.А., Реброва Т.Ю. и др. Оценка β-адренореактивности при симпатикотонических и ваготонических нарушениях у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на фоне приёма соталола // Сибирский мед. журн. (Томск). 2015. Т. 30. № 1. С. 71–75.

3. Борисова Е.В., Афанасьев С.А., Реброва Т.Ю. и др. Изменение адренореактивности у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на фоне приема соталола в зависимости от тонуса вегетативной нервной системы // Тер. арх. 2016. Т. 88. № 1. С. 35–39.

4. Кондратьева Д.С., Афанасьев С.А., Реброва Т.Ю. и др. Ритмоинотропные реакции миокарда крыс с постинфарктным кардиосклерозом на фоне стрептозоцин-индуцированного диабета // Бюл. экспер. биол. 2009. Т. 48. № 8. С. 143–146.

5. Курьянова Е.В., Трясучев А.В., Ступин В.О., Тёплый Д.Л. Влияние стимуляции нейромедиаторных систем на вариабельность сердечного ритма и адренореактивность эритроцитов крови нелинейных крыс // Бюл. экспер. биол. 2017. Т. 163. № 1. С. 40–45.

6. Леви М. Н., Мартин П.Ю. Нейрогуморальная регуляция работы сердца (пер. с англ.) // В кн.: Физиология и патофизиология сердца. М.: Медицина, 1990. Т. 2. С. 64–90.

7. Мареев В.Ю. Изменение взглядов на лечение ХСН в свете результатов исследования CHARM // Сердеч. недостаточность. 2004. Т. 5. № 2. С. 73–75.

8. Механизмы функционирования нервной, эндокринной и висцеральной систем в процессе онтогенеза // В сб.: Материалы Международной научной конференции, посвященной 75-летию Адыгейского государственного университета. Майкоп, 2015. С. 119–162.

9. Мещанинов В.Н., Щербаков Д.Л., Лукаш В.А. Метаболизм клеточных структур при старении и стрессе. Екатеринбург: Изд-во УГМУ, 2017.

10. Москалев А.А. Старение и гены. СПб.: Наука, 2008.

11. Реброва Т.Ю., Рипп Т.М., Афанасьев С.А. и др. Возможность оценки эффективности симпатической денервации почечных артерий при резистентной артериальной гипертонии в ранние сроки после проведения радиочастотной абляции // Тер. арх. 2016. № 8. С. 10–13.

12. Рубина К.А., Мелихова В.С., Парфенова Е.В. Резидентные клетки — предшественники в сердце и регенерация миокарда // Клеточная трансплантол. и тканевая инженерия 2007. Т. II. № 1. С. 29–35.

13. Смиттен Н.А. Симпатоадреналовая система в филои онтогенезе позвоночных. М.: Медицина, 1972.

14. Стрюк Р.И., Длусская И.Г. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. М.: Медицина, 2003.

15. Шляхто Е.В., Конради А.О., Цырлин В.А. Вегетативная нервная система и артериальная гипертензия. СПб.: Мед. изд-во, 2008.

16. Anker S.D., Ponikowski P. Cytokines and neurohormones relating to body composition alterations in the wasting syndrome of chronic heart failure // Europ. Heart J. 1999. Vol. 20. № 9. P. 683–693.

17. Cohn J.N. Critical review of heart failure: the role of left ventricular remodeling in the therapeutic response // Clin. Cardiol. 1995. Vol. 18. № 4. P. 4–12.

18. Gomez A.M., Guatimosim S., Dilly K.W. et all. Heart failure after myocardial infarction: altered excitation-contraction coupling // Circulation. 2001. Vol. 104. № 6. P. 688–693.

19. Kishi T. Heart failure as an autonomic nervous system dysfunction // J. Cardiol. 2012. Vol. 59. № 2. P. 17–22. https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2011.12.006

20. Sun R., Zhu B., Xiong K. et all. Senescence as a novel mechanism involved in β-adrenergic receptor mediated cardiac hypertrophy // PLoS One. 2017. Vol. 12. № 8. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182668

Поступила в редакцию 10.10.2019
После доработки 10.03.2020
Принята к публикации 17.03.2020

Adv. geront. 2020. Vol. 33. № 4. P. 729–734

T. Yu. Rebrova, S. A. Afanasiev, M. O. Ostrovik

AGE-DEPENDENT CHANGES IN ADRENOREACTIVITY IN EXPERIMENTAL POSTINFARCTION CARDIOSCLEROSIS

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center RAS,
111a Kievskaya str., Tomsk 634012, e-mail: rebrova@cardio-tomsk.ru

Presently, there is growing interest in studying the activity of the sympathoadrenal system in the aging process of the body and the development of diseases of the cardiovascular system associated with age. The intention of the research is evaluation of β-adrenoreactivity of erythrocyte membranes (β-ARM) of intact rats and rats with postinfarction cardiosclerosis at the age of 4, 12 and 24 months: the first group contained twenty 4 months old animals; the second group — twenty 12 months old animals; the third group — twenty 24 months old animals. In the each group were distinguish 10 intact rats and 10 experimental rats, that have postinfarction cardiosclerosis (PICS) modeled by coronary occlusion. The experiments was completed on 60 male-rats. It was shown, that in intact animals the indicator of β-ARM significantly decreases by 12 months in relation to the group of 4 monthly animals. In the groups of intact animals of 12 and 24 months, there were no significant differences in β-ARM. The severity of cardiac hypertrophy in animals with PICS was inversely related to age — 4>12>24 months old. Formed PICS in animals aged 4 and 12 months was accompanied by a expressed increase of β-ARM, in animals 24 months with PICS β-ARM did not significantly change. Changes in the β-ARM index characterizing the state of the CAS receptor link under PICS conditions are age-related, in adults 12 months of age with PICS, an increase in β-ARM relative to the parameter at 4 months. animals indicates compensatory desensitization of β-adrenergic receptors upon activation of CAS in response to the development of contractile myocardial insufficiency. In the age group of 24 months with the formed cardiosclerosis, compensatory activation of CAS is manifested to a lesser extent.

Key words*: β-adrenoreactivity of erythrocyte membranes, age, postinfarction cardiosclerosis*

80 лет

Основан в 1937
САМСОН-МЕД

Самсон-Мед – инновационное фармацевтическое предприятие полного производственного цикла

Эволюционные решения на службе здоровья

Самсон-Мед является крупнейшим в России производителем субстанций на основе биологически активных веществ животного происхождения. Субстанции, производимые с помощью современных технологий, используются как для производства собственных лекарственных препаратов, так и для других фармацевтических предприятий («STADA», «НПО Петровакс» и др.)

- Разработка оригинальных лекарственных препаратов
- Современное высокотехнологичное производство
- Собственное производство субстанций
- География применения препаратов: Россия, СНГ
- 80 лет на фармацевтическом рынке

Россия, 196158, Санкт-Петербург
Московское шоссе, дом 13

8 (800) 1000-554
(ЗВОНОК БЕСПЛАТНЫЙ)

vk.com/samsonmed
@samsonmed78
samson.med

samsonmed.ru

GARMONIA, Ltd.

ПЕПТИДЫ - МОЛЕКУЛЫ ЗДОРОВЬЯ, КРАСОТЫ И УСПЕХА

www.garmonia.ltd
ibg@gerontology.ru

© Коллектив авторов, 2020
УДК 612.461-053

Успехи геронтол. 2020. Т. 33. № 4. С. 735–740
doi: 10.34922/AE.2020.33.4.016

Л. Х. Пастушкова[1], Д. Н. Каширина[1], А. Г. Гончарова[1], Н. Б. Захарова[2], Е. С. Тийс[3], И. Н. Гончаров[1], И. М. Ларина[1]

ХАРАКТЕРИСТИКА ВОЗРАСТЗАВИСИМЫХ ИЗМЕНЕНИЙ БЕЛКОВОГО СОСТАВА МОЧИ ЗДОРОВОГО ЧЕЛОВЕКА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)*

[1] Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, 123007, Хорошевское шоссе, 76а, e-mail: goncharova.anna@gmail.com; [2] Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского, 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112; [3] Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, 630090, пр. Акад. Лаврентьева, 10

Впервые описаны белки, достоверно увеличивающиеся и уменьшающиеся в моче с возрастом в интервале 20–60 лет. Охарактеризованы комбинации белков, связанных с изменением иммунных процессов, нарушением реологии крови, в том числе риском коагулопатии, противоопухолевых защитных механизмов, инсулинового сигнального пути, с изменением характеристик клеточного деления и качества новообразованной ткани. Таким образом, возрастная динамика основных процессов запускает каскад реакций, проявляющихся в замыкании «патологических биохимических кругов», которые формируют предпосылки к развитию заболеваний и, с течением времени, клинические проявления.

Ключевые слова: белковый состав мочи, протеом, возрастзависимые изменения, здоровый человек

Инновационные достижения в области масс-спектрометрии и протеомики, позволившие одновременно идентифицировать и количественно определять тысячи уникальных белков и пептидов, в частности в исследованиях белкового спектра мочи, необходимы для развития персонализированной прогностической медицины будущего [11]. Старение населения в мире стало проблемой общественного здравоохранения с важным социально-экономическим аспектом. Сохранение физической и когнитивной функций является основным направлением гериатрических и геронтологических исследований, но важно признать, что для достижения этой цели требуется глубокое понимание молекулярных, клеточных и физиологических механизмов, которые, в конечном счете, определяют функциональные изменения [3, 6, 9, 20]. Именно протеомные исследования помогут «проложить путь» для терапевтических вмешательств и управления медицинскими рисками, связанными с возрастом [8]. В доступной нам литературе, посвященной поискам маркеров различных заболеваний и возрастных изменений, в большинстве исследований в контрольные группы включены пациенты с исключенным диагнозом основного заболевания, поэтому они не могут быть отнесены к категории здоровых. С нашей точки зрения, изучение процессов старения здоровых лиц более перспективно для понимания механизмов старения, не замаскированных наложением уже имеющихся возраст-связанных коморбидных состояний [13, 19]. Обращаем внимание, что изучение белкового состава мочи здорового человека для оценки возрастных изменений полуколичественными методами протеомики ранее не предпринималось.

Цель работы — обнаружение признаков возрастных изменений у здоровых мужчин-добровольцев трудоспособного возраста, признанных здоровыми согласно международно признанным критериям, полуколичественными методами по данным протеома мочи.

Материалы и методы

Объектом исследования послужили образцы мочи, полученные от 32 добровольцев мужского пола, которые были разделены на четыре возрастные группы по 8 человек в каждой: 20–30, 30–40, 40–50, 50–60 лет. Состояние здоровья подтверждалось врачебной экспертной комиссией ИМБП РАН. Все испытатели добровольно участвовали в исследовании, одобренном

* Работа выполнена в рамках базовой темы Российской академии наук 65.3. на 2013–2020 гг.

Международной комиссией по биомедицинской этике.

Сбор мочи осуществляли в дневное время суток после обычного для обследуемого завтрака в виде свободно отделяемой 2-й фракции, которая в дальнейшем была подготовлена для масс-спектрометрического анализа согласно стандартному протоколу [1]. Пробоподготовка включала восстановление, алкилирование, осаждение белка и протеолиз с использованием трипсина. Полученную полипептидную смесь разделяли при помощи жидкостной хроматографии в трех повторах и анализировали на системе, состоящей из хроматографа «Agilent 1100» («Agilent Technologies Inc.», Санта-Клара, США) и гибридного масс-спектрометра «LTQ-FT Ultra» («Thermo», Бремен, Германия). Масс-спектрометр ионного циклотронного резонанса, совмещенный с линейной квадрупольной ионной ловушкой, использовали для осуществления short-gun методологии. Для хроматографии использовали колонку с обращенной фазой «ReproSil-Pur C18» (диаметр частиц 3 мкм, диаметр пор 100 Å, «Dr. Maisch GmbH», Аммербух-Энтринген, Германия), изготовленную с использованием капилляра-эммитера («Pico-tip, New Objective Inc.», США). Масс-спектрометрический анализ фракций пептидов осуществляли при помощи программы Xcalibur («Thermo Electron», Бремен, Германия) в двухстадийном режиме автоматического измерения спектров. С помощью программы MaxQuant проводили идентификацию белков по базе данных SwissProt. Дальнейшему анализу подвергали только белки, которые идентифицировались минимум по двум пептидным фрагментам, причем один из них должен был быть уникальным для данного белка. Для полуколичественного анализа использовали метод «без метки» с дополнительной опцией «match between the runs». Для статистического анализа и определения молекулярных функций и биологических процессов, в которых участвуют белки, использовали программный пакет Perseus.

Результаты и обсуждение

В образцах мочи 32 добровольцев было определено относительное число 269 различных белков. Концентрация 12 из них статистически значимо изменялась ($\rho<0,05$) с увеличением возраста обследуемого, при этом семь белков достоверно снижали свою концентрацию, у пяти выявлено увеличение содержания.

К белкам, концентрация которых снижалась, отнесены: кератин 2, C1-ингибитор белка плазмы, альфа-1 субъединица коллагена VI типа, тирозин-протеинкиназный-рецептор *UFO*, липопротеиновый рецептор-родственный белок 2 низкой плотности, белок молекулы клеточной адгезии 4 и гемисенрин1.

С помощью базы Gene Ontology для семи белков с пониженной концентрацией в моче установлено участие в 32 достоверно различающихся биологических процессах, среди которых 9 — внутриклеточные метаболические процессы, 2 — обеспечивающие функционирование иммунной системы, 2 — участвующие в процессах адгезии клеточных структур, 2 — процессы регуляции системы коагуляции. Таким образом, выявленные белки оказались участниками процессов, происходящих в различных клетках и тканях организма, то есть регуляторами и посредниками возрастных изменений, что являлось целью данного исследования. Вклад каждого из этих белков применительно к процессам старения представлен ниже.

Кератин 2 (KRT2). Кератины являются основными белками цитоскелета эпителиальных клеток. Вклад компонентов внеклеточного матрикса в старение кожи достаточно исследован, уровень мРНК генов для *K2*, *K16* и *K17* активируется в коже с возрастом (в среднем в 54,3 года). Кератин 2 как молекулярный медиатор, как нейромедиатор связан с развитием дефицита памяти при болезни Альцгеймера [10].

C1-ингибитор белка плазмы (SERPING1). Биологическое действие *SERPING1* осуществляется внутриклеточной экспрессией C1-ингибитора двух протеаз, участвующих в генерации брадикинина и противовоспалительной функции. Таким образом поддерживается контроль комплемента и проницаемости сосудов, регулируется развитие интерстициального отека, набухание коллагеновых волокон, сглаживание сосочков дермы, что клинически проявляется отеками. В эндотелиальных клетках, как и в кардиомиобластах, отмечена повышенная внутриклеточная экспрессия C1-ингибитора в ответ на ишемию *in vitro*. Наблюдения показывают, что эндогенный ингибитор C1 участвует в регуляции активности комплемента в миокарде после острого инфаркта. *SERPING1* может влиять на развитие возрастной макулярной дегенерации посредством регуляции классического пути активации комплемента и других функций иммунной системы [14].

Альфа-1 субъединица коллагена VI типа (COL6A1). Коллаген VI типа представляет собой белок внеклеточного матрикса (*ECM*), играющий ключевую роль в скелетных мышцах. Его дефицит приводит к заболеваниям соединительной ткани. В мышцах микрофибриллярная сеть коллагена VI типа окружает основную мембрану миофибрилл, связывая другие компоненты матрикса и передавая механические и биохимические сигналы из внеклеточной среды в мышечные клетки. Коллаген VI типа также присутствует в межклеточном пространстве многих других тканей, включая сухожилия, кожу, хрящи, кишечник, нервную систему и межпозвоночные диски. Коллаген VI типа подавляет отложение амилоидных β-пептидов, оказывает защитное действие, влияя на апоптоз и аутофагию, участвует в процессах гомеостаза и регуляции функции нервной системы. Коллаген VI типа является ключевым регулятором фибробластов и может играть важную роль в нормальной регенерации соединительной, мезенхимальной и жировой тканей, что крайне важно в пожилом возрасте [4].

Тирозин-протеинкиназный-рецептор UFO (LRP2). Белок *Axl*-рецепторная тирозинкиназа является членом подсемейства тирозинкиназы *Tyro3-Axl-Mer* (*TAM*). Эти плазменные мембранные белки экспрессируются в мышечной ткани, семенниках и почечных канальцах, трансформируя сигналы из внеклеточного матрикса в цитоплазму путем связывания с *K*-зависимым белком *Gas6*. Среди иммунных клеток экспрессия мРНК *Axl* является самой высокой в макрофагах. Ингибирование *Axl* макрофагов мыши усиливает воспаление *in vitro*, а также *in vivo* в модели острой почечной недостаточности, системной красной волчанки (*anti-GBM*) [12]. Повышенный уровень *Axl* в сыворотке отмечен при остром коронарном синдроме.

Липопротеиновый рецептор-родственный белок 2 низкой плотности (LRP2). Белок, кодируемый геном *LRP2*, — мегалин, или липопротеиновый рецептор-родственный белок 2 низкой плотности, — экспрессируется в эпителиальных тканях, которые выполняют функцию всасывания (преимущественно в головном мозге, почках и глазах). Мегалин является компонентом различных сигнальных путей и играет важную роль в эндоцитозе многих лигандов. Большинство неврологических расстройств многофакторны и связаны с несколькими мегалин-ассоциированными системами. Например, сочетанная патология нервной, иммунной и сосудистой систем наблюдается при рассеянном склерозе, болезни Альцгеймера. Отмечено участие мегалина и системы комплемента на всех стадиях развития хронических сосудистых заболеваний головного мозга, в том числе деменции [2]. Мегалин связывается с лептином и способствует его эндоцитозу как в проксимальных почечных канальцах почки, так и других эпителиальных тканях, например в сосудистом сплетении. Как в физиологических условиях, таких как старение, так и в патологических состояниях, таких как *AD*, снижение экспрессии мегалинов, по-видимому, отвечает за индуцирование устойчивости лептина в сосудистом сплетении. Мегалин, по-видимому, является важной транспортной системой, по которой лептин может проникать в мозг и оказывать нейропротективный эффект [2].

Молекулы клеточной адгезии 4 (CADM4). Белок, кодируемый геном *CADM4*, молекула клеточной адгезии 4, относится к мембранным белкам, экспрессируемым в головном мозге, предстательной железе, почках и некоторых других органах. Известно, что молекулы клеточной адгезии (*CADM*) включают четыре подсемейства, которые представляют собой *CADM1*, *CADM2*, *CADM3* и *CADM4*. Эти молекулы участвуют в поддержании клеточной адгезии различных эпителиальных клеток человека. Установлено, что *CADM4* функционирует в качестве опухолевого супрессора при почечной клеточной карциноме, раке молочной железы и толстой кишки. Повышение онкологического риска с возрастом может быть связано с *CADM4*. Снижение активности *CADM4* также вносит вклад в метастазирование опухолей [17].

Гемисенрин1 (HMCN1). Гемисенрин1 относится к внутриклеточным, экспрессируемым в нескольких тканях, белкам. Принимает участие в архитектонике адгезивных и гибких соединений эпителиальных клеток, ремоделировании миокарда, оказывая влияние на миграцию фибробластов сердца. Возрастзависимая динамика этого белка неразрывно связана с возрастным кардиосклерозом, фиброзом сердца и другой структурной перестройкой сердечной мышцы. Также имеется связь гемисенрина1 с возрастной макулярной дегенерацией — основной причиной потери зрения у пожилых людей [5].

К пяти белкам мочи, содержание которых увеличивается с возрастом, относятся: альфа-2-*HS*-гликопротеин, кадгерин-1, альфа-цепь фибриногена, везикулярный интегральный мембранный белок *VIP36*, иммуноглобулин каппа переменной 3–20.

Вклад каждого из пяти белков применительно к процессам старения представлен ниже.

Альфа-2-HS-гликопротеин, или фетуин-A, индуцирует воспаление в адипоцитах, высокий уровень этого белка коррелирует с резистентностью к инсулину, стеатозом печени, ожирением, диабетом 2-го типа, гипертриглицеридемией и сердечно-сосудистыми заболеваниями — метаболическим синдромом, независимо от пола, возраста, ИМТ и гликемического статуса. Фетуин-*A* был предложен в качестве потенциального маркера данных заболеваний [15], что совпадает с данными нашего исследования. Учитывая роль фетуина-*A* в кальцификации тканей и воспалении, измерение сывороточного фетуина-*A* может рассматриваться в качестве биомаркера в прогнозировании кальцификации базальных ганглиев, наблюдающейся при старении тканей и функции почек [15].

Альфа-2-*HS*-гликопротеин является предиктором возрастзависимого нарастания массы тела, инсулинорезистентности, прогрессирования атеросклероза, развития сердечно-сосудистых заболеваний и хронических сосудистых заболеваний головного мозга.

Кадгерин1 (CDH1). Ген *CDH*1 кодирует классический кадгерин надсемейства кадгеринов. Этот кальцийзависимый, мембранный или секретируемый белок экспрессируется в дифференцированных клетках. Мишень кадгедрина 1 — нарушения адгезии клеточной эпителиальной ткани. Играет роль в метастазировании злокачественных опухолей. Кадгерин-опосредованная клеточная адгезия играет центральную роль в развитии и гомеостазе. Нарушение нормальной функции приводит к возникновению заболеваний, характеризующихся аномальной морфологией тканей и повышенной миграцией клеток. Повышенный уровень сывороточного кадгерина выявлен при различных видах злокачественных новообразований, включая рак предстательной железы, легких, молочной железы, желудка и толстой кишки, распространенность которых достоверно увеличивается с возрастом. Кадгерин считают критическим модулятором канцерогенеза кожи, активирующим сигнальные пути *MAPK* и *PI3K* [18].

Альфа-цепь фибриногена (FGA). Увеличение уровня альфа-цепь фибриногена (*FGA*) связано с повышенным риском будущих сосудистых событий (сердечных, неврологических, тромбоэмболии легочной артерии) и смертности. Фибриноген принимает участие в свертывании крови, выступает в качестве кофактора в агрегации тромбоцитов, определяет вязкость крови и влияет на взаимодействие форменных элементов крови с сосудистой стенкой. Различные продукты расщепления фибриногена и фибрина регулируют клеточную адгезию, хемотаксис и являются митогенами для некоторых типов клеток [7]. По результатам функционального анализа, молекулы фибриногена, выделенные у пожилых людей, демонстрировали сокращенное время свертывания со значительной положительной корреляцией с возрастом.

Везикулярный интегральный мембранный белок VIP36 (LMAN2). Альтернативное название — лектин, внутриклеточный, мембранный или секретируемый, низкоэкспрессируемый в большинстве тканей, связывающий маннозу (*MBL*). Этот белок приводит к активации лектинового пути каскада комплемента и способствует удалению патогенов с помощью комплемент-опосредованного фагоцитоза. Отношение *MBL* / *C*-РБ может быть полезным маркером инфекционных осложнений после трансплантации и при оценке эффективности антибактериальной терапии [16]. Помимо участия в активации системы комплемента, *MBL* действует как опсонин, распознает собственные поврежденные клетки и участвует в их удалении, играя важную роль в процессах апоптоза. Снижение уровня *MBL* является известным следствием старения.

Иммуноглобулин каппа переменной 3–20 (IGKV3–20). Специфические аллели легкой цепи, включая *IGKV3*–20, представлены как в неонатальных клетках, так и в лимфоцитах периферической крови взрослого человека. Иммуноглобулин каппа переменной 3–20 (*IGKV3*–20) связан с развитием аутоиммунных заболеваний и является результатом выработки аутоантител на эпитопы матричного коллагена при антигломерулярном мембранном гломерулонефрите (или его системном аналоге — болезни Гудпасчера), а также при ревматоидном артрите. Наблюдается значительное представительство аллеля *IGKV3*–20*01 в опухолях *OAMALTL* (лимфомы лимфатических узлов). Высока вероятность того, что рецепторы *B*-клеток в опухолях *OAMALTL* могут проявлять реактивную активность агглютинина или ревматоидного фактора [21]. Таким образом, стимуляция рецепторов *B*-клеток может играть важную роль в патогенезе возрастзависимых типов опухолей и лимфопролиферативных процессов. *IGKV3*–20 индуцирует раннюю иммунную активацию, обеспечивая эффективный адаптивный иммунный ответ. Нарушение этих процессов с возрастом приводит к снижению резистентности организма, повыше-

нию риска развития и возрастным особенностям течения онкологических, иммунных и инфекционных заболеваний.

Заключение

В результате исследований выявлены достоверные возрастные изменения протеома мочи ($\rho<0,05$). Показано, что семь белков достоверно снижали свою концентрацию, у пяти выявлено увеличение содержания. К белкам, концентрация которых снижалась, отнесены: кератин 2, С1-ингибитор белка плазмы, альфа-1 субъединица коллагена VI типа, тирозин-протеинкиназный-рецептор *UFO*, липопротеиновый рецептор-родственный белок 2 низкой плотности, белок молекулы клеточной адгезии 4 и гемисенрин 1. К пяти белкам мочи, содержание которых увеличивается с возрастом, относятся альфа-*2-HS*-гликопротеин, кадгерин1, альфа-цепь фибриногена, везикулярный интегральный мембранный белок *VIP*36, иммуноглобулин каппа переменной 3—20. Определены некоторые процессы, в которых участвуют эти белки. Выявлено 177 достоверно различающихся процессов, которые объединены в семь подгрупп с двумя белками-участниками.

Установлено, что с возрастом изменяется активность ряда внутриклеточных процессов, характер ответных реакций на процессы, отмечено изменение внутриклеточного транспорта, адгезии, реакций иммунной системы, «воспалительного ответа», метаболизма соединительной ткани.

На этапах скрининга и динамического наблюдения исследования протеома мочи могут быть рекомендованы для получения высокоточных значимых результатов и для решения диагностических задач, необходимых для разработки современных и инновационных методов диагностики, профилактики и лечения состояний, ассоциированных с возрастом.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Валеева О.А., Пастушкова Л.Х., Пахарукова Н.А. и др. Вариабельность протеома мочи здорового человека в эксперименте с 105-суточной изоляцией в гермообъекте // Физиология человека. 2011. Т. 37. № 3. С. 98–102.

2. Akihiko S., Junichiro J.K., Noriaki J. et al. Bioengineered Implantation of Megalin-Expressing Cells: A Potential Intracorporeal Therapeutic Model for Uremic Toxin Protein Clearance in Renal Failure // J. Amer. Soc. Nephrol. 2003. № 14. P. 2025–2032.

3. Bakun M., Senatorski G., Rubel T. et al. Urine proteomes of healthy aging humans reveal extracellular matrix (ecm) alterations and immune system dysfunction // Age (Dordr.). 2014. Vol. 36. № 1. P. 299–311.

4. Cescon M., Chen P., Castagnaro S. et al. Lack of collagen VI promotes neurodegeneration by impairing autophagy and inducing apoptosis during aging // Aging (Albany NY). 2016. Vol. 8. № 5. P. 1083–1101.

5. Chen Y., Li G., Liu Y. et al. Translocation of Endogenous Danger Signal HMGB1 From Nucleus to Membrane Microvesicles in Macrophages // J. Cell Physiol. 2016. Vol. 231. № 11. P. 2319–2326.

6. Csősz É., Deák E., Tóth N. et al. Comparative analysis of cytokine profiles of glaucomatous tears and aqueous humour reveals potential biomarkers for trabeculectomy complications // FEBS Open Bio. 2019. Vol. 9. № 5. P. 1020–1028.

7. Gligorijević N., Zámorová -Križáková M., Penezić A., Katrlík J. Structural and functional changes of fibrinogen due to aging // Int. J. Biol. Macromolec. 2018. № 108. P. 1028–1034.

8. Gu Y.M., Thijs L., Liu Y.P. et al. The urinary proteome as correlate and predictor of renal function in a population study // Nephrol. Dial. Transplant. 2014. Vol. 29. № 12. P. 2260–2268.

9. Huang Q-F., Trenson S., Zhang Z-Y. et al. Urinary Proteomics in Predicting Heart Transplantation Outcomes (uPROPHET)—Rationale and database description // PLoS ONE. 2017. Vol. 12. № 9. P. e0184443.

10. Langbein L., Eckhart L., Fischer H. et al. Localisation of keratin K78 in the basal layer and first suprabasal layers of stratified epithelia completes expression catalogue of type II keratins and provides new insights into sequential keratin expression // Cell Tiss. Res. 2016. № 363. P. 735.

11. Li X., Gao Y. Potential urinary aging markers of 20-month-old rats // Peer. J. 2016. Vol. 7. № 4. P. e2058.

12. Orme J.J., Du Y., Vanarca K. et al. Heightened cleavage of Axl receptor tyrosine kinase by ADAM metalloproteases may contribute to disease pathogenesis in SLE // Clin. Immunol. 2016. № 169. P. 58–68.

13. Pontillo C., Jacobs L., Staessen J.A. et al. A urinary proteome-based classifier for the early detection of decline in glomerular filtration // Nephrol. Dial. Transplant. 2017. Vol. 32. № 9. P. 1510–1516.

14. Rajabi M., Struble E., Zhou Z., Karnaukhova E. Potentiation of C1-esterase inhibitor by heparin and interactions with C1s protease as assessed by surface plasmon resonance // Biochim. Biophys. Acta. 2012. № 1820. P. 56–63.

15. Robinson K. N., Teran-Garcia M. From infancy to aging: Biological and behavioral modifiers of Fetuin-A // Biochimie. 2016. № 124. P. 141–149.

16. Sallenbach S., Thiel S., Aebi C. et al. Serum concentrations of lectin-pathway components in healthy neonates, children and adults: mannan-binding lectin (MBL), M-, L-, and H-ficolin, and MBL-associated serine protease-2 (MASP-2) Pediatr // Allergy Immunol. 2011. № 22. P. 424–430.

17. Takashi K., Man H., Yasutoshi T. et al. Cell adhesion molecule-1 shedding induces apoptosis of renal epithelial cells and exacerbates human nephropathies // Amer. J. Physiol. Renal. Physiol. 2018. Vol. 314. № 3. P. F388–F398.

18. Wang B., Liu J., Xiong Y. et al. Soluble E-cadherin as a serum biomarker in patients with HBV-related liver diseases // Clin. Biochem. 2016. Vol. 49. № 16–17. P. 1232–1237.

19. Zhang Z.Y., Ravassa S., Pejchinovski M. et al. A urinary fragment of mucin-1 subunit α is a novel biomarker associated with renal dysfunction in the general population // Kidney Int. Rep. 2017. Vol. 2. № 5. P. 811–820.

20. Zhang Z.Y., Ravassa S., Yang W.Y. et al. Diastolic left ventricular function in relation to urinary and serum collagen biomarkers in a general population // PLoS One. 2016. Vol. 13. № 11. P. e0167582.

21. Zhu D., Lossos C., Chapman-Fredricks J.R., Lossos I.S. Biased immunoglobulin light chain use in the Chlamydophila psittaci negative ocular adnexal marginal zone lymphomas // Amer. J. Hemat. 2013. Vol. 88. № 5. P. 379–384.

Поступила в редакцию 07.10.2019
После доработки 18.02.2020
Принята к публикации 17.03.2020

Adv. geront. 2020. Vol. 33. № 4. P. 735–740

L. H. Pastushkova [1], D. N. Kashirina [1], A. G. Goncharova [1], N. B. Zakharova [2], E. S. Tiys [3], I. N. Goncharov [1], I. M. Larina [1]

CHARACTERISTICS OF AGE-DEPENDENT CHANGES IN THE URINE'S PROTEOM COMPOSITION OF THE HEALTHY PERSONS (EXPERIMENTAL AND THEORETICAL STUDY)

[1] Institute of Biomedical Problems of RAS, 76 a Khoroszewskoe shosse, Moscow 123007, e-mail: goncharova.anna@gmail.com; [2] V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, 112 Bolshaya Kazachya str., Saratov 410012; [3] Federal Research Center institute of Cytology and Genetics of SO RAS, 10 akad. Lavrentiev pr., Novosibirsk 630090

For the first time proteins are described, reliably increasing and decreasing in urine with age in the range of 20 to 60 years. The combinations of proteins associated with changes in immune processes, violation of blood reology, including the risk of coagulopathy, anticancer defense mechanisms, insulin signaling pathway, changes in cell characteristics are characterized division and quality of the newly formed fabric. Thus, the age dynamics of the main processes triggers a cascade of reactions manifested in the closure of «pathological biochemical circles» that form the prerequisites for the development of diseases and, over time, clinical manifestations.

***Key words**: protein composition of urine, proteom, age-dependent changes, a healthy person*

© Коллектив авторов, 2020
УДК 611.814.53+611.438].085.23:612.67

Успехи геронтол. 2020. Т. 33. № 4. С. 741–747
doi: 10.34922/AE.2020.33.4.017

О. М. Ивко[1], *А. О. Дробинцева*[2], *Д. О. Леонтьева*[1],
И. М. Кветной[3, 4], *В. О. Полякова*[2, 4], *Н. С. Линькова*[1, 5, 6]

ВЛИЯНИЕ ПЕПТИДОВ *AEDG* И *KE* НА ОКРАСКУ МИТОХОНДРИЙ И ЭКСПРЕССИЮ БЕЛКА РИБОСОМ *L7A* ПРИ СТАРЕНИИ КЛЕТОК ЭПИФИЗА И ТИМУСА ЧЕЛОВЕКА *IN VITRO*

[1] Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3, e-mail: ibg@gerontology.ru; [2] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2; [3] Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2–4; [4] Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9; [5] Академия постдипломного образования, 125371, Москва, Волоколамское шоссе, 91; [6] Белгородский национальный исследовательский государственный университет, 308009, Белгород, ул. Победы, 85

Методом конфокальной лазерной сканирующей микроскопии верифицированы новые молекулярные мишени действия геропротекторных пептидов *AEDG* (эпиталона) и *KE* (вилона). Показано, что при старении клеток эпифиза и тимуса *in vitro* окраска митохондрий *MitoTracker Red* снижается, а синтез рибосомального белка *L7A* компенсаторно возрастает. Пептид *AEDG* в 1,5 раза повышал площадь окрашивания митохондрий *MitoTracker Red* и на 22% снижал экспрессию белка рибосом *L7A* в культурах клеток эпифиза человека при их репликативном старении. Пептид *KE* в 1,5 раза повышал площадь окрашивания митохондрий *MitoTracker Red* и на 15% снижал экспрессию белка рибосом *L7A* в культурах клеток тимуса человека при их репликативном старении. Можно предположить, что пептиды *AEDG* и *KE* обладают тканеспецифическим свойством, нормализующим функции митохондрий и рибосом пинеалоцитов и тимоцитов.

Ключевые слова: короткие пептиды, эпифиз, тимус, старение, митохондрии, рибосомы

Современные представления позволяют рассматривать старение как процесс хронического, слабого воспаления (inflammaging) [22]. Этот процесс наблюдается у лиц пожилого возраста и выражается в повышении уровня медиаторов воспаления, таких как *С*-РБ, *IL*-6 и фибриноген в крови [22]. Тенденция к увеличению средней продолжительности жизни населения подчеркивает необходимость глубокого изучения механизмов, связанных с возрастным снижением функционирования иммунной системы. Известно, что возрастным изменениям наиболее подвержены *Т*-лимфоциты. Инволюция костного мозга и микроокружения тимуса приводит к снижению количества *Т*-лимфоцитов и угасанию функции адаптивной иммунной системы [18, 19].

Последние десятилетия активно обсуждается роль митохондрий в процессе старения. Митохондрии состоят из отдельных компартментов, матрикс окружен внутренней митохондриальной мембраной, которая отделена межмембранным пространством от наружной мембраны. Наружная митохондриальная мембрана содержит белки *Tom*70 или *Tom*20, несущие транспортную функцию. Оба белка являются ключевыми для идентификации митохондрий. Внутренняя мембрана митохондрий обладает мембранным потенциалом, который запускает синтез АТФ. Таким образом, функционирование внутренней мембраны, а именно поддержание потенциала, служит важным критерием оценки производительности данного органоида и процессов старения [24].

Подробное изучение сигнальных внутриклеточных коммуникаций позволило выявить перспективный маркер *L7A*, с помощью которого визуализируется 60*S* рибосомальная субъединица. Белок *L7A* входит в состав данной субъединицы. Установлено, что его экспрессия способна отражать характер развития процессов опухолевого роста и старения [25, 27–29].

Роль митохондрий в старении клеток. *MitoTracker Red* как маркер функционального состояния митохондрий при старении

Разработка флюоресцентных красителей произвела революцию в исследовании органелл в раз-

личных экспериментальных условиях, так как эти красители способны непосредственно включаться в органеллы, позволяя им быть визуализированными под микроскопом. Одними из флюоресцентных красителей, используемых для маркировки митохондрий, являются зонды *MitoTracker*. Краситель *MitoTracker* является катионным флюорофором, который накапливается в митохондриях. В отличие от *TMRM* и родамина 123, краситель *MitoTracker* обладает реакционно-способной хлорметильной группой, которая образует ковалентную связь с тиолами белков и пептидов митохондрий [20].

Важным достоинством зонда *MitoTracker* является его способность окрашивать живые и фиксированные клетки. Органоиды сохраняют краситель *MitoTracker* после потери их мембранного потенциала [9]. Благодаря данному свойству *MitoTracker* стало возможным изучать морфологию митохондрий, их количество и биоэнергетику [24]. Так как отличительной чертой ранних стадий апоптоза является разрушение митохондрий, включая изменения мембранного и окислительно-восстановительного потенциала, *MitoTracker Red* специально предназначен для анализа потенциала мембран митохондрий в живых клетках с помощью проточной цитометрии и конфокальной микроскопии [9].

Наряду с этим, *T*-клетки подвергаются метаболическому перепрограммированию во время их дифференцировки [26]. Было показано, что покоящиеся *T*-клетки, такие как наивные *T*-лимфоциты и клетки памяти, прежде всего используют высокоэффективное окислительное фосфорилирование, тогда как в эффекторных *T*-лимфоцитах катаболические реакции представлены аэробным гликолизом. Таким образом, модуляция метаболических путей и потребностей *T*-клеток зависит от конкретных субпопуляций *T*-клеток. В присутствии кислорода образуется пируват, который полностью окисляется в митохондриях для получения энергии во многих типах клеток [17]. В *T*-клетках значительная часть глюкозы не окисляется, а ферментируется в лактат лактатдегидрогеназой. Этот процесс, несмотря на присутствие кислорода, называется аэробным гликолизом, или варбургским метаболизмом. Хотя данный метаболизм рассматривается как энергетически неэффективный, скорость гликолиза в 10–100 раз выше, чем окисление глюкозы митохондриями, что дает эквивалентные количества АТФ [13]. Дополнительная выгода метаболизма Варбурга лежит в путях, которые являются точками разветвления гликолиза (например, пентозофосфатного пути). Высокая продукция АТФ, синтезированной за счет усиленного гликолиза, индуцирует пролиферацию *T*-клеток.

