ISSN 1561-9125
РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

№ 4 2023
Том Vol. 36

Успехи геронтологии

Advances in Gerontology

Старение населения — новый ресурс экономического развития России

Как пандемия COVID-19 изменила качество жизни пожилых людей

Ухудшение зрения и развитие деменции

Полифенолы замедляют старение и защищают от рака

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ
ADVANCES IN GERONTOLOGY

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ИНСТИТУТ БИОРЕГУЛЯЦИИ И ГЕРОНТОЛОГИИ • САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2023

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

ADVANCES in GERONTOLOGY

Volume 36, № 4

Editorial Board:

Khavinson V. Kh. (St. Petersburg) — Editor-in-Chief
Ryzhak G. A. (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
Franceschi C. (Bologna, Italy)
Golubev A. G. (St. Petersburg)
Imyanitov E. N. (St. Petersburg)
Khokhlov A. N. (Moscow)
Kolosova N. G. (Novosibirsk)
Koltover V. K. (Chernogolovka)
Korneva E. A. (St. Petersburg)
Linkova N. S. (St. Petersburg)
Moskalev A. A. (Syktyvkar)
Vijg J. (San Antonio, USA)

Interventions in aging
Anisimov V. N. (St. Petersburg) — Section editor
Kulikov A. V. (Puschino)
Lysenko A. V. (Rostov-on-Don)
Panchenko A. V. (Sochi–Adler)
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
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)
Pervova I. L. (St. Petersburg)

Clinical gerontology
Ariev A. L. (St. Petersburg) — Section editor
Ballyuzek M. F. (St. Petersburg)
Barbagallo M. (Palermo, Italy)
Benberin V. V. (Astana, Kazakhstan)
Cucinotta D. (Bologna, Italy)
Il'nitsky A. N. (Polotsk, Belorussia)
Kabanov M. Yu. (St. Petersburg)
Kozlov K. L. (St. Petersburg)
Medvedev D. S. (St. Petersburg)
Medvedev N. V. (Kursk)
Moiseyenko V. M. (St. Petersburg)
Odin V. I. (St. Petersburg)
Proshchayeu K. I. (Moscow)
Pushkin A. S. (St. Petersburg)
Soloviev A. G. (Arkhangelsk)
Shabrov A.V. (St. Petersburg)
Tatarinova O. V. (Yakutsk)
Tkacheva O. N. (Moscow)
Vorobiev P. A. (Moscow)
Trofimova S. V. (St. Petersburg)

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 • 2023

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

УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ

Том 36, № 4

Редакционная коллегия:

Хавинсон В. Х. (Санкт-Петербург) — главный редактор
Рыжак Г. А. (Санкт-Петербург) — заместитель главного редактора
Попович И. Г. (Санкт-Петербург) — ответственный секретарь

Редакционный совет:

Биология старения
Арутюнян А. В. (Санкт-Петербург) — ответственный редактор
Вийг Я. (Сан-Антонио, США)
Голубев А. Г. (Санкт-Петербург)
Имянитов Е. Н. (Санкт-Петербург)
Колосова Н. Г. (Новосибирск)
Кольтовер В. К. (Черноголовка)
Корнева Е. А. (Санкт-Петербург)
Линькова Н. С.(Санкт-Петербург)
Москалев А. А. (Сыктывкар)
Хохлов А. Н. (Москва)
Франчески К. (Болонья, Италия)

Профилактика старения
Анисимов В. Н. (Санкт-Петербург) — ответственный редактор
Виноградова И. А. (Петрозаводск)
Куликов А. В. (Пущино)
Лысенко А. В. (Ростов-на-Дону)
Панченко А. В. (Сочи–Адлер)
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
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)
Первова И. Л. (Санкт-Петербург)

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)
Ильницкий А. Н. (Полоцк, Белоруссия)
Кабанов М. Ю. (Санкт-Петербург)
Козлов К. Л. (Санкт-Петербург)
Кучинотта Д. (Болонья, Италия)
Медведев Д. С. (Санкт-Петербург)
Медведев Н. В. (Курск)
Моисеенко В. М. (Санкт-Петербург)
Один В. И. (Санкт-Петербург)
Прощаев К. И. (Москва)
Пушкин А. С. (Санкт-Петербург)
Соловьёв А. Г. (Архангельск)
Татаринова О. В. (Якутск)
Ткачева О. Н. (Москва)
Трофимова С. В. (Санкт-Петербург)
Шабров А. 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 • 2023

Издатель: Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии

Успехи геронтологии. Санкт-Петербург: Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 2023. Т. 36. № 4. 154 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.Х. ХАВИНСОН

Заведующая редакцией О.В. Комарова

Корректор Н.Ю. Крамер

Адрес редакции: 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3,
АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии»
академику РАН проф. В.Х. Хавинсону.
Тел. (812) 230 0049;
e-mail: khavinson@gerontology.ru, mmv_ag@mail.ru

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

Подписано в печать 14.10.2023 г. Формат бумаги 60×90 $^{1}/_{8}$. Печать офсетная. Усл. печ. л. 19,25.

Отпечатано с готовых диапозитивов в типографии издательства «Левша. Санкт-Петербург».
194356, Санкт-Петербург, пр. Луначарского, д. 38, кв. 486.