Помимо энергетического обмена, митохондрии участвуют в активации *T*-клеток через влияние вторичных мессенджеров. При активации *T*-клеток митохондрии локализуются в иммунном синапсе и в локусе, где они регулируют транспорт ионов кальция [19]. При проникновении ионов кальция в клетку усиливается выработка АФК при функционировании комплекса III дыхательной цепи, что приводит к усилению работы ядерного фактора активированных *T*-клеток (*NFAT*) и последующего синтеза *IL-2*. У стареющих *T*-клеток наблюдается снижение транспорта ионов кальция, что может быть отчасти связано с дефицитом регуляции митохондриального кальциевого обмена [17]. Это приводит к нарушениям в работе иммунного синапса и ведет к снижению передачи сигналов и активации *T*-клеток.

Функционирование рибосом при старении. Ribosomal protein *L7A*

Человеческий рибосомальный белок *L7A* является высоко консервативным, содержит 266 аминокислотных остатков и имеет молекулярную массу 30 кДа. *L7A* состоит из трех различных доменов ядерной локализации: аминокислотные остатки 23–51 (домен I), аминокислотные остатки 52–100 (домен II) и аминокислотные остатки 101–220 (домен III) [8]. Установлена связь между миокином (*Mnt*), ядрышковой функцией и старением у дрозофил. Избыточная экспрессия *Mnt* подавляет экспрессию генов, кодирующих нуклеолярные белки, которые, в свою очередь, снижают уровень рРНК. Нокдаун белков, участвующих в синтезе рРНК и биогенезе рибосом, продлевает среднюю продолжительность жизни [25].

Описаны механизмы регуляции трансляции, которые могут влиять на продолжительность жизни организмов [6, 10]. Продолжительность жизни организмов может увеличиваться при снижении интенсивности процессов трансляции, которой можно добиться путем воздействия на рибосомальные белки [23, 27]. Таким образом, исследование экспрессии протеинов, входящих в состав субъединиц рибосом, будет способствовать лучшему пониманию механизмов, лежащих в основе старения.

Рибосомальные белки представляют собой разнообразную группу протеинов, которые, помимо общего участия в сборке рибосом, могут выполнять другие функции. Одним из рибосомальных

белков, связанных со старением, является протеин *L7A*. Данный белок входит в состав большой субъединицы рибосом (*60S*) и играет критическую роль в их стабилизации путем связывания с иРНК. Этот белок может участвовать в росте и дифференцировке клеток, взаимодействуя с рецептором *THR* гормонов щитовидной железы человека и рецептором *RAR* ретиноевой кислоты [11].

Дипептид вилон стимулирует клеточный иммунитет и неспецифическую резистентность организма, а также оказывает стимулирующее действие на макрофаги и нейтрофилы [1, 2]. Механизм действия пептида *KE* связан с его активирующим действием на *T*-клетки, что способствует распознаванию комплекса пептидного эпитопа с молекулой главного комплекса гистосовместимости, расположенной на поверхности макрофагов. Применение вилона оказывало угнетающее влияние на спонтанный канцерогененез у самок мышей линии *CBA*, что характеризовалось снижением в 1,5 раза частоты развития опухолей [1]. Иммуномодулирующее, антиканцерогенное, антиоксидантное и геропротекторное действие пептида *KE* в исследованиях *in vitro* и *in vivo* может быть связано с его способностью взаимодействовать со специфической последовательностью ДНК *TCGA* и регулировать экспрессию вовлеченных в эти процессы генов [15].

Тетрапептид эпиталон в исследованиях *in vivo* и in *vitro* обладает антиоксидантной активностью, регулирует функции эпифиза и синтез мелатонина, стимулирует дифференцировку нейронов, обладает иммуностимулирующими свойствами, снижает риск развития опухолевых заболеваний, регулирует функциональную активность нейроиммуноэндокринной системы, способствует увеличению длины теломер в нормальных фибробластах и лимфоцитах крови и преодолению лимита Хейфлика [3, 5, 7, 14, 21]. Цель исследования — изучение влияния пептидов вилона (*KE*) и эпиталона (*AEDG*) на экспрессию белка рибосом *L7A* и площадь окрашивания митохондрий *MitoTracker Red* в культурах клеток тимуса и эпифиза человека.

Материалы и методы

Исследование проводили на культурах тимоцитов и пинеалоцитов человека. Образцы ткани тимуса размером 1–2 мм^3 получали во время операции по устранению врожденных пороков сердца у ребенка 3,5 лет, так как при обеспечении операционного доступа к сердцу удаляется часть тимуса. Ткань эпифиза была получена у мужчины 25 лет при операции по удалению пинеаломы. В обоих случаях было получено информированное согласие пациентов или их родственников на использование оперативного материала в научных исследованиях. Сразу после получения ткани тимуса и эпифиза помещали в транспортную среду [среда *DMEM*+1% антибиотика/антимикотика («Gibco», США)]. Перед выделением клеток ткани промывали раствором Дальбекко без ионов кальция и магния. Фрагменты тимуса и эпифиза помещали в раствор коллагеназы I и II в пропорции 1:1 («Gibco», США).

Клетки тимуса выращивали в CO_2-инкубаторе в стандартных условиях (5 % CO_2, 37 °C), в среде, содержащей 15 % *FBS* (фетальной бычьей сыворотки), 82,5 % *RPMI*, 1,5 % *HEPES*-буфера с добавлением 0,5 мМ *L*-глутамина. Клетки эпифиза культивировали в тех же условиях в среде, содержащей Neurobasal-A («Gibco», США), 1 % *FBS*, 0,5 мМ *L*-глутамин, 2 % бессывороточную добавку *B*-27 («Gibco», США). Для пересева клеток в соотношении 3:1 использовали раствор трипсин-версена. Культуры выращивали до 3-го пассажа («молодые» культуры) и до 14-го пассажа («старые» культуры). Культуры клеток тимуса и эпифиза человека к 14-му пассажу теряли способность к пролиферации, а уровень апоптоза в них возрастал, в связи с чем именно этот пассаж был выбран в качестве модели репликативного старения клеток.

Все образцы культур клеток были разделены на три группы: 1-я (контрольная) — добавление физиологического раствора; 2-я — добавление дипептида вилона (*KE*) в концентрации 100 нг/мл; 3-я — добавление тетрапептида эпиталона (*AEDG*) в концентрации 100 нг/мл. Физиологический раствор и исследуемые пептиды вводили в культуры при каждом пересеве клеток.

Верификацию белка *L7A* осуществляли иммунофлюоресцентным методом с использованием первичных антител *Anti-RPL7A antibody* (*rabbit polyclonal*, 1:100, «Abcam», США). Митохондрии выявляли с помощью красителя *MitoTracker Red FM* («Thermo Fisher Scientific», США). Окрашивание препаратов проводили по стандартной методике. Для анализа полученных результатов использовали конфокальный лазерный сканирующий микроскоп «Olympus FluoView 1000» («Olympus», Япония) и программное обеспечение Olympus FluoView ver 3.1b. В каждом случае анализировали 10 полей зрения при ув. 400. Для оценки результата высчитывали относительный

уровень экспрессии (%) в программе Морфология 5.2. («ВидеоТест», Россия). Уровень экспрессии определяли как отношение площади иммуноокрашенных клеток к общей площади клеток в поле зрения и выражали в процентах. Статистическую обработку экспериментальных данных проводили в программе Statistica 6.0 по критерию Стьюдента ($p<0,05$) с оценкой среднего значения, стандартного отклонения и доверительного интервала. Для анализа вида распределения и проверки нулевой гипотезы использовали критерий Шапиро—Уилка. Для оценки статистической однородности нескольких выборок был использован критерий Крускалла—Уоллиса.

Результаты и обсуждение

Площадь окрашивания митохондрий MitoTracker Red и экспрессии белка рибосом L7A в культуре клеток эпифиза при их репликативном старении

Площадь окрашивания *MitoTracker Red* в контрольной группе «старых» культур клеток эпифиза была статистически значимо в 2 раза ниже по сравнению с «молодыми» культурами. Пептид *AEDG* в 1,5 раза повышал площадь окрашивания *MitoTracker Red* в «старых» культурах клеток эпифиза по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$), *рис. 1, 2*. Можно предположить, что при репликативном старении пинеалоцитов пептид

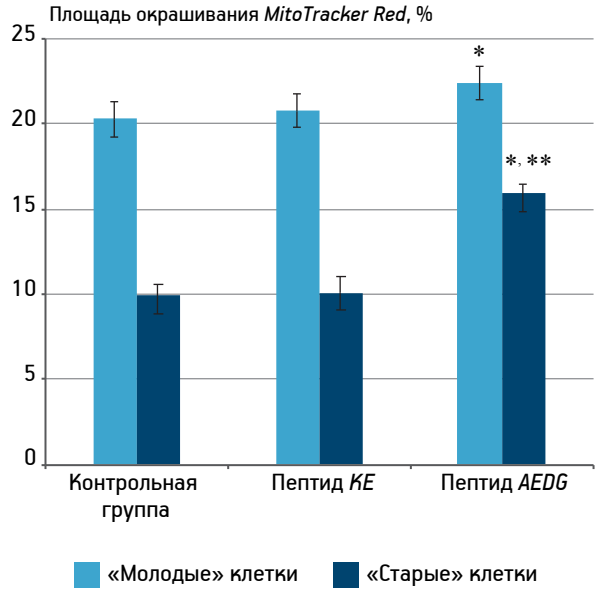


*Рис. 1. Площадь окрашивания MitoTracker Red в «молодых» и «старых» клетках эпифиза человека. * $p<0,05$ по сравнению с контрольной группой «молодых» культур; ** $p<0,05$ по сравнению с контрольной группой «старых» культур*

AEDG повышает количество митохондрий в этих нейроэндокринных клетках.

Следующим этапом исследования была оценка экспрессии белка рибосом *L7A* в культуре пинеалоцитов человека при их репликативном старении. Белок рибосом *L7A* является компонентом большой субъединицы 60*S* и играет критическую роль в стабилизации рибосом путем связывания с рРНК.

При старении клеток эпифиза экспрессия рибосомального белка *L7A* в них не изменяется. Пептид *AEDG* статистически значимо снижает экспрессию белка *L7A* в «молодых» культурах на 30 % и в «старых» — на 22 % (*рис. 3*).

На данный момент проведен ряд исследований, направленных на изучение экспрессии белка *L7A* при различной патологии. Увеличение экспрессии данного рибосомального белка наблюдали во время реакции адаптации к травме, связанной с ишемической болезнью [12, 16]. Также существуют исследования, показавшие увеличение концентрации *L7A* при карциноме предстательной железы и колоректальной карциноме [27–29]. Исследование возрастных нарушений трансляционных процессов является крайне важной задачей для расширения знаний о процессах старения. При снижении интенсивности уровня репликации через воздействие на субъединицу 60*S* происходит увеличение продолжительности жизни живых организмов. Таким образом, снижение экспрессии рибосомального белка *L7A* в пинеалоцитах при их репликативном старении под действием пептида *AEDG* может являться одним из возможных механизмов геропротекторного действия этого вещества.

Площадь окрашивания митохондрий MitoTracker Red и экспрессии белка рибосом L7A в культуре клеток тимуса при их репликативном старении

Площадь окрашивания митохондрий *MitoTracker Red* в контроле «старых» культур клеток тимуса была статистически значимо в 1,7 раза ниже по сравнению с «молодыми» культурами. Пептид *KE* в 1,5 раза повышал площадь окрашивания *MitoTracker Red* в «старых» культурах клеток тимуса по сравнению с контрольными ($p<0,05$), *рис. 4*. Можно предположить, что при репликативном старении тимоцитов пептид *KE* повышает количество митохондрий в иммунных клетках.

Исследования лимфоидной ткани при старении показывают развитие прогрессивно снижающейся митохондриальной дыхательной функции из-за снижения потенциала митохондриальной

мембраны и нарушенной митофагии [12]. В результате нарушения окислительного фосфорилирования снижается продукция АТФ, что ограничивает гликолиз, биосинтез, активацию и пролиферацию *Т*-клеток при старении организма [10, 17]. Таким образом, выявленное ранее иммуномодулирующее и геропротекторное действие пептида KE на иммунные клетки [2, 4, 5] может реализовываться через повышение функциональной активности митохондрий.

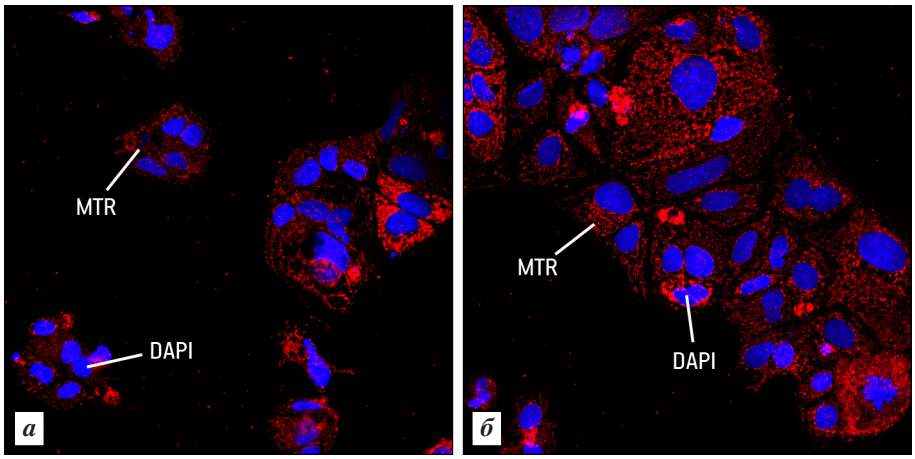


Рис. 2. Площадь окрашивания Mito Tracker Red (MTR) в «старых» клетках эпифиза человека, иммунофлюоресцентная конфокальная микроскопия, ув. 400:
а — контрольная группа; б — пептид AEDG (ядра клеток докрашены DAPI)

При старении клеток тимуса экспрессия рибосомального белка *L7A* в них статистически значимо возрастает на 12 %. Пептид *KE* достоверно ($p<0,05$) снижает экспрессию белка *L7A* в «молодых» культурах на 24 % и в «старых» — на 15 % (*рис. 5*).

Установлено, что ядрышко участвует в поддержании стволовых клеток и регуляции продолжительности жизни, играет роль в различных клеточных функциях. На модели *Caenorhabditis elegans* было показано, что снижение уровня экспрессии рибосомных протеинов, которые синтезируются в ядрышке, увеличивает продолжительность жизни модельных организмов. Кроме того, *C. elegans*, подвергнутые нокдауну *siRNA NOG-1*, который кодирует нуклеолярную ГТФазу, необходимую для биогенеза рибосомы 60S, демонстрируют увеличение продолжительности жизни [20, 25]. Таким образом, снижение экспрессии рибосомального белка *L7A* в клетках тимуса человека при их «старении» под действием пептида *KE* может

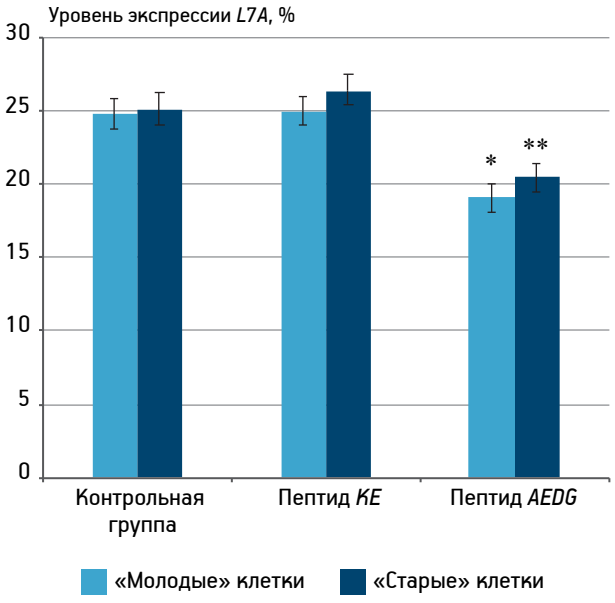


Рис. 3. Экспрессия белка рибосом L7A в «молодых» и «старых» клетках эпифиза человека.
** $p<0,05$ по сравнению с контрольной группой «молодых» культур; ** $p<0,05$ по сравнению с контрольной группой «старых» культур*

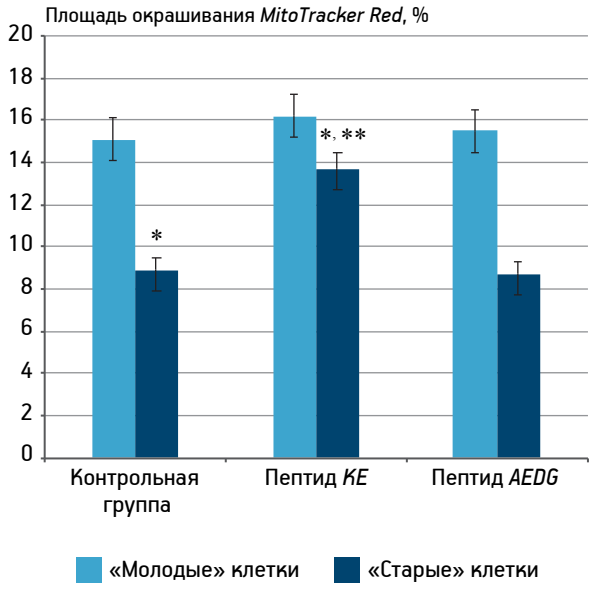


Рис. 4. Площадь окрашивания MitoTracker Red в «молодых» и «старых» клетках тимуса человека.
** $p<0,05$ по сравнению с контрольной группой «молодых» культур; ** $p<0,05$ по сравнению с контрольной группой «старых» культур*

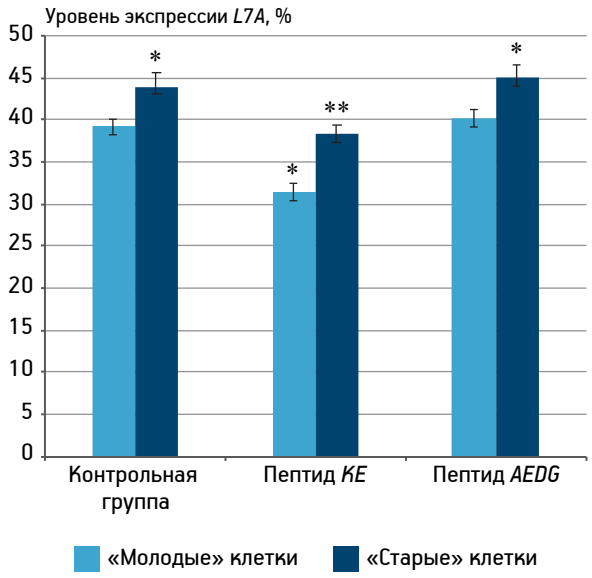


Рис. 5. Экспрессия белка рибосом L7A в «молодых» и «старых» клетках тимуса человека.

** $p<0,05$ по сравнению с контрольной группой «молодых» культур; ** $p<0,05$ по сравнению с контрольной группой «старых» культур*

являться одним из проявлений геропротекторного действия этого пептида.

Заключение

Пептиды *AEDG* и *KE* обладают тканеспецифическими эффектами, реализуемыми через регуляцию экспрессии рибосомального белка *L7A* и влияние на митохондрии. В культурах клеток эпифиза человека при репликативном старении установлено снижение экспрессии белка рибосом *L7A* под действием пептида *AEDG* и увеличение площади окрашивания митохондрий *MitoTracker Red* по сравнению с контролем. Аналогичный эффект выявлен в культурах клеток тимуса человека при их «старении» при действии пептида *KE*. По литературным данным, повышение функции митохондрий и снижение количества рибосомальных белков является одним из факторов повышения клеточного метаболизма и замедления старения клеток. Таким образом, верифицированы новые возможные мишени действия пептидов *AEDG* и *KE* — белок рибосом *L7A* и митохондрии, что имеет важное значение для понимания фундаментальных основ геропротекции.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Анисимов В.Н., Хавинсон В.Х. Применение пептидных биорегуляторов для профилактики рака: результаты 35-летних исследований и перспективы // Вопр. онкол. 2009. Т. 55. № 3. С. 291–304.

2. Севостьянова Н.Н., Линькова Н.С., Полякова В.О. и др. Иммуномодулирующее действие вилона и его аналога в культурах клеток тимуса человека и животных // Клеточные технологии в биол. и мед. 2012. № 4. С. 220–223.

3. Хавинсон В.Х., Линькова Н.С., Кветной И.М. и др. Молекулярно-клеточные механизмы пептидной регуляции синтеза мелатонина в культуре пинеалоцитов // Бюл. экспер. биол. и мед. 2012. Т. 153. № 2. С. 223–226.

4. Хавинсон В.Х., Линькова Н.С., Пендина А.А. и др. Изучение влияния пептида КЕ на длину теломер хромосом ФГА-стимулированных лимфоцитов человека // Мед. акад. журн. 2019 (спец. вып.). С. 166–168.

5. Anisimov V.N., Khavinson V.Kh. Peptide bioregulation of aging: results and prospects // Biogerontology. 2010. Vol. 11. P. 139–149.

6. Calamita P., Gatti G., Miluzio A. et al. Translating the Game: Ribosomes as Active Players // Front. Genet. 2018. Vol. 9. P. 533. https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00533

7. Caputi S., Trubiani O., Sinjari B. et al. Effect of short peptides on neuronal differentiation of stem cells // Int. J. Immunopathol. Farmacol. 2019. Vol. 33. P. 1–12.

8. De Falco S., Russo G., Angiolillo A., Pietropaolo C. Human L7a ribosomal protein: sequence, structural organization, and expression of a functional gene // Gene. 1993. Vol. 126. № 2. P. 227–235. https://doi.org/10.1016/0378–1119(93)90371–9

9. Dudek J., Rehling P., Van Der Laan M. Mitochondrial protein import: common principles and physiological networks // Biochim. Biophys. Acta. 2013. Vol. 1833 № 2. P. 274–85. https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2012.05.028

10. Gonskikh Y., Polacek N. Alterations of the translation apparatus during aging and stress response // Mech. Ageing Dev. 2017. Vol. 168. P. 30–36. https://doi.org/10.1016/j.mad.2017.04.003

11. Jang T.H., Park J.H., Jeon J.H. et al. Crystallization and preliminary X-ray crystallographic studies of the N-terminal domain of human ribosomal protein L7a (RPL7a) // Acta Crystallogr. Sect. F. Struct. Biol. Cryst. Commun. 2011. Vol. 67. № 4. P. 510–512. https://doi.org/10.1107/S1744309111006415

12. Jiang Q., Wu G., Yang L. et al. Elucidation of the FKBP25–60S Ribosomal Protein L7a Stress Response Signaling During Ischemic Injury // Cell Physiol. Biochem. 2018. Vol. 47. № 5. P. 2018–2030. https://doi.org/10.1159/000491470

13. Jones R.G., Thompson C.B. Revving the engine: signal transduction fuels T cell activation // Immunity. 2007. Vol. 27. № 2. P. 173–178. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2007.07.008

14. Khavinson V., Diomede F., Mironova E. et al. AEDG Peptide (Epitalon) Stimulates Gene Expression and Protein Synthesis during Neurogenesis: Possible Epigenetic Mechanism // Molecules. 2020. Vol. 25. T. 3. № 609. P. 1–17. https://doi.org/10.3390/molecules25030609

15. Kolchina N., Khavinson V., Linkova N. et al. Systematic search for structural motifs of peptide binding to double-stranded DNA // Nucl. Acids Res. 2019. Vol. 47. № 20. P. 10553–10563.

16. Lin H.C., Liu S.Y., Lai H.S., Lai I.R. Isolated mitochondria infusion mitigates ischemia-reperfusion injury of the liver in rats // Shock. 2013. Vol. 39. № 3. P. 304–310. Nucl.1097/SHK.0b013e318283035f

17. Mather M.W., Rottenberg H. The inhibition of calcium signaling in T lymphocytes from old mice results from enhanced activation of the mitochondrial permeability transition pore // Mech. Ageing Dev. 2002. Vol. 123. № 6. P. 707–724. https://doi.org/10.1016/S0047–6374(01)00416-X

18. McGuire P.J. Mitochondrial dysfunction and the aging immune system // Biology. 2019. Vol. 8. № 2. P. 26. https://doi.org/10.3390/biology8020026

19. Quintana A., Schwindling C., Wenning A.S. et al. T cell activation requires mitochondrial translocation to the immunological synapse // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2007. Vol. 104. № 36. P. 14418–14423.

20. Shestov A. A., Liu X., Ser Z. et al. Quantitative determinants of aerobic glycolysis identify flux through the enzyme GAPDH as a limiting step // Elife. 2014. Vol. 3. P. e03342.

21. Sinjari B., Diomede F., Khavinson V. et al. Short peptides protect oral stem cells from ageing // Stem. Cell Rev. Rep. 2019. https://doi.org/10.1007/s12015–019–09921–3

22. Soysal P., Stubbs B., Lucato P. et al. Inflammation and frailty in the elderly: a systematic review and meta-analysis // Ageing Res. Rev. 2016. Vol. 31. P. 1–8. https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.08.006

23. Steffen K.K., Dillin A. A Ribosomal Perspective on Proteostasis and Aging // Cell Metab. 2016. Vol. 23. № 6. P. 1004–1012. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.05.013

24. Stochaj U., Kodiha M., Pié B. Detecting changes in the mitochondrial membrane potential by quantitative fluorescence microscopy // Protocol Exchange. 2015. Vol. 10. P. 1–11. https://doi.org/10.1038/protex.2015.009

25. Takada H., Kurisaki A. Emerging roles of nucleolar and ribosomal proteins in cancer, development, and aging // Cell. molec. Life Sci. 2015. Vol. 72. № 21. P. 4015–4025. https://doi.org/10.1007/s00018-015-1984-1

26. Tarasenko T.N., Pacheco S.E., Koenig M.K. Cytochrome c oxidase activity is a metabolic checkpoint that regulates cell fate decisions during T cell activation and differentiation // Cell Metab. 2017. Vol. 25. № 6. P. 1254–1268.

27. Turi Z., Lacey M., Mistrik M., Moudry P. Impaired ribosome biogenesis: mechanisms and relevance to cancer and aging // Aging (Albany NY). 2019. Vol. 11. № 8. P. 2512–2540. https://doi.org/10.18632/aging.101922

28. Vaarala M.H., Porvari K.S., Kyllönen A.P. et al. Several genes encoding ribosomal proteins are over-expressed in prostate-cancer cell lines: confirmation of L7a and L37 over-expression in prostate-cancer tissue samples // Int. J. Cancer. 1998. Vol. 78. № 1. P. 27–32. https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0215(19980925)78:1

29. Wang Y., Cheong D., Chan S., Hooi S.C. Ribosomal protein L7a gene is up-regulated but not fused to the tyrosine kinase receptor as chimeric trk oncogene in human colorectal carcinoma // Int. J. Oncol. 2000. Vol. 16. № 4. P. 757–762.

Поступила в редакцию 01.03.2020
После доработки 23.03.2020
Принята к публикации 24.03.2020

Adv. geront. 2020. Vol. 33. № 4. P. 741–747

O. M. Ivko [1], A. O. Drobintseva [2], D. O. Leont'eva [1], I. M. Kvetnoy [3, 4], V. O. Polyakova [2, 4], N. S. Linkova [1, 5, 6]

THE INFLUENCE OF *AEDG* AND *KE* PEPTIDES ON MITOCHONDRIES STAIN AND L7A RIBOSOMES PROTEIN EXPRESSION DURING HUMAN PINEAL GLAND AND THYMUS CELL SENESCENCE *IN VITRO*

[1] Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 pr. Dynamo, St. Petersburg 197110, e-mail: ibg@gerontology.ru; [2] Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya str., St. Petersburg 194100; [3] Saint-Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, 2–4 Ligovsky pr., St. Petersburg 191036; [4] Saint-Petersburg State University, 7–9 Universitetskaya nab., St. Petersburg 199034; [5] Academy of Postgraduate Education, 91 Volokolamskoye shosse, Moscow 125371; [6] Belgorod National Research University, 85 Pobedy str., Belgorod 308009

It was verified new molecular targets of geroprotective activity of *AEDG* (epitalon) and *KE* (vilon) peptides by the method of confocal laser scanning microscopy. It was shown that the MitoTracker Red mitochondries staining decreased and *L7A* ribosomal protein synthesis compensatory increased during pineal and thymic cell senescence *in vitro*. *AEDG* peptide increases in 1,5 times the square of *MitoTracker Red* mitochondries staining and decreases on 22% the expression of ribosomal protein *L7A* in cultures of human pineal gland cells during its senescence. *KE* peptide increases in 1,5 times the square of *MitoTracker Red* mitochondries staining and decreases on 15% the expression of ribosomal protein *L7A* in cultures of human thymic cells during its senescence. The square of *MitoTracker Red* mitochondries staining decreases and the expression of *L7A* ribosomal protein compensatory increases during pineal gland and thymic cells senescence. We can suppose that *AEDG* and *KE* peptides have a tissue-specific effect that normalizes the functions of mitochondria and ribosomes of pinealocytes and thymocytes.

Key words: *short peptides, pineal gland, thymus, aging, mitochondries, ribosomes*

© Н. В. Кузьменко, М. Г. Плисс, В. А. Цырлин, 2020
УДК 612.13+612.89]:612.67(048)

Успехи геронтол. 2020. Т. 33. № 4. С. 748–760
doi: 10.34922/AE.2020.33.4.018

Н. В. Кузьменко[1, 2], *М. Г. Плисс*[1, 2], *В. А. Цырлин*[1]

ИЗМЕНЕНИЕ ВЕГЕТАТИВНОГО КОНТРОЛЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ СТАРЕНИИ ЧЕЛОВЕКА: МЕТААНАЛИЗ

[1] Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2, e-mail: nat.kuzmencko2011@yandex.ru; [2] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Известно, что при старении человека адаптационные возможности его организма снижаются. Это обусловлено как изменениями вегетативной регуляции, так и морфологической перестройкой (ремоделированием) сердечно-сосудистой системы. Для оценки возрастных изменений вегетативной нервной и сердечно-сосудистой систем был проведен метаанализ, в котором были рассмотрены изменения при старении параметров гемодинамики (АД и ЧСС), вариабельности сердечного ритма (ВСР), концентрации катехоламинов, электрической активности мышечных симпатических нервов (МСНА), а также величины барорецепторного рефлекса (БР). Были проанализированы результаты 32 работ из базы PubMed, в которых по исследуемым показателям сравнивали здоровых людей разных возрастных групп (27±5 и 64±5 лет). В результате было установлено, что у пожилых людей по сравнению с молодыми людьми уровень АД выше, ЧСС остается без изменений, но ВСР и БР существенно уменьшаются, симпатовагусный баланс смещается в сторону увеличения симпатических влияний на работу сердца, повышаются МСНА и уровень норадреналина в плазме крови. Ослабление вегетативного контроля у пожилых людей с повышением активности симпатической нервной системы обусловливает увеличение базовых значений АД и величину его прироста в условиях стресса. Данные изменения являются причиной снижения адаптационных способностей пожилых людей и субстратом для развития сердечно-сосудистых патологий.

Ключевые слова: параметры гемодинамики, вегетативная нервная система, вариабельность сердечного ритма, барорефлекс, катехоламины

Вегетативная нервная система обеспечивает согласованную работу всего организма в меняющихся условиях окружающей среды. Колебания внешних условий, эмоциональный стресс, патологические состояния и тому подобное вызывают изменения симпатовагусного баланса, уровня катехоламинов и основных физиологических параметров (ЧСС и дыхания, АД). Известно, что при старении адаптационные способности организма существенно снижаются, что может вызвать у пожилых людей более существенные сдвиги в функционировании организма и более медленное восстановление при возмущающих воздействиях. В основе возрастного ослабления адаптационных способностей лежат нарушения в работе нервной и сердечно-сосудистой систем. При старении наблюдается угнетение вегетативных механизмов контроля параметров гемодинамики, а также возрастные морфологические изменения сердца и сосудов (атеросклероз, артериальная ригидность, уменьшение количества капилляров, фиброз миокарда).

Основными маркерами адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы являются величина барорецепторного рефлекса, БР (механизма поддержания нормального уровня АД), а также вариабельность сердечного ритма (ВСР). Известно, что интервал между циклами сердечных сокращений зависит от ритмической активности пейсмекерных клеток синоатриального узла, находящихся под нервным и эндокринным контролем [113]. На вариабельность межсистольного интервала (МСИ) оказывают влияние многочисленные эндогенные и экзогенные факторы: величина БР, дыхательные модуляции, физическое и эмоциональное состояние, патологические процессы, параметры окружающей среды и др. [33]. Установлено, что угнетение БР приводит к повышенной вариабельности АД при возмущающих воздействиях и, в конечном итоге, к сдвигу базовых значений гемодинамических констант [67, 77, 98]. Низкое значение общей мощности ВСР является предиктором будущих проблем со здоровьем и смертности от всех причин [51].

Ослабление рефлекторного контроля параметров гемодинамики ассоциировано с нарушением баланса между симпатическими и парасимпати-

ческими влияниями на работу сердца. Наиболее точными методами оценки активности симпатической нервной системы (СНС) являются измерение уровня циркулирующих катехоламинов и регистрация активности симпатических нервов, иннервирующих поперечно-полосатые мышцы и кожу (метод микронейрографии) [104, 126]. Кроме того, в 1996 г. Европейское общество кардиологии и Североамериканское общество электростимуляции и электрофизиологии предложило математический метод обработки (преобразование Фурье) записей пульсаций, полученных, например, при проведении ЭКГ, для анализа спектра ВСР, позволяющих косвенно оценить активность симпатической и парасимпатичекой нервной системы [10]. При данном методе анализа низкие частоты спектра (НЧ) связывают с симпатической активностью, а высокие частоты (ВЧ) — с парасимпатической, и по соотношению НЧ/ВЧ делают вывод о симпатовагусном балансе. Известно, что сердце получает двойную иннервацию — от парасимпатических нейронов, расположенных в продолговатом мозге, и симпатических нейронов. Выделение частотных диапазонов, связанных с активностью отделов вегетативной нервной системы, основано на том, что деградация ацетилхолина и норадреналина происходит с разной скоростью [8].

К настоящему времени проведено большое количество работ, посвященных исследованию изменения при старении параметров гемодинамики, компонентов ВСР, величины БР, концентрации катехоламинов и электрической активности симпатических нервов, иннервирующих скелетные мышцы (МСНА). Цель работы — с помощью систематического обзора этих публикаций исследовать возрастные изменения в вегетативной регуляции кровообращения и их влияние на адаптационные возможности сердечно-сосудистой системы. Известно, что, помимо возраста, угнетение вегетативных механизмов и смещение симпатовагусного баланса наблюдается при различных патологиях. Поэтому для метаанализа были отобраны данные, полученные только при обследовании здоровых людей.

Материалы и методы

По теме «изменение активности СНС в онтогенезе» в базе PubMed было найдено: по запросу «heart rate variability LF HF aging» — 166 статей (из них четыре обзора), по запросу «baroreceptor reflex aging» — 338 статей (из них 73 обзора), по запросу «MSNA aging» — 62 статьи (шесть обзоров), по запросу «norepinephrine aging healthy» — 166 статей (из них семь обзоров). При поиске был применен фильтр «Humans». Отбирались исследования, в которых одновременно в группе молодых и пожилых здоровых людей исследовали параметры гемодинамики и вегетативный баланс. При отборе публикаций обращали внимание на уровень АД, исключали исследования, в которых хотя бы в одной из возрастных групп уровень САД был выше 140 мм рт. ст. Пол участников исследований не учитывался. Исключали исследования с участием беременных женщин и детей. В результате, для метаанализа было отобрано 32 публикации *(таблица)*.

Описание протокола проведения исследований во всех публикациях было стандартным. За 24 ч до начала сбора данных участники должны были воздержаться от каких-либо препаратов, кофеина, алкоголя и интенсивной физической нагрузки. Исследования проходили в помещении при комнатной температуре (приблизительно 25 °С).

Для метаанализа из публикаций извлекались данные по следующим параметрам, снятым в состоянии спокойного бодрствования: САД, ДАД, ЧСС, частотные компоненты ВСР (НЧ, ВЧ, НЧ/ВЧ), МСНА, БР, концентрации норадреналина и адреналина в плазме. Отбирались результаты частотных анализов спектра ВСР, в которых НЧ- и ВЧ- компоненты были рассчитаны в мс^2. При анализе ВСР исследователи использовали электрокардиограммы. МСНА (разряды/мин) измеряли методом микронейрографии на симпатических волокнах малоберцового нерва, иннервирующего мышцу. Оценивали БР (в мс/мм рт. ст.) как на повышение, так и на понижение АД. БР тестировали при помощи фармакологической стимуляции изменения уровня АД или при его спонтанных изменениях. Также из публикаций извлекали значения норадреналина и адреналина в плазме, концентрации которых отображались в пг/мл (другие единицы измерения были переведены в пг/мл при помощи online калькулятора http://www.endmemo.com/medical/unitconvert/). Если в исследовании были представлены данные отдельно для мужчин и женщин, то для метаанализа вычисляли среднее арифметическое значение.

Метаанализ проводили при помощи статистической программы Review Manager 5.3 (Cochrane Library), результаты представлены в виде «forest» диаграмм. Для анализа изменений был использован Inverse Variance-тест. Гетерогенность вклю-

Публикации, включенные в метаанализ

Публикация	ИФ	Исследуемые характеристики вегетативного баланса	Сравниваемые возрастные группы, *M*±*SD* (объем выборки)	Доля мужчин, %
Arciero P. J., 1998 [12]	3.2	САД, ДАД, НА	23±3 (10) и 71±6 (10)	100
Barantke M., 2008 [14]	3.2	САД, ДАД, ЧСС, ВСР	38±5 (91) и 73±22 (89)	43
Best S. A., 2014 [16]	2.7	САД, ДАД, ЧСС, МСНА	30±5 (20) и 68±7 (30)	50
Cui J., 2017 [25]	3.2	САД, ДАД, ЧСС, МСНА	24±4 (14) и 62±7 (12)	100
Dantas E. M., 2018 [27]	3.5	ЧСС, ВСР	39±6 (982) и 60±6 (536)	58
Davy K. P., 1998 [28]	6.3	САД, ДАД, ЧСС, МСНА, НА	23±3 (11) и 64±3 (12)	100
Dinenno F. A., 1999 [29]	15	САД, ДАД, ЧСС, МСНА	28±3 (10) и 63±4 (13)	100
Dinenno F. A., 2002 [30]	15	НА	25±3 (10) и 65±3 (10)	100
Fisher J. P., 2009 [35]	4	САД, ДАД, ЧСС, ВСР	22±4 (14) и 61±4 (14)	61
Gagnon D., 2015 [40]	4	САД, ДАД, ЧСС, МСНА, НА, А	28±4 (11) и 70±5 (10)	67
Greaney J. L., 2014 [42]	3.3	САД, ДАД, ЧСС, МСНА	23±3 (11) и 60±7 (12)	57
Hart E. C., 2014 [46]	4	САД, ДАД, ЧСС, МСНА	27±4 (13) и 61±8 (16)	100
Jones P. P., 2003 [55]	15	САД, ДАД, ЧСС, МСНА, БР, НА, А	25±5 (27) и 65±4 (16)	100
Lalande S., 2014 [62]	3.3	САД, ДАД, ЧСС, МСНА	24±3 (12) и 63±8 (12)	50
Lambert M. L., 1999 [63]	4.2	ЧСС, НА	30±12 (8) и 64±10 (8)	42
Lavi S., 2007 [65]	3.2	САД, ДАД, ЧСС, ВСР, БР, НА, А	28±2 (14) и 55±4 (12)	0
Madden K. M., 2003 [69]	3.6	САД, ДАД, ЧСС, БР	26±3 (12) и 69±5 (15)	85
Milic M., 2009 [73]	3.8	САД, ДАД, ЧСС, ВСР, БР	23±4 (25) и 56±5 (25)	Нет данных
Ng A. V., 1993 [79]	6.3	САД, ДАД, ЧСС, МСНА, НА	25±4 (17) и 65±4 (15)	50
Oberman A. S., 2000 [82]	5	САД, ДАД, ЧСС, НА	27±5 (30) и 70±6 (32)	47
Otowa K., 2008 [85]	3	САД, ДАД, ЧСС, МСНА	26±4 (16) и 57±6 (10)	96
Petrie E. C., 2001 [91]	5	НА, А	27±6 (9) и 71±5 (20)	74
Poehlman E. T., 1995 [92]	3.3	НА	24±5 (69) и 68±6 (69)	100
Proctor D. N., 2003 [95]	3.3	САД, ДАД, НА	24±5 (11) и 68±6 (8)	100
Richards J. C., 2017 [96]	4	ЧСС, НА, А	24±3(12) и 63±6 (10)	64
Rizzo V.,1999 [97]	2.2	САД, ДАД, ЧСС, ВСР	39±6 (20) и 67±6 (21)	54
Shantsila A., 2015 [105]	2.7	САД, ДАД, ЧСС, ВСР, МСНА	22±2 (10) и 58±6 (10)	100
Smith E. G., 2007 [106]	4	НА	24±3 (12) и 62±5 (7)	100
Srinivasan K., 2002 [107]	2.3	ЧСС, ВСР	22±4 (34) и 64±4 (12)	100
Studinger P., 2009 [109]	4	САД, ДАД, ЧСС, МСНА	25±3 (22) и 63±6 (21)	53
Webb G. D., 1996 [115]	3.3	САД, ДАД, НА	28±7 (27) и 67±6 (25)	100
White M., 1999 [116]	2.5	САД, ДАД, ЧСС, НА, А	30±7 (14) и 60±8 (18)	44

Примечание. ВСР — вариабельность сердечного ритма; МСНА — мышечная симпатическая нервная активность; БР — барорецепторный рефлекс; НА — норадреналин; А — адреналин; ИФ — импакт-фактор журнала (https://www.scimagojr.com/).

ченных в метаанализ исследований устанавливали по критерию I^2. При низкой степени гетерогенности ($I^2 \leqslant 25\,\%$) рекомендуется использовать модель фиксированных эффектов (fixed-effect model), при высокой гетерогенности ($I^2 \geqslant 75\,\%$) — модель случайных эффектов (random-effect model). Chi^2 использовали в модели фиксированных эффектов, Tau^2 оценивал связь между дисперсией в модели случайных эффектов. Для оценки статистической значимости суммарных результатов применяли Z-тест. Доверительный интервал — 95 %. Различия считали статистически значимыми при $\rho<0{,}05$. В тексте данные представлены в виде $M\pm SD$, в «forest» диаграммах — в виде медианы и интерквартильного размаха.

Результаты и обсуждение

Проведенный метаанализ показал, что у здоровых нормотензивных пожилых людей уровень САД и ДАД выше, чем у молодых людей (125±13 и 73±9 мм рт. ст. по сравнению с 119±10

и 68,5±8 мм рт. ст., $p \leqslant 0{,}002$), *рис. 1.* Величина ЧСС с возрастом не изменяется *(рис. 2)*, но ВСР, как НЧ-, так и ВЧ-компоненты, значительно уменьшаются *(рис. 3)*. Результаты публикаций по возрастным изменениям компонентов ВСР отличаются большой гетерогенностью. Скорее всего, это связано с тем, что на ВСР оказывают влияние многочисленные экзогенные и эндогенные факторы, в том числе и оцифровка оборудования.

Установлено, что в онтогенезе человека ВСР достигает максимальных значений приблизительно в 20-летнем возрасте, а затем начинает постепенно снижаться. Минимальные значения ВСР характерны для детей и пожилых людей [107]. Однако

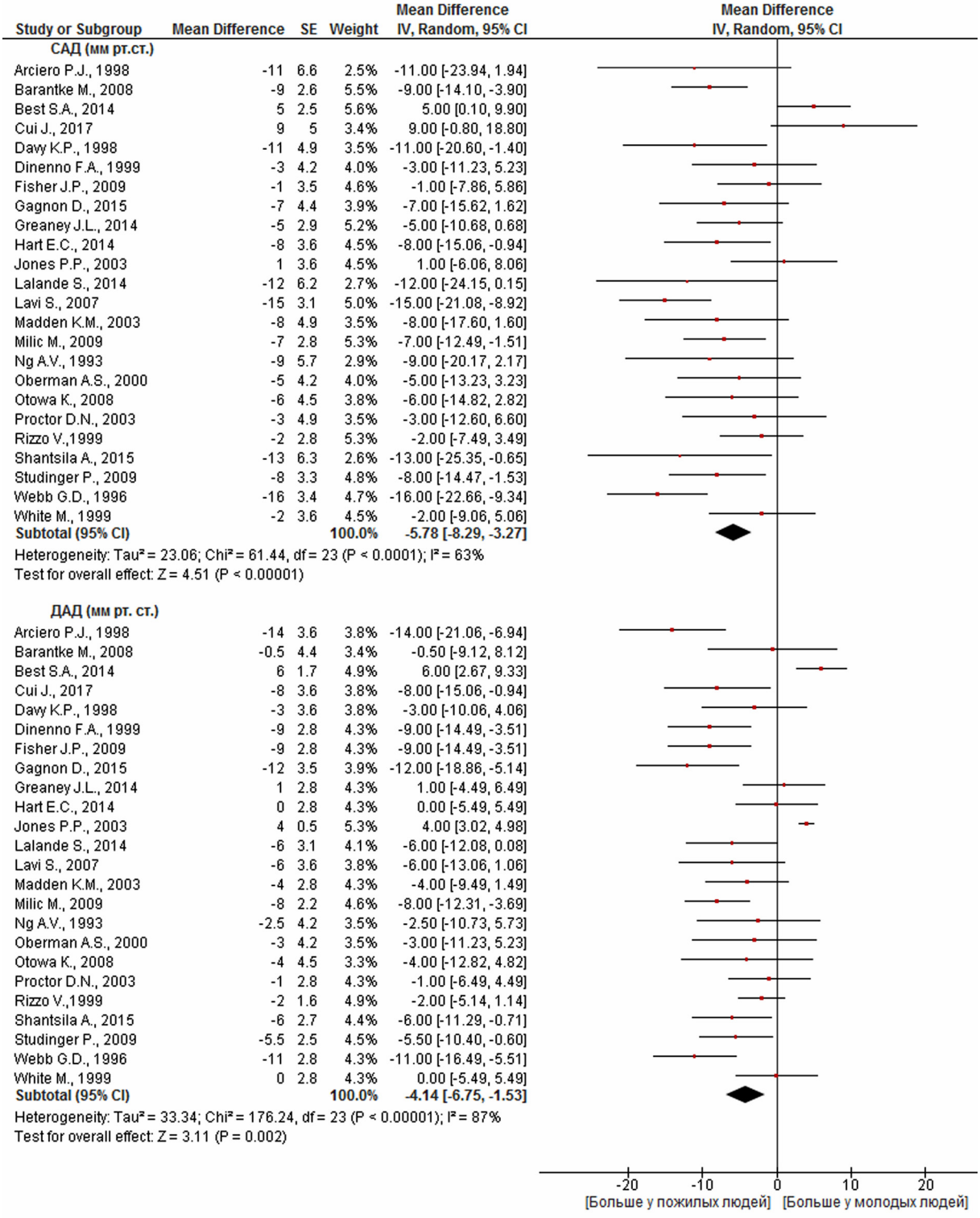


Рис. 1. Возрастные изменения АД

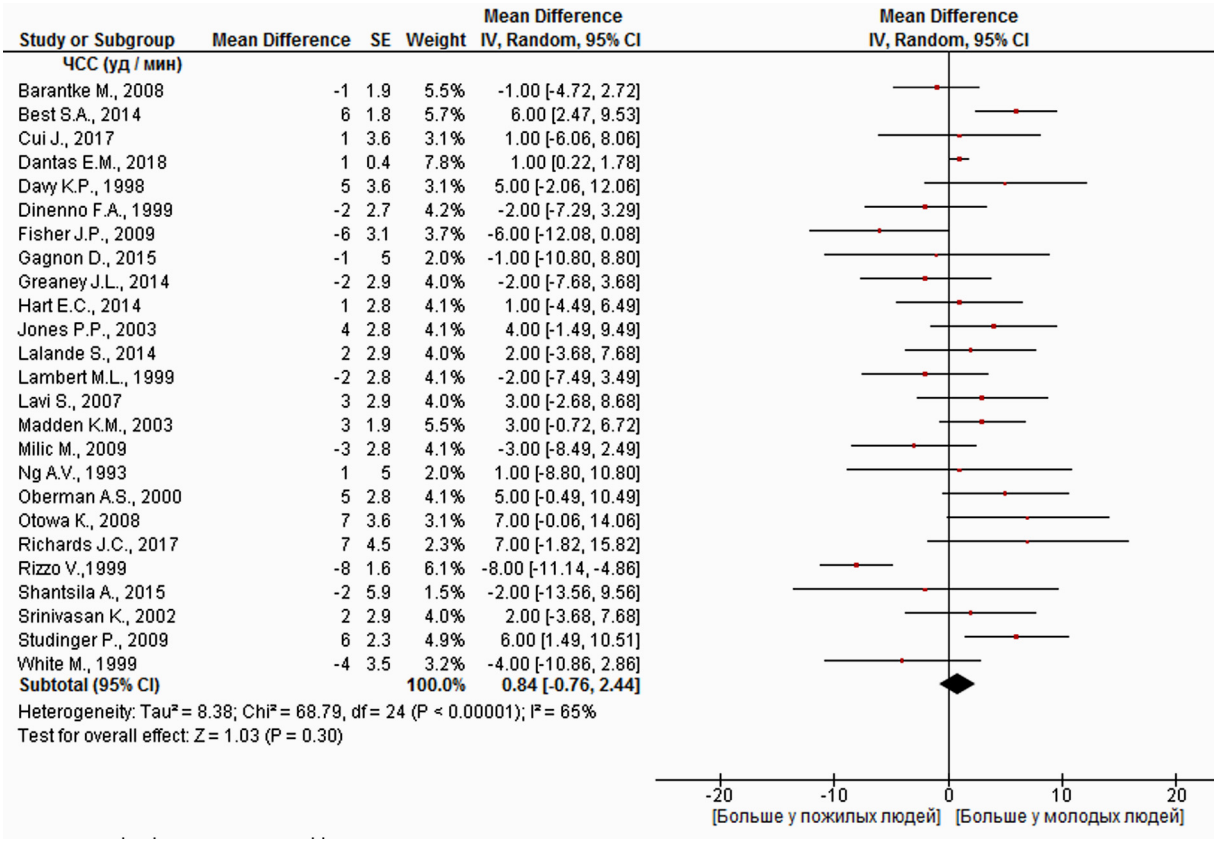


Рис. 2. Возрастные изменения сердечного ритма

в детстве отмечаются также максимальные значения ЧСС [107], а известно, что с увеличением длины МСИ увеличивается ВСР, а с уменьшением длины МСИ ВСР уменьшается [75]. В отличие от стариков, у детей в спектре ВСР не наблюдается преобладание симпатических компонентов над парасимпатическими [66, 107]. Также у здоровых детей старше 2 лет в плазме не отмечается повышенного уровня катехоламинов [20]. В дополнение к изменениям вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы при старении ухудшается нейронный вклад в клетки кардиостимулятора, а также нарушаются механизмы, присущие клеткам кардиостимулятора. Установлено, что с возрастом происходит ремоделирование ионных каналов, коннексонов, нарушение Ca^{2+}-зависимых механизмов и снижение частоты спонтанных потенциалов действия [120].

По результатам нашего метаанализа, у пожилых людей по сравнению с молодыми симпатовагусный баланс (НЧ/ВЧ) сдвигается в сторону увеличения симпатических влияний на работу сердца (2,02±1,24 и 1,38±1,3, ρ=0,009), см. рис. 3. Усиление активности СНС при старении также подтверждается увеличением концентрации норадреналина в плазме (280±126 пг/мл по сравнению с молодыми людьми 209±78 пг/ мл, ρ<0,00001), *рис. 4*, увеличением числа разрядов в мин при регистрации МСНА (32,5±8,8 разряд/ мин по сравнению с молодыми 15,6±6,4 разряд/мин, ρ<0,00001), *рис. 5*. Также у пожилых людей наблюдается существенное угнетение БР как на повышение, так и на понижение АД (10,7±7 и 14,8±8 мс/мм рт. ст. по сравнению с молодыми 21±13 и 26±13 мс/мм рт. ст., ρ<0,00001), *рис. 6*. При этом уровень адреналина в плазме крови с возрастом существенно не изменяется (см. рис. 4).

По литературным данным, при старении снижается клиренс и увеличивается базовая плазменная концентрация тирозина, являющегося предшественником катехоламинов [112], однако при этом активность тирозингидроксилазы и концентрация дофамина с возрастом не изменяются или уменьшаются [9, 17, 47, 100, 118]. Также нет убедительных данных об изменении при старении активности дофамин-β-гидроксилазы [86]. Возрастное увеличение концентрации норадреналина в плазме связывают не с увеличением его синтеза, а с ослаблением α2-пресинаптической адренергической модуляции высвобождения норадреналина и с нарушением

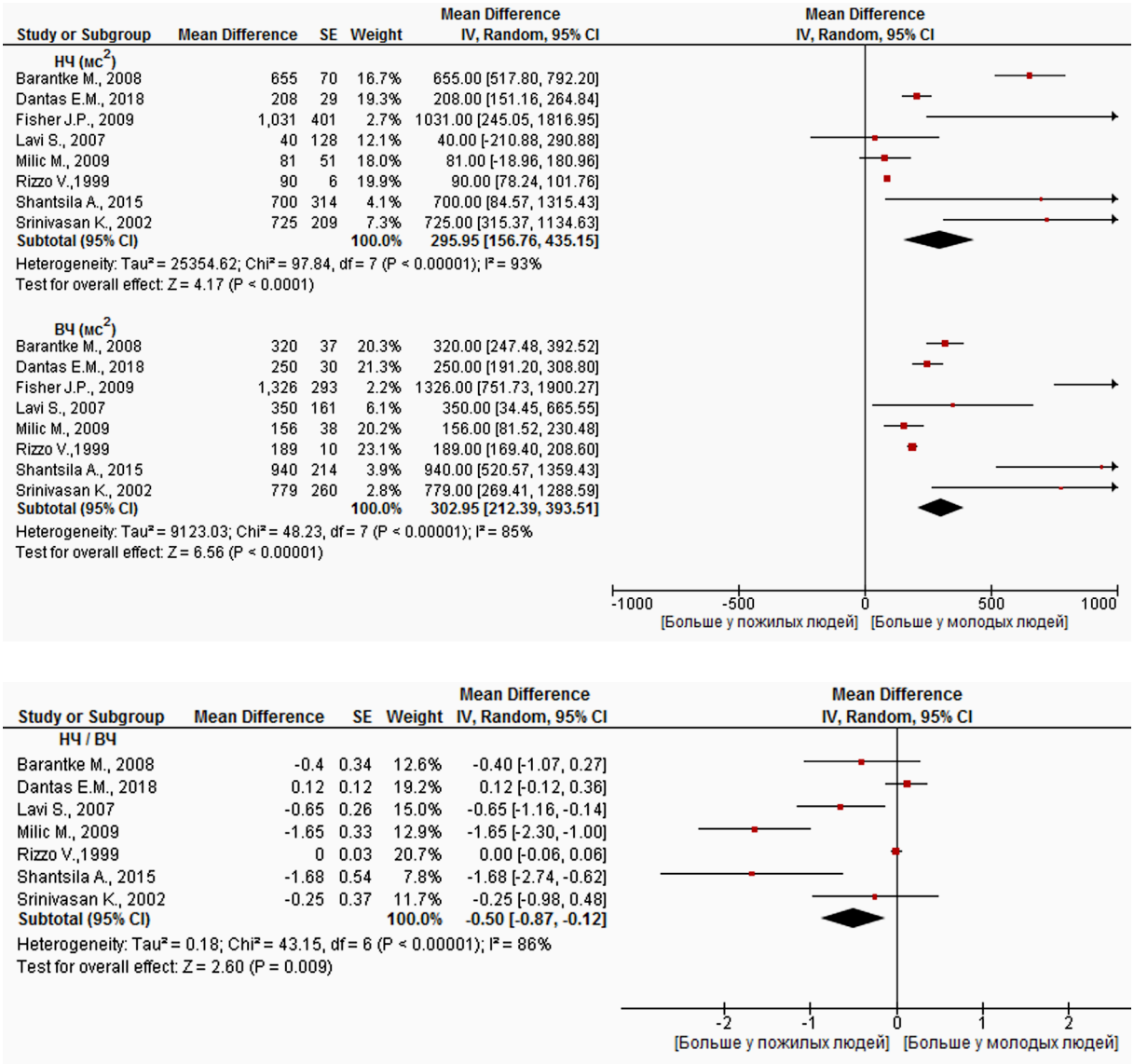


Рис. 3. Возрастные изменения компонентов спектра вариабельности сердечного ритма

обратного активного захвата норадреналина нейронами в отдельных органах, например в сердце [19, 32, 34, 104]. Также при старении снижается клиренс адреналина, а синтез его уменьшается в среднем на 40 %, вероятно, из-за снижения активности фенилэтаноламин-*N*-метилтрансферазы [7, 9, 104]. В итоге, концентрация адреналина в плазме молодых и пожилых людей существенно не различается. Кроме того, с возрастом изменяется реактивность сосудов на агонисты адренергических рецепторов. Установлено, что при старении уменьшается расслабление гладкой мускулатуры сосудов при активации β-адренорецепторов [65, 88, 96]. Данные об изменении с возрастом сосудистого ответа при стимуляции α1- и α2-постсинаптических адренорецепторов противоречивы. Есть сообщения об уменьшении вазоконстрикторного ответа на α-адренергичекую стимуляцию [96, 106]. С другой стороны, стимуляция α1-адренорецепторов вызывает у пожилых мужчин и женщин более высокий ответ АД [54, 65, 69]. Изолированные артериальные сосуды человека, полученные от старых пациентов, демонстрируют меньшее сокращение на агонисты α1-адренорецепторов, но не на агонисты α2-адренорецепторов [81]. Изменение чувствительности адренорецепторов при старении связывают с изменением количества рецепторов, ослаблением связывания G-белков рецепторов с аденилатциклазой и возрастным снижением активности аденилатциклазы, что приводит к угнетению клеточного цАМФ ответа на стимуляцию рецепторов [36, 102, 117]. Установлено, что при старении плотность β-адренорецепторов

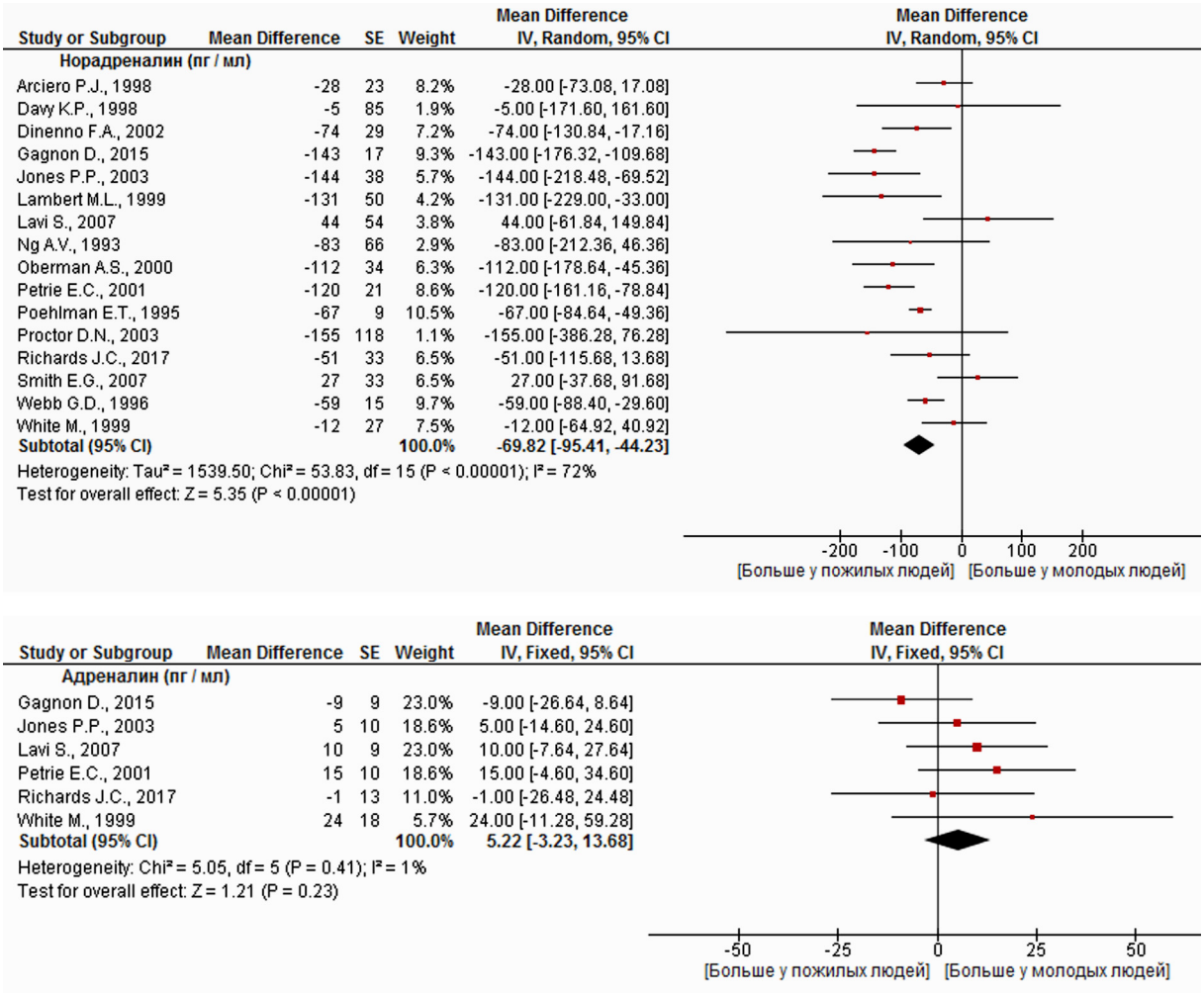


Рис. 4. Возрастные изменения уровня катехоламинов в плазме крови

уменьшается [36, 102, 117], а плотность α1-адренорецепторов увеличивается [101].

У пожилых людей нарушается как центральное, так и периферическое звено барорефлекторной дуги. Угнетение БР связывают с возрастным ремоделированием сердца и сосудов (фиброз миокарда, уменьшение количества и увеличение размера кардиомиоцитов, артериальная жесткость) [36, 116], холинергическим дефицитом [103], уменьшением чувствительности и плотности мускариновых и β-адренорецепторов в сердце [18, 36], морфологической реорганизацией нервных окончаний [66], повышением уровня ангиотензина II в головном мозге в результате нарушения конверсии ангиотензина II в ангиотензин (1–7) [31], а также со снижением количества центральных α2-адренорецепторов [89, 104]. В итоге, ослабление рефлекторных механизмов контроля и снижение клиренса катехоламинов приводят к высокой активности СНС у пожилых людей.

Изменения внешней среды вызывают ответную реакцию всего организма, и в первую очередь вегетативной нервной системы. Любой стресс сопровождается повышением уровня катехоламинов и увеличением активности СНС [41]. Однако известно, что СНС способна вызывать неоднородные изменения в активности периферических симпатических нервов, чтобы избирательно контролировать регионарное кровообращение и другие функции [15]. Поэтому в зависимости от вида и интенсивности воздействия, а также от физического состояния субъекта сдвиги параметров гемодинамики и других показателей функционирования организма могут быть разными.

Возрастное угнетение вегетативных механизмов регуляции, изменение базовых концентраций медиаторов и чувствительности к ним рецепторов, уменьшение эластичности сосудов, ремоделирование миокарда приводят к изменению когерентности сердечно-сосудистого отклика внешнему воздей-

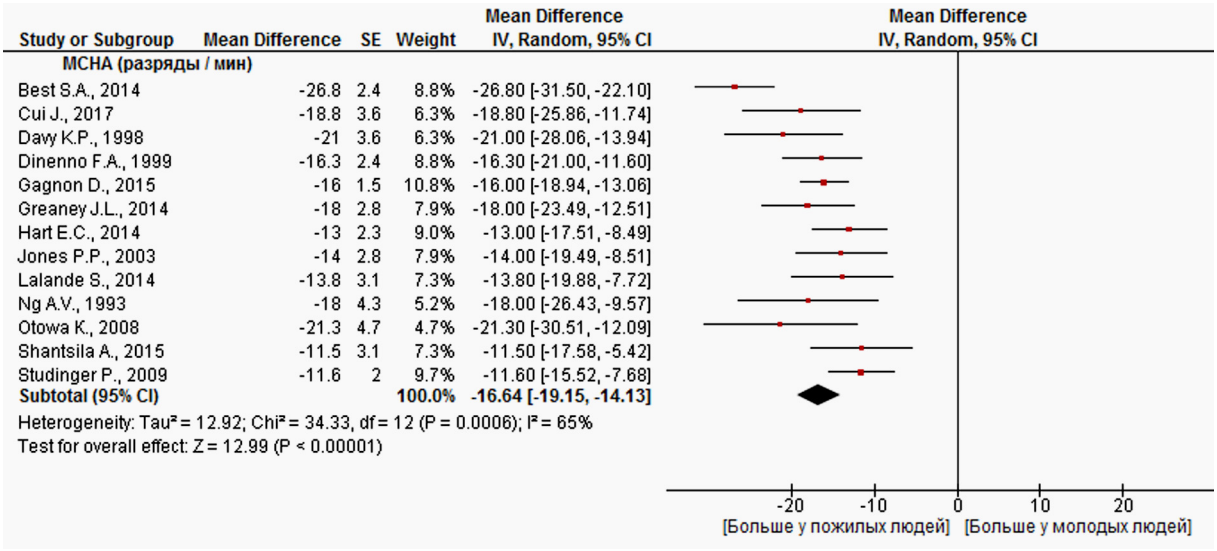


Рис. 5. Возрастные изменения мышечной симпатической нервной активности (MCHA)

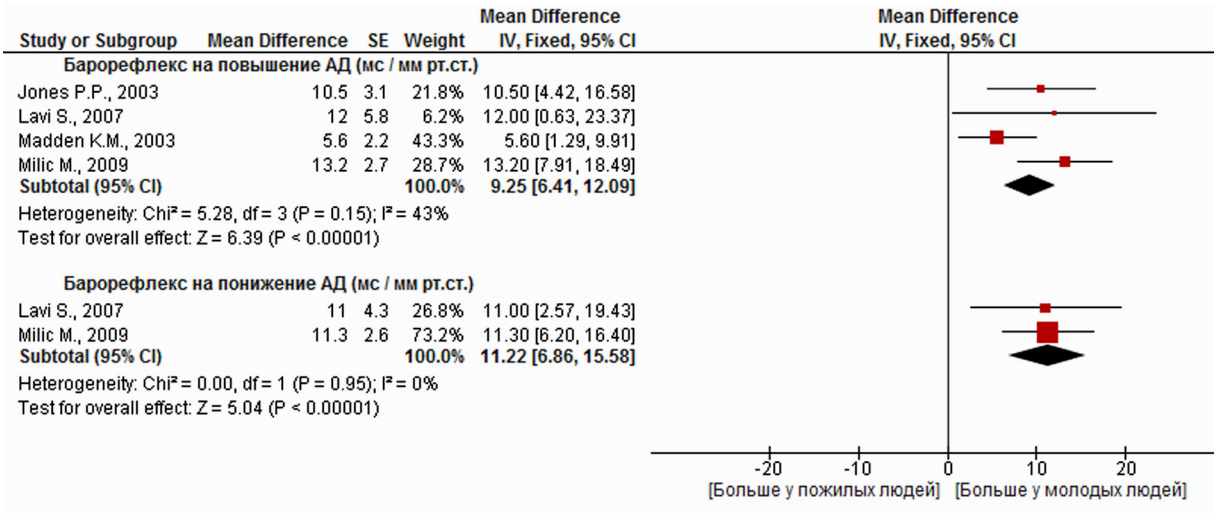


Рис. 6. Возрастные изменения величины барорецепторного рефлекса

ствию. Так, умеренная гипотермия всего тела вызывает у пожилых людей по сравнению с молодыми больший подъем САД и увеличение MCHA, а умеренная гипертермия — ослабленную тахикардическую реакцию и тенденцию уменьшения гипотензивного ответа ДАД [4]. Также у пожилых людей тахикардия менее выражена при опускании руки или ноги в ледяную воду (тест холодного прессора) [38, 76, 80, 90, 99], а брадикардия — при направлении струи холодного воздуха в лицо [99]. Некоторые авторы сообщают о преувеличенной гипертензивной реакции у пожилых добровольцев в тесте холодного прессора [90], другие, наоборот, об ослабленной [99]. В тесте с обдуванием лица холодной струей воздуха уровень АД медленнее восстанавливался у пожилых добровольцев [21]. Эпизоды подъема АД наблюдали у пожилых людей при принятии горячей ванны (t=40 °C), у молодых людей при принятии ванны АД либо не изменялось, либо понижалось [58, 78, 84]. При гипоксии пожилые добровольцы по сравнению с молодыми демонстрировали аналогичный или преувеличенный подъем АД, но меньшее учащение сердечного ритма [76, 87, 96]. Гиперкапния вызывала у пожилых людей больший подъем АД, чем у молодых, без существенных различий в реакции ЧСС [22, 74]. При выполнении физических упражнений у пожилых добровольцев отмечался больший или аналогичный подъем АД и ослабленная тахикардическая реакция [62, 110, 114]. Также меньшее учащение ЧСС наблюдали у пожилых людей в ортостатическом маневре [107].

При выполнении арифметического теста пожилые люди демонстрировали по сравнению с молодыми больший или аналогичный подъем АД и меньшую по амплитуде тахикардию [45, 48]. Кроме того, установлено, что при старении циркадные колебания ЧСС уменьшаются, а суточные колебания АД увеличиваются [53, 123].

Таким образом, обычно здоровые пожилые люди демонстрируют на воздействие или стресс преувеличенный ответ АД, но ослабленную реакцию ЧСС. Хотя преувеличенная гипертензивная реакция повышает риск инсульта и инфаркта, в то же время она обеспечивает лучшее кровоснабжение головного мозга и других органов в условиях напряжения у старых людей, имеющих возрастные нарушения микроциркуляции. Исключением является тест с ортостатической пробой, в котором с возрастом увеличивается количество людей, демонстрирующих не гипертензивную, а гипотензивную реакцию [13, 99, 125]. Однако следует отметить, что не всегда удается выявить значимые различия в реакциях на стресс у здоровых пожилых и молодых людей [83]. Наличие же сердечно-сосудистой патологии усугубляет дисбаланс между внешним воздействием и ответом параметров гемодинамики. У больных с сердечной недостаточностью отмечается ослабление сердечно-сосудистых ответов (особенно ЧСС) при стрессорном напряжении [11, 25, 71, 72]. У пациентов с артериальной гипертензией может наблюдаться при стрессе усиление гипертензивной реакции и тахикардии [43, 44, 64, 108]. Кроме того, повышенная сердечно-сосудистая реактивность или медленная нормализация параметров гемодинамики у практически здоровых людей являются предикторами развития артериальной гипертензии [108]. Установлено, что симпатический ответ на гипероксию и гиперкапнию увеличен при гипертензии и сердечной недостаточности [57]. Также ортостатическая гипотензия ассоциирована с наличием сердечно-сосудистой патологии [13]. Показано, что наличие сердечно-сосудистой патологии сопровождается изменением циркадного профиля гемодинамических констант [1, 6, 111].

Известно, что вектор и амплитуда изменения параметров гемодинамики при стрессе во многом определяется реакцией БР на возмущающее воздействие. Так, гипертензивный ответ на физическую нагрузку и эмоциональное напряжение обеспечивается, в том числе, угнетением / сбросом БР при этих состояниях [26, 59]. Есть противоречивые сообщения об изменении БР при колебаниях амбиентной температуры. Так, по результатам одних работ, гипертермия вызывает угнетение БР [24], по результатам других — усиление [56, 61] или вообще не оказывает влияния на БР [119]. Гипотермия или увеличивает [119], или не изменяет БР [39]. В любом случае, базовые значения БР будут оказывать существенное влияние на амплитуду реакции АД и скорость нормализации его уровня при всех видах стресса [26, 37, 57].

К настоящему времени уже проведено много исследований, посвященных изменению компонентов спектра ВСР в условиях стресса. Показано, что гипертермия вызывает у людей тахикардию и уменьшение ВСР (как НЧ-, так и ВЧ-компонента), но увеличение НЧ/ВЧ [23, 78], а гипотермия сопровождается увеличением ВСР (НЧ- и ВЧ-компонентов) без изменения НЧ/ ВЧ и ЧСС [49, 70, 124]. Также есть сообщения об увеличении НЧ/ВЧ в тесте холодного прессора [37]. Гипероксия вызывает у людей брадикардию, увеличение ВСР и уменьшение НЧ/ ВЧ [68]. Обратное действие на характеристики сердечного ритма оказывает гипоксия [2]. При ортостатическом маневре ЧСС увеличивается, ВСР уменьшается, а НЧ/ВЧ может смещаться в сторону усиления симпатических влияний на работу сердца [14, 107]. Физическая нагрузка вызывает тахикардию, увеличение НЧ- и уменьшение ВЧ-компонентов спектра ВСР [50, 60]. Психическое напряжение ассоциировано с увеличением ЧСС, уменьшением ВСР и увеличением симпатических влияний на работу сердца [52, 59]. Поскольку у пожилых людей по сравнению с молодыми БР угнетен, а ответ ЧСС на стресс ослаблен, то следует ожидать и меньшую реактивность ВСР. Действительно, пожилые люди демонстрируют ослабленный ответ ВСР при гипертермии [78], в ортостатическом маневре [14, 107], после физической нагрузки [121]. Также установлено, что при старении уменьшаются циркадные колебания ВСР [3, 53, 123]. По результатам некоторых исследований, у пожилых людей особенно ослаблен ответ на внешнее воздействие ВЧ-компонента спектра ВСР, отражающего тонус вагуса [3, 14, 78, 107]. А в соответствии с теорией S. W. Porges [94], именно тонус вагуса является маркером способности организма поддерживать гомеостаз и потенциальную отзывчивость на стимулы. В частности, высокий тонус блуждающего нерва можно считать признаком вегетативной гибкости, способности парасимпатической нервной системы генерировать адекватные ответы на проблемы окружающей среды путем изменения ЧСС, дыхания и возбуждения

[93]. Кроме того, есть сообщения о том, что длина теломеров имеет прямую взаимосвязь с мощностью ВСР, а также со скоростью восстановления ВСР и параметров гемодинамики после стресса [5, 122]. У пожилых людей с более длинными теломерами мощность ВСР больше и нормализация параметров гемодинамики после стресса происходит быстрее.

Заключение

В итоге, угнетение вегетативного контроля и уменьшение клиренса норадреналина у пожилых людей приводит к повышению активности симпатической нервной системы и базовых значений АД, а также к преувеличенной реакции АД и ослабленной реакции ЧСС в условиях стресса. Данные изменения являются причиной снижения толерантности пожилых людей к физической нагрузке, эмоциональному и другим видам стресса, а также к колебаниям метеорологических факторов. Кроме того, возрастные изменения в функционировании сердечно-сосудистой системы могут быть причиной десинхронизации биологических ритмов и субстратом для развития сердечно-сосудистых патологий.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Гапон Л.И., Середа Т.В., Леонтьева А.В., Гультяева Е.П. Сравнительная характеристика суточного профиля артериального давления, вариабельности ритма сердца у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца и артериальной гипертонией, проживающих на территории Ямало-Ненецкого автономного округа — коренного и пришлого населения // Тер. арх. 2013. Т. 85. № 9. С. 58–62.

2. Иржак Л.И., Бойко Е. Р. Спектральные показатели вариабельности сердечного ритма у человека в условиях острой нормобарической гипоксии // Рос. физиол. журн. 2015. Т. 101. № 1. С. 108–113.

3. Коркушко О.В., Писарук А.В., Лишневская В.Ю. Возрастные и патологические изменения суточной вариабельности сердечного ритма // Вестн. аритмол. 1999. Т. 14. С. 30–33.

4. Кузьменко Н.В., Плисс М.Г., Галагудза М.М., Цырлин В.А. Воздействие гипер- и гипотермии на параметры гемодинамики у людей разных возрастных групп: метаанализ // Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 6. С. 964–975.

5. Стрельцова Л.И., Ткачева О.Н., Плохова Е.В. и др. Возрастные изменения вариабельности ритма сердца и их связь с длиной теломеров лейкоцитов // Кардиоваскулярная тер. и проф. 2017. Т. 16. № 1. С. 54–60.

6. Adamson P.B., Smith A.L., Abraham W.T. et al. InSync III Model 8042 and Attain OTW Lead Model 4193 Clinical Trial Investigators. Continuous autonomic assessment in patients with symptomatic heart failure: prognostic value of heart rate variability measured by an implanted cardiac resynchronization device // Circulation. 2004. Vol. 110. № 16. P. 2389–2394.

7. Agnati L.F., Fuxe K., Zoli M. et al. Morphometrical and microdensitometrical studies on phenylethanolamine-N-methyltransferase- and neuropeptide Y-immunoreactive neurons in the rostral medulla oblongata of the adult and old male rat // Neuroscience. 1988. Vol. 26. № 2. P. 461–478.