© Успехи геронтологии, 2023
© Геронтологическое общество, 2023

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Шестакова Н.Н., Джанелизде М.Г., Скворцова М.Б. Перспективы развития серебряной экономики в российском мегаполисе (часть 2)	454	*Shestakova N.N., Djanelidze M.G., Skvortsova M.B.* Prospects for silver economy development in the Russian megapolis (part 2)
Будякова Т.П., Пронина А.Н. Виктимологическая оценка спонтанных мер адаптации к пожилому возрасту	462	*Budyakova T.P., Pronina A.N.* Victimological assessment of spontaneous measures adaptation to older age
Лепехова С.А., Киреева В.В., Иноземцев П.О., Мансурова Л.Н., Кукушкина Л.Ю. Влияние пандемии коронавирусной инфекции на качество жизни и формирование популяционного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 в группе старшего поколения 65+	472	*Lepekhova S.A., Kireeva V.V., Inozemtsev P.O., Mansurova L.N., Kukushkina L. Yu.* The impact of the coronavirus pandemic on the quality of life and the formation of population immunity to the SARS-CoV-2 virus in the older generation 65+ group
Семёнова Н.В., Вырупаева Е.В., Колесников С.И., Шолохов Л.Ф., Рычкова Л.В., Петрова А.Г., Ахмедзянова М.Р., Даренская М.А., Колесникова Л.И. Нейроэндокринные изменения у женщин 45–69 лет с COVID-19 и через 12 мес после заболевания	477	*Semenova N.V., Vyrupaeva E.V., Kolesnikov S.I., Sholokhov L.F., Rychkova L.V., Petrova A.G., Akhmedzyanova M.R., Darenskaya M.A., Kolesnikova L.I.* Neuroendocrine changes among 45–60 years old women with COVID-19 and 12 months after the disease
Кобелев И.М., Сагинбаев У.Р., Рукавишникова С.А., Ахмедов Т.А. Ускоренное старение населения как последствие пандемии COVID-19 (*обзор*)	484	*Kobelev I.M., Saginbaev U.R., Rukavishnikova S.A., Akhmedov T.A.* Accelerated population aging as a consequence of the COVID-19 pandemic (*review*)
Агарков Н.М., Агаркова В.Н., Копылов А.Е., Османов Р.Э., Неудахин М.А., Попова Н.В., Алымова М.В. Зрительный дефицит как маркер когнитивных нарушений	496	*Agarkov N.M., Agarkova V.N., Kopylov A.E., Osmanov R.E., Neudakhin M.A., Popova N.V., Alymova M.V.* Visual deficit as a marker of cognitive impairment
Блохина Н.В.,Дёмин А.В., Ильницкий А.Н., Шамратов Р.З. Продолжение трудовой деятельности после 64 лет и постуральный баланс	501	*Blokhina N.V., Dyomin A.V., Ilnitski A.N., Shamratov R.Z.* Continuing work after 64 years of age and postural balance
Булгакова С.В., Тренева Е.В., Курмаев Д.П. Факторы риска низкой функциональной активности у людей 80 лет и старше	511	*Bulgakova S.V., Treneva E.V., Kurmaev D.P.* Risk factors for low functional activity in people 80 years and older
Щербук А.Ю., Донсков В.В., Щербук Ан.Ю., Черепанова Е.В., Мадай Д.Ю., Щербук Ю.А. Современное представление о синдроме падений людей пожилого и старческого возраста (*обзор литературы*)	517	*Shcherbuk A.Yu., Donskov V.V., Shcherbuk An.Yu., Cherepanova E.V., Maday D. Yu., Shcherbuk Yu.A.* Modern view of people falling syndrome elderly and senial age (*literature review*)
Голованова Л.Е., Бобошко М.Ю., Лаптева Е.С., Огородникова Е.А. Аудиологическое тестирование в комплексной гериатрической оценке пациентов	525	*Golovanova L.E., Boboshko M. Yu., Lapteva E.S., Ogorodnikova E.A.* Audiological testing in complex geriatric assessment of patients
Симонова А.Ю., Ильяшенко К.К., Белова М.В., Поцхверия М.М., Карева М.В., Асанова Л.Р., Клюев А.Е. Структурный анализ острых химических отравлений у лиц старше 60 лет	532	*Simonova A. Yu., Ilyashenko K.K., Belova M.V., Potskhveriya M.M., Kareva M.V., Asanova L.R., Kluev A.E.* Structural analysis of acute chemical poisoning in persons over 60 years of age
Степанова Е.М. Возрастные особенности элементного профиля организма мужчин Магадана на фоне физической активности разной интенсивности	539	*Stepanova E.M.* The study of elemental picture in reliance on age and intensity of physical activity in male inhabitants of Magadan city
Косарева О.В., Булгакова С.В., Долгих Ю.А., Шаронова Л.А., Тренева Е.В., Курмаев Д.П. Современный подход к профилактике сахарного диабета 2-го типа у пожилых	547	*Kosareva O.V., Bulgakova S.V., Dolgikh Yu.A., Sharonova L.A., Treneva E.V., Kurmaev D.P.* Modern approach to the prevention of type 2 diabetes in the elderly
Голубев А.Г., Губарева Е.А., Анисимов В.Н., Федорос Е.И. Полифенолы природного происхождения против возрастных нарушений тканевого гомеостаза	555	*Golubev A.G., Gubareva E.A., Anisimov V.N., Fedoros E.I.* Polyphenols of natural origin against age-related disorders of tissue homeostasis

Луговая Е.А., Агеенко К.И.
Биоэлементный статус жителей старших возрастных групп Магадана
569

Кравченко К.П., Медведев Д.С., Морозкина С.Н., Троцюк Д.В., Горнов С.В., Полякова В.О.
Возрастные особенности экспрессии мелатонина и его рецепторов в тканях миокарда у пациентов с дилатационной кардиомиопатией
577

Тасакова О.С., Голубцова Н.Н., Гунин А.Г.
Тиоредоксин-редуктаза в фибробластах дермы человека в процессе старения
584

Куликов А.В., Глазков А.А., Куликов Д.А., Гаврилюк В.Б., Архипова Л.В.
Влияние трансплантации ткани тимуса на выживаемость мышей, получивших летальную дозу рентгеновского облучения
592

Lugovaya E.A., Ageenko K.I.
Bioelement status of older age residents of Magadan

Kravchenko K.P., Medvedev D.S., Morozkina S.N., Trotsyuk D.V., Gornov S.V., Polyakova V.O.
Age-related features of expression of melatonin and its receptors in myocardial tissues in patients with dilated cardiomyopathy

Tasakova O.S., Golubtzova N.N., Gunin A.G.
Thioredoxin-reductase in fibroblasts of human dermis in the process of aging

Kulikov A.V., Glazkov A.A., Kulikov D.A., Gavrilyuk V.B., Arkhipova L.V.
Effects of thymus tissue transplantation on the survival of mice exposed to a lethal X-Ray dose

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.