8. Ai J., Gozal D., Li L. et al., Degeneration of vagal efferent axons and terminals in cardiac ganglia of aged rats // J. Comp. Neurol. 2007. Vol. 504. № 1. P. 74–88.

9. Amano A., Tsunoda M., Aigaki T. et al. Age-related changes of dopamine, noradrenaline and adrenaline in adrenal glands of mice // Geriat. Geront. Int. 2013. Vol. 13. № 2. P. 490–496.

10. American Heart Association. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use // Circulation. 1996. Vol. 93. № 5. P. 1043–1065.

11. Andersen I., Jensen P.L., Junker P. et al. The effects of moderate heat stress on patients with ischemic heart disease // Scand. J. Work Environm. Hlth. 1976. Vol. 2. № 4. P. 256–268.

12. Arciero P.J., Gardner A.W., Benowitz N.L., Poehlman E.T. Relationship of blood pressure, heart rate and behavioral mood state to norepinephrine kinetics in younger and older men following caffeine ingestion // Europ. J. clin. Nutr. 1998. Vol. 52. № 11. P. 805–812.

13. Arnold A.C., Raj S.R. Orthostatic Hypotension: A Practical Approach to Investigation and Management // Canad. J. Cardiol. 2017. Vol. 33. № 12. P. 1725–1728.

14. Barantke M., Krauss T., Ortak J. et al. Effects of gender and aging on differential autonomic responses to orthostatic maneuvers // J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2008. Vol. 19. № 12. P. 1296–303.

15. Barman S.M., Gebber G.L., Calaresu F.R. Differential control of sympathetic nerve discharge by the brain stem // Amer. J. Physiol. 1984. Vol. 247. № 3. Pt. 2. P. R513–519.

16. Best S.A., Okada Y., Galbreath M.M. et al. Age and sex differences in muscle sympathetic nerve activity in relation to haemodynamics, blood volume and left ventricular size // Exp. Physiol. 2014. Vol. 99. № 6. P. 839–848.

17. Blandini F., Martignoni E., Melzi d'Eril G.V. et al. Free plasma catecholamine levels in healthy subjects: a basal and dynamic study. The influence of age // Scand. J. clin. Lab. Invest. 1992. Vol. 52. № 1. P. 9–17.

18. Brodde O.E., Konschak U., Becker K. et al. Cardiac muscarinic receptors decrease with age. In vitro and in vivo studies // J. clin. Invest. 1998. Vol. 101. № 2. P. 471–478.

19. Buchholz J., Duckles S. P. Effect of age on prejunctional modulation of norepinephrine release // J. Pharmacol. exp. Ther. 1990. Vol. 252. № 1. P. 159–164.

20. Candito M., Albertini M., Politano S. et al. Plasma catecholamine levels in children // J. Chromatogr. 1993. Vol. 617. № 2. P. 304–307.

21. Collins K.J., Abdel-Rahman T.A., Easton J.C. et al. Effects of facial cooling on elderly and young subjects: interactions with breath-holding and lower body negative pressure // Clin. Sci. (Lond.). 1996. Vol. 90. № 6. P. 485–492.

22. Coverdale N.S., Badrov M.B., Shoemaker J.K. Impact of age on cerebrovascular dilation versus reactivity to hypercapnia // J. Cereb. Blood Flow Metab. 2017. Vol. 37. № 1. P. 344–355.

23. Cui J., Zhang R., Wilson T.E., Crandall C.G. Spectral analysis of muscle sympathetic nerve activity in heat-stressed humans // Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2004. Vol. 286. № 3. P. H1101–1106.

24. Cui J., Shibasaki M., Davis S.L. et al. Whole body heat stress attenuates baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity during postexercise muscle ischemia // J. Appl. Physiol. (1985). 2009. Vol. 106. № 4. P. 1125–1131.

25. Cui J., Boehmer J., Blaha C., Sinoway L.I. Muscle sympathetic nerve activity response to heat stress is attenuated in chronic heart failure patients // Amer. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2017. Vol. 312. № 6. P. R873–R882.

26. Dampney R. Resetting of the Baroreflex Control of Sympathetic Vasomotor Activity during Natural Behaviors: Description and Conceptual Model of Central Mechanisms // Front. Neurosci. 2017. Vol. 15. № 11. P. 461.

27. Dantas E.M., Kemp A.H., Andreão R.V. et al. Reference values for short-term resting-state heart rate variability in healthy adults: Results from the Brazilian Longitudinal Study of Adult

Health-ELSA-Brasil study // Psychophysiology. 2018. Vol. 55. № 6. P. e13052.

28. Davy K.P., Seals D.R., Tanaka H. Augmented cardiopulmonary and integrative sympathetic baroreflexes but attenuated peripheral vasoconstriction with age // Hypertension. 1998. Vol. 32. № 2. P. 298–304.

29. Dinenno F.A., Jones P.P., Seals D.R., Tanaka H. Limb blood flow and vascular conductance are reduced with age in healthy humans: relation to elevations in sympathetic nerve activity and declines in oxygen demand // Circulation. 1999. Vol. 100. № 2. P. 164–170.

30. Dinenno F.A., Dietz N.M., Joyner M.J. Aging and forearm postjunctional alpha-adrenergic vasoconstriction in healthy men // Circulation. 2002. Vol. 106. № 11. P. 1349–1154.

31. Diz D.I., Varagic J., Groban L. Aging and the brain renin-angiotensin system: relevance to age-related decline in cardiac function // Future Cardiol. 2008. Vol. 4. № 3. P. 237–245.

32. Esler M.D., Thompson J.M., Kaye D.M. et al. Effects of aging on the responsiveness of the human cardiac sympathetic nerves to stressors // Circulation. 1995. Vol. 91. № 2. P. 351–358.

33. Fatisson J., Oswald V., Lalonde F. Influence diagram of physiological and environmental factors affecting heart rate variability: an extended literature overview // Heart Int. 2016. Vol. 11. № 1. P. e32–e40.

34. Featherstone J.A., Veith R.C., Flatness D. et al. Age and alpha-2 adrenergic regulation of plasma norepinephrine kinetics in humans // J. Geront. 1987. Vol. 42. № 3. P. 271–276.

35. Fisher J.P., Kim A., Young C.N. et al. Influence of ageing on carotid baroreflex peak response latency in humans // J. Physiol. 2009. Vol. 587. Pt. 22. P. 5427–5439.

36. Fleg J.L., Strait J. Age-associated changes in cardiovascular structure and function: a fertile milieu for future disease // Heart Fail Rev. 2012. Vol. 17. № 4–5. P. 545–554.

37. Florian J.P., Simmons E.E., Chon K.H. et al. Cardiovascular and autonomic responses to physiological stressors before and after six hours of water immersion // J. Appl. Physiol. (1985). 2013. Vol. 115. № 9. P. 1275–1289.

38. Flück D., Ainslie P.N., Bain A.R. et al. Extra- and intracranial blood flow regulation during the cold pressor test: influence of age // J. Appl. Physiol. (1985). 2017. Vol. 123. № 5. P. 1071–1080.

39. Freet C.S., Stoner J.F., Tang X. Baroreflex and chemoreflex controls of sympathetic activity following intermittenthypoxia // Auton. Neurosci. 2013. Vol. 174. № 1–2. P. 8–14.

40. Gagnon D., Schlader Z.J., Crandall C.G. Sympathetic activity during passive heat stress in healthy aged humans // J. Physiol. 2015. Vol. 593. № 9. P. 2225–2235.

41. Goldstein D.S., Kopin I.J. Adrenomedullary, adrenocortical, and sympathoneural responses to stressors: a meta-analysis // Endocr. Regul. 2008. Vol. 42. № 4. P. 111–119.

42. Greaney J.L., Stanhewicz A.E., Kenney W.L. et al. Alexander LM. Muscle sympathetic nerve activity during cold stress and isometric exercise in healthy older adults // J. Appl. Physiol. (1985). 2014. Vol. 117. № 6. P. 648–657.

43. Greaney J.L., Kenney W.L., Alexander L.M. Neurovascular mechanisms underlying augmented cold-induced reflex cutaneous vasoconstriction in human hypertension // J. Physiol. 2017. Vol. 595. № 5. P. 1687–1698.

44. Greaney J.L., Kenney W.L., Alexander L.M. Sympathetic function during whole body cooling is altered in hypertensive adults // J. Appl. Physiol. (1985). 2017. Vol. 123. № 6. P. 1617–1624.

45. Gurel N.Z., Carek A.M., Inan O.T. et al. Comparison of autonomic stress reactivity in young healthy versus aging subjects with heart disease // PLoS One. 2019. Vol. 14. № 5. e0216278.

46. Hart E.C., Wallin B.G., Barnes J.N. et al. Sympathetic nerve activity and peripheral vasodilator capacity in young and older men // Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2014. Vol. 306. № 6. P. H904–909.

47. Haycock J.W., Becker L., Ang L. et al. Marked disparity between age-related changes in dopamine and other presynaptic dopaminergic markers in human striatum // J. Neurochem. 2003. Vol. 87. № 3. P. 574–585.

48. Heffernan M.J., Patel H.M., Muller M.D. Forearm vascular responses to mental stress in healthy older adults // Physiol. Rep. 2013. Vol. 1. № 7. e00180.

49. Hintsala H., Kenttä T.V., Tulppo M. et al. Cardiac repolarization and autonomic regulation during short-term cold exposure in hypertensive men: an experimental study // PLoS One. 2014. Vol. 9. №7. e99973.

50. Iellamo F., Pizzinelli P., Massaro M. et al. Muscle metaboreflex contribution to sinus node regulation during static exercise: insights from spectral analysis of heart rate variability // Circulation. 1999. Vol. 100. № 1. P. 27–32.

51. Japundžić-Žigon N., Šarenac O., Lozić M. et al. Sudden death: Neurogenic causes, prediction and prevention // Europ. J. Prev. Cardiol. 2018. Vol. 25. № 1. P. 29–39.

52. Järvelin-Pasanen S., Sinikallio S., Tarvainen M. P. Heart rate variability and occupational stress-systematic review // Ind. Hlth. 2018. Vol. 56. № 6. P. 500–511.

53. Johansson J.K., Niiranen T.J., Puukka P.J., Jula A.M. Factors affecting the variability of home-measured blood pressure and heart rate: the Finn-home study // J. Hypertens. 2010. Vol. 28. № 9. P. 1836–1845.

54. Jones P.P., Shapiro L.F., Keisling G.A. et al. Altered autonomic support of arterial blood pressure with age in healthy men // Circulation. 2001. Vol. 104. № 20. P. 2424–2429.

55. Jones P.P., Christou D.D., Jordan J., Seals D.R. Baroreflex buffering is reduced with age in healthy men // Circulation. 2003. Vol. 107. № 13. P. 1770–1774.

56. Kamiya A., Michikami D., Hayano J., Sunagawa K. Heat stress modifies human baroreflex function independently of heat-induced hypovolemia // Jpn. J. Physiol. 2003. Vol. 53. № 3. P. 215–222.

57. Kara T., Narkiewicz K., Somers V.K. Chemoreflexes—physiology and clinical implications // Acta Physiol. Scand. 2003. Vol. 177. № 3. P. 377–384.

58. Kataoka Y., Yoshida F. The change of hemodynamics and heart rate variability on bathing by the gap of water temperature // Biomed. Pharmacother. 2005. Vol. 59. № 1. P. S92–99.

59. Kim H.G., Cheon E.J., Bai D.S. et al. Stress and Heart Rate Variability: A Meta-Analysis and Review of the Literature // Psychiat. Investig. 2018. Vol. 15. № 3. P. 235–245.

60. Kingsley J.D., Figueroa A. Acute and training effects of resistance exercise on heart rate variability // Clin. Physiol. Funct. Imaging. 2016. Vol. 36. № 3. P. 179–187.

61. Krnjajic D., Allen D.R., Butts C.L., Keller D.M. Carotid baroreflex control of heart rate is enhanced, while control of mean arterial pressure is preserved during whole body heat stress in young healthy men // Amer. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2016. Vol. 311. № 4. P. R735–R741.

62. Lalande S., Sawicki C.P., Baker J.R., Shoemaker J.K. Effect of age on the hemodynamic and sympathetic responses at the onsetof isometric handgrip exercise // J. Appl. Physiol. (1985). 2014. Vol. 116. № 2. P. 222–227.

63. Lambert M.L., Callow I.D., Feng Q.P., Arnold J.M. The effects of age on human venous responsiveness to neuropeptide Y // Brit. J. clin. Pharmacol. 1999. Vol. 47. № 1. P. 83–89.

64. Lambert E.A., Schlaich M. P. Reduced sympathoneural responses to the cold pressor test in individuals with essential hypertension and in those genetically predisposed to hypertension. No support for the «pressor reactor» hypothesis of hypertension development // Amer. J. Hypertens. 2004. Vol. 17. № 10. P. 863–868.

65. Lavi S., Nevo O., Thaler I. et al. Effect of aging on the cardiovascular regulatory systems in healthy women // Amer. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2007. Vol. 292. № 2. P. R788–793.

66. Lenard Z., Studinger P., Mersich B. et al. Maturation of cardiovagal autonomic function from childhood to young adult age // Circulation. 2004. Vol. 110. № 16. P. 2307–2312.

67. Lohmeier T.E., Iliescu R. The baroreflex as a long-term controller of arterial pressure // Physiology (Bethesda). 2015. Vol. 30. № 2. P. 148–158.

68. Lund V.E., Kentala E., Scheinin H. et al. Heart rate variability in healthy volunteers during normobaric and hyperbaric hyperoxia // Acta Physiol. Scand. 1999. Vol. 167. № 1. P. 29–35.

69. Madden K.M., Levy W.C., Jacobson A., Stratton J.R. The effect of aging on phenylephrine response in normal subjects // J. Amer. Aging Ass. 2003. Vol. 26. № 1–2. P. 3–9.

70. Mäkinen T.M., Mäntysaari M., Pääkkönen T. et al. Autonomic nervous function during whole-body cold exposure before and after cold acclimation // Aviat. Space Environm. Med. 2008. Vol. 79. № 9. P. 875–882.

71. Masada K., Hidaka T., Harada Y. et al. Mitral systolic velocity at peak exercise predicts impaired exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction // Echocardiography. 2017. Vol. 34. № 2. P. 217–225.

72. Middlekauff H.R., Nguyen A.H., Negrao C.E. et al. Impact of acute mental stress on sympathetic nerve activity and regional blood flow in advanced heart failure: implications for 'triggering' adverse cardiac events // Circulation. 1997. Vol. 96. № 6. P. 1835–1842.

73. Milic M., Sun P., Liu F. et al. A comparison of pharmacologic and spontaneous baroreflex methods in aging and hypertension // J. Hypertens. 2009. Vol. 27. № 6. P. 1243–1251.

74. Miller K.B., Howery A.J., Harvey R.E. et al. Cerebrovascular Reactivity and Central Arterial Stiffness in Habitually Exercising Healthy Adults // Front. Physiol. 2018. Vol. 9. P. 1096.

75. Monfredi O., Lyashkov A.E., Johnsen A.B. et al. Biophysical characterization of the underappreciated and important relationship between heart rate variability and heart rate // Hypertension. 2014. Vol. 64. № 6. P. 1334–1343.

76. Muller M.D., Mast J.L., Patel H., Sinoway L.I. Cardiac mechanics are impaired during fatiguing exercise and cold pressor test in healthy older adults // J. Appl. Physiol. (1985). 2013. Vol. 114. № 2. P. 186–194.

77. Murasato Y., Hirakawa H., Harada Y. et al. Effects of systemic hypoxia on R-R interval and blood pressure variabilities in conscious rats // Amer. J. Physiol. 1998. Vol. 275. № 3. P. H797–804.

78. Nagasawa Y., Komori S., Sato M. et al. Effects of hot bath immersion on autonomic activity and hemodynamics: comparison of the elderly patient and the healthy young // Jpn. Circ. J. 2001. Vol. 65. № 7. P. 587–592.

79. Ng A.V., Callister R., Johnson D.G., Seals D.R. Age and gender influence muscle sympathetic nerve activity at rest in healthy humans // Hypertension. 1993. Vol. 21. № 4. P. 498–503.

80. Ng A.V., Callister R., Johnson D.G., Seals D.R. Sympathetic neural reactivity to stress does not increase with age in healthy humans // Amer. J. Physiol. 1994. Vol. 267. № 1 (Pt 2). P. H344–353.

81. Nielsen H., Hasenkam J.M., Pilegaard H.K. et al. Age-dependent changes in alpha-adrenoceptor-mediated contractility of isolated human resistance arteries // Amer. J. Physiol. 1992. Vol. 263. № 4 (Pt 2). P. H1190–1196.

82. Oberman A.S., Gagnon M.M., Kiely D.K. et al. Autonomic and neurohumoral control of postprandial blood pressure in healthy aging // J. Geront. A Biol. Sci. Med. Sci. 2000. Vol. 55. № 8. P. M477–483.

83. O'Mahony D., Bennett C., Green A., Sinclair A.J. Reduced baroreflex sensitivity in elderly humans is not due to efferent autonomic dysfunction // Clin. Sci. (Lond). 2000. Vol. 98. № 1. P. 103–110.

84. Ono J., Hashiguchi N., Sawatari H. et al. Effect of water bath temperature on physiological parameters and subjective sensation in older people // Geriat. Geront. Int. 2017. Vol. 17. № 11. P. 2164–2170.

85. Otowa K., Takamura M., Murai H. et al. Altered interaction between plasminogen activator inhibitor type 1 activity and sympathetic nerve activity with aging // Circ. J. 2008. Vol. 72. № 3. P. 458–462.

86. Paclt I., Koudelová J. Changes of dopamine-beta-hydroxylase activity during ontogenesis in healthy subjects and in an experimental model (rats) // Physiol. Res. 2004. Vol. 53. № 6. P. 661–667.

87. Paleczny B., Niewiński P., Rydlewska A. et al. Age-related reflex responses from peripheral and central chemoreceptors in healthy men // Clin. Auton. Res. 2014. Vol. 24. № 6. P. 285–296.

88. Pan H.Y., Hoffman B.B., Pershe R.A., Blaschke T.F. Decline in beta adrenergic receptor-mediated vascular relaxation with aging in man // J. Pharmacol. Exp. Ther. 1986. Vol. 239. № 3. P. 802–807.

89. Pascual J., Del Arco C., González A.M. et al. Regionally specific age-dependent decline in alpha 2-adrenoceptors: an autoradiographic study in human brain // Neurosci. Lett. 1991. Vol. 133. № 2. P. 279–283.

90. Patel H.M., Mast J.L., Sinoway L.I., Muller M.D. Effect of healthy aging on renal vascular responses to local cooling and apnea // J. Appl. Physiol. (1985). 2013. Vol. 115. № 1. P. 90–96.

91. Petrie E.C., Peskind E.R., Dobie D.J. et al. Plasma catecholamine and cardiovascular responses to physostigmine in Alzheimer's disease and aging // Psychoneuroendocrinology. 2001. Vol. 26. № 2. P. 147–164.

92. Poehlman E.T., Gardner A.W., Goran M.I. et al. Sympathetic nervous system activity, body fatness, and body fat distribution in younger and older males // J. Appl. Physiol. (1985). 1995. Vol. 78. № 3. P. 802–806.

93. Porges S.W. Cardiac vagal tone: a physiological index of stress // Neurosci. Biobehav. Rev. 1995. Vol. 19. № 2. P. 225–233.

94. Porges S.W. Orienting in a defensive world: mammalian modifications of our evolutionary heritage. A Polyvagal Theory // Psychophysiology. 1995. Vol. 32. № 4. P. 301–318.

95. Proctor D.N., Newcomer S.C., Koch D.W. et al. Leg blood flow during submaximal cycle ergometry is not reduced in healthy older normally active men // J. Appl. Physiol. (1985). 2003. Vol. 94. №5. P. 1859–1869.

96. Richards J.C., Crecelius A.R., Larson D.G. et al. Impaired peripheral vasodilation during graded systemic hypoxia in healthy older adults: role of the sympathoadrenal system // Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2017. Vol. 312. № 4. P. H832–H841.

97. Rizzo V., Villatico Campbell S., Di Maio F. et al. Spectral analysis of heart rate variability in elderly non-dipper hypertensive patients // J. Hum. Hypertens. 1999. Vol. 13. № 6. P. 393–398.

98. Rodrigues F.L., De Oliveira M., Salgado H.C., Fazan R.J. Effect of baroreceptor denervation on the autonomic control of arterial pressure in conscious mice // Exp. Physiol. 2011. Vol. 96. № 9. P. 853–862.

99. Romero-Vecchione E., Wessolosky M., Lupi J. et al. Changes produced by age in cardiovascular reflex responses // Invest. Clin. 1993. Vol. 34. № 4. P. 193–208.

100. Roufail E., Rees S. Ageing has a differential effect on nitric oxide synthase-containing and catecholaminergic amacrine cells in the human and rat retina // J. Comp. Neurol. 1997. Vol. 389. № 2. P. 329–347.

101. Rudner X.L., Berkowitz D.E., Booth J.V. et al. Subtype specific regulation of human vascular alpha(1)-adrenergic receptors by vessel bed and age // Circulation. 1999. Vol. 100. № 23. P. 2336–2343.

102. Scarpace P.J., Tumer N., Mader S.L. Beta-adrenergic function in aging. Basic mechanisms and clinical implications // Drugs Aging. 1991. Vol. 1. № 2. P. 116–129.

103. Schliebs R., Arendt T. The cholinergic system in aging and neuronal degeneration // Behav. Brain Res. 2011. Vol. 221. № 2. P. 555–563.

104. Seals D.R., Esler M.D. Human ageing and the sympathoadrenal system // J. Physiol. 2000. Vol. 528. № 3. P. 407–417.

105. Shantsila A., McIntyre D.B., Lip G.Y. et al. Influence of age on respiratory modulation of muscle sympathetic nerve activity, blood pressure and baroreflex function in humans // Exp. Physiol. 2015. Vol. 100. № 9. P. 1039–1051.

106. Smith E.G., Voyles W.F., Kirby B.S. et al. Ageing and leg postjunctional alpha-adrenergic vasoconstrictor responsiveness in healthy men // J. Physiol. 2007. Vol. 582. Pt. 1. P. 63–71.

107. Srinivasan K., Sucharita S., Vaz M. Effect of standing on short term heart rate variability across age // Clin. Physiol. Funct. Imaging. 2002. Vol. 22. № 6. P. 404–408.

108. Stewart J.C., France C.R. Cardiovascular recovery from stress predicts longitudinal changes in blood pressure // Biol. Psychol. 2001. Vol. 58. № 2. P. 105–120.

109. Studinger P., Goldstein R., Taylor J.A. Age- and fitness-related alterations in vascular sympathetic control // J. Physiol. 2009. Vol. 587. Pt. 9. P. 2049–2057.

110. Thiebaud R.S., Fahs C.A., Rossow L.M. et al. Effects of age on arterial stiffness and central blood pressure after an acute bout of resistance exercise // Europ. J. Appl. Physiol. 2016. Vol. 116. № 1. P. 39–48.

111. Tochikubo O., Miyazaki N., Yamada Y. et al. Mathematical evaluation of 24-hour blood-pressure variability in young, middle-aged and elderly hypertensive patients // Jpn. Circ. J. 1987. Vol. 51. № 10. P. 1123–1130.

112. Van de Rest O., Bloemendaal M., De Heus R., Aarts E. Dose-dependent effects of oral tyrosine administration on plasma tyrosine levels and cognition in aging // Nutrients. 2017. Vol. 9. № 12. E1279.

113. Vanderlei L.C., Pastre C.M., Hoshi R.A. et al. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability // Rev. Bras. Cir. Cardiovasc. 2009. Vol. 24. № 2. P. 205–217.

114. Ward J.L., Craig J.C., Liu Y. et al. Effect of healthy aging and sex on middle cerebral artery blood velocity dynamics during moderate-intensity exercise // Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2018. Vol. 315. № 3. P. H492–H501.

115. Webb G.D., Toth M.J., Poehlman E.T. Influence of physiological factors on the age-related increase in blood pressure in healthy men // Exp. Geront. 1996. Vol. 31. № 3. P. 341–350.

116. White M., Fourney A., Mikes E., Leenen F.H. Effects of age and hypertension on cardiac responses to the alpha1-agonist phenylephrine in humans // Amer. J. Hypertens. 1999. Vol. 12. № 2 (Pt. 1). P. 151–158.

117. White M., Roden R., Minobe W. et al. Age-related changes in beta-adrenergic neuroeffector systems in the human heart // Circulation. 1994. Vol. 90. № 3. P. 1225–1238.

118. Wolf M.E., LeWitt P.A., Bannon M.J. et al. Effect of aging on tyrosine hydroxylase protein content and the relative number of dopamine nerve terminals in human caudate // J. Neurochem. 1991. Vol. 56. № 4. P. 1191–1200.

119. Yamazaki F., Sone R. Modulation of arterial baroreflex control of heart rate by skin cooling and heating in humans // J. Appl. Physiol. (1985). 2000. Vol. 88. № 2. P. 393–400.

120. Yaniv Y., Ahmet I., Tsutsui K. et al. Deterioration of autonomic neuronal receptor signaling and mechanisms intrinsic to heart pacemaker cells contribute to age-associated alterations in heart rate variability in vivo // Aging Cell. 2016. Vol. 15. № 4. P. 716–724.

121. Yu S., Katoh T., Makino H. et al. Age and heart rate variability after soccer games // Res. Sports Med. 2010. Vol. 18. № 4. P. 263–239.

122. Zalli A., Carvalho L.A., Lin J. et al. Shorter telomeres with high telomerase activity are associated with raised allostatic load and impoverished psychosocial resources // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2014. Vol. 111. № 12. P. 4519–4524.

123. Zhao R., Li D., Zuo P. et al. Influences of age, gender, and circadian rhythm on deceleration capacity in subjects without evident heart diseases // Ann. Noninvasive Electrocardiol. 2015. Vol. 20. № 2. P. 158–166.

124. Zhong Y., Bai Y., Yang B. et al. Autonomic nervous nonlinear interactions lead to frequency modulation between low- and high-frequency bands of the heart rate variability spectrum // Amer. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2007. Vol. 293. № 5. P. R1961–1968.

125. Zimmermann M., Wurster I., Lerche S. et al. Orthostatic hypotension as a risk factor for longitudinal deterioration of cognitive function in the elderly // Europ. J. Neurol. 2020. Vol. 27. № 1. P. 160–167.

126. Zygmunt A., Stanczyk J. Methods of evaluation of autonomic nervous system function // Arch. Med. Sci. 2010. Vol. 6. № 1. P. 11–18.

Поступила в редакцию 27.03.2020
После доработки 27.03.2020
Принята к публикации 08.04.2020

Adv. geront. 2020. Vol. 33. № 4. P. 748–760

N. V. Kuzmenko [1, 2], M. G. Pliss [1, 2], V. A. Tsyrlin [1]

CHANGES IN THE AUTONOMIC CONTROL OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN HUMAN AGING: META-ANALYSIS

[1] V. A. Almazov National Medical Research Centre, 2 Akkuratova str., St. Petersburg 197341, e-mail: nat.kuzmencko2011@yandex.ru; [2] I. P. Pavlov Saint-Petersburg First State Medical University, 6–8 L'va Tolstogo str., St. Petersburg 197022

It is known that with the aging, the adaptive capabilities of his body decrease. This is due to both changes in autonomic regulation and morphological remodeling of the cardiovascular system. To assess age-related changes in the autonomic nervous and cardiovascular systems, a meta-analysis was carried out, which examined changes in the aging of hemodynamic parameters [blood pressure (BP) and heart rate (HR)], heart rate variability (HRV), catecholamine concentrations, electrical activity of muscle sympathetic nerves (MSHA) , as well as the magnitude of the BR. The results of 32 works from the PubMed database were analyzed, in which healthy people of different age groups (27±5 and 64±5 years) were compared by the studied indicators. As a result of a meta-analysis, it was found that in older people compared with young people, the BP is higher, HR remains unchanged, but HRV and BR significantly decrease, the sympathetic-vagal balance shifts toward an increase in sympathetic effects on heart function, MSNA and plasma noradrenaline level increase. In the elderly people a loosening in autonomic control with an increase in sympathetic nervous activity causes an increase in the baseline of BP and its increase in conditions of stress. These changes are the cause of a decrease in the adaptive abilities of the old person and a substrate for the development of cardiovascular pathologies.

Key words: *hemodynamic parameters, autonomic nervous system, heart rate variability, baroreflex, catecholamines*

© Коллектив авторов, 2020
УДК 314.4:617.7-053.9(470.23-25)«2015/2019»

Успехи геронтол. 2020. Т. 33. № 4. С. 761–764
doi: 10.34922/AE.2020.33.4.019

У. Р. Сагинбаев[1], Т. А. Ахмедов[1, 2], В. В. Потемкин[1, 2], А. С. Пушкин[1, 2], С. А. Рукавишникова[1, 2]

ВОЗРАСТНАЯ И НОЗОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА САНКТ-ПЕТЕРБУРГА В 2015–2019 гг.

[1] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, e-mail: starosta-mpf@mail.ru; [2] Городская многопрофильная больница № 2, 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., 5

На нашей планете живет около 1,3 млрд человек с такими нарушениями зрительного анализатора, как катаракта и глаукома, распространенность которых значимо выше у лиц пожилого возраста. Заболевания глаз остаются глобальной медико-социальной и экономической проблемой, что связано как с прогрессированием болезни вплоть до слепоты, так и с отсутствием методов патогенетической терапии. Проведен ретроспективный анализ многолетней динамики и структуры случаев офтальмологических заболеваний у пациентов, проходивших лечение в многопрофильной больнице. Описана возрастная и нозологическая структура офтальмологических заболеваний. Выявлены закономерные особенности структуры заболеваний относительно разных возрастных групп, также обнаружены закономерности в их динамике.

Ключевые слова: лица пожилого и старческого возраста, катаракта, глаукома

По оценкам ВОЗ, на нашей планете насчитывается около 1,3 млрд человек с различными формами нарушения органов зрения [8]. Основная доля приходится на такие заболевания, как катаракта и глаукома, частым исходом которых является полная потеря зрения. Эпидемиологические исследования показывают, что в мире насчитывается порядка 10 млн человек больных глаукомой, результатом прогрессирования которой явилась слепота [9]. Большая часть пациентов с нарушением зрения входят в возрастную группу старше 60 лет [8]. Стоит отметить, что в РФ проживает около 17 тыс. лиц пожилого и старческого возраста, которые были признаны инвалидами вследствие офтальмологических заболеваний [4]. Имеются данные об экономической составляющей последствий заболеваний глаза: с возрастанием тяжести офтальмологических болезней величина средних финансовых затрат пациента на медикаментозную терапию возрастает, что особенно актуально для лиц преклонного возраста, находящихся на заслуженном отдыхе [6].

В структуру офтальмологических заболеваний входит множество нозологических форм, среди которых особенно следует выделить катаракту, глаукому, диабетическую ретинопатию. Среди глауком наиболее распространенной разновидностью является первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ), затем первичная закрытоугольная глаукома (ПЗУГ). По данным некоторых авторов, в настоящее время наблюдаются процессы изменения возрастной структуры манифестации офтальмологических заболеваний [7].

Цель исследования — эпидемиологический анализ динамики, возрастной и нозологической структуры офтальмологических заболеваний у пациентов, проходивших лечение в офтальмологическом центре многопрофильной больницы.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование динамики, возрастной и нозологической структуры офтальмологических заболеваний у пациентов, проходивших лечение в офтальмологическом центре многопрофильной больницы, на примере Городской многопрофильной больницы № 2 (Санкт-Петербург) в 2015–2019 гг. на основании учетно-отчетной документации медицинской организации. Применяли описательный метод эпидемиологического исследования. Статистическую обработку полученных результатов проводили с применением пакета прикладных программ Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

При статистическом анализе за 2019 г. были получены следующие сведения: в ГМПБ № 2 всего были пролечены 54 345 пациентов, в том числе в офтальмологическом центре — 23 439, что составляет 43,13 % от общего числа пациентов. Из них пациентов среднего возраста (35–59 лет) было 4 679 человек, что составило 19,96 % от общего количества пролеченных пациентов; пациентов пожилого возраста (60–74 лет) — 9 801 человек; пациентов старческого возраста (75–90 лет) — 8 850 человек, что составило 41,81 и 37,76 % от общего количества пролеченных пациентов соответственно. Таким образом, число пациентов старше 60 лет, страдающих заболеванием глаза и его придаточного аппарата, составило 18 651, то есть 79,57 % от общего количества пролеченных пациентов.

Как видно из данных *рис. 1*, доля лиц старшего поколения составляла больше половины из всех пациентов, проходивших лечение в офтальмологическом центре ГМПБ № 2 в 2015–2019 гг. как по поводу отдельных болезней глаза, так и по офтальмологическому профилю в целом. Многолетняя динамика возрастной структуры характеризовалась снижением доли пациентов старческого возраста по всем анализируемым нозологическим формам с одновременным увеличением удельного веса пациентов пожилого возраста. Относительно лиц моложе 60 лет динамические изменения не столь однозначные: стабильной неблагоприятной восходящей тенденцией повышения

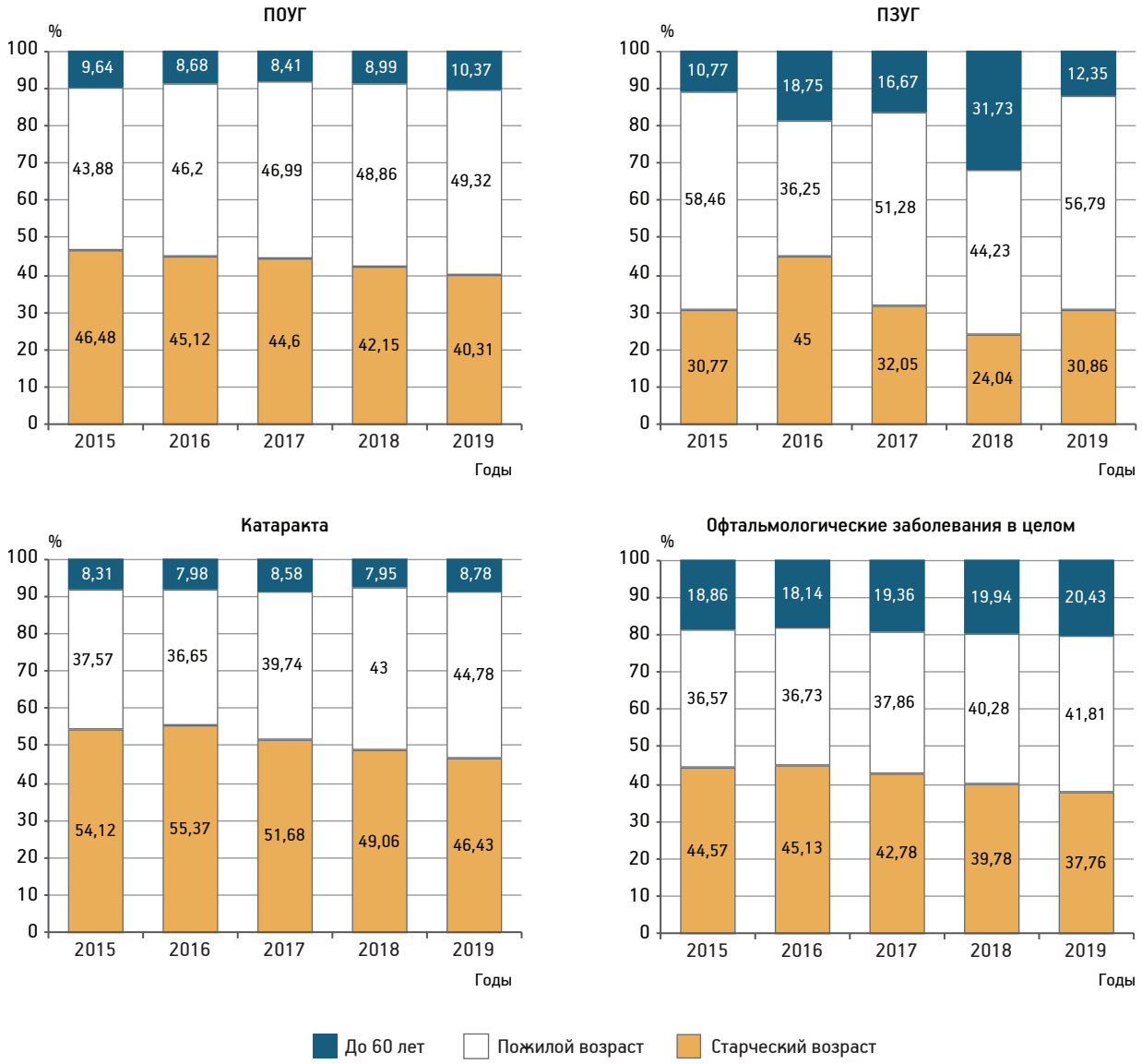


Рис. 1. Возрастная структура пациентов, проходивших лечение в офтальмологическом центре ГМПБ № 2 в 2015–2019 гг.

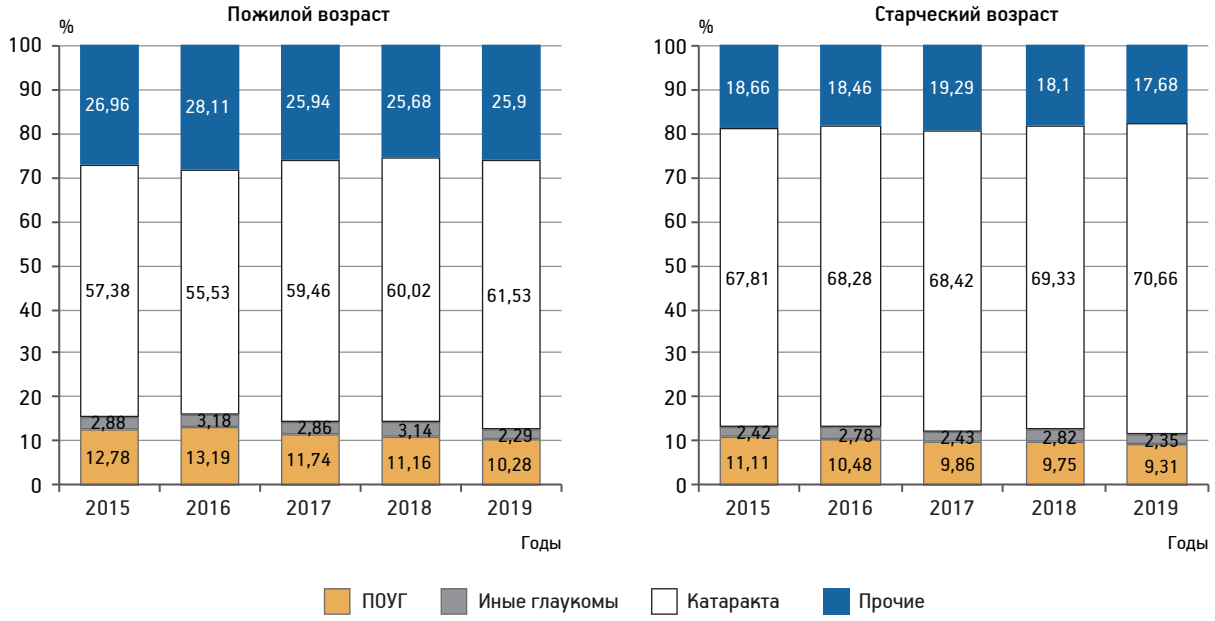


Рис. 2. Структура офтальмологических заболеваний у пациентов пожилого и старческого возраста, проходивших лечение в офтальмологическом центре ГМПБ № 2 в 2015–2019 гг.

доли пациентов среднего возраста характеризовались лишь офтальмологические заболевания в целом. По всей видимости, это связано с острыми заболеваниями глаза [3].

Из данных *рис. 2* следует, что основной вклад в нозологическую структуру офтальмологических заболеваний как у пожилых, так и у пациентов старческого возраста вносила катаракта, за ней шли прочие болезни глаза, на третьем месте шла ПОУГ. Многолетняя динамика нозологической структуры заболеваний глаза характеризовалась увеличением доли катаракты и снижением удельного веса ПОУГ в обеих возрастных группах.

Таким образом, обнаружены характерные изменения структуры офтальмологических заболеваний как в плане возрастных особенностей пациента, так и нозологических форм. Динамика возрастной структуры характеризовалась снижением доли пациентов старческого возраста по всем анализируемым нозологическим формам с одновременным увеличением удельного веса пациентов пожилого возраста. Данная тенденция связана с расширением показаний к оперативному лечению катаракты и глаукомы, которое в последние годы проводится в том числе на ранних стадиях. Определённый вклад вносит и повышение уровня ранней диагностики глаукомы и других глазных заболеваний. Нельзя также исключить факт влияния «омоложения» болезней, которые традиционно относятся к «старческим».

Глаукома и катаракта, будучи возраст-ассоциированными заболеваниями, чаще встречаются у лиц преклонного возраста. Это связано, очевидно, с особенностями патогенеза заболеваний. Так, в основе механизма возникновения катаракты лежат метаболические нарушения в хрусталике, что увязывается с теорией свободных радикалов [2]. В патогенезе ПОУГ ведущую роль играют нарушения процессов гидродинамики глаза и развитие глаукомной нейрооптикопатии, которые, в свою очередь, имеют мультифакториальный генез [1].

Выводы

Таким образом, проведенное исследование показывает важность выявления эпидемиологических особенностей структуры офтальмологических заболеваний. Обнаруженные закономерности согласуются с имеющимися данными научной литературы, а также дополняют их [5]. В возрастной структуре болезней глаза основной вклад вносили лица старшего поколения, причем выявлено увеличение доли лиц пожилого возраста с одновременным снижением удельного веса пациентов старческого возраста. В плане нозологической структуры лидирующую позицию занимала катаракта у пациентов как пожилого, так и старческого возраста.

Работа выполнена с соблюдением этических стандартов. Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Корсакова Н.В. Первичная открытоугольная глаукома: современные теории развития (обзор литературы) // Успехи геронтол. 2018. Т. 31. № 1. С. 95–102.

2. Макогон С.И., Макогон А.С. Некоторые аспекты сосудистой теории развития и прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы: Обзор литературы: Часть 1 // Офтальмология. 2019. Т. 16. № 1. С. 12–18.

3. Малишевская Т.Н. Возрастной десинхроноз у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой: причина или следствие: возможности коррекции // Офтальмол. ведомости. 2016. Т. 9. № 4. С. 31–42.

4. Назарян М.Г., Верташ О.Ю. Анализ показателей первичной и повторной инвалидности вследствие болезней глаза у лиц пенсионного возраста в Российской Федерации и Москве // Успехи геронтол. 2019. Т. 32. № 1–2. С. 215–217.

5. Сахнов С.Н., Харченко В.В. Диагностика и прогнозирование глаукомы // Клин. лаб. диагностика. 2018. Т. 63. № 4. С. 246–249.

6. Чупров А.Д., Канюков В.Н., Кадникова О.В., Екимов А.К. Сравнительный анализ стоимостных затрат при проведении лазерной селективной трабекулопластики и консервативном лечении пациентов с ПОУГ // Офтальмология. 2018. Т. 15. С. 225–230.

7. Шурыгина Н.М., Белецкая И.С., Галкина О.В., Богданова Е.О. Разработка способа ранней дифференциальной диагностики глауком // Клин.-лаб. консилиум. 2015. № 1–2. С. 55.

8. Yamanaka O., Kitano-Izutani A., Tomoyose K., Reinach P.S. Pathobiology of wound healing after glaucoma filtration surgery // BMC Ophthalmol. 2015. Vol. 15. (Suppl. 1). P. 157.

9. Zhao Y., Fu J.L., Li Y.L., et al. Epidemiology and clinical characteristics of patients with glaucoma: Ananalysis of hospital data between 2003 and 2012 // Indian J. Ophthalmol. 2015. Vol. 63. № 11. P. 825–831.

Поступила в редакцию 16.03.2020
После доработки 16.03.2020
Принята к публикации 08.04.2020

Adv. geront. 2020. Vol. 33. № 4. P. 761–764

U. R. Saginbaev [1], T. A. Akhmedov [1, 2], V. V. Potemkin [1, 2], A. S. Pushkin [1, 2], S. A. Rukavishnikova [1, 2]

AGE AND NOSOLOGICAL STRUCTURE OF OPHTHALMOLOGICAL DISEASES OF PATIENTS OF THE OPHTHALMOLOGICAL CENTER OF SAINT-PETERSBURG IN 2015–2019

[1] I. I. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, 6–8 L'va Tolstogo str., St. Petersburg 197022, e-mail: starosta-mpf@mail.ru; [2] City Hospital № 2, 5 Uchebniy per., St. Petersburg 194354

About 1,3 billion people live on our planet with visual disorders such as cataract and glaucoma, the prevalence of which is significantly higher in the elderlypopulation. Eye diseases remain a global medical, social and economic problem, associated with both the progression of the disease to blindness and the lack of pathogenetic therapy methods. A retrospective analysis of the long-term dynamics and structure of cases of ophthalmological diseases of patients treated in a large multidisciplinary hospital was carried out. The age and nosological structure of eye diseases is described. Natural features of the structure of diseases relative to different age groups have been revealed, as well as patterns in dynamics have been found.

Key words: *elderly and senile persons, cataracts, glaucoma*

© Е. А. Мишина, О. В. Беломестнова, А. Н. Вараксин, 2020
УДК 612.67:613.8

Успехи геронтол. 2020. Т. 33. № 4. С. 765–770
doi: 10.34922/AE.2020.33.4.020

Е. А. Мишина[1], *О. В. Беломестнова*[1], *А. Н. Вараксин*[2]

ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ СТАРЕНИЕ РАБОЧИХ МЕТАЛЛУРГИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ РИСКОВ*

[1] Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий, 620014, Екатеринбург, ул. Попова, 30, e-mail: lenamishka@mail.ru; [2] Институт промышленной экологии УрО РАН, 620990, Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 20

Цель работы — определение роли поведенческих рисков в увеличении биологического возраста (БВ). На основе полученных данных для 499 работников по методике В. П. Войтенко была построена новая формула для расчета БВ. Установлено, что максимальные значения разности между БВ и должным биологическим возрастом (ДБВ) были у работников с самым низким уровнем физической активности (+0,54±0,3 года). Также в данной группе наблюдали максимальное количество жалоб на состояние здоровья. При увеличении ИМТ на 1 кг/м², разность БВ и ДБВ увеличивается в среднем на 0,16 года. Проведен двухфакторный дисперсионный анализ для выяснения совместного действия поведенческих рисков на величину БВ–ДБВ. При максимальном уровне курения и низкой физической активности отмечены самые высокие значения разницы между БВ и ДБВ.

Ключевые слова: биологический возраст, низкая физическая активность, курение, употребления алкоголя, разность между биологическим возрастом и должным биологическим возрастом

Преждевременное старение является важной проблемой в современном обществе. Резкое постарение населения и развитие с возрастом хронических заболеваний приводит ко все большему вложению в программы для лечения пожилых людей, увеличению объема выплат пенсионного и социального обеспечения без ощутимой отдачи обществу результатов такого использования материальных ресурсов.

Каждый человек стареет неодинаково — это происходит из-за множества причин. Степень старения и жизнеспособности организма и его элементов является одной из важных тем геронтологии. Для оценки степени старения организма используют показатель биологического возраста (БВ) [2]. БВ — это показатель уровня развития, изменения или износа структуры и функции элемента организма, выраженный в единицах времени (годы), путем соотнесения биомаркеров старения со среднестатистическими возрастными стандартами [2]. В данной работе использованы методы расчета БВ на основе внешних клинических биомаркеров, в том числе связанных с состоянием сердечно-сосудистой системы. Возрастные изменения поражают, в первую очередь, сердечно-сосудистую систему. Именно сердечно-сосудистая система определяет перспективу — долголетие и раннее одряхление [3].

По оценкам исследователей разных стран мира, здоровье народа на 45–55 % определяется образом жизни (питание, вредные привычки, условия труда, материально-бытовые факторы), на 17–20 % — внешней средой, природно-климатическими условиями, на 18–20 % — биологией человека, на 8–10 % — здравоохранением [3, 4]. Например, питание оказывает существенное влияние на заболеваемость и смертность. В экспериментальных исследованиях показано, что пролонгированные ограничения в диете увеличивают продолжительность жизни, тормозят развитие многих возрастзависимых заболеваний или уменьшают их негативное воздействие [7].

Преждевременное старение уже отмечают у многих в молодом и среднем возрасте. Изучение факторов, обусловливающих это, и их устранение по мере возможности могут стать залогом долголетия. К факторам риска ускоренного старения относятся низкая физическая активность, нерациональное питание, курение, алкоголизм, избыточная масса тела, напряженный интеллектуальный труд с гиподинамией. Цель работы — определение роли поведенческих рисков в увеличении БВ человека.

* Исследования выполнены в рамках договоров по оценке профессионального риска для здоровья рабочих промышленных предприятий.

Материалы и методы

Проведено одномоментное обследование 499 мужчин — работников металлургического производства. Работу проводили в рамках договоров по оценке профессионального риска. Средний календарный возраст (КВ) составил 35,3±0,63 года, стаж в профессии (СП) — 6,4±0,5 года, стаж во вредных условиях (СВУ) — 9,1±0,6 года. В настоящее время разработано большое количество методов определения БВ на основе моделей множественной линейной регрессии. В России широко распространено использование методики, разработанной В. П. Войтенко в Институте геронтологии АМН СССР (Киев) [1]. По мнению В. И. Донцова и соавт. [1], коэффициенты регрессии для определения БВ необходимо рассчитывать для каждой изучаемой популяции (не использовать регрессионное уравнение для БВ, которое было построено для другой популяции).

Для расчета БВ проведен анализ физиологических показателей: АД (САД, ДАД, мм рт. ст.), статическая балансировка (СБ, с), задержка дыхания на вдохе (ЗДВ, с), а также опрос по анкете для расчета субъективной оценки здоровья (СОЗ, балл).

Измерение АД и ЧСС проводили на левой руке с помощью запястного тонометра «UB-403» («AND», Япония) в положении сидя после 15 мин покоя. Измерения ЗДВ проводили после 5 мин отдыха в положении сидя. Обследуемый делал 2–3 глубоких вдоха и выдоха, затем выполнял полный вдох (80–90 % от максимального), задерживал дыхание. Отмечали время от момента задержки дыхания до её прекращения с помощью секундомера. Измерения СБ проводили в положении стоя. Испытуемый вставал на левую ногу без обуви, закрывал глаза, руки опускал вдоль туловища. Время устойчивости измеряли в секундах. СОЗ оценивали с помощью анкеты в баллах (число неблагоприятных ответов).

На основе полученных данных для 499 работников по общеизвестной методике В. П. Войтенко была построена новая формула для БВ:

$$\text{БВ} = 20{,}82 + (0{,}123 \cdot \text{САД}) - (0{,}0016 \cdot \text{ЗДВ}) - (0{,}12 \cdot \text{СБ}) + (0{,}49 \cdot \text{СОЗ}). \quad (1)$$

Коэффициент корреляции между КВ и БВ составил 0,49.

Прямое сопоставление вычисленного БВ и КВ (хронологического, паспортного) некорректно. Следует сравнивать вычисленный БВ с должным БВ (ДБВ), который характеризует популяционный стандарт темпа старения. Для регрессионной модели (1) ДБВ рассчитывали по методике В. И. Донцова и соавт. [1]: ДБВ=27,44+0,22·КВ.

На основании разности между вычисленными БВ и ДБВ можно судить, насколько БВ обследованного больше или меньше среднепопуляционного БВ его сверстников.

Помимо определения показателей БВ, проведено дополнительное анкетирование для выяснения поведенческих рисков, таких как курение, употребления алкоголя и низкая физическая активность. Для расчета ИМТ измеряли рост (м) и массу тела (кг) обследуемых в легкой одежде без обуви.

Анализ данных проводили с помощью программы Statistica 10. Показатели приведены в виде средних величин (M) с соответствующей стандартной ошибкой (m).

Результаты и обсуждение

Нами проведен однофакторный дисперсионный анализ (изолированное действие факторов) для выяснения влияния на показатели БВ внешних факторов, которые не входят в формулу (1) для расчета БВ (курение, употребление алкоголя, низкая физическая активность, ИМТ), *табл. 1.*

Статистически значимого (на уровне $\rho<0{,}05$) однофакторного влияния курения на показатели БВ не обнаружено, в то же время из данных табл. 1 видно, что максимальные значения БВ–ДБВ, равные 0,14±0,19 года, отмечены в группе 2 по курению (максимальное число сигарет). В группах по курению не обнаружено различий по КВ, СП и СВУ. В то же время, имеются статистически значимые различия по ИМТ: наибольшие значения ИМТ зарегистрированы у некурящих и бросивших курить, а минимальные — у курящих в настоящее время.

Также не обнаружено статистически значимого влияния употребления алкоголя на разность БВ–ДБВ. При этом минимальные значения БВ–ДБВ (замедленное старение) наблюдали в группе работников с умеренным употреблением алкоголя. Максимальные значения БВ–ДБВ=0,27±0,24 года (ускоренное старение) отмечены в группе 2 с высоким уровнем употребления алкоголя. Также в данной группе работников наблюдали максимальные значения СП и СВУ. Возможно, ускоренное старение этих работников обусловлено не только употреблением алкоголя, но и большим рабочим стажем.

Таблица 1

Средние значения БВ–ДБВ, календарного возраста (КВ), стажа в профессии (СП), стажа во вредных условиях (СВУ), ИМТ в зависимости от уровня воздействия фактора (курения, употребления алкоголя и низкой физической активности), *M±m*

Фактор, уровень воздействия		БВ–ДБВ, лет	КВ, лет	СП, лет	СВУ, лет	ИМТ, кг/м^2
Курение	0	–0,19±0,25	35,34±0,65	6,39±0,51	8,96±0,57	27,01±0,33
	1	–0,19±0,38	34,98±0,95	6,78±0,71	9,80±0,91	27,31±0,54
	2	+0,14±0,19	35,35±0,43	6,31±0,36	9,01±0,43	25,98±0,25
p	–	–	–	–	–	p_{02}=0,06 p_{12}=0,05
Алкоголь	0	–0,01±0,34	34,80±0,81	5,30±0,55	7,61±6,49	26,24±0,45
	1	–0,23±0,19	35,32±0,81	6,11±0,45	8,86±0,50	26,49±0,29
	2	+0,27±0,24	35,50±0,52	7,21±0,41	10,03±0,51	26,52±0,30
p-значение	–	–	–	p_{02}=0,05	p_{02}=0,03	–
Физкультура	0	–0,72±0,29	32,78±0,55	5,92±0,45	8,14±0,51	26,03±0,29
	1	+0,07±0,41	37,25±0,75	6,99±0,62	10,05±0,75	26,54±0,41
	2	+0,54±0,30	36,23±0,47	6,45±0,39	9,35±0,47	26,75±0,30
p	–	p_{01}=0,10 p_{02}<0,001	p_{01}<0,001 p_{02}<0,001	–	p_{01}=0,09	–

Примечание. БВ — биологический возраст; ДБВ — должный биологический возраст; БВ–ДБВ — разница между БВ и ДБВ.

Отмечено статистически значимое однофакторное влияние занятий физкультурой на темпы старения (на разность БВ–ДБВ). В группе 2 по физкультуре с самой низкой физической активностью отмечены наиболее высокие средние значения разности БВ и ДБВ (+0,54±0,3 года), что достоверно выше, чем в группах по физкультуре 0 и 1. В группе 2 по физкультуре наблюдали максимальный средний КВ. Можно сказать, что с увеличением КВ отмечается достоверное уменьшение физической активности.

Далее нами проведен анализ распространенности жалоб на состояние здоровья рабочих в зависимости от поведенческих факторов. Из данных *табл. 2* видно, что максимальные значения жалоб на «отеки ног» и «наличие одышки при быстрой ходьбе» наблюдали в группе с максимальным уровнем курения — 9 и 29 %.

С максимальным уровнем употребления алкоголя связано самое высокое количество жалоб на снижение слуха (12 %), наличие болей в суставах (28 %), отеки ног (10 %), отдышку при быст-

Таблица 2

Распространенность жалоб на собственное здоровье в зависимости от уровня воздействия поведенческих рисков (курения, употребления алкоголя, занятий физкультурой), %

Фактор, уровень воздействия		Снижение слуха	Снижение зрения	Боль в суставах	Отеки ног	Одышка	Боль в пояснице
Курение	0	12	21	24	3	22	44
	1	13	18	25	8	21	44
	2	10	23	23	9	29	41
Алкоголь	0	9	39	18	4	39	48
	1	11	44	24	8	41	49
	2	12	42	28	10	47	50
Физкультура	0	9	17	18	4	18	35
	1	11	26	24	8	21	44
	2	12	23	28	10	35	48

рой ходьбе (47 %), наличие болей в пояснице (50 %). В группе с самым низким уровнем физической активности (физкультура 2) наблюдали максимальное количество жалоб, причем различие между группами с разным уровнем физической активности более выражено в сравнении с факторами курения и употребления алкоголя. Например, в группе с высоким уровнем физической активности (физкультура 0) количество жалоб на наличие одышки при быстрой ходьбе составляет 18 %, в группе физкультура 1 — 21 %, в группе с низким уровнем физической активности (физкультура 2) —35 %.

Для ИМТ нами также была посчитана взаимосвязь с показателем БВ—ДБВ. ИМТ является количественным (некатегоризованным), поэтому для него используются регрессионные методы. Из данных *рис. 1* видно, что при увеличении ИМТ на 1 кг/м^2 разность БВ и ДБВ увеличивается в среднем на 0,16 года. Достоверно более высокие значения ИМТ присутствуют у работников, у которых имеются жалобы на состояния здоровья. Самые высокие значения ИМТ отмечены у рабочих, которые имели жалобы на наличие шума и звона в ушах (28,60±1 кг/м^2) и отеки ног (28,09±0,98 кг/м^2); для сравнения — у рабочих, которые не предъявляли эти жалобы, значения ИМТ равны 26,34±0,19 кг/м^2 и 26,32±0,19 соответственно (*табл. 3*).

Далее был проведен двухфакторный дисперсионный анализ для выяснения совместного действия поведенческих рисков на величину БВ—ДБВ. Результаты представлены на *рис. 2, 3*. Из данных рис. 2 видно, что пониженный уровень физической активности увеличивает показатель БВ—ДБВ при всех уровнях курения. Самые высокие значения БВ—ДБВ отмечены при максимальном уровне курения и минимальной физической активности. Статистически значимые отличия имеются между группой с низкой физической активностью (физкультура 2) и высоким уровнем курения (курения 2) и другими тремя группами с высокой физической активностью (физкультура 0) и разными уровнями курения (0, 1, 2). Получается, что в данном случае низкая физическая активность является наиболее существенным фактором, который влияет на увеличение показателя БВ—ДБВ вне зависимости от уровня курения.

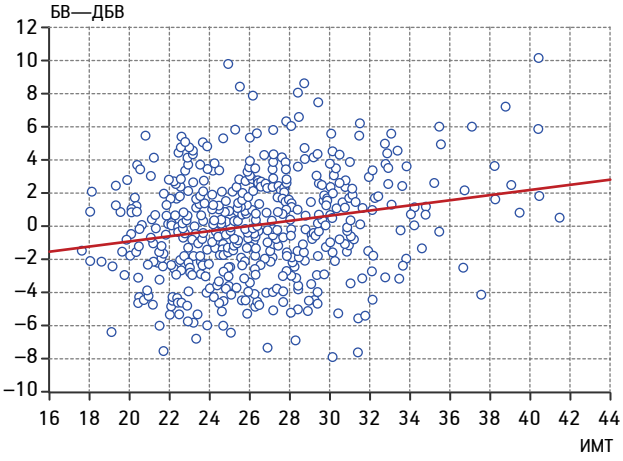


Рис. 1. Зависимость ИМТ от показателя БВ—ДБВ, лет (уравнение регрессии: БВ—ДБВ= −4,19+0,16·ИМТ).

Здесь и на рис. 2, 3: БВ — биологический возраст; ДБВ — должный биологический возраст

Из данных рис. 3 видно, что наибольшее значение (БВ—ДБВ) отмечено в группе (2,2) с низкой физической активностью и высоким уровнем употребления алкоголя. Также из данных рис. 3 видно, что в группе с высокой физической активностью (0) вне зависимости от уровня употребления алкоголя значительно снижены средние показатели БВ—ДБВ по сравнению с другими группами. По критерию множественных сравнений Шеффе, значимые различия отмечаются между группой (2,2) — низкая физическая активность и высокий уровень употребления алкоголя и группой (0) — высокая физическая активность и отсутствие употребления алкоголя. В то же время в группе (1,1) — умеренное употребления алкоголя и средний уровень физической активности — отмечены более низкие значения БВ—ДБВ, чем в группе (0,1) — отсутствие употребления алкоголя и занятие физкультурой.

Заключение

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что низкая физическая активность является одним из ведущих факторов в ускоренном старении человека. Широкая механизация и автоматизация производства характерна для всех отраслей промышленности, поэтому незначительные затраты энергии на деятельность свойственны работникам современных производств. Как показали наши исследования, двигательная активность рабочих в течение рабочей смены является недостаточной и, чаще всего, связана с наблюдением, редким переносом тяжестей и повышенными статическими усилиями при работе с ручным инструментом. Малоподвижный образ жизни современного чело-

Таблица 3

Значение ИМТ в зависимости от наличия или отсутствия жалоб на состояние здоровья (*M±m*), кг/м^2

Вид жалобы	Отсутствие жалобы (0)	Наличие жалобы (1)	*p*
Снижение слуха	26,35±0,21 (444)	27,36±0,49 (55)	0,09
Снижение зрения	26,35±0,21 (391)	26,84±0,38 (108)	0,28
Боль в суставах	26,28±0,21 (380)	27,04±0,40 (119)	0,08
Жжение, покалывание, ползание мурашек	26,28±0,2 (437)	27,74±0,59 (62)	0,009
Шум и звон в ушах	26,34±0,19 (474)	28,60±1,00 (25)	0,008
Отеки ног	26,32±0,19 (462)	28,09±0,98 (37)	0,01
Одышка	26,04±0,21 (369)	27,65±0,41 (130)	0,001

Примечание. *p* — уровень статистической значимости различий средних значений ИТМ в двух группах работников (без жалобы и с жалобой).

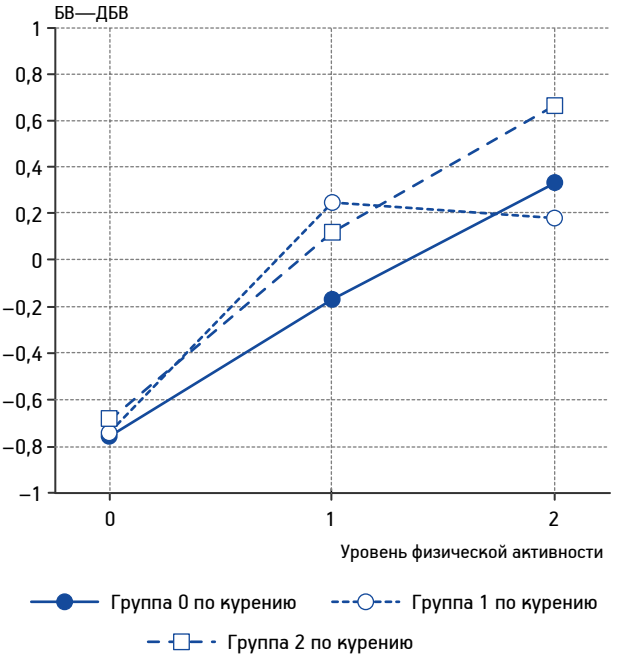


Рис. 2. Зависимость факторов «занятие физкультурой» и «курение» от показателя БВ–ДБВ, лет

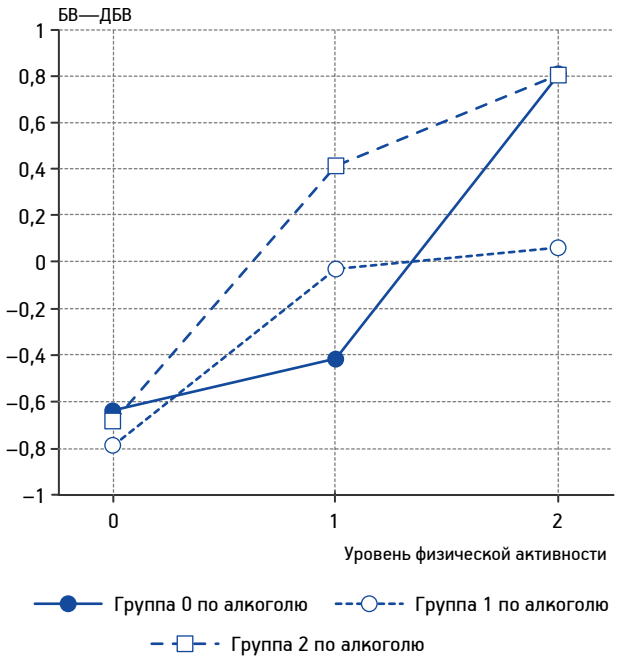


Рис. 3. Зависимость факторов «занятие физкультурой» и «употребления алкоголя» от показателя БВ–ДБВ, лет

века влияет на функциональное состояние организма, что подтверждается увеличением количества жалоб на состояние здоровья в группе с низкой физической активностью. По данным B. J. Willcox [8], регулярные физические тренировки, начатые даже в 50 лет, обеспечивают продление жизни на 3–3,5 года. Как показано в исследованиях последних лет, одним из механизмов этого является, например, увеличение длины теломер, следовательно, жизни клеток при регулярной тренирующей ходьбе [6].

Ускоренное старение связано с повышенным значением ИМТ. У обследованных нами рабочих при увеличении ИМТ на 1 кг/м^2 разность между биологическим и должным возрастом увеличивалась в среднем 0,16 года. При наличии жалоб на собственное здоровье у рабочих показатели ИМТ были достоверно выше. Совместное присутствие низкой физической активности и чрезмерного потребления алкоголя или высокого уровня курения максимально увеличивает значение разницы между биологическим и должным биологическим возрастом.

Не совсем ясным остается вопрос с умеренным потреблением алкоголя. Согласно нашим исследованиям, наблюдается небольшое снижение показателей биологического возраста по сравнению с непьющей группой, в то же время жалобы на состояние здоровья выше в группе со средним уровнем потребления алкоголя. Например, соглас-

но исследованиям, проведенными A. F. Fernandez и соавт. [5], употребление сухого вина менее 0,5 стакана в день позволяет жить дольше примерно на 5 лет, причем два дополнительных года приходится на действие самого алкоголя, а еще 3 года — на полифенолы, находящиеся в вине, включая ресвератрол. Наиболее ускоренное старение рабочих металлургической отрасли наблюдали при совместном действии самого высокого уровня употребления алкоголя, курения и низкой физической активности.

В результате проделанной работы была определена роль поведенческих рисков в увеличении биологического возраста у рабочих металлургического производства. Выявлено, что наиболее отрицательное влияние на биологическое старение оказывает гиподинамия, достоверно увеличивающая показатели БВ–ДБВ (+0,54±0,3 года) в сравнении с группами со средним и высоким уровнем физической активности. Повышенные значения ИМТ достоверно влияют на увеличение количества жалоб на собственное здоровье. Данная работа имеет практическую значимость для определения индивидуальных и групповых профессиональных рисков для каждого конкретного рабочего и профессии в целом. Продолжением работы является выяснение влияния производственных факторов (шума, вибрации, нагревающего микроклимата, повышенной тяжести и напряженности труда) на ускоренное старение по сравнению с вредными привычками.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Донцов В.И., Крутько В.Н. Биологический возраст как метод системной оценки онтогенетических изменений состояния организма // Онтогенез. 2015. Т. 46. № 5. С. 295–303.

2. Позднякова Н.М., Логвинова Н.В. Преждевременное старение как медико-социальная проблема // Электронный научный журнал: Современные проблемы науки и образования. 2012. № 6. http://science-education.ru/ru/article/view?id=7786

3. Пристом М.С., Пристом С.Л., Семенников И.И. Старение физиологическое и преждевременное. Современный взгляд на проблему // Мед. новости. 2015. № 2. С. 36–44.

4. Самородская И.В., Старинская М.А. Биологический возраст и скорость старения как фактор развития неинфекционных заболеваний и смертности // Проф. мед. № 5. 2016. С. 41–46.

5. Fernandez A.F., Fraga M.F. The effect of the dietary polyphenol resveratrol on human healthy aging and lifespan // Epigenetic. 2011.Vol. 6. № 7. P. 870–874.

6. Ornish D., Lin J., Chan J.M. et al. Effect of comprehensive lifestyle changes on telomerase activity and telomere length in men with biopsy-proven low-risk prostate cancer: 5-year follow-up of a descriptive pilot study // Lancet Oncol. 2013. Vol. 14. № 11. P. 1112–1120.

7. Roth L.W. Can we live longer by eating less? // Maturitas. 2012. Vol. 71. № 4. P. 303–307.

8. Willcox B.J. Successful aging: Is there hope? // CMAJ. 2012. Vol. 184. № 18. P. 1973–1974.

Поступила в редакцию 03.03.2020
После доработки 03.04.2020
Принята к публикации 08.04.2020

Adv. geront. 2020. Vol. 33. № 4. P. 765–770

E. A. Mishina [1], O. V. Belomestnova [1], A. N. Varaksin [2]

PREMATURE AGING IN METALLURGICAL INDUSTRY WORKERS DEPENDING ON THE BEHAVIORAL RISKS EXISTENCE

[1] Ekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, 30 Popova str., Ekaterinburg 620014, e-mail: lenamishka@mail.ru; [2] Institute of Industrial Ecology, The Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 20 S. Kovalevskaya str., Ekaterinburg 620990

The purpose of the study is to determine the role of behavioral risks in increasing biological age indicators. A new formula for calculating the biological age (BA) was plotted, based on the data obtained for 499 employees using the V. P. Voytenko's method. It was found, that the maximum difference between biological and chronological (CA) ages are observed in workers with the lowest level of physical activity (0,54±0,3 years). In addition, there is a maximum number of health complaints in this group. With an increase in BMI by one kg/m^2, the difference between biological and chronological ages grow by 0,16 of the year. We conducted a two-factor analysis of variance in order to figure out the combined effect of behavioral risks on the BA–CA value. At the maximum level of smoking and the lowest level of physical activity, the highest difference values between BA and CA are observed.

***Key words**: biological age, low physical activity, smoking, alcohol consumption, difference between biological age and chronological age*

© И. С. Рожкова, Д. Л. Теплый, Е. Д. Бажанова, 2020
УДК 577.24:612.428:599.323.4

Успехи геронтол. 2020. Т. 33. № 4. С. 771–777
doi: 10.34922/AE.2020.33.4.021

И. С. Рожкова[1], *Д. Л. Теплый*[2], *Е. Д. Бажанова*[2, 3, 4]

ОКОЛОЧАСОВЫЕ РИТМЫ И ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС В ТКАНИ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ В ОНТОГЕНЕЗЕ*

[1] Астраханский государственный медицинский университет, 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121;
[2] Астраханский государственный университет, 414000, Астрахань, ул. Татищева, 20а; [3] Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, 192019, ул. Бехтерева, 1, e-mail: bazhanovae@mail.ru;[4] Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, 194223, пр. Тореза, 44

Использование хронобиологического подхода и биохимических методов исследования позволило комплексно рассмотреть возрастные особенности околочасовых ритмов содержания общего белка, альбумина в ткани лимфатических узлов у крыс в норме и в условиях хронического токсического оксидативного стресса. В ходе эксперимента проведено сравнение ритмической активности содержания общего белка и альбумина в ткани лимфатических узлов у крыс в онтогенезе и при хроническом воздействии серосодержащего природного газа. Выявленные колебания содержания общего белка и альбумина могут быть охарактеризованы как околочасовые (ультрадианные) с периодами от 20–40 до 60 мин. Полученные экспериментальные данные свидетельствуют о снижении адаптивной устойчивости лимфатических узлов с возрастом и об истощении антиоксидантной системы у крыс при старении. Результаты исследования могут представлять практическую ценность для разработки методов коррекции негативных эффектов токсического оксидативного стресса в онтогенезе.

Ключевые слова: околочасовые (ультрадианные) ритмы, старение, лимфатические узлы, крысы, хронический токсический оксидативный стресс

В процессе эволюционного развития происходило не только непрерывное усложнение структуры живых систем, но и совершенствование их временно́й организации [3, 18]. Околочасовые и суточные ритмы отличаются от прочих биологических ритмов тем, что они в наибольшей степени эндогенны [3]. Тем не менее, они ведут себя как регуляторные осцилляторы, и их следует рассматривать как важный компонент временно́й организации тканей [8]. В связи с этим, ультрадианные ритмы (ритмы длительностью меньше суток) могут служить не только надежным маркером морфологической зрелости, но и функциональной активности ткани [3]. Регистрируя особенности таких колебаний, можно выявить токсический эффект, так как они связаны со спецификой клеточного метаболизма и отражают его нестабильность.

Сероводород, как составной компонент природного газа Астраханского газоконденсатного месторождения (АГКМ), обладает высокой токсичностью для всего живого [2, 4]. Обладая способностью проникать через гистогематические барьеры и действуя в объеме циркулирующей крови, он нарушает обменные процессы между микроциркуляторным руслом и клетками [12, 19]. Сероводород, ингибируя электронный транспорт в митохондриях путем формирования прочной связи с железом в молекулах цитохромоксидаз, способствует развитию острой тканевой гипоксии [16, 20, 22]. Угнетаются ферменты, нарушается кислотно-основное равновесие [5, 6, 13]. Избыточное накопление свободных радикалов в тканях приводит к снижению уровня утилизации кислорода, а в конечном итоге — к дефициту энергии и развитию оксидативного стресса [1, 9, 17, 20]. Выраженность защитных реакций организма на хроническое воздействие экзотоксиканта во многом зависит от морфофункционального состояния тканей [2, 13]. Анализ литературных источников показывает, что сведений о реакции ультрадианных ритмов общего белка и альбумина в ткани лимфоузлов крыс как в норме, так и при хронической интоксикации природного сероводородсодержащего газа практически нет.

В связи с этим целью работы стало изучение ритмической активности содержания общего белка, альбумина и особенностей свободнорадикальных процессов в лимфатических узлах у крыс-самцов

* Работа выполнена при поддержке Гос. задания по теме № АААА-А18-118012290371-3.

в онтогенезе в норме и при воздействии природного газа АГКМ.

Материалы и методы

Объектом исследования послужили 330 самцов беспородных белых крыс, которых содержали в условиях вивария при свободном доступе к пище и воде. Животные были разделены на две группы — контрольную и экспериментальную (по 165 особей в каждой группе). Интактные и опытные животные были разделены на три возрастные подгруппы: 1-я — молодые (неполовозрелые) особи; 2-я— половозрелые; 3-я— старые крысы (по 55 особей в каждой подгруппе, из них 10 — для биохимического анализа, 45 — для хронобиологического исследования). Исследования на животных проводили в осенне-зимний период для исключения влияния сезонных ритмов. Группу экспериментальных животных подвергали воздействию природного сероводородсодержащего газа АГКМ в концентрации 90±4 мг/м^3 в течение 6 нед по 4 ч в день (понедельник—пятница). Крыс контрольных групп помещали в ту же камеру, на тот же срок с обычным составом дыхательной смеси без примеси газа. После наркотизации (этаминал натрия внутрибрюшинно в дозе 5 мг на 100 г массы тела) животных декапитировали и выделяли паховые лимфатические узлы. Забор материала осуществляли через каждые 20 мин в течение 3 ч от момента прекращения эксперимента. Гомогенизацию ткани лимфатических узлов на фосфатном буфере 0,07М рН 7,45 (1:1) готовили в гомогенизаторе Даунса непосредственно перед измерением.

Белок в гомогенатах ткани определяли с помощью биуретового метода [11] на спектрофотометре «Baekman» (США) при длине волны 500—560 нм. Содержание альбумина в гомогенатах ткани лимфоузлов определяли унифицированным методом [10], основанном на взаимодействии альбумина с бромкрезоловым зеленым. Измерения проводили на спектрофотометре «Beckman» (США) при длине волны 630—690 нм. Регистрировали также показатели свободнорадикальных процессов: исходное ПОЛ по уровню содержания МДА в нмоль/0,05 г сырой массы ткани, скорость спонтанного ПОЛ и аскорбатзависимого ПОЛ в нмоль образовавшегося МДА в пробе за 1 ч инкубации. ПОЛ в гомогенатах лимфоузлов определяли по методу И. Д. Стальной и Т. Г. Гаришвили (1977) в модификации Е. А. Строева и В. Г. Макаровой (1986), основанному на взаимодействии одного из наиболее важных конечных продуктов ПОЛ МДА — с тиобарбитуровой кислотой с образованием окрашенного в розовый цвет триметинового комплекса, определяемого спектрофотометрически, имеющего максимум поглощения при длине волны в области 530—532 нм. Окраска раствора пропорциональна концентрации МДА [14, 15]. Окислительную модификацию белков в гомогенатах лимфатических узлов определяли спектрофотометрически по методике Е. Е. Дубининой, С. О. Бурмистрова, Д. А. Ходова, И. Г. Поротова (1995) [7]. Принцип определения основан на реакции взаимодействия окисленных аминокислотных остатков белков с 2,4-динитрофенилгидразином (2,4-ДФГ) с образованием окрашенных производных динитрофенилгидразона, которые регистрировали при длине волны 270 нм на спектрофотометре «Beckman» (США).