За редакционно-издательскую подготовку статей, принятых в печать, взимается оплата в размере 15 000 рублей. В стоимость публикации входит редакторская обработка и предпечатная подготовка статьей и рисунков. Аспиранты и студенты (в случае, если они единственные авторы статьи) освобождаются от оплаты за публикацию. Все статьи, опубликованные в журнале «Успехи геронтологии», имеют свободный доступ на сайте http://www.gersociety.ru/information/uspexi/. Доступ к статьям, опубликованным в журнале «Advances in Gerontology», см. на сайте https://www.pleiades.online/ru/journal/advger/.

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила.

1. Статья направляется в редакцию в электронном виде по e-mail: mmv_ag@mail.ru; khavinson@gerontology.ru.
2. Статья может быть подана на русском или английском языке.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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).
9. Таблицы должны быть построены наглядно, озаглавлены и пронумерованы. Заголовки таблиц и их номера должны точно соответствовать ссылкам в тексте.
10. Сокращения слов, имен, названий (кроме общепринятых сокращений, мер, физических, химических и математических величин и терминов) не допускаются. Меры даются по системе СИ.
11. 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.
12. 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.
13. 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 по-

мещено непосредственно перед текстом статьи после указания учреждения, которое представляют авторы; соответствующий текст на английском языке — после списка литературы.

14. 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) ссылка на регистрацию клинических исследований; д) конфликт интересов.
15. 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.
16. 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.
17. Публикация статьи в журнале не влечет никаких финансовых отчислений автору.
18. Рукописи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, не рассматриваются; оттиски высылаются авторам по электронной почте в формате pdf.
19. Примеры оформления статей — на сайте Геронтологического общества при РАН (www.gersociety.ru), где размещены полные электронные версии журнала в свободном доступе.

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 допплеро-сонографическое 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*

© Н.Н. Шестакова, М.Г. Джанелизде, М.Б. Скворцова, 2023
УДК 332.05:330.112.1-053.9

Успехи геронтол. 2023. Т. 36. № 4. С. 454–461
doi: 10.34922/AE.2023.36.4.001

Н.Н. Шестакова, М.Г. Джанелизде, М.Б. Скворцова

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ СЕРЕБРЯНОЙ ЭКОНОМИКИ В РОССИЙСКОМ МЕГАПОЛИСЕ (часть 2)*

Институт проблем региональной экономики РАН, 190013, Санкт-Петербург, ул. Серпуховская, 38,
e-mail: nnshestakova@mail.ru

В статье приведена вторая часть результатов социологического (экспертного) опроса, выполненного авторами в Санкт-Петербурге, по оценке потенциального спроса на продукты серебряной экономики и перспектив продвижения серебряного сегмента экономики в мегаполисе. Исследование позволило установить, что при реализации концепции серебряной экономики Санкт-Петербург имеет все шансы занять лидерские позиции в этом направлении. Экспертное сообщество выделяет три перспективные бизнес-ниши, связанные с производством товаров для пожилых, — потребительские товары, товары медицинского назначения и продукция высокотехнологичного сектора. При этом авторы отмечают, что наличие незаполненных ниш в высокотехнологичном секторе серебряной экономики указывает на потенциально перспективные направления развития отечественных продуктов и IT-приложений, специализированных для старших возрастных групп населения.

Ключевые слова: серебряная экономика, экономическое развитие, товары для пожилых, рынок товаров серебряной экономики, потенциал рынка, региональная среда, инновационные продукты

Авторы продолжают изучение перспектив развития серебряной экономики в Санкт-Петербурге, первая часть результатов которых была опубликована в журнале «Успехи геронтологии» (2022. Т. 35, № 6). В ней исследователи оценили потенциальный спрос на продукты серебряной экономики и представили часть итогов социологического (экспертного) опроса, проведенного ими в Санкт-Петербурге[1]. Исследование позволило установить: ассортимент специализированной высокотехнологичной продукции для населения старших возрастов оценивается как весьма скудный, а уровень локализации серебряной экономики с точки зрения производства товаров в Санкт-Петербурге как невысокий.

Старение населения как предпосылка перехода к серебряной экономике

Старение населения является глобальной мировой тенденцией, а проблемы создания механизмов, демпфирующих экономические последствия этого процесса, становятся одним из основных крупнейших вызовов для всех государств и регионов, прошедших демографический переход.

Развитие серебряной экономики связано с целым рядом характеристик старения, проявляющихся все ярче в последние десятилетия и активно изучаемых в рамках геронтологии и гериатрии. Многочисленные исследования выявляют разновекторные изменения, происходящие в процессах старения в настоящее время. Приведем некоторые из них:

- увеличение общей продолжительности жизни, сопровождаемое в то же время ростом терапевтических и нейродегенеративных заболеваний, ограничивающих период здорового старения;
- продление периода здорового старения, фиксируемое параллельно с вышеотмеченной тенденцией;
- неравномерность процессов как индивидуального, так и популяционного старения;
- возрастное ограничение физических возможностей и снижение уровня здоровья пожилых; при этом последние возможно отчасти компенсировать специально предназначенными для лиц старших возрастов продуктами и услугами и т. д.

[1] Опрос проведен в конце 2021 – начале 2022 г. в смешанном формате (личное и электронное заполнение анкет, дополненное интервью). Всего были опрошены 32 эксперта, так или иначе вовлеченных в проблематику населения старших возрастов: представители органов власти/управления, органов социальной защиты населения, научного, вузовского и бизнес-сообществ, а также собственно граждане старших возрастов, рассматриваемые в качестве непосредственных потребителей продуктов серебряной экономики.

* Статья подготовлена в рамках выполнения тем НИР ИПРЭ РАН «Стратегическое управление развитием социального сектора экономики регионов России в условиях научно-технологической модернизации и перехода к устойчивому развитию» (рег. № АААА-А21-121011190093-2) и «Механизмы формирования новых подходов к пространственному развитию экономики Российской Федерации, обеспечивающей устойчивое развитие и связанность ее территорий в условиях глобальных вызовов XXI века» (рег. № АААА-А21-12101129083-2). Статья публикуется в авторской редакции.