Математическую обработку ритмических процессов, происходящих в организме, производили с использованием косинор-анализа (метод хронобиологии, основанный на синусоидальной аппроксимации и фиксирующий основные показатели ритма — периоды колебаний, амплитуду, акрофазу, мезор), компьютерная программа Cosinor Ellipse 2006. Достоверность различий двух средних или относительных величин определяли с помощью *t*-критерия Стьюдента. Различия в показателях считали статистически значимыми при уровне $\rho<0,05$, рекомендованном для биологических и медицинских исследований. Обработку данных производили с помощью Microsoft Excel 2007.

Результаты и обсуждение

Зарегистрированные ритмические колебания уровня общего белка и альбумина являются околочасовыми и период их составляет от 20—40 до 60 мин. Амплитуды колебаний уровня общего белка и альбумина у молодых интактных животных составили около 56 и 79 % от среднего значения (мезора) соответственно, *рис. 1.*

В условиях интоксикации у молодых крыс наблюдают выраженное угнетение синтетической активности, в результате регистрируют снижение содержания общего белка на 26,7 % и альбумина на 78,6 % от среднего значения (мезора), *рис. 2*. При этом происходит возрастание амплитуды колебаний уровня альбумина на 14 %, но регистрируют снижение амплитуды колебаний содержания

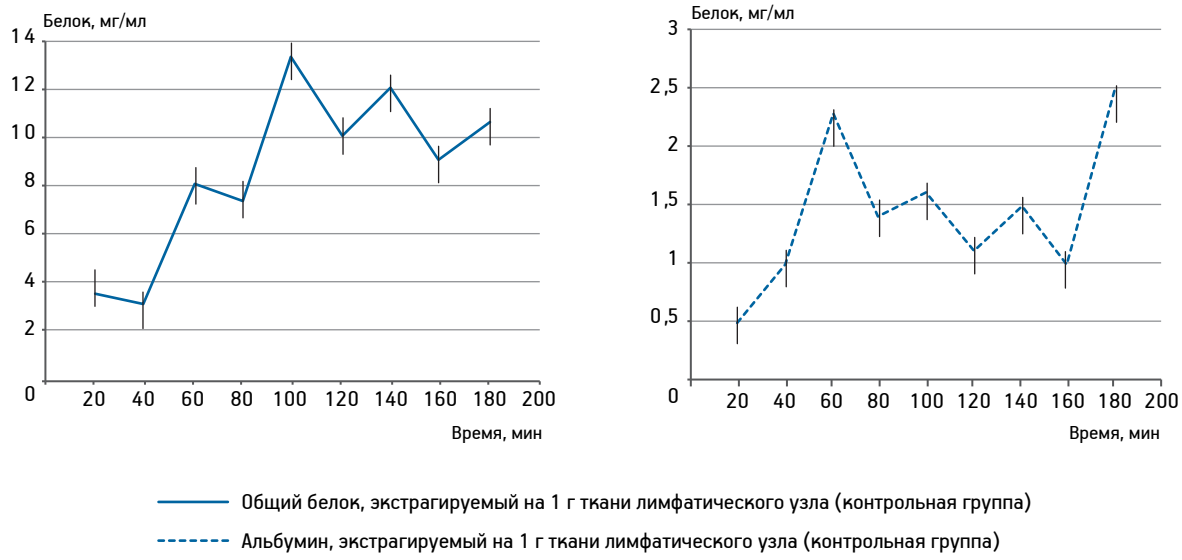


Рис. 1. Содержание общего белка и альбумина в ткани лимфатических узлов у интактных неполовозрелых животных.

Здесь и далее: ось ординат — содержание экстрагируемого белка на 1 г ткани лимфатического узла, достоверность различий между показателями ($p \leqslant 0{,}05$); ось абсцисс — временно́й промежуток, в течение которого осуществляли забор материала

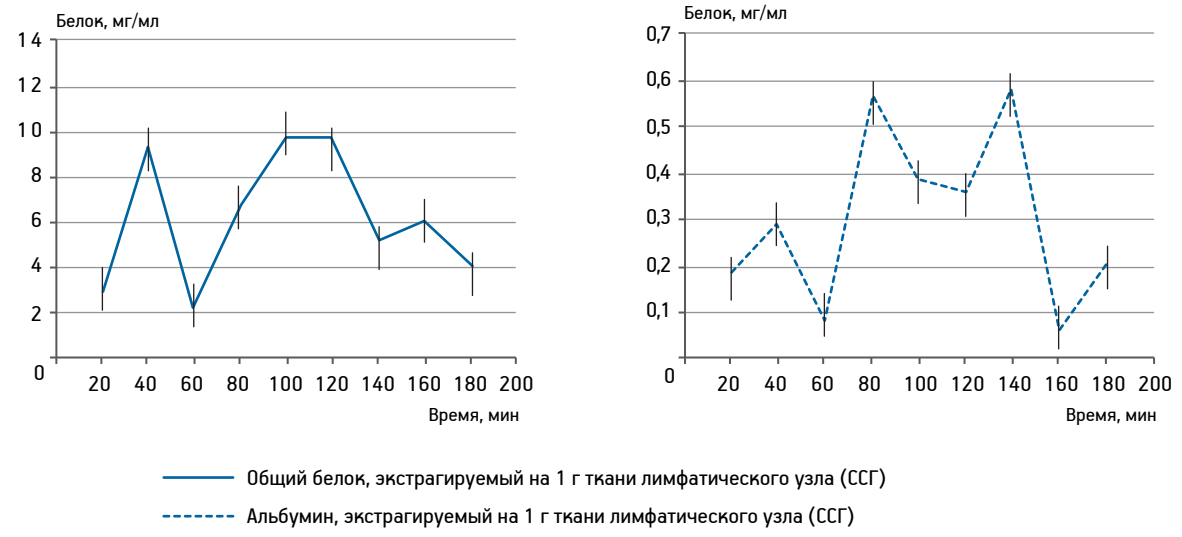


Рис. 2. Содержание общего белка и альбумина в ткани лимфатических узлов у экспериментальных неполовозрелых животных.

Здесь и на рис. 4: ССГ — животные, подвергшиеся воздействию природного сероводородсодержащего газа

общего белка, см. рис. 2. Это свидетельствует о низкой степени синхронизации клеток в тканях лимфатических узлов у молодых крыс при действии экзотоксиканта.

Амплитуда колебаний содержания общего белка и альбумина в ткани лимфатических узлов половозрелых интактных животных несколько ниже, чем у неполовозрелых крыс (см. рис. 1), и составляет 56 и 65 % от среднего значения (мезора) с периодами в 20 и 40 мин соответственно. Необходимо отметить, что динамика содержания общего белка и альбумина в условиях интоксикации сохраняет околочасовую периодичность в тканях лимфоузлов половозрелых крыс в стрессе. Тем не менее, токсическое воздействие приводит к снижению амплитуды колебаний уровня как общего белка, так и альбумина на 3 и 15 % соответственно, что тем самым модифицирует ритмическую кривую.

На фоне хронической интоксикации наблюдают выраженное угнетение ритмической активности изучаемых белков. Так, уровень общего белка снижается на 21 % и альбумина на 53 % от среднего

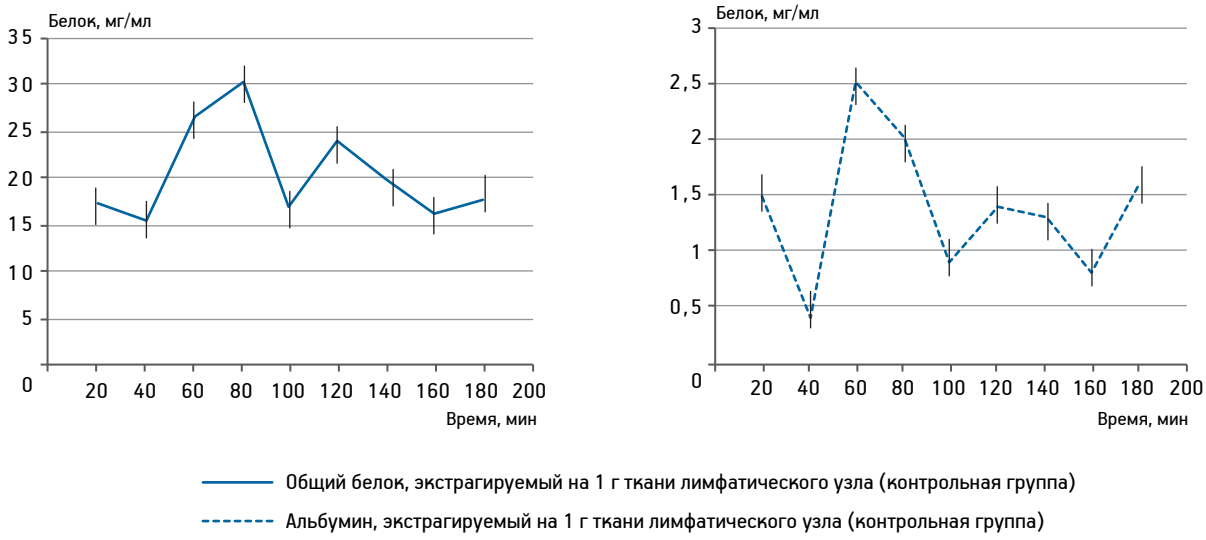


Рис. 3. Содержание общего белка и альбумина в ткани лимфатических узлов у интактных старых животных

значения (мезора) в сравнении с контрольными значениями (см. рис. 2). Зарегистрированные изменения околочасовой ритмики белкового обмена могут быть следствием торможения синтеза белков в органе и поступления белков в ткань из плазмы.

При сравнении в онтогенетическом аспекте ритмической активности изучаемых белков в тканях лимфатических узлов интактных молодых и старых крыс (см. рис. 1, *рис. 3*) нами отмечено снижение содержания и амплитуды колебаний уровня общего белка и альбумина с периодичностью в 40 и 60 мин. Как известно, на фоне хронической сероводородной интоксикации наблюдается подавление ферментных систем, транспорта клеточных белков, что сопровождается угнетением и синтетической активности на клеточном и тканевом уровне организации [2, 8, 13].

В нашем эксперименте в тканях лимфоузлов старых крыс в стрессе зарегистрировано снижение содержания общего белка на 55 % и альбумина на 76,5 % от среднего значения (мезора) в сравнении с контрольными значениями (см. рис. 3, *рис. 4*). В условиях стресса динамика содержания общего белка и альбумина в тканях лимфоузлов у старых крыс (см. рис. 4) хотя и сохраняет околочасовую периодичность, но токсическое воздействие приводит к снижению амплитуды колебаний как общего белка, так и альбумина на 5,5 и 19,5 % соответственно, что также модифицирует ритмическую кривую. Поскольку биосинтез и дальнейшее функционирование белков тесно связаны с окислительными процессами в клетках, для подтверждения выявленного токсического действия используемого нами экзотоксиканта были исследованы параметры свободнорадикальных процессов в ткани лимфоузлов.

При сравнении возрастных особенностей свободнорадикального гомеостаза лимфатических узлов у интактных животных обращает на себя внимание тот факт, что содержание продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, выше у молодых крыс (*табл. 1*) и достигает уровня 7,89±0,382 нмоль/0,05 г ткани ($\rho<0,05$). Значительно ниже этот показатель у половозрелых (2,49±0,293 нмоль/0,05 г ткани, $\rho<0,05$) и старых (1,22±0,325 нмоль/0,05 г ткани, $\rho<0,05$) животных, *табл. 2, 3*.

Отмечено уменьшение скорости аскорбат-зависимого ПОЛ ($\rho<0,05$) у половозрелых крыс по сравнению с молодыми с 16,44±0,945 до 5,89±0,697 нмоль/ч, а также незначительное снижение уровня спонтанного ПОЛ с 11,95±0,783 до 11,54±0,662 нмоль/ч (см. табл. 2). Заметно ниже уровень липидной пероксидации ткани лимфатических узлов у старых интактных животных в сравнении с группой молодых (неполовозрелых) крыс. Полученные результаты подтверждают данные G. Rao и соавт. [21] о том, что старение сопровождается разнонаправленными изменениями активности ферментов, позволяющими сохранять уровень физиологических процессов. Так, у старых животных скорость спонтанного ПОЛ ниже на 52 %, а содержание исходного ПОЛ — на 84,5 % ($\rho<0,05$), чем у молодых животных. Показатели окислительной модификации белков в онтогенезе выше в лимфатических узлах интакт-

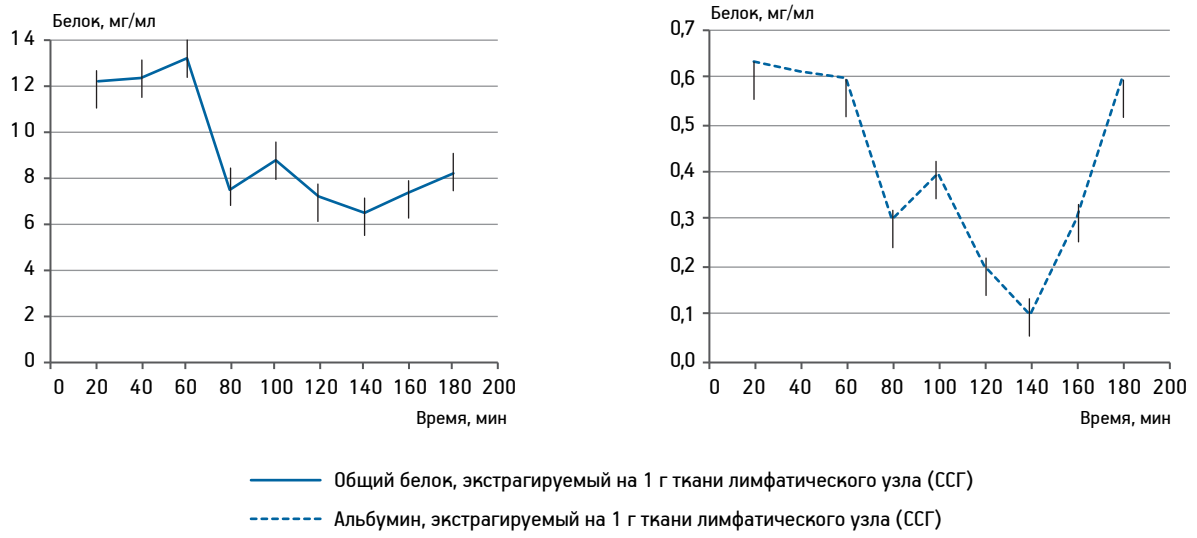


Рис. 4. Содержание общего белка и альбумина в ткани лимфатических узлов у экспериментальных старых животных

Таблица 1

Уровень свободнорадикальных процессов в лимфатических узлах у молодых (неполовозрелых) крыс, подвергшихся хроническому стрессу, *M±m*

Группа	Исходное ПОЛ, нмоль/0,05 г ткани	Спонтанное ПОЛ, нмоль/ч	Аскорбатзависимое ПОЛ, нмоль/ч	ОМБ, мкмоль/мг белка
Контрольная, *n*=10	7,89±0,382	11,95±0,783	16,44±0,945	0,08±0,033
ССГ, *n*=10	11,48±0,820[2)]*	69,71±0,730[3)]*	64,11±0,76[3)]*	0,54±0,057[3)]*

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3:[1)]* $p<0,05$, [2)]* $p<0,01$, [3)]* $p<0,001$ в сравнении с контрольной группой; ССГ — животные, подвергшиеся воздействию природного сероводородсодержащего газа; ОМБ — окислительная модификация белков.

Таблица 2

Уровень свободнорадикальных процессов в лимфатических узлах у половозрелых крыс, подвергшихся хроническому стрессу, *M±m*

Группа	Исходное ПОЛ, нмоль/0,05 г ткани	Спонтанное ПОЛ, нмоль/ч	Аскорбатзависимое ПОЛ, нмоль/ч	ОМБ, мкмоль/мг белка
Контрольная, *n*=10	2,49±0,293	11,54±0,662	5,89±0,697	0,11±0,019
ССГ, *n*=10	11,73±0,493[3)]*	76,18±0,840[3)]*	79,20±0,759[3)]*	0,54±0,019[3)]*

ных старых крыс (0,15±0,045 мкмоль/мг белка, на 47 %, $p<0,05$) в сравнении с молодыми животными (см. табл. 3).

При хроническом воздействии серосодержащего природного газа АГКМ интенсивность свободнорадикальных процессов и уровень антиоксидантной защиты в ткани лимфатических узлов свидетельствуют о возрастных особенностях функционирования лимфоузлов.

При сравнении показателей пероксидации липидов установлено, что содержание продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, с возрастом увеличивается и способствует развитию окислительного стресса у животных, о чем свидетельствует повышение уровня исходного ПОЛ, увеличение скорости аскорбатзависимого и спонтанного ПОЛ у старых крыс в сравнении с молодыми животными ($p<0,05$). Выявленный нами более высокий уровень исходного ПОЛ на 8 %, усиление скорости спонтанного и индуцированного ПОЛ на 7,5 и 21% соответственно у интактных старых животных в сравнении с молодыми усугубляет токсический эффект сероводорода на ткань лимфатических узлов старых крыс (см. табл. 3).

Низкий уровень исходного ПОЛ ($p<0,05$) в условиях гипоксии зафиксирован у молодых животных (11,48±0,820 нмоль/0,05 г ткани), однако отмечено увеличение скорости спонтанного ПОЛ

Таблица 3

Уровень свободнорадикальных процессов в лимфатических узлах у старых крыс, подвергшихся хроническому стрессу, *M±m*

Группа	Исходное ПОЛ, нмоль/0,05 г ткани	Спонтанное ПОЛ, нмоль/ч	Аскорбатзависимое ПОЛ, нмоль/ч	ОМБ, мкмоль/мг белка
Контрольная, *n*=10	1,22±0,325	5,709±0,723	15,68±0,303	0,15±0,045
ССГ, *n*=10	12,43±0,433[3)]*	74,91±0,814[3)]*	77,7±0,741[3)]*	0,04±0,027[1)]*

(до 76,18±0,840 нмоль/ч, $\rho<0,05$) и индуцированного ПОЛ (до 79,2±0,759 нмоль/ч, $\rho<0,05$) у половозрелых крыс в сравнении с молодыми (см. табл. 1). Уровень окислительной модификации белков выше в ткани лимфатических узлов молодых и половозрелых животных в отличие от старых (0,04±0,027 мкмоль/мг белка, $\rho<0,05$, см. табл. 3). Вероятно, что в ткани лимфоузлов старых крыс активизация всех показателей ПОЛ под действием стрессора способствовала вовлечению в адаптивный процесс других составляющих звеньев антиоксидантного статуса, что снизило уровень окислительной модификации белков в ответной реакции на токсический эффект сероводорода, а также свидетельствовало о наибольшей степени синхронизации лимфоцитов в ткани этой возрастной группы. Наблюдаемые результаты эксперимента подтверждают токсический эффект природного газа на ткань лимфатических узлов и развитие оксидативного стресса при его воздействии во всех возрастных группах животных.

Заключение

Таким образом, в ходе исследования нами сопоставлена интенсивность ритмической организации и показаны неизвестные ранее отличия в динамике околочасовых ритмов содержания общего белка и альбумина в лимфатических узлах у крыс разного возраста при нормальном развитии и воздействии природного сероводородсодержащего газа.

На фоне токсического стресса происходит модификация амплитуды изучаемых околочасовых колебаний во всех группах животных. Хроническое воздействие сероводородсодержащего газа проявляется увеличением количества продуктов свободнорадикального окисления, что снижает уровень антиокислительной защиты ткани лимфоузлов у молодых и старых крыс. Результаты исследования свидетельствуют об ускорении развития инволюционных процессов в лимфатической системе крыс на фоне хронической интоксикации. Полученные данные говорят о целесообразности введения антиоксидантов в группе молодых животных — для синхронизации деятельности лимфоцитов, в группе старых крыс — для замедления темпов инволюции на фоне хронической интоксикации, для выведения экзогенных токсинов с помощью альбумина как основного транспортного белка, а также для поддержания осмотических свойств в тканях лимфатических узлов.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Барабой В.А., Брехман И.И., Голожин В.Г. и др. Перекисное окисление и стресс. М.: Наука, 2004.

2. Боев В.М., Сетко Н.П. Сернистые соединения природного газа и их действие на организм. М.: Медицина, 2001.

3. Бродский В.Я. Околочасовые метаболические ритмы // Биохимия. 2014. Т. 79. Вып. 6. С. 621–634.

4. Голубкина Е.В., Дюкарева О.С., Тризно Н.Н. и др. Влияние процессов пероксидации в тромбоцитах на систему гемостаза при воздействии сероводородсодержащего газа // Журн. мед.-биол. исследований. 2019. Т. 7. № 1. С. 40–48.

5. Дубинина Е.Е. Роль активных форм кислорода в качестве сигнальных молекул в метаболизме тканей при состояниях стресса // Вопр. мед. химии. 2001. Т. 47. Вып. 6. С. 561–581.

6. Дубинина Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение). Физиологические и клинико-биохимические аспекты. СПб.: Мед. пресса, 2006.

7. Дубинина Е.Е., Бурмистров С.О., Ходов Д.А., Поротов И.Г. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения // Вопр. мед. химии. 1995. Т. 41. № 1. С. 24–26.

8. Загускин С.Л. Биологическое время: саморегуляция и управление // Пространство и время. 2016. Т. 22. № 4. С. 254–266.

9. Мажитова М.В., Теплый Д.Л., Тризно Н.Н. и др. Хроническое влияние природного газа Астраханского месторождения на антиоксидантную активность и Redox-потенциал плазмы крови и ткани мозга в эксперименте // Естественные и технические науки. 2011. Т. 56. № 6. С. 149–153.

10. Лабораторные методы исследования в клинике / Под ред. проф. В.В. Меньшикова. М.: Медицина, 1987. С. 175–176.

11. Меньшиков В.В. Методические указания по применению унифицированных клинических лабораторных методов исследований. М., 1973. С. 45–47.

12. Рожкова И.С., Теплый Д.Л. Особенности ритмической активности белков плазмы крови в эксперименте // Sciences of Europe. Praha. 2018. № 27. Vol. 2. P. 12–14.

13. Рожкова И.С., Теплый Д.Л. Фармакологическая коррекция динамики свободнорадикальных процессов в органах иммунной системы на фоне хронической интоксикации // Естественные науки. 2016. Т. 54. № 1. С. 72–77.

14. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Т. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кис-

лоты. Современные методы в биохимии. М.: Медицина, 1977. С. 66–68.

15. Строев Е.А., Макарова В.Г. Практикум по биологической химии. М.: Высш. школа, 1986.

16. Шишкина Т.А., Наумова Л.И., Давлатова И.С. Сосудистая реакция стенки тонкой кишки на действие антропогенных факторов // Морфология. 2018. Т. 153. № 3. С. 323.

17. Теплый Д.Л. Об участии антиоксидантов в регуляции нейронального апоптоза филогенетически разных отделов головного мозга при старении // В сб.: Материалы III Всероссийской научной конференции с международным участием «Свободные радикалы, антиоксиданты и старение». Астрахань: Издательский дом «Астраханский университет», 2016. С. 96–100.

18. Чернышева М.П. О филогенезе антиоксидантных систем // В сб.: Материалы III Всероссийской научной конференции с международным участием «Свободные радикалы, антиоксиданты и старение». Астрахань: Издательский дом «Астраханский университет», 2016. С. 113–114.

19. Ярошинская А.П., Лазько А.Е., Зиндан С. Влияние серосодержащего газа на дренажную функцию системы микроциркуляции // Морфология. 2016. Т. 149. Вып. 3. С. 249.

20. Fukami K., Sekiguchi F., Kawabata A. Hydrogen sulfide and T-type Ca^{2+} channels in pain processing, neuronal differentiation and neuroendocrine secretion // Pharmacology. 2017. Vol. 99. № 3–4. P. 196–203.

21. Rao G., Xia E., Richardson A. Effect of age on the expression of antioxidant enzymes in male Fischer 344 rats // Mech. Ageing Dev. 1990. Vol. 53. № 1. P. 49–60.

22. Wallace J.L., Wang R. Hydrogen Sulfide-Based Therapeutics: Exploiting a Unique but Ubiquitous Gasotransmitter // Nat. Rev. Drug Discov. 2015. Vol. 14. № 5. P. 329–345.

Поступила в редакцию 08.04.2020
После доработки 26.05.2020
Принята к публикации 27.05.2020

Adv. geront. 2020. Vol. 33. № 4. P. 771–777

I. S. Rozhkova [1], D. L. Teply [2], E. D. Bazhanova [2, 3, 4]

ULTRADIAN RHYTHMS AND OXIDATIVE STRESS IN THE TISSUE OF THE LYMPH NODES IN ONTOGENESIS

[1] Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya str., Astrakhan 414000; [2] Astrakhan State University, 20a Tatishcheva str., Astrakhan 414000; [3] Institite of Toxicology, Federal Medico-Biologocal Agency, 1 Bekhtereva str., St. Petersburg 192019, e-mail: bazhanovae@mail.ru; [4] I. M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, 44 Thoreza pr., St. Petersburg 194223

We studied the age-related features of the ultradian rhythms of levels of total protein and albumin in the lymph nodes under normal condition and chronic toxic oxidative stress condition using the chronobiological approach and the biochemical methods. During the experiment, we compared the rhythmic activity of levels of total protein and albumin in the rat lymph nodes in ontogenesis and during chronic exposure to sulfur-containing natural gas. The revealed fluctuations of the levels of total protein and albumin can be characterized as around-hourly (ultradian) rhythms, which period is approximately 20–40 to 60 minutes. The obtained experimental data indicate a decrease in the adaptive resistance of lymph node with age and the depletion of the antioxidant system of rats in aging. These results could have a practical value for the development of correction methods of negative effects of toxic oxidative stress in ontogenesis.

Key words: *around-hour (ultradian) rhythms, aging, lymph nodes, rats, chronic toxic oxidative stress*

© А. В. Макрушин, Н. В. Аладин, А. С. Васильев, 2020
УДК 573.7.017.6+575.85

Успехи геронтол. 2020. Т. 33. № 4. С. 778–784
doi: 10.34922/AE.2020.33.4.022

А. В. Макрушин[1], *Н. В. Аладин*[2], *А. С. Васильев*[1]

О СТАНОВЛЕНИИ В ХОДЕ ЭВОЛЮЦИИ У СИСТЕМ СВОЙСТВА СТАРЕТЬ И ЕГО РОЛИ*

[1] Институт биологии внутренних вод им. И. Д. Папанина РАН, 152742, пос. Борок, Ярославской обл., e-mail: makru@ibiw. ru;
[2] Зоологический институт РАН, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 1, e-mail: aral@zin.ru

Естественный отбор способствует выживанию тех организмов, тех сообществ общественных насекомых, тех человеческих обществ и тех многовидовых систем, эффективность использования ресурсов среды которыми выше, чем у других. Поэтому в ходе эволюции эффективность их использования перечисленными системами повышалась. Это повышение происходило благодаря специализации элементов, составляющих эти системы. Но далеко зашедшая их специализация приводила к тому, что системы приобретали свойство стареть. Это свойство повышало приспособленность вышестоящих по рангу систем, в состав которых они входили.

Ключевые слова: старение, междисциплинарный подход

> But the role of science is to understand how the world works, not to tell us what we want to hear.
>
> *J. R. Burger, C. D. Allen, J. Brown et al.*

Палеонтологами В.В. Жерихиным [4], А.С. Раутианом [12] и другими разработана теория эволюции сообществ растений, животных, грибов и микроорганизмов. Согласно ей, у этих многовидовых систем из-за роста в ходе эволюции специализированности составляющих их видов гомеостатические свойства сперва повышаются, но потом снижаются. Их снижение — это старение системы. Оно приводит к тому, что порог, который нужно преодолевать внешним силам, стремящимся систему разрушить, понижается, и она из-за действия этих сил прекращает свое существование. Одновременное разрушение многовидовых систем — это глобальный экологический кризис. По В. В. Жерихину [5], такие же процессы эндогенного снижения гомеостатических свойств идут в любой системе, которая 1) имеет сложную структуру, сочетающую иерархический и сетевой принципы организации; 2) способна к самовоспроизводству; 3) состоит из самовоспроизводящихся элементов и 4) эти элементы способны к приспособительной эволюции.

Работы В. В. Жерихина, в которых бы он подробно обосновал это утверждение, нам неизвестны. Вероятно, сделать это он не успел, так как в 2001 г. его не стало. Цель статьи — обсудить: 1) действительно ли процессы, идущие в ходе эволюции у систем разного уровня, сходны и завершаются становлением свойства стареть и 2) какую роль свойство систем стареть играет. В статье сравнивается становление свойства стареть у многовидовых систем со становлением этого свойства у систем организменного и надорганизменного уровня. Системы надорганизменного уровня, рассматриваемые здесь, — это сообщества общественных насекомых (муравьев, пчел, ос, шмелей и термитов) и человеческие общества. История человечества разворачивается внутри заданных биологией рамок. Оно из них вырваться, считает Ю. Н. Харари [13], и считаем мы, не может.

Единицами естественного отбора были системы не только организменного уровня, но и более высокого уровня

Единицами естественного отбора могут быть системы не только организменного, но и более высокого уровня [20, 23, 28]. Для того чтобы они могли ими быть, необходимы и достаточны следующие условия: 1) у них должна наблюдаться фенотипическая изменчивость; 2) фенотипические модификации систем должны быть связаны с различной их полезностью для систем и 3) полезные свойства фенотипических модификаций должны быть наследуемыми [23]. Этим условиям надорганизменные и многовидовые системы отвечают. У них фенотипическая изменчивость есть, фенотипические модификации связаны с различной их полезностью для систем, а свойства этих систем

* Статья публикуется в порядке дискуссии.

наследуемы. Наследуемы они потому, что у них аналог генотипа организма имеется. Им у надорганизменных систем является совокупность генотипов составляющих их особей и совокупность наследственно закрепленных взаимодействий особей. В человеческих обществах взаимодействия людей закреплены не только генетически. Они определяются также воспитанием, обучением и юридическими законами, которые передаются из поколения в поколение, то есть наследуются. У многовидовых систем аналог генотипа организма — совокупность генотипов особей, составляющих эти системы, и совокупность наследственно закрепленных взаимодействий особей одного и разных видов [12]. Следовательно, надорганизменные и многовидовые системы могут быть единицами естественного отбора.

Результатом естественного отбора систем был рост специализированности составляющих их элементов

Чем выше элементы были специализированы, тем система могла извлекать из среды энергии больше и тем энерговооруженность ее была выше. А чем выше была ее энерговооруженность, тем у нее было больше шансов не быть естественным отбором отсеянной. Поэтому в ходе эволюции (при наличии в среде недоиспользуемых энергетических ресурсов и возможности их использования) специализированность составляющих системы элементов росла. Рассмотрим, как это происходило у систем разного уровня.

Особь Metazoa произошла, вероятно, от колонии Protozoa. У колонии Protozoa функции между клетками не разделены. У особи Metazoa они разделились и число типов клеток, выполнявших разные функции, в ходе эволюции росло. Так возникали виды, клетки которых стали высоко специализированными.

Сообщество общественных насекомых произошло от семьи. *Человеческое общество* произошло от племени. Естественный отбор поддерживал те семьи насекомых и те племена людей, которые были многочисленнее других и в которых функции были разделены между большим, чем у других, числом членов. Так возникали сообщества общественных насекомых и человеческие общества, состоящие из большого числа специализированных особей.

Эволюция *многовидовых систем* начиналась после каждого очередного глобального экологического кризиса. В ходе их сообщества разрушались, виды-специалисты (*K*-виды) вымирали, а возникали группировки, состоящие из небольшого числа сохранившихся мало специализированных *r*-видов [4, 12]. Естественный отбор поддерживал те группировки, функции которых были разделены между большим, чем у других, числом видов. В результате, в группировках биоразнообразие росло, они превращались в сообщества, а виды становились все более специализированными. Так возникли сообщества, состоящие из большого числа высоко специализированных видов.

Специализация элементов системы понижала их способность к переспециализации и воспроизводству

Чем специализированнее становились элементы системы, тем ниже у них становилась способность к переспециализации. Среди *Metazoa* на самых ранних этапах эволюции находятся губки, гидроидные и коралловые полипы, мшанки, внутрипорошицевые и колониальные асцидии. У этих сидячих беспозвоночных клетки самые низкоспециализированные среди Metazoa. У них (и только у них) производные одного зародышевого листка могут превращаться в производные другого [8]. У более высоко стоящих на эволюционной лестнице Metazoa клетки более специализированы. У них способность клеток к переспециализации ниже и тем ниже, чем на более высокой ступени эволюционной лестницы находится вид. Предки *общественных насекомых* вели одиночную жизнь. У них каждая особь сама защищалась от врагов, добывала пропитание и обладала способностью к размножению. В современных сообществах общественных насекомых царице (а у термитов — и царю) нет нужды заботиться о пропитании и защите от врагов. Их кормят и защищают рабочие особи. Переспециализироваться в рабочих царица и царь не могут. Рабочие особи у подавляющего числа видов бесплодны и переспециализироваться в размножающихся особей тоже не могут. Способность к переспециализации членов *человеческого общества* тоже связана с уровнем их специализированности. Переспециализация членов общества будет идти тем успешнее, чем ниже граждане специализированы. У высоко специализированных граждан переспециализация затруднена. Виды, входящие в состав *многовидовых систем*, переспециализироваться не способны. При изменении среды многовидовые системы, чтобы сохраниться, перестраиваются. При этом происходит замена одних видов другими.

Вторым следствием происходящего в ходе эволюции роста специализированности элементов было снижение или утрата у них способности к размножению. У *млекопитающих* наиболее специализированные клетки (например, нейроны) не размножаются. Эти клетки способность к размножению из-за своей специализации практически утратили. В *сообществах общественных насекомых* из-за специализации утратили способность к размножению рабочие особи. В *человеческих обществах* по мере роста специализированности граждан уровень рождаемости снижается. Во *многовидовых системах* в ходе эволюции мало специализированные *r*-виды путем адаптивной радиации превращаются в специализированные *K*-виды. У *K*-видов по сравнению *r*-видами плодовитость меньше.

Снижение и утрата у элементов способности к переспециализации и воспроизводству — причина появления в системах трудно обновляемых и необновляемых элементов

Снижение и утрата у элементов способности к переспециализации и воспроизводству было причиной возникновения в системах трудно обновляемых или необновляемых элементов. Трудно обновляемые элементы появлялись в них, если способность элементов к размножению и переспециализации была снижена. Если же эти способности у элементов были утрачены, то в системах возникали необновляемые элементы. Клетки *особи Metazoa* рано или поздно, но обязательно от разных причин погибают. Большинство их заменяется новыми. Но у видов, стоящих высоко на эволюционной лестнице, нейроны, как сказано выше, не размножаются. Нейроны, в отличие от других высоко специализированных клеток, например эритроцитов и клеток кишечного эпителия, не способны к обновлению за счет стволовых клеток. Поэтому нейроны необновляемые. В *сообществах общественных насекомых* специализация особей привела к тому, что царица стала необновляемым элементом. Необновляемая она потому, что рабочие особи тоже специализированы и большинство видов, как сказано выше, переспециализироваться в половых особей не способно. В *человеческом обществе* специализация привела к тому, что наиболее специализированные граждане стали трудно обновляемыми. Трудно обновляемые они потому, что их производство требует от общества больших энергозатрат. Во *многовидовых системах K*-виды трудно обновляемые элементы потому, что плодовитость их низкая.

Появление необновляемых или трудно обновляемых элементов вызвало у систем свойство стареть

Необновляемые элементы играют ключевую роль в поддержании гомеостаза системы. Они со временем в соответствии со вторым началом термодинамики прекращают свое существование. Их утрата приводит к снижению надежности существования системы и гибели. Казалось бы, у систем, в которых нет необновляемых элементов, но есть трудно обновляемые, возможность существовать вечно есть. Но это не так. Человеческие общества и многовидовые системы содержат трудно обновляемые, но не необновляемые элементы. Однако история, изучающая судьбы обществ, и палеонтология, изучающая судьбы многовидовых систем, свидетельствует, что эти системы временные. Рассмотрим, как идущее в ходе эволюции сужение специализированности элементов приводило к тому, что системы приобретали свойство стареть.

Тело особей сидячих колониальных видов, находящихся ближе других к основанию филогенетического дерева Metazoa, необновляемых клеток не содержит. Эти беспозвоночные потенциально бессмертны [19, 21]. Первые на Земле Metazoa были, вероятно, тоже сидячими и колониальными [11, 22]. Если это так, то их клетки были тоже мало специализированы, необновляемых среди них не было, и эти Metazoa были потенциально бессмертны. Механизм старения возник в ходе эволюции, шедшей по пути сужения специализированности клеток. Этот путь привел к тому, что в организме необновляемые клетки появились. Согласно параметаболической теории [1], в старении особи Metazoa важную роль играют вредные для нее параметаболические реакции. Продукты этих реакций накапливаются в необновляемых клетках. Когда накапливается много, необновляемые клетки отмирают. Их отмирание — это старческая инволюция, приводящая к прекращению существования особи. Особь Metazoa смертна потому, что содержит необновляемые клетки. В *сообществах общественных насекомых* необновляемый элемент — царица. Необновляемой она стала вследствие узкой специализированности рабочих особей, к размножению неспособных. Когда царица стареет и прекращает откладывать яйца, заменить ее некем [7, 9]. Сообщества общественных насекомых — временные образования, то есть

стареют, потому что содержат необновляемый элемент.

Расцвет древнего и античного *общества* наступал тогда, когда оно достигало максимально возможной для данного периода истории специализированности граждан и максимально возможной его энерговооруженности. После расцвета у древних и античных обществ наступало снижение их гомеостатических свойств, завершающееся прекращением их существования [2, 10, 14, 16, 17, 27]. В период расцвета общество могло себе позволить энергозатраты на производство и содержание высоко квалифицированных специалистов. Но ему для этого необходимо было извлекать из среды большое количество энергии. Поэтому процветающее общество зависело от внешних источников энергии. Это делало его хрупким. Когда-нибудь, но обязательно, возникало стечение обстоятельств, не позволявшее ему извлечь количество энергии, достаточное для сохранения в своей структуре высоко квалифицированных граждан. Стечение таких обстоятельств наиболее вероятно было когда общество находилось в расцвете и его энергетические потребности были особенно высокими. Если случалось так, что общество из среды достаточное количество энергии извлечь не могло, то оно наиболее специализированных граждан производить и содержать было не в состоянии. Из-за их исчезновения из общества его энерговооруженность еще больше снижалась и враждебные силы это общество уничтожали [27].