В то же время, к настоящему моменту общество пришло к пониманию необходимости продвижения концепции активного старения. Учитывая, что таковая базируется на достижениях геронтологии, выделим несколько важнейших ее аспектов и результатов: реальное увеличение количества долгожителей; определение, в рамках этой области знания, принципов и условий здорового старения; факт установления неравномерности старения отдельных систем, органов и функций организма человека, а также выявление тенденции роста дифференциации людей старших возрастов как по состоянию здоровья, так и по образу жизни.

Развитие продуктов и услуг серебряной экономики, формирование ее высокотехнологичных сегментов позволяет в рамках третьего из поименованных аспектов сохранять возможности полноценной жизни в старших возрастах, а последний, четвертый из упомянутых аспектов определяет дальнейшие перспективы развития серебряной экономики.

О рыночном потенциале отраслей серебряной экономики свидетельствуют [9]:

- демографические тенденции — старение населения ведет к расширению страты потребителей третьего возраста;
- насущная потребность в ее продуктах;
- потенциальная емкость ее рынка.

Как показывают различные оценки и прогнозы, рынок продуктов серебряной экономики характеризуется:

- растущим объемом спроса;
- динамичным развитием и дифференциацией ее секторов;
- увеличением числа и круга потенциальных покупателей;
- расширением рынков сбыта продукции.

Экспертная оценка текущего уровня развития сектора производства специализированных товаров для пожилых в Санкт-Петербурге

Во второй части исследования авторы постарались выяснить мнения экспертов относительно текущего уровня (позволяющих, в свою очередь, выявить перспективы) развития сектора производства специализированных товаров для пожилых в Санкт-Петербурге. В частности, выясняли мнения экспертов по поводу недостатка тех или иных специализированных товаров или их групп. Распределение полученных ответов показано в *табл. 1.*

На первых местах среди товаров/групп товаров, которых, согласно представлениям экспертов, явно недостает в Петербурге, вновь фигурируют те же *средства реабилитации* и *лекарственные препараты и БАДы*. На недостаток первых указали 38,7 и 43,8 % респондентов, вторых — 36,7 и 56,3 % по *группам товаров* и *отдельным товарам группы* соответственно. Можно предположить, что это связано, с одной стороны, с предпочтениями потребителей в части оригинальных

Таблица 1

Распределение ответов на вопрос: «Каких, по Вашему мнению, специальных товаров (групп товаров) для граждан старшего возраста явно не достает в Санкт-Петербурге?», %

Вариант ответа	По группам товаров в целом	По отдельным товарам группы
Средства реабилитации	38,7	43,8
Лекарственные препараты и БАДы	36,7	56,3
Медицинские устройства, приборы и гаджеты (портативные устройства с геолокацией и тревожной кнопкой, портативные кардиокомплексы и др.)	36,7	47,1
Программное обеспечение и сервисы	22,6	41,2
Транспортные средства	29	37,5
Линии одежды и обуви	26,7	37,5
Продукты питания и напитки	10,3	35,3
Приспособления и предметы домашнего обихода и повседневного пользования (мебель, санитарно-гигиеническое оборудование и др.)	23,3	35,3
Электроника и бытовая техника	19,4	25
Садово-огородный инвентарь	6,7	29,4
Косметические средства и средства гигиены	22,6	23,5
Средства связи и коммуникации	16,1	31,3
Спортивные тренажеры и инвентарь	20	35,3

препаратов или дженериков, соответствующих, как правило, отечественным или импортным производителям лекарств. Аналогичной представляется и ситуация по средствам реабилитации. С другой же стороны, выбор лекарственных препаратов, БАДов и средств реабилитации (как, впрочем, и других видов товаров) в значительной степени определяется уровнем доходов потребителей. Поскольку в качестве целевой группы сегмента серебряной экономики выступают преимущественно пенсионеры, то в подавляющем большинстве случаев вряд ли можно ориентироваться на дорогостоящие товары (за исключением вариантов привлечения финансовых средств детей), которые чаще всего являются импортными.

В принципе, эксперты указали на разную степень недостатка товаров для пожилых в Петербурге. Лучше всего дело, по их мнению, обстоит с *садово-огородным инвентарем*: на нехватку товаров этой группы указали только 6,7 % респондентов.

Если рассматривать дифференцированные оценки респондентов по критерию возраста, то на недостаток специализированных товаров в категориях *линии одежды и обуви*, *лекарственные препараты и БАДы*, *косметические средства и средства гигиены*, *медицинские устройства*, *приборы и гаджеты*, *средства реабилитации*, *транспортные средства* и *спортивные тренажеры и инвентарь* указали абсолютно все эксперты возраста 70+. Женщины значительно взыскательнее мужчин в плане недостатка как по всем группам товаров целиком, так и по отдельным их видам (исключение составили только *средства реабилитации*, где доля отметивших нехватку оказалась практически равна). Среди опрошенных, имеющих различный статус, самыми придирчивыми оказались неработающие пенсионеры: они чаще других отмечали дефицит товаров, в частности, в таких категориях, как *линии одежды и обуви*, *приспособления и предметы домашнего обихода и повседневного пользования*, *лекарственные препараты и БАДы*, *косметические средства и средства гигиены*. По всей видимости, это определяется как экономическим положением этой группы респондентов, так и их меньшей осведомленностью о существующих товарах.

Экспертная оценка перспектив развития сектора производства специализированных товаров для пожилых в Санкт-Петербурге

К предыдущему примыкает и другой вопрос, поставленный перед экспертами: «Какие из необходимых для населения старших возрастов товары (группы товаров) в городе не производятся, но их производство следовало бы организовать?»

Полученные экспертные суждения были сгруппированы по частоте упоминаний. Приведем их в порядке убывания:

- одежда—обувь—аксессуары (четыре упоминания);
- товары медицинского назначения, в том числе высокотехнологичные (*медицинские устройства, приборы и гаджеты*) — три упоминания, а также средства реабилитации и сохранения здоровья (*товары обеспечения свободного передвижения в отдельные периоды — гололед и т. п.*) — два упоминания;
- товары и приспособления для домашнего обихода с учетом возрастных особенностей (*оптика: очки, лупы, линзы; галантерея — иголки с большим ушком, удобные булавки*) — два упоминания;
- *высокотехнологичные товары* (*gps, средства связи*) — по одному упоминанию.