Хрупкость обществам придает еще и то, что они недавно возникшие в ходе эволюции образования и поэтому еще неустойчивые [27]. Человечество еще не выработало устойчивое социальное устройство. Оно находится на пути его поисков. Общественные же насекомые устойчивое социальное устройство выработали давно. У муравьев и термитов оно сформировалось около 100 млн лет назад. Пчелы и осы стали жить сообществами позже, но тоже задолго до появления человека [3]. Хрупкость обществам придает еще и то, что они, в отличие от сообщества общественных насекомых, среду своего обитания разрушают. Хрупкость человеческих обществ сокращала срок их существования и тем ускоряла естественный отбор, единицами которого были общества. Это ускоряло эволюцию человечества. А чем быстрее оно эволюционировало, тем быстрее и эффективнее приспосабливалось к постоянно меняющимся условиям жизни на Земле. Сложно устроенные человеческие общества — временные образования потому, что содержат трудно обновляемых высоко специализированных граждан.

Теперь рассмотрим, как идущее в ходе эволюции сужение специализированности элементов делало временными образованиями *многовидовые системы*. Эти системы содержат трудно обновляемые элементы — *K*-виды. Они трудно обновляемые потому, что плодовитость их низкая. Теория эволюции многовидовых систем [4, 12] указывает на связь растущей в ходе эволюции специализированности видов с ослаблением гомеостатических свойств многовидовых систем, приводящим к глобальным экологическим кризисам. Согласно этой теории, многовидовые системы эволюционировали в направлении роста специализированности составляющих их видов, но до определенного предела. Достигнув его, они из-за ограниченности ресурсов или из-за невозможности их использования вследствие определенного строения и физиологии организмов прекращали усложняться. На этой стадии, когда биоразнообразие было максимально возможным при данном строении и физиологии составляющих их видов, гомеостатические свойства систем были сильно снижены. Внешние воздействия в это время легко могли их разрушить, и действительно разрушали. Это приводило к глобальным экологическим кризисам, в результате которых многовидовые системы свое существование прекращали. Но не внешние воздействия были причиной их гибели. Они были лишь толчком к ней. Предпосылки к их исчезновению сформировывались в ходе предыдущей их эволюции, шедшей по пути роста специализированности составлявших их видов. Многовидовые системы временные образования потому, что содержат трудно обновляемые высоко специализированные *K*-виды.

Таким образом, как и утверждал В. В. Жерихин [5], становление в ходе эволюции свойства стареть у систем разного уровня и снижение гомеостатических свойств у состарившихся систем разного уровня действительно протекают сходно. Естественный отбор поддерживал наиболее энерговооруженные системы. Став же высоко энерговооруженными, системы становились энергозависимыми. Прекращают свое существование они из-за гибели входящих в их состав необновляемых или трудно обновляемых элементов. Гибель этих элементов снижает способность системы извлекать из среды энергию. Снижение же энерговооруженности ослабляет сопротивляемость системы внешним силам.

Приспособительная роль свойства стареть

Наличие у системы свойства стареть необходимо для вышестоящей по рангу системы. Необходимо оно потому, что это свойство гарантирует обновление нижележащих систем. Рецензент нашей статьи справедливо указывает на близость излагаемых взглядов на старение к взглядам А. Вейсмана, который в 1880-х гг. выдвинул гипотезу о запрограммированности старения особи. Наш взгляд на природу старения биосистем разного уровня — это взгляд В. В. Жерихина [5]. Старение системы — это генетически запрограммированный ее признак. Он запрограммирован в сложном строении системы. У особи сложность строения, то есть свойство стареть, запрограммирована в ее генотипе. У надорганизменных и многовидовых систем сложность строения и свойство стареть запрограммированы в генотипах составляющих их особей и в наследственно закрепленных взаимодействиях особей одного и разных видов. У человеческих обществ сложность строения и свойство стареть запрограммированы не только в генотипах людей, но и в их воспитании и обучении, а также в обычаях, юридических законах, которые передаются из поколения в поколение, то есть тоже наследуются.

Благополучие вышестоящих систем для сохранения жизни на Земле важнее, чем благополучие систем нижестоящих. Чтобы свойство систем стареть было полезно для вышестоящей системы, нужно чтобы нижестоящая система, приобретшая это свойство, была способна к воспроизводству. Этой способностью рассмотренные системы обладают. Стареющие сообщества общественных насекомых, прежде чем сойти на нет, производят половых особей. Перезимовавшие оплодотворенные самки становятся основателями новых сообществ в следующем сезоне. Человеческие общества не всегда исчезали бесследно. Сохранившаяся их часть иногда становилась частью другого или других обществ. Погибавшие во время глобальных экологических кризисов многовидовые системы тоже не исчезли полностью. Избегшие вымирания, обитавшие на их периферии *r*-виды формировали после окончания кризиса путем адаптивной радиации новые многовидовые системы.

Свойство систем стареть необходимо для существования жизни на Земле. Его необходимость заключается в том, что оно ускоряет эволюцию вышестоящей системы и тем облегчает ее приспособление к среде. Старение особей Metazoa полезно для популяции. У особей (и у сообществ общественных насекомых) старение гарантирует прекращение их существования, ускоряет смену поколений (у общественных насекомых — смену сообществ), делает более быстрым естественный отбор и благодаря этому облегчает приспособительную генетическую перестройку популяции, повышая ее приспособительные возможности. Надежность существования популяций для сохранения вида важнее, чем надежность существования составляющих его особей (и сообществ общественных насекомых). Гибель части популяций ведет вид к биологическому регрессу, а гибель составляющих вид особей, если они недостаточно приспособлены к среде, надежность его существования повышает. Иммортализты, намеревающиеся сделать человека потенциально бессмертным, ставят интересы личности выше интересов общества, в состав которой личность входит. Человечество — составная часть биосферы. Видовой состав ее меняется и будет меняться впредь. Лишь те виды сохраняются в ней, которые эволюционируя, приспосабливаются к ее новому составу. Осуществление намерений иммортализтов приведет к прекращению эволюции человека и вследствие этого вымиранию.

Свойство обществ стареть необходимо человечеству. У обществ древности и античности старение гарантировало прекращение их существования, укорачивало срок их жизни, ускоряло их смену и тем делало более быстрым естественный отбор, единицами которого были общества. В результате, приспособительные возможности и надежность существования вышестоящей по рангу системы человечества повышались.

Биосфере свойство стареть составляющих ее многовидовых систем тоже необходимо. У многовидовых систем геологического прошлого старение гарантировало прекращение их существования, ускоряло их смену и делало более быстрым естественный отбор, единицами которого были многовидовые системы. Это естественный отбор ускоряло и облегчало адаптивную генетическую перестройку биосферы. У биосферы, благодаря старению одних многовидовых систем и формированию вместо них других, приспособительные возможности повышались.

Продолжительность старости у систем разного уровня разная. У особи она может длиться часы (например, у дафний и поденок), дни, недели, месяцы, годы или, у K-видов, — десятилетия. У сообщества общественных насекомых старость может длиться недели, месяцы, годы, у человеческих

обществ — столетия, у многовидовых систем — миллионы лет.

Нужно ли и можно ли противодействовать старению систем?

Развитие не может протекать без кризисов. Кризисы, во время которых надежность существования системы снижается, — необходимые этапы любого развития. Свойство систем стареть необходимо для человечества и биосферы. Следует ли прилагать усилия, направленные на противодействие его проявлению? Крахи древних и античных обществ были величайшей бедой для людей того времени. Но они повышали надежность существования человечества. Глобальные экологические кризисы приводили к массовому вымиранию видов, но они повышали надежность существования биосферы. Следовательно, ожидаемые крах мировой цивилизации и очередной глобальный экологический кризис принесут в очень далеком будущем человечеству и биосфере пользу. Какая альтернатива предпочтительнее — благополучие современного человечества в ущерб будущему человечества или благополучие человека как биологического вида в ущерб современному человечеству?

Перед такой же проблемой встали в далеком прошлом общественные насекомые. Одни виды пошли по пути предотвращения старения сообществ, другие свойство сообществ стареть сохранили. Предотвращали старение своих сообществ общественные насекомые так. Сообщества, в которых только одна царица, филогенетически первичные. Новые сообщества общественных насекомых создаются после брачного полета половых особей. Период одиночной жизни оплодотворенной самки-основательницы — самый опасный в жизни сообщества. Большинство их погибает от хищников. Поэтому независимо у разных видов муравьев они стали возвращаться в муравейник и откладывать яйца под его защитой. А разные виды термитов стали выращивать в термитниках дополнительных способных к размножению самок и самцов. Теперь жизнь этих сообществ перестала зависеть от продолжительности жизни самки-основательницы. Сообщества медоносных пчел избавились от свойства стареть иначе. В улье одна матка. Когда она стареет и ее плодовитость снижается, рабочие пчелы выращивают другую, а старую убивают. У некоторых видов ос есть способные к размножению рабочие самки. Пока царица жива, они эту способность не используют, но в случае ее смерти начинают откладывать яйца и жизнь сообщества не прерывается [7, 9]. Таким образом, многие виды общественных насекомых способ избегать старения своих сообществ нашли. Это улучшило участь этих сообществ. Но будущее не за ними, а за теми видами, которые свойство сообществ стареть сохранили. Стареющие сообщества эволюционируют быстрее, чем потенциально бессмертные. Поэтому им легче будет приспосабливаться к грядущим изменениям биосферы. Если современному человечеству удастся предотвратить крах мировой цивилизации и глобальный экологический кризис, то это облегчит участь обществ не очень далекого будущего, но затруднит борьбу за существование человечеству в очень далеком будущем.

Но смогут ли общества сплотиться для решения общих проблем? Существует мнение, что нет [16, 24–26]. Действительно, несмотря на предупреждения ученых [4, 6, 15–18, 24–27], эффективных мер, направленных на устранение угрозы краха мировой цивилизации и глобального экологического кризиса, не проводится. Человек, видимо, не способен управлять развитием общества и биосферы. Он (виновник глобального экологического кризиса) движет эволюцию биосферы в том же направлении, в каком двигали ее до него все другие виды, виновники предыдущих глобальных кризисов.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Голубев А.Г. Биология продолжительности жизни и старения. СПб.: Н-Л, 2015.

2. Даймонд Д. Коллапс: почему одни общества выживают, а другие вымирают. М.: Астрель. Полиграфиздат, 2005.

3. Жерихин В.В. Использование палеонтологических данных в экологическом прогнозировании // В сб.: Экологическое прогнозирование. М.: Наука, 1979. С. 113–132.

4. Жерихин В.В. Избранные труды по палеоэкологии и филоценогенетике. М.: Товарищество науч. изд. КМК, 2003.

5. Жерихин В.В. Основные закономерности филоценогенетических процессов (на примере неморских сообществ мезозоя и кайнозоя) // В сб.: Избранные труды по палеоэкологии и филоценогенетике. М.: Товарищество науч. изд. КМК, 2003. С. 467–485.

6. Жерихин В.В. Искажение мира // В сб.: Избранные труды по палеоэкологии и филоценогенетике. М.: Товарищество науч. изд. КМК, 2003. С. 43–57.

7. Захаров А.А. Организация сообществ у муравьев. М.: Наука, 1991.

8. Иванова-Казас О.М. Бесполое размножение животных. Л.: Изд. ЛГУ, 1977.

9. Кипятков В.Е. Мир общественных насекомых. Л.: Изд. ЛГУ, 1991.

10. Леонтьев К.Н. Византизм и славянство. Избранное. М.: Моск. рабочий, 1993.

11. Марфенин Н.Н. Концепция модульной организации развития // Журн. общ. биол. 1999. Т. 60. № 1. С. 6–17.

12. Раутиан А.С. О началах теории эволюции многовидовых сообществ (филоценогенезе) и ее авторе // В сб.:

Избранные труды по палеоэкологии и филоценогенетике. М.: Товарищество науч. изд. КМК, 2003. С. 1–42.

13. Харари Ю.Н. Sapiens: краткая история человечества (пер. с англ.). М.: Синбад, 2019.

14. Шпенглер О. Закат Европы (пер. с нем.). М.: Наука, 1993.

15. Burger J.R., Allen C.D., Brown J. et al. The macroecology of sustainability // PLoS Biol. 2012. Vol. 10. № 6. e1001345. https://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.1001345

16. Butzer K.W. Collapse, environment, and society // PNAS. 2012. Vol. 109. № 10. P. 3632–3639. https://www.pnas.org/content/109/10/3632

17. Butzer K.W., Endfield G.H. Critical perspectives on historical collapse // PNAS. 2012. Vol. 109. № 10. P. 3628–3631. https://doi.org/10.1073/pnas.1114772109

18. Ehrlich P.R., Ehrlich A.H. Can a collapse of global civilization be avoid? // Proc. Royal. Soc. B. 2013. Vol. 280. № 1754. P. 1–9.

19. Gadner S.N., Mangel M. When can a clonal organisms escape senescence? // Amer. Natl. 1997. Vol. 150. № 4. P. 462–490.

20. Goodnight Ch.J. Heritability at the ecosystem level // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2000. Vol. 97. № 17. P. 9365–9366.

21. Harper J., Rosen B.R., White J. Preface. The growth and forms of modular organisms // Phil. Trans. Roy. Soc. London. B. 1986. Vol. 313. № 1159. P. 3–5.

22. Jagersten G. Evolution of the metazoan life cycle: a comprehensive theory. L.-N.Y., 1972.

23. Levontin R.C. The units of selection // Ann. Rev. Ecol. Syst. 1970. Vol. 1. P. 1–18.

24. Nekola J.C., Allen C.D., Brown J.B. et al. Thee Malthusian-Darwinian dynamic and the trajectory of civilization // Trends Ecol. Evolut. Vol. 28. № 3. 2013. P. 127–130.

25. Rull V. Conservation, human values and democracy // EMBO Reports. 2014. Vol. 15. № 1. P. 17–20.

26. Running S.W. Approaching the limit // Science. 2013. Vol. 339. P. 1276–1277.

27. Tainter J.A. The collapse of complex societies. Cambridge University Press, 1988.

28. Wilson D. Evolutionary biology: struggling to the escape exclusively individual selection // Quart. Rev. Biol. 2001. Vol. 76. № 2. P. 199–205.

Поступила в редакцию 19.12.2019
После доработки 21.02.2020
Принята к публикации 10.03.2020

Adv. geront. 2020. Vol. 33. № 4. P. 778–784

A. V. Makrushin[1], N. V. Aladin[2], A. S. Vasiliev[1]

ABOUT THE FORMATION OF PROPERTY TO AGE IN THE COURSE OF EVOLUTION OF SYSTEMS AND ABOUT THE ROLE OF THIS PROPERTY

[1] I. D. Papanin Institute of Biology of Inland Waters RAS, Borok, Yaroslavskaya obl. 152742, e-mail: makru@ibiw.ru;
[2] Zoological Institute RAS, 1 Universitetskaya nab., St. Petersburg 199034, e-mail: aral@zin.ru

Natural selection contributes to the survival of those organisms, those communities of social insects, those human societies and those multi-species systems, in which efficiency to use environmental resources is higher than that of others. Therefore, in the course of evolution, the efficiency of use them by the listed systems increased. This increase was due to the specialization of the elements forming these systems. But their far-reaching specialization led to the fact that the listed systems acquired the property of aging. This property increased the adaptability of higher-ranking systems, part of which they were.

***Key words**: aging, interdisciplinary approach*

© Коллектив авторов, 2020
УДК 612.017.1:612.67:615.371.015

Успехи геронтол. 2020. Т. 33. № 4. С. 785–795
doi: 10.34922/AE.2020.33.4.023

Ю. В. Перфильева[1], *Б. В. Каральник*[2], *Е. О. Остапчук*[1], *А. Кали*[1, 3], *Р. Т. Тлеулиева*[1], *Н. Абдолла*[1, 3], *В. К. Красноштанов*[4], *Н. Н. Беляев*[5]

ВОЗРАСТНОЕ СНИЖЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВАКЦИНАЦИИ: ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ РОЛЬ МИЕЛОИДНЫХ СУПРЕССОРНЫХ КЛЕТОК*

[1] Институт молекулярной биологии и биохимии им. М. А. Айтхожина, Казахстан, 050012, Алматы, ул. Досмухамедова, 86; [2] Научный центр гигиены и эпидемиологии им. Х. Жуматова, Казахстан, 050002, Алматы, ул. Макатаева, 34; [3] Биомедицинский научно-исследовательский центр, Казахский национальный университет им. Аль-Фараби, Казахстан, 050040, Алматы, пр. Аль-Фараби, 71; [4] Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии, Казахстан, 050000, Алматы, пр. Абая, 91; [5] Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14, e-mail: nikobel@gmail.com

Инфекционные заболевания у пожилых людей значительно более часты и смертность от них выше, чем у молодых людей. Вакцинация является наиболее эффективной и наименее затратной профилактической мерой при ряде инфекционных заболеваний. Однако вакцины, которые эффективны у молодых людей, часто неэффективны у пожилых людей старше 65 лет, причиной чего является постепенное снижение функциональных возможностей иммунной системы, происходящее с возрастом и называемое иммуностарением. Связанные с возрастом изменения в клеточном и гуморальном иммунитете ухудшают первичный ответ на вакцины и ослабляют развитие долговременной иммунной памяти. Исследования последних лет дают основание предполагать, что одной из возможных причин возникновения и поддержания иммуностарения в организме могут быть миелоидные супрессорные клетки (*Myeloid-Derived Suppressor Cells, MDSC*). Многочисленными исследованиями установлено, что *MDSC* способны ингибировать функции клеток врожденного и адаптивного иммунитета посредством ряда механизмов. В настоящем обзоре приводятся сведения, подчеркивающие роль *MDSC* в ингибировании иммунного ответа на вакцины при старении, а также обосновываются возможные пути преодоления данного иммунного препятствия.

Ключевые слова: миелоидные супрессорные клетки, старение, вакцинация

Условные обозначения

Arg-1	—	arginase-1 (аргиназа-1)
ATRA	—	all-trans retinoic acid (полностью транс-ретиноевая кислота)
Breg	—	*B* regulatory cell (*B*-регуляторная клетка)
*C/EBP*β	—	*CCAAT*-enhancer-binding protein betta (*CCAAT*-энхансер-связывающий белок бета)
*COX*2	—	cyclooxygenase-2 (циклооксигеназа-2)
CRP	—	c-reactive protein (*C*-реактивный белок)
DC	—	dendritic cell (дендритная клетка)
FGF	—	fibroblast growth factor (фактор роста фибробластов)
*FoxP*3	—	forkhead box *P*3
*HSP*72	—	heat shock protein 72 (белок теплового шока 72)
iNOS	—	inducible *NO* synthase (индуцибельная синтаза оксида азота)
*IRF*8	—	interferon regulatory factor 8 (регуляторный фактор интерферона 8)
Lin	—	linear (линейный)
LOX-1	—	lectin-type oxidized LDL receptor 1 (лектиноподобный окисленный *LDL* рецептор 1)
*MMP*9	—	matrix metalloproteinase 9 (матриксная металлопротеиназа 9)
PAMP	—	pathogen-associated molecular pattern (патоген-ассоциированный молекулярный фрагмент)
*PD*1/*PD-L*1	—	programmed cell death protein 1/ligand (белок запрограммированной клеточной смерти 1/лиганд)
Treg	—	*T* regulatory cell (*T*-регуляторная клетка)
VEGF	—	vascular endothelial growth factor (васкулярный эндотелиальный фактор роста)

* Работа выполнена при поддержке Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан по гранту № AP05131710 «Фармакологические подходы к коррекции миелоидных супрессорных клеток (MDSC) для подавления хронического воспаления как стимулятора роста опухоли в эксперименте», 2018–2020 гг.

Снижение функциональных возможностей иммунной системы в процессе старения, называемое иммуностарением («immunosenescence»), прежде всего выражается в повышении восприимчивости к инфекциям [9] и нарастании риска возникновения рака [22]. Еще одним важным следствием иммуностарения является снижение эффективности вакцинации [31]. Инфекционные заболевания у пожилых людей, встречающиеся чаще и протекающие тяжелее, чем у молодых, включают пневмонию, инфекции мягких тканей, инфекцию мочевыводящих путей, туберкулез, некоторые внутрибрюшные и вирусные инфекции [8]. Смертность от большинства из них по крайней мере в 3 раза выше у пожилых пациентов, чем у более молодых [72].

Другой характерной особенностью иммуностарения является системное хроническое воспаление как инфекционной, так и неинфекционной природы, названное инфламмэйджингом («inflammaging») [23]. Оно характеризуется длительным вялотекущим воспалительным процессом, определяющим хронические заболевания таких органов, как печень, почки, мочевой пузырь, предстательная железа, кишечник, бронхи, легкие, без ярких клинических проявлений.

Любой воспалительный процесс находится под контролем ряда иммунорегуляторных клеток, обширный спектр которых включает эритробласты, мезенхимальные и гемопоэтические стволовые клетки, макрофаги *M2*-типа, дендритные клетки *DC2*-типа, нейтрофилы *N2*-типа, миелоидные супрессорные клетки *MDSC*, натуральные киллерные *T*-клетки *NKT2*-типа, *T*-регуляторные (*Treg*) и *B*-регуляторные (*Breg*) клетки [1, 2]. Вклад каждой популяции в контролирование различных иммунных процессов эффекторного плана является предметом продолжающихся научных дискуссий. На наш взгляд, особый интерес представляют так называемые миелоидные супрессорные клетки (*Myeloid-Derived Suppressor Cells, MDSC*). Термин *MDSC* был предложен в 2007 г. для описания гетерогенной популяции иммуносупрессорных клеток миелоидного происхождения, уровень которых в системном кровотоке значительно возрастает у онкологических больных и у животных с трансплантированными опухолями [24]. Позже эти клетки были описаны при ряде других патологических состояний, большая часть которых ассоциирована с хроническим воспалением, лежащим в основе хронических инфекций, ожирения, аутоиммунных заболеваний, нейрогенного стресса [9].

Роль *MDSC* в регуляции воспаления двояка [9]. Данная популяция клеток вовлечена в ингибирование острых воспалительных реакций [56, 60] и гиперактивацию иммунной системы, например на ранних стадиях сепсиса [64]. H. Saiwai и соавт. показали, что *MDSC* ингибируют острое воспаление после повреждения спинного мозга у мышей. Деплеция *MDSC Gr-1*-антителами приводила к отеку тканей, повышению проницаемости сосудов и кровоизлияниям [60]. *TLR4/MyD88*-индуцированные *MDSC* участвовали в эффероцитозе апоптотирующих нейтрофиллов, способствуя ингибированию острого воспалительного процесса при бактериальной пневмонии [56]. Показано, что полиморфноядерные-*MDSC* (*PMN—MDSC*) участвуют в контроле процессов воспаления, вызванного *Escherichia coli*, у новорожденных [38].

С другой стороны, *MDSC* участвуют в создании и поддержании иммуносупрессорного профиля при хроническом воспалении и заболеваниях, ассоциированных с ним [9, 51]. Так, по нашим данным, экспериментальное хроническое воспаление сопровождается значительным увеличением пула циркулирующих *MDSC*, сопровождающимся снижением уровня циркулирующих $CD8^+$ и $CD4^+$ *T*-клеток [53]. При этом на фоне развития хронического воспаления усиливается рост трансплантированной опухоли [54]. В то же время, присутствие *MDSC* в тканях и системной циркуляции препятствует нормальному функционированию эффекторных клеток адаптивной и врожденной иммунных систем и развитию адекватной реакции на антиген, пролонгируя воспаление и приводя к его хронизации [9]. Исследования, проведенные в последние десятилетия, позволяют предположить ключевую роль этих клеток в развитии иммуностарения и поддержании сопровождающего его инфламмэйджинга. Так, показано, что процесс старения связан со значительным увеличением уровня *MDSC* у мышей и людей [10]. Как естественное, так и экспериментально ускоренное старение у мышей стимулировало увеличение пула *MDSC* через *NF-κB*-зависимый путь [21].

Результаты проведенных исследований наводят на мысль о том, что именно *MDSC* являются теми клетками, которые вовлечены в снижение эффективности ответа на вакцины, наблюдаемое повсеместно при ряде заболеваний, ассоциированных с увеличением пула *MDSC*. Следовательно, таргетная терапия, направленная на подавление активности этих клеток, может способствовать значительному улучшению эффективности вакцина-

ции в группах риска. В данном обзоре обсуждается гипотеза о вовлечении *MDSC* в ингибирование иммунного ответа на вакцины, наблюдаемое при старении, а также обосновываются возможные пути преодоления данного иммунного процесса.

Общая характеристика *MDSC*

Фенотипическая характеристика MDSC. *MDSC* представляют собой гетерогенную популяцию миелоидных клеток, основным свойством которых является способность подавлять функциональную активность различных эффекторных иммунокомпетентных клеток. В норме незрелые миелоидные клетки дифференцируются в костном мозге в моноциты, дендритные клетки или гранулоциты. Однако при некоторых патологических (рак, инфекции, воспаление, ожирение, травматическое повреждение тканей) или физиологических (беременность) состояниях незрелые миелоидные клетки теряют способность к дифференцировке и под действием хемотаксических сигналов (хемокины, цитокины) мигрируют в периферические органы, где приобретают иммуносупрессорные свойства. Такие клетки становятся *MDSC* [44].

Впервые обнаруженные у мышей, *MDSC* фенотипически охарактеризованы как клетки, экспрессирующие одновременно маркеры *CD11b* (*CR3A* или интегрин αM) и Gr1 (антитела к Gr1 распознают эпитопы *Ly6C* и *Ly6G*). Различают две основные субпопуляции *MDSC*: полиморфноядерную (*PMN-MDSC*), или гранулоцитарную (*G-MDSC*), с фенотипом $CD11b^{+}Ly6G^{+}Ly6C^{low}$ и моноцитарную (*M-MDSC)* с фенотипом $CD11b^{+}Ly6G^{-}Ly6C^{high}$ [24]. Сравнительно недавно при экспериментальной хронической стафилококковой инфекции была охарактеризована новая субпопуляция *MDSC* с фенотипом $CD11b^{+}Ly6G^{low}Ly6C^{low}$, напоминающая незрелые эозинофилы [29]. К другим поверхностным маркерам, ассоциированным с фенотипом *MDSC* у мышей, относят *CD49d*, *CXCR2*, *CD124* (*IL-4Rα*), *S100A9* [75].

У человека *PMN-MDSC* определены как клетки с фенотипом $CD11b^{+}CD14^{-}CD15^{+}$ или $CD11b^{+}CD14^{-}CD66b^{+}$, а *M-MDSC* — как клетки с фенотипом $CD11b^{+}CD14^{+}HLA\text{-}DR^{-/low}CD15^{-}$. Вместо *CD11b* предлагается также использовать миелоидный маркер *CD33*, при этом *M-MDSC* отличаются более высокой экспрессией CD33 по сравнению с *PMN-MDSC* [24]. Так же как и в случае с мышиными *MDSC*, данные комбинации маркеров не являются уникальными и сходны с фенотипами зрелых миелоидных клеток. Поиск маркеров, позволяющих фенотипически отличать *MDSC* от зрелых миелоидных клеток, сравнительно недавно увенчался успехом. Так, был охарактеризован маркер *LOX-1*, позволяющий идентифицировать *PMN-MDSC* в крови и тканях человека и отличать их от фенотипически сходных нейтрофилов [13]. Клетки, обладающие фенотипом Lin^{-} (включая *CD3*, *CD14*, *CD15*, *CD19*, *CD56*) $HLA\text{-}DR^{-}CD33^{+}$, определяют как незрелые предшественники *MDSC* (*early-stage MDSC*, *eMDSC*) [7]. Другой субпопуляцией *MDSC*, описанной в литературе сравнительно недавно, являются фиброцитарные *MDSC* (*F-MDSC*) с фенотипом $CD11b^{low}CD11c^{low}CD33^{+}IL\text{-}4R\alpha$ [76].

Происхождение MDSC. Ряд факторов роста/цитокинов, участвующих в пролиферации, активации и рекрутировании *MDSC* у людей и мышей, включает *M-CSF*, *GM-CSF*, *G-CSF*, *IL-13*, *IL-1*, *IL-6*, *TNF-α*, *VEGF*, *PGE2*, *S100*, *C5a*, *LPS*, *HSP72*, *Flt3LB* и др. [9]. В настоящее время предложена модель «двух сигналов», описывающая механизм экспансии *MDSC* при опухолевом росте и хроническом воспалении. В этой модели накопление *MDSC* требует двух различных, частично перекрывающихся групп сигналов: первая отвечает за экспансию незрелых миелоидных клеток и ингибирование их терминальной дифференцировки, а вторая — за патологическую активацию этих клеток. Первая группа сигналов в основном опосредуется *G-CSF*, *GM-CSF*, *CSF1*, *IL-6*, лигандами *Notch*, аденозином и приводит к активации таких внутриклеточных молекулярных факторов, как *STAT3*, *IRF8*, *C/EBPβ*, *Notch*. Вторая группа сигналов опосредуется факторами, продуцируемыми в основном опухолевой стромой и провоспалительными цитокинами и факторами, такими как *IFNγ*, *IL-6*, *TNF-α*, *IL-1β*, *PGE2*, лигандами *TLR* и противовоспалительными цитокинами *IL-4/IL-13*, суммарное действие которых приводит к активации *NF-κB*, *STAT1*, *STAT6* и *COX2* [26].

Классическое определение *MDSC* как незрелых клеток миелоидного происхождения оспаривается исследователями, которые предполагают, что *MDSC* могут представлять собой зрелые моноциты и нейтрофилы, перепрограммированные в сторону приобретения иммуносупрессорных свойств [45].

Функциональная характеристика MDSC. *MDSC* участвуют в регуляции функции ряда эф-

фекторных клеток, однако *T*-клетки являются их основными мишенями. Основные механизмы супрессорной активности *MDSC* связаны с продукцией этими клетками *Arg*-1, *iNOS*, *TGF*-β, *IL*-10, *COX*2, индоламин 2,3-диоксигеназы, экспрессией *PD*1/*PD-L*1. При этом использование различных механизмов иммуносупрессии зависит от конкретной субпопуляции *MDSC* и локализации сайта иммуносупрессии [25, 26].

Активные формы кислорода (*ROS*), продуцируемые *G-MDSC*, реагируют с *NO*, что приводит к образованию пероксинитрита, способного нитровать тирозин в составе *T*-клеточного рецептора (*TCR*). Это ведет к нарушению конформационной гибкости цепей *TCR* и, как следствие, к невозможности комплементарного взаимодействия с молекулами главного комплекса гистосовместимости (*MHC*) на антигенпрезентирующих клетках в периферических лимфоидных органах.

Помимо способности напрямую ингибировать эффекторные функции *T*-клеток, *MDSC* также способны ингибировать *T*-клеточную миграцию в лимфоузлы и строму опухоли через снижение экспрессии *L*- и *E*-селектинов на *T*-клетках и эндотелии кровеносных сосудов соответственно [33]. Мембранная форма *TGF*-β, экспрессируемая *MDSC*, вовлечена в ингибирование цитотоксичности *NK*-клеток, экспрессии ими маркера активации *NKG2D*, продукции *IFN*g и индукции анергии *NK*-клеток [39]. Некоторыми исследователями показана способность *MDSC* регулировать также и *B*-клеточный иммунный ответ, включая дифференцировку, активацию и продукцию антител через секрецию *Arg*-1, *NO*, *ROS*, *TGF*-β и *PGE*2 [32]. Кроме того, показано, что *PMN-MDSC* человека индуцируют некроз *B*-клеток через непосредственный контакт [52].

Показано, что *MDSC* обладают способностью к презентации антигена в составе молекул *MHC* I и *MHC* II как эффекторным (*CD*8+, *CD*4+), так и регуляторным (*CD*4+*CD*25+*Foxp*3+) *T*-клеткам [47, 48]. Через этот механизм они оказывают супрессорное действие на развитие антигенспецифического иммунного ответа в тканях периферических лимфоидных органов. *MDSC*, ассоциированные с опухолью, также ингибируют другие клетки, вовлеченные в противоопухолевый ответ, такие как дендритные клетки и макрофаги, а продуцируемые ими *VEGF*, *bFGF*, *MMP*9 способствуют росту и ангиогенезу новообразований [52].

Участие *MDSC* в регуляции иммунного ответа на вакцины

Эффективность вакцинации при хронических вирусных инфекциях. Развитие защитного иммунитета в ответ на вакцинацию опосредуется адаптивной иммунной системой через индукцию антигенспецифических *T*- и *B*-лимфоцитов. Конечная стадия такого эффективного ответа — развитие *T*- и *B*-клеток памяти в отношении иммуногенов, которые предотвращают последующее инфицирование соответствующими возбудителями инфекций. Способность *MDSC* непосредственно подавлять *T*- и *B*-клеточные иммунные ответы [26] и антигенпрезентирующую функцию дендритных клеток посредством ряда механизмов, а также снижение эффективности вакцинации против ряда патогенов, ассоциированной с увеличением пула *MDSC*, позволяют предположить, что эти клетки вовлечены в механизм развития недостаточности поствакцинального иммунитета.

Низкая эффективность вакцинации показана для ряда хронических инфекций, сопровождающихся расширением пула *MDSC* в периферической крови, включая туберкулез, вирусный гепатит, ВИЧ-инфекцию, хронические стафилококковые, паразитарные и грибковые инфекции [43]. Экспансия *MDSC* при инфекциях обусловлена рядом патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (*PAMP*), способных индуцировать дифференцировку, рекрутирование и активацию *MDSC*, а также провоспалительными цитокинами, продуцируемыми в ответ на внедрение патогена [16].

Так, ответ на вакцины против вируса гепатита *B* наблюдается только у 30–60 % ВИЧ-инфицированных людей по сравнению с 90–95 % у здоровых доноров [71]. Низкая эффективность иммунного ответа на вакцинацию против бактериальных и вирусных патогенов показана у ВИЧ-инфицированных взрослых людей по сравнению с ВИЧ-неинфицированными [14]. У ВИЧ-инфицированных детей защита от пневмококковой инфекции развивалась в 65 % случаев против 83 % — у неинфицированных детей, вакцинированных пневмококковой вакциной [35]. Такую недостаточность иммунного ответа у ВИЧ-инфицированных обычно связывают с уменьшением количества $CD4^+$ и виремией. С другой стороны, установлено, что у ВИЧ-инфицированных по сравнению со здоровыми донорами значительно повышен уровень циркулирующих *MDSC* с повы-

шенным иммуносупрессорным потенциалом (повышенная экспрессия *IL*-10, *TGF*-β, *IL*-4*R*α, *PD-L*1 и *STAT-3*), способностью индуцировать *T*-регуляторные клетки и подавлять функции эффекторных *T*-клеток [67].

Эффективность вакцинации значительно снижена и у больных гепатитом *C*. Показано, что у 44 % пациентов с хроническим гепатитом *C* не развивался иммунный ответ на вакцину против гепатита *B* [42]. Между тем, установлено, что у больных с хроническим гепатитом *C* в периферической крови значительно повышен уровень *MDSC*, который ассоциирован с пониженной экспрессией ζ-цепи рецепторного комплекса *TCR-CD3* на $CD8^+$ *T*-клетках и негативной корреляцией с уровнем $CD4^+$ *T*-клеток [57, 74, 75].

Эффективность вакцинации у новорожденных. Предполагается, что эффективность вакцинации у новорожденных может коррелировать с уровнем *PMN-MDSC*, которые участвуют в поддержании толерантности к плоду и количество которых значительно повышено в первые 6 мес после рождения [27]. При этом неонатальные *PMN-MDSC* эффективно подавляли пролиферацию $CD4^+$ и $CD8^+$ *T*-клеток и продукцию *IFN*γ в условиях *in vitro*, и их уровень в пуповинной крови коррелировал с пролиферативной активностью *T*-клеток в ответ на поликлональную стимуляцию. Возможно, что эти данные объясняют слабый *T*-клеточный ответ, вызванный календарными профилактическими вакцинами у детей по сравнению со взрослыми [63].

Эффективность вакцинации в экспериментах на животных. Участие *MDSC* в регуляции клеточного и гуморального иммунного ответа на вакцины было показано рядом исследований с использованием экспериментальных моделей. Так, недостаточный гуморальный и клеточный иммунный ответ на введение вакцины к гепатиту *B* у мышей с ожирением был ассоциирован с высоким, по сравнению с контрольными мышами, уровнем в печени и селезенке $CD11b^+Gr1^+$ *MDSC*, способных ингибировать пролиферацию лимфоцитов в ответ на антиген вируса гепатита *B* [11]. Эффективная иммунизация мышей *C57BL/6* штаммом *dam Salmonella* сопровождалась повышением уровня перекрестно реагирующих опсонизирующих антител и *T*-клеток памяти одновременно с низким уровнем *MDSC* в селезенке, в то время как менее эффективная иммунизация мышей штаммом *aroA Salmonella* была ассоциирована с аккумуляцией *MDSC*, способных ингибировать антигенспецифическую пролиферацию $CD4^+$ *T*-клеток [34].

С другой стороны, показано, что сама вакцинация приводит к индукции *MDSC*, а их деплеция — к оптимизации иммунных реакций на вакцины. Вакцинация мышей БЦЖ индуцировала аккумуляцию в месте введения вакцины и в крови *MDSC* с фенотипом $CD11b^+Ly\text{-}6C^{int}Ly\text{-}6G^-$ и иммуносупрессорной активностью через *MyD88/IL-1R*-зависимый путь [41]. Экспансия *M-MDSC* и *PMN-MDSC*, способных подавлять пролиферацию *T*-клеток *in vitro* в ответ на мРНК вакцину, кодирующую гемагглютинин вируса гриппа, была также продемонстрирована в крови и месте введения вакцины у макак резусов [40].

Помимо непосредственного ингибирования *T*- и *B*-клеточного иммунитета, другим механизмом, с помощью которого *MDSC* могут быть вовлечены в регуляцию иммунного ответа на вакцины, может быть подавление функций дендритных клеток. Так, было показано, что инактивированная вакцина против *M. tuberculosis* приводила к аккумуляции в селезенке $CD11b^+Ly6C^{hi}CD115^+iNOS/Nos2^+$ *M-MDSC*, которые индуцировали *NO*-опосредованный апоптоз дендритных клеток *in vivo* и *in vitro* [58].

Таким образом, экспериментальные исследования доказывают, что ответная реакция иммунной системы на введение вакцин комплексно регулируется *MDSC*. Результаты, полученные на экспериментальных моделях, позволяют предположить потенциальную роль *MDSC* в снижении эффективности вакцинации у иммунокомпрометированных пациентов.