Приводились также следующие группы/виды товаров (по одному упоминанию):

- *транспортные средства*;
- *спортивные тренажеры и инвентарь*;
- *продукты питания и напитки в малой расфасовке*.

При анализе полученных результатов выявляется определенная логика экспертных заключений, можно вполне отчетливо проследить цепочку их рассуждений. Например, линии одежды и обуви для пожилых не входят в число широко известных товаров городских производителей и поэтому их выпуск, полагают эксперты, может быть легко налажен на базе имеющихся многочисленных швейных и обувных производств из традиционно производимых в городе или поставляемых из других регионов сырья и материалов. Притом существуют возможности привлечения как специалистов в сфере геронтологии и реабилитации (для разработки адаптивной одежды — см. ниже), так и представителей признанной петербургской дизайнерской школы для их разработки и производства. Процесс может быть реализован силами выпускников городских профильных специализированных учебных заведений различного уровня. И в данном случае принципиально коллективное мнение экспертов соответствует действительности: Петербург объективно располагает необходимой и достаточной базой для организации выпуска специализи-

рованных линий обуви и одежды для лиц старших возрастов.

Более того, с точки зрения перспектив развития категории обуви и одежды для лиц старших возрастов следует отметить, что сегодня в мировой модной индустрии актуален тренд так называемой адаптивной одежды [8], то есть вещей, которые удобны в использовании, легко надеваются и снимаются, не ограничивают движения и позволяют комфортно выполнять повседневные действия[1]. Адаптивная одежда разрабатывается для людей с особыми потребностями — пожилых, тех, кто восстанавливается после операций или тяжелых болезней, людей с ограниченными возможностями. Объем мирового рынка адаптивной одежды в 2020 г. оценивался в 250,1 млн долларов. Ожидается, что к концу 2026 г. он достигнет 294,3 млн долларов, увеличиваясь в среднем на 2,3 % в течение 2021–2026 гг. [10].

Что касается обуви, то для пожилых она должна нести не только сугубо ортопедическую функцию. Например, маркетологи обувного сегмента рынка указывают: «Учитывая демографическую ситуацию в мире, сейчас европейские производители делают акцент на производстве специальной обуви для пожилых людей. В ближайшем будущем именно эта категория населения станет самой многочисленной. По подсчетам немецких экспертов, к 2050 г. потребность в обуви превысит 20 млрд пар в год. При этом главной целевой группой будет именно пожилое население, которому требуется более комфортная, более мягкая обувь» [4]. В то же время, продукция отечественных производителей (и, в частности, функционирующей в Санкт-Петербурге фабрики «ОртоДом») вряд ли может быть сравнима с продукцией немецких («Berkemann», «ORTMANN» и др.) или итальянских («GIULIETTA», «FOOTCARE» и проч.) компаний по дизайну, комфорту, используемым материалам и т. д.

В этой связи в качестве перспективного следует обозначить такой особый сегмент Fashion-индустрии, как «умная» одежда и обувь [6] и, в частности, производство изделий из специальных «умных» материалов (дышащая подошва обуви и особое водоотталкивающее покрытие Amphibiox — итальянский бренд «Geox»; ткань, обладающая антибактериальными, расслабляющими и дезодорирующими свойствами и защитой от плесени; материал Oricalco с эффектом памяти: сшитая из него вещь способна, например, самостоятельно укорачивать рукава при повышении внешней температуры — компания «Grado Zero Espace» и т. д.). В обиход также входит понятие биовосприимчивой одежды, способной, например, менять цвет в зависимости от настроения владельца или сохранять комфортную температуру тела в любых погодных условиях (совместная разработка компаний «Gore» и «Bonbouton»). Выделяется и тренд интегрирования в одежду гаджетов (например, установка микрочипа, собирающего данные о физической активности человека — его скорость, преодоленное расстояние, число шагов, тип упражнений и т. п.).

Опыт внедрения высоких технологий в модную индустрию имеет место и в нашей стране. В России понятные и простые по дизайну вещи приятных цветов с внедрением технологий делает марка «SH'U» [5]. Российский дизайнер Людмила Норсоян использует в своих коллекциях материал поликолон и шерсть с наночастицами тефлона для защиты владельца от влаги и огня. Петербургский дизайнер Снежана Падерина [3] применяет 3D-печать в производстве повседневной одежды. Совместно с фирмой «Intel» она участвовала в разработке ортопедического корсета GS3, который мог изменять уровень поддержки спины.

Очевидно, что продукция подобного рода может оказаться востребованной не только людьми пожилого возраста, но также и инвалидами, и другими категориями населения, имеющими ограничения по здоровью, а также, как ни парадоксально, спортсменами.

Таким образом, изложенное позволяет говорить о просматриваемых в контексте демографического вызова векторах развития региональной легкой промышленности, и в частности о hi-tech fashion.

Экспертная оценка экономических и социальных результатов развития рынка товаров для пожилых

Разработка и широкое использование инновационных вспомогательных и адаптивных технологий для пожилых людей могут принести огромные

[1] Например, для людей, передвигающихся на инвалидной коляске, шьют платья свободного кроя с разрезами сзади или брюки из эластичной ткани с широкими штанинами и карманами спереди. Часто такие предметы гардероба вместо пуговиц и молний имеют магнитные застежки или липучки. Людям с сенсорными нарушениями и раздражительной кожей подходит одежда без ярлыков и лишних элементов. К адаптивной одежде также можно отнести и предметы гардероба с отверстиями для медицинского оборудования — например, зондов для питания.

социальные и экономические выгоды. Однако, в отличие от организации производства одежды и обуви для пожилых, запуск и/или модернизация имеющихся производств в области высоких технологий (в частности, медтехники актуального технического уровня или современных средств связи), на которую делают ставку эксперты, — задача иного, более сложного порядка.

Важнейшим направлением развития медицинских технологий сегмента серебряной экономики являются высокотехнологические средства реабилитации. Согласно оценкам экспертов [1], общий объем российского рынка продукции реабилитационной направленности составлял в 2016 г. примерно 35,3 млрд руб., в котором значительную долю занимают импортные товары. В настоящее время реабилитационные продукты стремительно меняются на базе инновационных технологий, но разработка и широкое использование новейших средств реабилитации связаны с проблемами их организации и финансирования. Спрос на товары серебряной экономики отражает объем продукции, который потребители старших возрастов хотят и могут приобрести. Причем в случае обеспечения потребностей старших возрастов четко выделяются два различных совокупных субъекта этого спроса: сами индивидуальные представители старшего возраста, с одной стороны, и социальные службы/медицинские организации — с другой.

Говоря о социальных и экономических выгодах производства тех или иных товаров для пожилых, авторы выделили четыре базовые, с их точки зрения, группы (*табл. 2*) и оказались правы в своих предположениях. Все они в той или иной степени вошли в число ключевых потребностей граждан старших возрастов. Распределение полученных ответов содержится в табл. 2.

Как видно из данных табл. 2, все предложенные к оцениванию номинации могут, по мнению экспертов, способствовать социально-экономическому развитию Санкт-Петербурга. При этом экономические выгоды в целом представляются респондентам более весомыми, и особенно — от продвижения товаров группы *бытовой техники и электроники* для пожилых: на это указали почти восемь из каждых десяти опрошенных (77,8 %). С точки зрения максимального сочетания экономического и социального эффекта, безоговорочное лидерство сохраняется за *медицинскими товарами, товарами для здоровья*: почти $^{3}/_{4}$ (72 %) опрошенных отметили экономическую прибыльность и еще почти $^{2}/_{3}$ — социальную полезность стимулирования этого сегмента городской экономики.

На значительный экономический результат, по мнению участников опроса, может рассчитывать продвижение петербургских разработок и продаж линий специализированной одежды и обуви для граждан старших возрастных групп: этот ответ выбрали ровно $^{3}/_{4}$ (75 %) респондентов.

Для выявления экспертной оценки перспектив реализации сегмента серебряной экономики (по вектору «экономика — для пожилых») в масштабах Санкт-Петербурга, респондентам был задан обобщающий вопрос: «*Как Вы полагаете, должны ли в Санкт-Петербурге развиваться специальные секторы экономики, производящие товары и оказывающие услуги для пожилых?*». Распределение ответов на него представлено в *табл. 3*.

Как видно из данных таблицы, более девяти из каждых десяти опрошенных (93,8 %) поддерживают идею реализации серебряной экономики в Петербурге. Мужчины голосуют за нее в большей степени, нежели женщины, — 69,2 % против 57,9 %. Среди сторонников идеи по критерию возраста наибольшая доля приходится на экспертов самых молодых (20—29 и 30—39 лет) и достаточно пожилых групп (60—64 года) — по 100 %, а также группы предпенсионеров (50—59 лет) — 80 % и пенсионеров 65—69 лет (с формулировкой «*Да, некоторые специальные виды товаров и услуг пожилым людям нужны*»). Безусловную формулировку — «*Да, это особая группа населения: у нее есть свои нужды и потребности*» —

Таблица 2

Распределение ответов на вопрос: «Какие из перечисленных видов товаров для жителей старшего возраста могли бы принести городу, при условии их специального развития и продвижения, наибольшую пользу?», %

Вариант ответа	Экономическую	Социальную
Продовольственные товары (продукты питания)	56	64
Одежда, обувь	75	40
Медицинские товары, товары для здоровья	72	64
Бытовая техника, электроника	77,8	44,4

выбрали все (100 %) эксперты старших возрастов (70–74 и 75–79 лет) и 71,4 % опрошенных активного трудоспособного возраста (40–49 лет).

По критерию социального положения опрошенных она в наибольшей степени кажется привлекательной неработающим пенсионерам: формулировку «*Да, это особая группа населения: у нее есть свои нужды и потребности*» выбрали $^{2}/_{3}$ (66,7 %) неработающих пенсионеров — что, собственно, вполне естественно и ожидаемо. Формулировку же «*Да, некоторые специальные виды товаров и услуг пожилым людям нужны*» предпочли не только работающие и временно занятые пенсионеры (55,6 и 100 %), но и значительная доля работающего населения трудоспособного возраста (64,7 %). И это косвенно «работает» в пользу развития в городе серебряного сектора экономики.

И логичным завершением блока стал вопрос, касающийся возможности достижения лидерства Санкт-Петербурга в национальном сегменте серебряной экономики. Распределение ответов на него приведено в *табл. 4*.

Как видно из данных, представленных в табл. 4, $^{3}/_{4}$ (73,6 %) опрошенных считают, что при реализации концепции серебряной экономики возможно занятие Санкт-Петербургом лидерских позиций в национальных масштабах. Это мнение совершенно справедливо: оно отражает, с одной стороны, осознание потребностей города и его жителей, связанных с увеличением доли пожилых людей в структуре его населения, и сравнительных преимуществ развития комплекса отраслей Санкт-Петербурга с позиции реализации концепции серебряной экономики — с другой.

Выводы

В целом нельзя не согласиться с мнением заместителя директора Института демографии Высшей школы экономики С.В. Захарова: «Рано или поздно страны придут к “серебряной экономике”. Наибольшим спросом будут пользоваться товары, предназначенные для пожилого населения. Исследования показывают, что стареющие общества будут требовать больше электроэнергии и тепла. Им также нужно больше технологий, которые замещают физическую активность. Все социальные взаимодействия должны будут переориентироваться на пожилое население — это будет совершенно другая экономика» [7].