MDSC при старении. Роль *MDSC* в регуляции иммунных реакций на вакцины у пожилых людей

Вакцинация пожилых людей в возрасте после 65 лет менее эффективна, чем у молодых людей, однако причины этого до конца не ясны. Показано, что клиническая эффективность вакцины против гриппа у пожилых людей варьирует в пределах 17–53 % в зависимости от штамма циркулирующего вируса по сравнению с 70–90 % у молодых людей [30]. Кроме того, установлено, что 90 % всех смертей, связанных с гриппом, регистрируют у пожилых людей, страдающих, в основном, хроническими заболеваниями или иммунными расстройствами [46].

Первичная вакцинация против японского энцефалита показала сниженные титры специфических

антител у пожилых людей (средний возраст — 68 лет) по сравнению с молодыми вакцинируемыми (средний возраст — 24 года), при этом у 40 % пожилых людей антитела вообще не обнаруживались [69].

Исследования последних лет наводят на мысль о том, что одной из важнейших причин иммуностарения могут быть *MDSC*. Прогрессивное увеличение уровня *MDSC* в крови, костном мозге и лимфоидной ткани было отмечено у старых мышей [18] и у людей трех возрастных групп (средний возраст — 32, 67 и 87 лет) [6, 66]. При этом возрастные изменения у мышей в костном мозгу характеризовались поляризацией кроветворения в сторону миелопоэза при снижении *T*- и *B*-клеточного лимфопоэза в тимусе и костном мозгу соответственно [17]. Значительное возрастание уровня *MDSC* наблюдали в периферической крови пожилых людей, а также в крови, селезенке и периферических лимфоузлах старых мышей, которое сопровождалось активацией системы *NF*-к*B* [62]. При этом *MDSC*, выделенные из селезенки старых мышей, эффективно подавляли антиген-индуцированную пролиферацию *T*-клеток и продукцию антител. Одновременно с активацией миелопоэза наблюдали снижение образования *B*- и *T*-лимфоцитов. И если в случае *T*-клеток это связано с инволюцией тимуса, то одной из причин недостаточности *B*-клеточного звена может быть повышенный уровень *MDSC*. Так, в исследовании с адоптивным переносом была показана способность *MDSC* регулировать *B*-лимфопоэз в костном мозге и их дальнейшее созревание в селезенке [68].

Снижение лимфопоэза при старении сопровождается и рядом функциональных изменений клеток адаптивного иммунитета, включая недостаточность экспрессии костимуляторной молекулы *CD*28, снижение клонального разнообразия *TCR*, сниженный пролиферативный ответ эффекторных клеток. Изменению подвергаются и клетки врожденной иммунной системы. Показано снижение с возрастом фагоцитарной и антигенпрезентирующей способности макрофагов, цитотоксичности *NK*-клеток, количества дендритных клеток (*DC*) и потеря способности нейтрофилов к хемотаксису, фагоцитозу и апоптозу [62]. Учитывая, что *MDSC* способны подавлять функции клеток как адаптивного, так и врожденного иммунитета, можно предположить, что они являются одним из основных источников дисфункции эффекторных клеток, наблюдаемой при старении организма. *MDSC* также способны индуцировать супрессию эффекторных клеток опосредованно через стимуляцию дифференцировки других популяций иммунорегуляторных клеток (*Treg*- и *Breg*-клеток), обладающих супрессорными свойствами [9].

Ряд исследователей показывают, что экспансия *MDSC* ассоциирована с более слабым иммунным ответом против инфекций. Было установлено, что *MDSC* вносят вклад в восприимчивость мышей к *Trypanosoma congolense*, подавляя пролиферацию $CD4^+$ *T*-клеток и продукцию ими *IFN*γ [50]. Чрезмерное накопление *MDSC* в легких коррелировало с их повышенной экспрессией *IL*-4Rα и повышенной летальностью мышей при экспериментальном туберкулезе, в то время как таргетная деплеция *MDSC* улучшала исход заболевания [36]. Показано, что инфицирование мышей ретровирусом *LP-BM5* приводит к аккумуляции *M-MDSC*, которые подавляют не только *T*-, но и *B*-клеточные ответы. Авторы предположили, что *MDSC*-опосредованная супрессия гуморального иммунитета ответственна за высокую восприимчивость к оппортунистическим инфекциям у ВИЧ-инфицированных [55]. Приведенные факты наводят на мысль о том, что именно увеличение *MDSC*, наблюдаемое с возрастом, приводит к повышению восприимчивости к инфекции, а также является причиной недостаточности иммунного ответа на вакцины при старении.

К настоящему времени исследований о влиянии *MDSC* на развитие недостаточности иммунного ответа на вакцины при старении крайне мало. D. M. Heithoff и соавт. показали, что старые мыши линии *BALB/c* (18–20 мес), вакцинированные штаммом *dam Salmonella*, были более подвержены инфицированию клиническими изолятами *Salmonella* по сравнению с молодыми мышами (1,5–3 мес), вакцинированными тем же штаммом, что ассоциировало с высоким уровнем *MDSC* в селезенке старых мышей [34]. Авторы заключили, что именно *MDSC* ответственны за низкую эффективность вакцин у старых мышей.

Необходимы дальнейшие исследования для установления причинно-следственных связей между увеличением уровня *MDSC* и развитием инфекций, а также снижением эффективности вакцинации при старении.

Возможные пути преодоления супрессорной активности *MDSC* при вакцинации групп риска

К настоящему времени разработан ряд фармакологических подходов, направленных на модуля-

цию *MDSC* путем ингибирования их иммуносупрессорной активности, блокады рекрутирования *MDSC* в опухоль и регуляции миелопоэза и/или дифференцировки *MDSC* в зрелые клетки [20].

Среди агентов, относящихся к последней группе, стоит упомянуть полностью транс-ретиноевую кислоту (*ATRA*), которая является производным витамина *A*, связывающимся с рецептором ретиноевой кислоты. *ATRA* традиционно используется для лечения лейкозов, однако недавними исследованиями было показано, что *ATRA* также индуцирует дифференцировку *MDSC* в зрелые миелоидные популяции клеток (*DC* и макрофаги). В завершенном клиническом испытании, где *ATRA* в сочетании с *IL-2* применяли у пациентов с почечной карциномой, был значительно снижен уровень *MDSC*, а соотношение между *DC* и *MDSC* было намного выше, чем в контрольной группе. В клиническом исследовании у пациентов с мелкоклеточным раком легких на поздних стадиях был подтвержден ингибирующий эффект *ATRA* на *MDSC* [20]. Также для индукции дифференцировки *MDSC* изучаются витамины *A* и *D*, *IL-12* и ряд других агентов [20].

Сунитиниб, другой противоопухолевый химиотерапевтический препарат, способен блокировать передачу сигналов от *VEGF* и *c-kit*, участвующих в генерации *MDSC*. Так, лечение сунитинибом пациентов с почечно-клеточной карциномой снижало уровень циркулирующих *MDSC*. Показано, что гемцитабин, паклитаксел и 5-фторурацил, также используемые в химиотерапии опухолей, способны индуцировать апоптоз *MDSC* [20]. Обнаружение рецепторов к онкофетальному белку альфа-фетопротеину (*AFP*) на *MDSC* позволило нам использовать конъюгат *AFP* с противоопухолевым антибиотиком даунорубицином для элиминации *MDSC* у опухолевых мышей, что привело к существенному торможению роста подкожной карциномы Эрлиха, восстановлению *NK*-клеточной активности и длительному выживанию животных [5].

Для ингибирования рекрутирования *MDSC* в микроокружение опухоли изучаются ингибиторы или антитела против *IL-17*, *CCR2*, *CXCR1*, *CXCR2*, *galectin-3*, *Sema4D* и др. [4].

Другая стратегия направлена на блокирование иммуносупрессорной активности *MDSC*, в первую очередь на ингибирование двух наиболее важных энзимов, опосредующих иммуносупрессорную активность, — аргиназу-1 (*Arg-1*) и *iNOS*. В качестве блокаторов этих двух ферментов используют нитроаспирин (*NO*-аспирин) и ингибиторы фосфодиэстеразы 5 (силденафил, тадалафил и варденафил). *NO*-аспирин также обладает антиоксидантной активностью и, как было показано, снижает локальную продукцию пероксинитритов. Один из ингибиторов фосфодиэстеразы 5 (силденафил) снижает экспрессию *IL-4Rα* и подавляет активность *Arg-1* и *iNOS* [65]. В экспериментах *in vivo* силденафил значительно задерживал рост опухоли и повышал иммунный ответ у мышей с опухолями. У людей силденафил также восстанавливал пролиферативные ответы *T*-клеток у пациентов с множественной миеломой или раком головы и шеи.

Ингибирование продукции *PGE2* целекоксибом, нестероидным противовоспалительным препаратом, блокирующим активность *COX-2*, предотвращало химическую индукцию опухолей толстой кишки у мышей, что коррелировало со снижением уровня *MDSC* в селезенке и снижением экспрессии *Arg-1* и *iNOS* этими клетками [28].

Несмотря на ряд существующих подходов, нацеленных на подавление *MDSC*, их применение ограничено, в основном, онкологическими заболеваниями. Более того, их эффективность оценена в основном на мышиных моделях опухолевого роста, а в клинических испытаниях у пациентов с онкологическими заболеваниями в большинстве случаев наблюдали значительные побочные эффекты. И если в случае терапии злокачественных опухолей такие риски побочного действия могут быть оправданы, то для повышения эффективности вакцинации путем подавления активности *MDSC* возможно применение только безопасных и эффективных агентов. В этом плане наиболее привлекательными могут быть агенты, нацеленные на индукцию дифференцировки *MDSC*, или агенты, обладающие антиоксидантной активностью, поскольку показано, что *ROS*, генерируемые оксидазным комплексом *NADPH*, являются не только одним из основных факторов, индуцирующих супрессорную активность *MDSC*, но и, по-видимому, регулируют их клеточный цикл, поддерживая эти клетки в недифференцированном состоянии. Так, S. Kusmartsev и соавт. показали, что разложение H_2O_2 каталазой индуцировало дифференцировку незрелых миелоидных клеток в макрофаги у опухоленесущих мышей [37].

Дифференцировка *MDSC* в зрелые клетки может быть достигнута использованием витамина *D*, применение которого у пожилых людей может быть также обосновано тем фактом, что ранее была продемонстрирована негативная корре-

ляция уровня сывороточного витамина *D* и уровня *MDSC* у пожилых людей [3]. Так, добавление 1,25-дигидроксивитамина *D* (1,25(*OH*)2*D*) к культуре костномозговых $CD34^+$ миелоидных предшественников, полученных от мышей с карциномой легких Льюиса, индуцировало их поляризацию в сторону *DC* [73]. Более того, дифференцировка $CD34^+$ супрессорных миелоидных предшественников в сторону *DC* под действием активного метаболита 1,25(*OH*)2*D* была показана у пациентов со сквамозной карциномой головы и шеи и мышей с карциномой легких Льюиса [70]. Перспективность использования витамина *D* в качестве адъюванта, повышающего иммуногенность вакцин, была показана в ряде исследований [59].

Альтернативно, использование β-глюканов и куркумина также индуцирует созревание *MDSC*. Показана эффективность ряда фитопрепаратов, в частности флавоноидов, терпеноидов, ретиноидов и других, в подавлении активации, рекрутирования и созревания *MDSC* [61].

PGE2 является мощным индуктором образования *MDSC* из миелоидных стволовых клеток, а также способствует рекрутированию *MDSC* через *CXCL12/CXCR4* сигнальный путь [49]. Поэтому использование ингибиторов *COX2*, блокирующих синтез *PGE2*, следует считать перспективным направлением. Так, показано, что терапия ибупрофеном эффективно ингибирует аккумуляцию *MDSC* в опухолевом микроокружении [49].

Заключение

В настоящее время текущие рекомендации по вакцинации, календари прививок и сами разработчики вакцин в значительной степени пренебрегают растущей необходимостью совершенствования вакцинации групп риска, у которых наблюдаются повышенная восприимчивость к инфекциям и нарушенная реакция на вакцины вследствие определенных причин, как правило связанных с нарушениями в работе иммунной системы. Среди таких групп особое место занимают пожилые люди, численность которых растет в связи с увеличением продолжительности жизни населения и снижения рождаемости в развитых и развивающихся странах. Ранние попытки повысить эффективность вакцинации пожилых людей путем введения большей дозы антигена оказались малоэффективными [15]. Считают, что низкая эффективность вакцинации у пожилых во многом связана с тем, что существующие вакцины разрабатывались для иммунизации детей и молодых людей, поэтому для пожилых людей следует создать новые вакцины с учетом процессов иммуностарения и имфламмэйджинга [12].

Лучшее понимание механизмов, лежащих в основе иммунных нарушений, позволит обеспечить более индивидуальный подход к стратегиям вакцинации и разработке вакцин для различных групп риска в целях повышения эффективности вакцинации. Повышенный уровень *MDSC* в периферической крови у пожилых людей дает основание предполагать, что данная иммуносупрессорная популяции клеток может быть вовлечена в ингибирование оптимальных реакций иммунной системы на введение вакцин, а также приводить к большей восприимчивости к инфекциям.

Результаты ряда экспериментальных исследований подтверждают участие *MDSC* в подавлении иммунного ответа на вакцины, в первую очередь, через ингибирование *T*- и *B*-клеточного ответа. Результаты экспериментальных исследований требуют подтверждения в клинических исследованиях, в частности, необходим крупномасштабный анализ корреляций уровня *MDSC* в периферической крови и эффективности вакцинации в группах риска. Также необходимы дополнительные исследования адъювантов, которые используются в целях повышения иммуногенности вакцин. Так, показано, что широко используемые в настоящее время адъюванты, имитирующие или содержащие *PAMP*, которые распознаются рецепторами на поверхности антигенпрезентирующих клеток, могут индуцировать экспансию *MDSC* [19].

Исходя из вышесказанного, можно предположить, что проведение вакцинации в комбинации с приемом безопасных препаратов, направленных на подавление активности *MDSC*, может быть привлекательной стратегией повышения эффективности вакцинации у пожилых людей, у которых наблюдается высокий уровень *MDSC*, сопровождающий хронические воспалительные процессы и иммуносупрессию. Среди таких препаратов, на наш взгляд, наибольший интерес представляют нестероидные противовоспалительные препараты, антиоксиданты, витамин *D* и препараты, индуцирующие дифференцировку *MDSC* в моноциты и дендритные клетки.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Беляев Н.Н. Клеточные и молекулярные механизмы натуральной иммуносупрессии: теоретические аспекты

и перспективы прикладного использования // Биотехнология. Теория и практика. 2007. № 4. С. 5–16. https://www.elibrary.ru/download/elibrary_25010192_19681374.pdf (дата обращения 19.04.2020).

2. Козлов В.А. Клетки-супрессоры — основа иммунопатогенеза аутоиммунных заболеваний // Мед. иммунол. 2016. Т. 18. № 1. С. 7–14. https://doi.org/10.15789/1563-0625-2016–1-7–14

3. Alves A.S., Ishimura M.E., Duarte Y.A.O., Bueno V. Parameters of the immune system and vitamin D levels in old individuals // Front. Immunol. 2018. Vol. 9. P. 1122. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01122

4. Anani W., Shurin M.R. Targeting myeloid-derived suppressor cells in cancer // Adv. Exp. Med. Biol. 2017. Vol. 1036. P. 105–128. https://doi.org/10.1007/978-3-319-67577–0_8

5. Belyaev N., Abdolla N., Perfilyeva Yu. et al. Daunorubicin conjugated with alpha-fetoprotein selectively eliminates myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) and inhibits experimental tumor growth // Cancer Immunol. Immunother. 2018. Vol. 67. № 1. P. 101–111. https://doi.org/10.1007/s00262-017-2067-y

6. Bowdish D.M.E. Myeloid-derived suppressor cells, age and cancer // OncoImmunol. 2013. Vol. 2. № 7. P. e24754. https://doi.org/10.4161/onci.24754

7. Bronte V., Brandau S., Chen S. et al. Recommendations for myeloid-derived suppressor cell nomenclature and characterization standards // Nat. Commun. 2016. Vol. 7. P. 12150. https://doi.org/10.1038/ncomms12150

8. Bradley S., Bender M.D. Infectious disease risk in the elderly // Immunol. Allergy Clin. N. Amer. 2003. Vol. 23. P. 57–64. https://doi.org/10.1016/s0889-8561(02)00078-4

9. Budhwar S., Verma P., Verma R. et al. The yin and yang of myeloid-derived suppressor cells // Front. Immunol. 2018. Vol. 28. P. 2776. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02776. eCollection 2018

10. Bueno V., Sant'Anna O.A., Lord J.M. Ageing and myeloid-derived suppressor cells: possible involvement in immunosenescence and age-related disease // Age. 2014. Vol. 36. № 6. P. 9729. https://doi.org/10.1007/s11357-014-9729-x

11. Chen S., Akbar S.M., Miyake T. et al. Diminished immune response to vaccinations in obesity: role of myeloid-derived suppressor and other myeloid cells // Obes. Res. Clin. Pract. 2015. Vol. 9. № 1. P. 35–44. https://doi.org/10.1016/j.orcp.2013.12.006

12. Ciabattinia A., Nardinib Ch., Santoroa F. et al. Vaccination in the elderly: The challenge of immune changes with aging // Seminars Immunol. 2018. Vol. 40. P. 83–94. https://doi.org/10.1016/j.smim.2018.10.010

13. Condamine T., Dominguez G., Youn J. et al. Lectin-type oxidized LDL receptor 1 distinguishes population of human polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells in cancer patients // Sci. Immunol. 2016. Vol. 1. aaf8943. https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aaf8943

14. Crum-Cianflone N.F., Sullivan E. Vaccinations for the HIV-infected adult: a review of the current recommendations, part I // Infect. Dis. Ther. 2017. Vol. 6. № 3. P. 303–331. https://doi.org/10.1007/s40121-017-0166-x

15. Derhovanessian E., Pawelec G. Vaccination in the elderly // Microb. Biotechnol. 2012. Vol. 5. № 2. P. 226–232. https://doi.org/10.1111/j.1751-7915.2011.00283.x

16. Dorhoi A., Glaría E., Garcia-Tellez T. et al. MDSCs in infectious diseases: regulation, roles, and readjustment // Cancer Immunol. Immunother. 2019. Vol. 68. № 4. P. 673–685. https://doi.org/10.1007/s00262-018-2277-y

17. Elias H.K., Bryder D., Park C.Y. Molecular mechanisms underlying lineage bias in aging hematopoiesis // Seminars Hemat. 2017. Vol. 54. № 1. P. 4–11. https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2016.11.002

18. Enioutina E.Y., Bareyan D., Daynes R.A. A role for immature myeloid cells in immune senescence // J. Immunol. 2011. Vol. 186. P. 697–707. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1002987

19. Fernández A., Oliver L., Alvarez R. et al. Adjuvants and myeloid-derived suppressor cells: enemies or allies in therapeutic cancer vaccination // Hum. Vaccin. Immunother. 2014. Vol. 10. №11. P. 3251–3260. https://doi.org/10.4161/hv.29847

20. Fleming V., Hu X., Weber R. et al. Targeting myeloid-derived suppressor cells to bypass tumor-induced immunosuppression // Front. Immunol. 2018. Vol. 9. P. 398. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00398

21. Flores R.R., Clauson C.L., Cho J. et al. Expansion of myeloid-derived suppressor cells with aging in the bone marrow of mice through a NF-κB-dependent mechanism // Aging Cell. 2017. Vol. 16. P. 480–487. https://doi.org/10.1111/acel.12571

22. Fulop T., Larbi A., Witkowski J.M. et al. Immunosenescence and cancer // Crit. Rev. Oncog. 2013. Vol. 18. P. 489–513. https://doi.org/10.1615/CritRevOncog.2013010597

23. Fulop T., Larbi A., Dupuis G. et al. Immunosenescence and Inflamm-Aging as Two Sides of the Same Coin: Friends or Foes? // Front. Immunol. 2018. https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01960

24. Gabrilovich D.I., Bronte V., Chen S.H. et al. The terminology issue for myeloid-derived suppressor cells // Cancer Res. 2007. Vol. 67. P. 425. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-3037

25. Gabrilovich D.I., Ostrand-Rosenberg S., Bronte V. Coordinated regulation of myeloid cells by tumours // Nat. Rev. Immunol. 2012. Vol. 12. P. 253–268. https://doi.org/10.1038/nri3175

26. Gabrilovich D.I. Myeloid-derived suppressor cells // Cancer Immunol. Res. 2017. Vol. 5. P. 3–8. https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-16-0297

27. Gervassi A., Lejarcegui N., Dross S. et al. Myeloid derived suppressor cells are present at high frequency in neonates and suppress in vitro T cell responses // PLoS One. 2014. Vol. 9. № 9. e107816. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107816

28. Gimeno R., Barquinero J. Myeloid-derived suppressor cells (MDSC): another player in the orchestra // Inmunología. 2018. Vol. 30. P. 45–53. https://doi.org/10.1016/S0213-9626(11)70015-4

29. Goldmann O., Beineke A., Medina E. Identification of a novel subset of myeloid-derived suppressor cells during chronic staphylococcal infection that resembles immature eosinophils // J. Inf. Dis. 2017. Vol. 216. № 11. P. 1444–1451. https://doi.org/10.1093/infdis/jix494

30. Goodwin K., Viboud C., Simonsen L. Antibody response to influenza vaccination in the elderly: a quantitative review // Vaccine. 2006. Vol. 24. P. 1159–1169. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.08.105

31. Goronzy J.J., Weyand C.M. Understanding immunosenescence to improve responses to vaccines // Nat. Immunol. 2013. Vol. 14. P. 428–436. https://doi.org/10.1038/ni.2588

32. Green K.A, Cook W.J., Green W.R. Myeloid-derived suppressor cells in murine retrovirus-induced aids inhibit t- and b-cell responses in vitro that are used to define the immunodeficiency // J. Virol. 2013. Vol. 87. № 4. P. 2058–2071. https://doi.org/10.1128/JVI.01547-12

33. Hanson E.M., Clements V.K., Sinha P. et al. Myeloid-derived suppressor cells down-regulate L-selectin expression on CD4+ and CD8+ T cells // J. Immunol. 2009. Vol. 183. P. 937–944. https://doi.org/10.4049/jimmunol.0804253

34. Heithoff D.M., Enioutina E.Y., Bareyan D. et al. Conditions that diminish myeloid-derived suppressor cell activities stimulate cross-protective immunity // Infect. Immun. 2008. Vol. 76. № 11. P. 5191–5199. https://doi.org/10.1128/IAI.00759-08

35. Klugman K.P., Madhi S.A., Huebner R.E. et al. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection // New Engl. J. Med. 2003. Vol. 349. № 14. P. 1341–1348. https://doi.org/10.1056/NEJMoa035060

36. Knaul J.K., Jörg S., Oberbeck-Mueller D. et al. Lung-residing myeloid-derived suppressors display dual functionality in murine pulmonary tuberculosis // Amer. J. Resp. Crit. Care Med. 2014. Vol. 190. № 9. P. 1053–1066. https://doi.org/10.1164/rccm.201405-0828oc

37. Kusmartsev S., Gabrilovich D.I. Inhibition of myeloid cell differentiation in cancer: the role of reactive oxygen species //

J. Leukoc. Biol. 2003. Vol.74. P.186–196. https://doi.org/10.1189/jlb.0103010

38. Leiber A., Schwarz J., Köstlin N. et al. Neonatal myeloid derived suppressor cells show reduced apoptosis and immunosuppressive activity upon infection with *Escherichia coli* // Europ. J. Immunol. 2017. Vol. 47. № 6. P. 1009–1021. https://doi.org/10.1002/eji.201646621

39. Li H., Han Y., Guo Q. et al. Cancer-expanded myeloid-derived suppressor cells induce anergy of NK cells through membrane-bound TGFbeta 1 // J. Immunol. 2009. Vol. 182. P. 240–249. https://doi.org/10.4049/jimmunol.182.1.240

40. Lin A., Liang F., Thompson E.A. et al. Rhesus macaque myeloid-derived suppressor cells demonstrate T cell inhibitory functions and are transiently increased after vaccination // J. Immunol. 2018. Vol. 200. № 1. P. 286–294. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1701005

41. Martino A., Badell E., Abadie V. et al. Mycobacterium bovis bacillus Calmette-Guérin vaccination mobilizes innate myeloid-derived suppressor cells restraining in vivo T cell priming via IL-1R-dependent nitric oxide production // J. Immunol. 2010. Vol. 184. № 4. P. 2038–2047. https://doi.org/10.4049/jimmunol.0903348

42. Mattos A.A., Gomes E.B., Tovo C.V. et al. Hepatitis B vaccine efficacy in patients with chronic liver disease by hepatitis C virus // Arq. Gastroenterol. 2004. Vol. 41. № 3. P. 180–184. https://doi.org/10.1007/s150100070002

43. Medina E., Hartl D. Myeloid-derived suppressor cells in infection: a general overview // J. Innate Immun. 2018. Vol. 10. P. 407–413. https://doi.org/10.1159/000489830

44. Melero-Jerez C., Ortega M.C., Moliné-Velázquez V., Clemente D. Myeloid derived suppressor cells in inflammatory conditions of the central nervous system // Biochim. Biophys. Acta. 2016. Vol. 1862. № 3. P. 368–380. https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2015.10.015

45. Millrud C.R., Bergenfelz C., Leandersson K. On the origin of myeloid-derived suppressor cells // Oncotarget. 2016. Vol. 8. P. 3649–3665.

46. Monto A.S. Seasonal influenza and vaccination coverag // Vaccine. 2010. Vol. 28. № 4. P. D33–D44. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.08.027

47. Nagaraj S., Gabrilovich D.I. Regulation of suppressive function of myeloid-derived suppressor cells by CD4+ T cells MDSC and CD4+ T cells // Seminars Cancer Biol. 2012. Vol. 22. № 4. P. 282–288. https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2012.01.010

48. Nagaraj S., Youn J.-I, Gabrilovich D.I. Reciprocal Relationship between Myeloid-Derived Suppressor Cells and T Cells // J. Immunol. 2013. Vol. 191. P. 17–23. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1300654

49. Obermajer N., Wong J.L., Edwards R.P. et al. PGE(2)-driven induction and maintenance of cancer-associated myeloid-derived suppressor cells // Immunol. Invest. 2012. Vol. 41. № 6–7. P. 635–657. https://doi.org/10.3109/08820139.2012.695417

50. Onyilagha C., Kuriakose S., Ikeogu N. et al. Myeloid-derived suppressor cells contribute to susceptibility to *Trypanosoma congolense* infection by suppressing $CD4^+$ T cell proliferation and IFNγ production // J. Immunol. 2018. Vol. 201. № 2. P. 507–515. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1800180

51. Ostrand-Rosenberg S., Sinha P.J. Myeloid-derived suppressor cells: linking inflammation and cancer // J. Immunol. 2009. Vol. 182. № 8. P. 4499–4506. https://doi.org/10.4049/jimmunol.0802740

52. Özkan B., Lim H., Park S.G. Immunomodulatory function of myeloid-derived suppressor cells during B cell-mediated immune responses // Int. J. Molec. Sci. 2018. Vol. 19. № 5. P. 1468. https://doi.org/10.3390/ijms19051468

53. Perfilyeva Yu.V., Abdolla N., Ostapchuk Ye.O. et al. Expansion of CD11b+Ly6Ghigh and CD11b+CD49d+ myeloid cells with suppressive potential in mice with chronic inflammation and light-at-night induced circadian disruption // Inflamm. Res. 2017. Vol. 66. P. 711–724. https://doi.org/10.1007/s00011-017-1052-4

54. Perfilyeva Yu.V., Abdolla N., Ostapchuk Ye.O. et al. Chronic inflammation contributes to tumor growtn: Possible role of L-Selectin-expressing myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) // Inflammation. 2019. Vol. 42. № 1. P. 276–289. https://doi.org/10.1007/s10753-018-0892-6

55. Rastad J.L., Green W.R. LP-BM5 retrovirus-expanded monocytic myeloid-derived suppressor cells alter B cell phenotype and function // Immunohorizons. 2018. Vol. 2. № 3. P. 87–106. https://doi.org/10.4049/immunohorizons.1700066

56. Ray A., Chakraborty K., Ray P. Immunosuppressive MDSCs induced by TLR signaling during infection and role in resolution of inflammation // Front. Cell Infect. Microbiol. 2013. Vol. 3. P. 52. https://doi.org/10.3389/fcimb.2013.00052

57. Ren J.P., Zhao J., Dai J. et al. Hepatitis C virus-induced myeloid-derived suppressor cells regulate T-cell differentiation and function via the signal transducer and activator of transcription 3 pathway // Immunology. 2016. Vol. 148. № 4. P. 377–386. https://doi.org/10.1111/imm.12616

58. Ribechini E., Eckert I., Beilhack A. et al. Heat-killed Mycobacterium tuberculosis prime-boost vaccination induces myeloid-derived suppressor cells with spleen dendritic cell-killing capability // JCI Insight. 2019. Vol. 5. № 13. e128664. https://doi.org/10.1172/jci.insight.128664

59. Sadarangani S.P., Whitaker J.A., Poland G.A. «Let there be light»: the role of vitamin D in the immune response to vaccines // Expert. Rev. Vaccines. 2015. Vol. 14. № 11. P. 1427–1440. https://doi.org/10.1586/14760584.2015.1082426

60. Saiwai H., Kumamaru H., Ohkawa Y. et al. Ly6C+ Ly6G– myeloid-derived suppressor cells play a critical role in the resolution of acute inflammation and the subsequent tissue repair process after spinal cord injury // J. Neurochem. 2013. Vol. 125. № 1. P. 74–88. https://doi.org/10.1111/jnc.12135

61. Salminen A., Kaarniranta K., Kauppinen A. Phytochemicals inhibit the immunosuppressive functions of myeloid-derived suppressor cells (MDSC): Impact on cancer and age-related chronic inflammatory disorders // Int. Immunopharmacol. 2018. Vol. 61. P. 231–240. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.06.005

62. Salminen A., Kaarniranta K., Kauppinen A. The role of myeloid-derived suppressor cells (MDSC) in the inflammaging process // Ageing Res. Rev. 2018. Vol. 48. P. 1–10. https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.09.001

63. Sharma S.K., Pichichero M.E. Functional deficits of pertussis-specific CD4+ T cells in infants compared to adults following DTaP vaccination // Clin. exp. Immunol. 2012. Vol. 169. P. 281–291. https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2012.04613.x

64. Schrijver I.T., Théroude C., Roger T. Myeloid-derived suppressor cells in sepsis // Front. Immunol. 2019. Vol. 27. P. 327. https://doi.org/10.1155/2014/598654

65. Serafini P., Meckel K., Kelso M. et al. Phosphodiesterase-5 inhibition augments endogenous antitumor immunity by reducing myeloid-derived suppressor cell function // J. exp. Med. 2006. Vol. 203. P. 2691–702. https://doi.org/10.1084/jem.20061104

66. Verschoor Ch.P., Johnstone J., Millar J. et al. Blood CD33(+)HLA-DR(-) myeloid-derived suppressor cells are increased with age and a history of cancer // J. Leukocyte Biol. 2013. Vol. 93. P. 633–637. https://doi.org/10.1189/jlb.0912461

67. Wang L., Zhao J., Ren J.P. et al. Expansion of myeloid-derived suppressor cells promotes differentiation of regulatory T cells in HIV-1+ individuals // AIDS. 2016. Vol. 30. № 10. P. 1521–1531. https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001083

68. Wang Y., Schafer C.C., Hough K.P. et al. Myeloid-derived suppressor cells impair B cell responses in lung cancer through IL-7 and STAT5 // J. Immunol. 2018. Vol. 201. № 1. P. 278–295. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1701069

69. Wiedermann U., Garner-Spitzer E., Wagner A. Primary vaccine failure to routine vaccines: Why and what to do? // Hum. Vaccin. Immunother. 2016. Vol. 12. № 1. P. 239–243. https://doi.org/10.1080/21645515.2015.1093263

70. Wiers K.M., Lathers D.M., Wright M.A., Young M.R. Vitamin D3 treatment to diminish the levels of immune suppressive CD34+ cells increases the effectiveness of adoptive immunotherapy // J. Immunother. 2000. Vol. 23. № 1. P. 115–124. https://doi.org/10.1097/00002371-200001000-00014

71. Yao Z.Q., Moorman J.P. Immune exhaustion and immune senescence: two distinct pathways for HBV vaccine failure during HCV and/or HIV infection // Arch. Immunol. Ther. Exp. 2013. Vol. 61. № 3. P. 193–201. https://doi.org/10.1007/s00005-013-0219-0

72. Yoshikawa T.T. Epidemiology and unique aspects of aging and infectious diseases // Clin. Infect. Dis. 2000. Vol. 30. № 6. P. 931–933. https://doi.org/10.1086/313792

73. Young M.R., Wright M.A., Vellody K., Lathers D.M. Skewed differentiation of bone marrow CD34+ cells of tumor bearers from dendritic toward monocytic cells, and the redirection of differentiation toward dendritic cells by 1alpha,25-dihydroxyvitamin D // Int. J. Immunopharmacol. 1999. Vol. 21. № 10. P. 675–688. https://doi.org/10.1016/s0192–0561(99)00044-2

74. Zeng Q.L., Yang B., Sun H.Q. et al. Myeloid-derived suppressor cells are associated with viral persistence and down-regulation of TCR ζ chain expression on CD8(+) T cells in chronic hepatitis C patients // Molec. Cells. 2014. Vol. 37. № 1. P. 66–73. https://doi.org/10.14348/molcells.2014.2282

75. Zhao Y., Wu T., Shao S. et al. Phenotype, development, and biological function of myeloid-derived suppressor cells // Oncoimmunol. 2016. Vol. 5. № 2. e1004983. https://doi.org/10.1080/2162402X.2015.1004983

76. Zoso A., Mazza E.M.C., Bicciato S. et al. Human fibrocytic myeloid-derived suppressor cells express IDO and promote tolerance via Treg-cell expansion // Europ. J. Immunol. 2014. Vol. 44. P. 3307–3319. https://doi.org/10.1002/eji.201444522

Поступила в редакцию 01.04.2020
После доработки 19.04.2020
Принята к публикации 30.04.2020

Adv. geront. 2020. Vol. 33. № 4. P. 785–795

Yu. V. Perfilyeva [1], B. V. Karalnik [2], Ye. O. Ostapchuk [1], A. Kali [1, 3], R. T. Tleulieva [1], N. Abdolla [1, 3], V. K. Krasnoshtanov [4], N. N. Belyaev [5]

AGE-RELATED DECLINE IN VACCINATION EFFICACY: THE POTENTIAL ROLE OF MYELOID DERIVED SUPPRESSOR CELLS

[1] M. A. Ajtkhozhin Institute of Molecular Biology and Biochemistry, 86 Dosmuhamedov str., Almaty 050012, Kazakhstan; [2] Kh.Zhumatov Scientific Center for Hygiene and Epidemiology, 34 Makataev str., Almaty 050002, Kazakhstan; [3] Biomedical Research Center, Al-Farabi Kazakh National University, 71 Al-Farabi av., Almaty 050040, Kazakhstan; [4] Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology, 91 Abay av., Almaty 050000, Kazakhstan; [5] Saint-Petersburg Pasteur Institute, 14 Mira str., St. Petersburg 197101, e-mail: nikobel@gmail.com

Infectious diseases in older people are much more frequent, and mortality from them is higher than in young people. Vaccination is the most effective and least expensive preventative measure for a number of infectious diseases. However, vaccines that are effective in young people are often ineffective in older people over 65, which is a result of a gradual decrease in the functional capacity of the immune systems, which occurs with age, and is called «immunosenescence». Age-related changes in the cellular and humoral immunity worsen the primary response to vaccines and weaken the development of long-term immunological memory. Recent studies suggest that one of the possible causes of the occurrence and maintenance of «immunosenescence» may be myeloid-derived suppressor cells (*MDSCs*). These cells have been shown to inhibit the functions of innate and adaptive immunity cells through a number of mechanisms. In this review, we provide information that emphasizes the role of *MDSCs* in inhibiting the immune response to vaccines during aging, and also substantiates possible ways to overcome this immunological obstacle.

Key words: *myeloid-derived suppressor cells, aging, vaccination*

КОНКУРС НА ЛУЧШУЮ РАБОТУ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ РОССИИ ПО ГЕРОНТОЛОГИИ В 2020 г.

Президиум Правления Геронтологического общества РАН объявляет прием работ на конкурс на лучшую работу молодых ученых по геронтологии в 2020 г. На конкурс представляются опубликованные в текущем году в отечественных и зарубежных журналах, сборниках, книгах работы по физиологии, биохимии, биофизике, молекулярной биологии, генетике старения, а также по клинической геронтологии и гериатрии, психологии, социологии и демографии, в которых отражены вопросы геронтологии и гериатрии.

К рассмотрению принимаются работы, в которых ведущим автором является исследователь в возрасте до 35 лет.

На конкурс представляются: оттиски или ксерокопии опубликованной работы (работ), анкета участника конкурса: фамилия, имя, отчество; дата рождения; место работы (учреждение, отдел, лаборатория); должность; список научных работ.

В случае, если у работы несколько соавторов, анкета представляется на каждого соискателя премии. Работа должна быть сопровождена письмом научного руководителя, рекомендующего её на конкурс, в котором отражен вклад соискателя (соискателей) в данное исследование (если работа выполнена несколькими авторами).

Все документы отправлять до 31 декабря 2020 г. на имя президента Общества чл.-кор. РАН В.Н. Анисимова по адресу:

197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный-2,
ул. Ленинградская, 68, НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова —
с пометкой на конверте «*На конкурс молодых ученых*».

Решение о присуждении премии будет объявлено не позднее 31 марта 2021 г.

МОСКОВСКИЙ ОФИС
Москва, 1-я улица Ямского поля, д. 24
7 (495) 640-0614 (доб. 1)
1@peptidesco.ru

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ОФИС
СПб., ул. 2-я Советская, д. 4Б, офис 254
7 (812) 640-0614 (доб. 2)
2@peptidesco.ru

ОФИЦИАЛЬНОЕ ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО В ЕВРОПЕ
Латвия, Рига, ул. Альберта, 2-9
+371 675-01-555
help@peptideproduct.eu

PEPTIDES
ПЕПТИДНАЯ КОМПАНИЯ № 1

www.peptidesco.com

Рег. № 003135/01 от 29.06.2016 РЕКЛАМА

Жизнь продолжается!

Цитофлавин®

ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ АКТИВАЦИИ МЕТАБОЛИЗМА НЕЙРОНОВ В УСЛОВИЯХ ГИПОКСИИ [1]

Способствует:

- усилению интенсивности аэробного гликолиза в нервных клетках;
- активации утилизации глюкозы и β-окисления жирных кислот в нервной ткани;
- стимулированию синтеза γ-аминомасляной кислоты в нейронах;
- увеличению устойчивости мембран нервных и глиальных клеток к ишемии;
- улучшению коронарного и мозгового кровотоков.

[1] Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Полисан