Как показывают результаты различных зарубежных и отечественных исследований, увеличение

Таблица 3

Распределение ответов на вопрос: «Как Вы полагаете, должны ли в Санкт-Петербурге развиваться специальные секторы экономики, производящие товары и оказывающие услуги для пожилых?», %

Вариант ответа	От числа ответов
Да, некоторые специальные виды товаров и услуг пожилым людям нужны	62,5
Да, это особая группа населения: у нее есть свои нужды и потребности	31,3
Нет, специальные товары и услуги им не нужны: это такие же взрослые люди, как и другие	6,2
Нет, в городе уже достаточно такого рода товаров и услуг	0
Всего	100

Таблица 4

Распределение ответов на вопрос: «Может ли, по Вашему мнению, Санкт-Петербург стать российским лидером в сфере производства товаров (групп товаров) для пожилых?», %

Вариант ответа	От числа ответов
Да, не только может, но и должен: это реальный путь развития города, обеспечивающий ему экономические выгоды и преимущества	13,3
Да, это способ не только экономического развития, но и решения важной социально-демографической проблемы	30
Скорее, да: наряду с другими направлениями он мог бы дать положительный эффект для экономики и социальной сферы	33,3
Нет, это не актуально для города	3,3
Затрудняюсь ответить	20
Всего	100

потребительского спроса людей пожилого возраста может инициировать рост таких отраслей экономики, как [2]:

- здравоохранение в сфере гериатрии (включая дома престарелых, телемедицину, медицинские гаджеты, оздоровительные услуги и косметологию) и фармацевтика;
- культура, образование;
- развлечения, мода, спорт/фитнес, туризм;
- сфера недвижимости, включая объекты, адаптированные под ассистированное проживание;
- архитектура, жилищное строительство и оборудование умных домов, обеспечивающих безопасность и возможности ведения независимой жизни;
- социальное обслуживание на дому;
- сервисная робототехника, специальный, адаптированный и автономный транспорт;
- банки и финансовые услуги;
- сферы инвестирования и страхования, оказания юридических услуг;
- сфера клининга;
- сфера дизайна;
- IT-сфера (в части обеспечения коммуникаций, развлечений и прочего, а также технологий виртуальной реальности);
- сфера предпринимательства, включая среднее, малое и индивидуальное (самозанятость).

При реализации концепции серебряной экономики Санкт-Петербург имеет все шансы занять лидерские позиции в этом направлении. Это мнение справедливо, так как отражает, с одной стороны, осознание потребностей города и его жителей, связанное с увеличением доли пожилых людей в структуре его населения, и ряд сравнительных преимуществ развития комплекса отраслей нашего города с позиции реализации концепции серебряной экономики — с другой.

Существует также широкое поле для развертывания деятельности малого и среднего предпринимательства в сфере серебряной экономики в Санкт-Петербурге, что подтверждают и результаты опроса авторов. Экспертное сообщество выделило три перспективные бизнес-ниши, связанные с производством товаров для пожилых, — потребительские товары, товары медицинского назначения и продукция высокотехнологичного сектора. Существуют и инструменты такого развертывания, в частности на основе госзаказа (федерального и муниципального), госпрограмм, а также конкурсов и грантов, предусматривающих финансирование инновационных предприятий малого и среднего предпринимательства.

Наличие незаполненных ниш в высокотехнологичном секторе серебряной экономики (а также курс государства на цифровизацию) указывает на потенциально перспективные направления развития отечественных продуктов и приложений, специализированных для старших возрастных групп населения. В частности, существуют реальные возможности и перспективы развития отечественных программных продуктов, ориентированных на потребности старших поколений, а в Санкт-Петербурге есть успешные стартапы, работающие в этой сфере.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. *Аксенова Е., Горбатов С., Маклакова Ю.* Экспертный обзор: индустрия реабилитационных технологий в России и мире. М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2020.

2. *Галенко В., Арфае А.* Непрерывное образование: серебряная экономика и ретрансляция человеческого капитала // В сб.: Образование через всю жизнь: непрерывное образование в интересах устойчивого развития: Материалы научной конференции (Ростов н/Дону, 31 октября – 3 ноября 2018 г.), Южный федеральный университет. Ростов н/Д – Таганрог: Издательство Южного федерального университета, 2018.

3. *Модное будущее*: «умная» одежда и виртуальные примерочные. https://hi-tech.mail.ru/review/fashion-tech/ (дата обращения 13.10.2022).

4. *Обзор рынка обуви* (14.04.2017). https://marketpublishers.ru/lists/7925/news.html (дата обращения 23.10.2022).

5. *Одежда будущего*. Новые технологии в одежде. https://levelvan.ru/ pcontent/odezhda-budushego-12/new-technologies (дата обращения 15.07.2022).

6. *Одежда будущего*: как современные технологии меняют моду. РБК. https://style.rbc.ru/items/5abdf81d9a79477d5bfbe372 (дата обращения 15.07.2022).

7. Через 25 лет пожилых людей в России станет больше, чем молодых. Главные факты о том, как стареет наша страна. https://tochno.st/materials/cherez-25-let-pozhilykh-lyudey-v-rossii-stanet-bolshe-chem-molodykh-glavnye-fakty-o-tom-kak-stareet-nasha-strana (дата обращения 08.11.2022).

8. *Чернышева Е.* Адаптивная одежда — новый тренд модной индустрии (26.08.2021). РБК. URL: https://plus-one.rbc.ru/society/adaptivnaya-odezhda (дата обращения 12.10.2022).

9. *Шестакова Н., Джанелидзе М., Скворцова М.* Серебряная экономика как окно возможностей для социально-экономического развития Санкт-Петербурга: постановка проблемы // В сб.: Региональная экономика и развитие территорий / Под ред. Л.П. Совершаевой. СПб.: ГУАП, 2021. С. 177–181. https://doi.org/10.52897/978-5-8088-1636-7-2021-15-1-177-181

10. *Global Adaptive Clothing Market* Research Report 2020. https://www.360marketupdates.com/global-adaptive-clothing-market-14866816 (дата обращения 05.11.2022).

Поступила в редакцию 22.02.2023
После доработки 02.05.2023
Принята к публикации 29.05.2023

Adv. geront. 2023. Vol. 36. № 4. P. 454–461

N.N. Shestakova, M.G. Djanelidze, M.B. Skvortsova

PROSPECTS FOR SILVER ECONOMY DEVELOPMENT IN THE RUSSIAN MEGAPOLIS (PART 2)

Institute for Regional Economic Studies of RAS, 38 Serpukhovskaya str., St. Petersburg 190013,
e-mail: nnshestakova@mail.ru

The article presents the second part of the results of a sociological (expert) survey conducted by the authors in St. Petersburg to assess the potential demand for silver economy products and prospects for promoting the silver economy segment in the metropolis. The study has allowed us to establish that when implementing the concept of the silver economy, St. Petersburg has every chance to take a leading position in this direction and the expert community identifies three promising business niches related to the production of goods for the elderly: consumer goods, medical supplies and high-tech sector products. At the same time, the authors note that the presence of unfilled niches in the high-tech sector of the silver economy indicates potentially promising directions for the development of domestic products and IT applications specialized for older age groups of the population.

Key words: *silver economy, economic development, products for the elderly, silver economy products market, market potential, regional environment, innovative products*

© Т.П. Будякова, А.Н. Пронина, 2023
УДК 159.9+316.622

Успехи геронтол. 2023. Т. 36. № 4. С. 462–471
doi: 10.34922/AE.2023.36.4.002

Т.П. Будякова, А.Н. Пронина

ВИКТИМОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СПОНТАННЫХ МЕР АДАПТАЦИИ К ПОЖИЛОМУ ВОЗРАСТУ*

Елецкий государственный университет им. И.А. Бунина, 399770, Елец, ул. Коммунаров, 28,
e-mail: antipi-elena@yandex.ru

Цель исследования — обобщение и виктимологическая оценка спонтанных мер борьбы с виктимизацией и определение антивиктимных средств противодействия негативным факторам в пожилом возрасте. Было установлено, что в настоящее время не существует общепризнанных теоретически обоснованных позитивных стратегий функционирования личности в пожилом возрасте. Доминирует тенденция описания пожилого человека не как субъекта деятельности, а как пассивного объекта воздействия, что порождает геронтологический эйджизм и формирует у пожилого человека позицию жертвы. В эмпирической части исследования приняли участие 90 человек разного социального статуса — предпенсионеры, работающие и неработающие пенсионеры. Было выявлено, что антивиктимные свойства личности — антивиктимные установки, антивиктимная жизненная позиция и внутренний локус-контроль позволяют пожилому человеку успешно преодолевать виктимологические угрозы, возникающие в пожилом возрасте, сохраняя и защищая основные резервы своей личности — самоуважение и личное достоинство. Описаны основные обобщенные антивиктимные инструменты, создающие условия для реализации позитивных жизненных стратегий в пожилом возрасте, — комплексность, ритмизация жизни, компенсаторность и нетворкинг.

Ключевые слова: предпенсионер, работающий пенсионер, неработающий пенсионер, антивиктимная личность, антивиктимные свойства личности, жертва

Актуальность исследований пожилого возраста имеет как научный, так и прикладной аспект. В прикладном ракурсе важность таких изысканий определяется особой психологической и иной незащищенностью пожилого человека перед объективными вызовами биологического старения и аккумулированными с ними социальными и психологическими проблемами [3, 5]. Одной из таких проблем является переход в рамках пожилого возраста в предпенсионный и пенсионный статусы. Практическая актуальность этой проблематики обусловлена ответственностью общества перед своими гражданами, внесшими свой посильный трудовой вклад в экономический и социальный фундаменты страны.

В научном плане актуальность этой проблематики обусловлена практически полным отсутствием в отечественной возрастной психологии научно обоснованных и социально одобренных позитивных парадигм развития личности в пожилом возрасте [14]. Изменение социально-экономических условий функционирования российского общества привело к тому, что современные научные исследования сконцентрированы, в основном, на негативных характеристиках этого возрастного периода. Не случайно термин «геронтологический эйджизм» (возрастная дискриминация пожилых) стали применять именно в постперестроечный период отечественной науки [9]. В публичном пространстве пожилого человека стали рассматривать как балласт, обладающей меньшей общественной ценностью, обузу, лицо с ограниченной дееспособностью, а не как полноценно значимого члена общества [10]. Это особенно ярко отмечено в виктимологических (от лат. *victima* — жертва) исследованиях пожилого возраста. Так, в частности, было установлено, что пожилой жертве дорожно-транспортного происшествия меньше сочувствуют, чем виновнику аварии [24]. Все это создало предпосылки для виктимизации пожилых людей, формированию у них комплекса жертвы [4]. В силу этого актуальным становится изучение механизмов и условий позитивного функционирования и развития антивиктимной личности в пожилом возрасте.

Теоретическое обоснование проблемы

В современной психологической науке, несмотря на относительно большой объем исследований пожилого возраста, практически не решен вопрос

* Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-28-00306 «Концептуальные основы функционирования и развития антивиктимной личности в пожилом возрасте». The research was carried out at the expense of the grant of the Russian Science Foundation № 23-28-00306 «Conceptual foundations of functioning and development of an anti-victim personality in old age».

о механизмах и условиях позитивного перехода на новый этап развития личности после завершения периода зрелости [20]. До сих пор теоретически не разработаны как философские [15], так и собственно психологические вопросы жизнедеятельности личности в пожилом возрасте. Имеются отдельные фрагментарные данные, в частности, об особенностях когнитивных функций (когнитивное старение) и содержании эмоциональных переживаний (эмоциональное обеднение) в указанный возрастной период, а также предпринимаются попытки описать некоторые психологические особенности старения [12, 19]. Очевидно, что предлагаемые средства психологической адаптации, а также защиты и самозащиты в пожилом возрасте, не основанные на возрастной теории, не могут быть эффективно применены на практике, поскольку неясны пути их воздействия на личность пожилого человека.

Так, в качестве мер противодействия геронтологическому эйджизму на социальном уровне предлагаются, в частности, специальная социальная реклама, трансформирующая образ пожилого человека от беспомощного и малопродуктивного в более позитивный [5], нормативный запрет на эксплуатирование образа несчастной женщины в пожилом возрасте [6] и даже экзотические предложения об упразднении самого термина «старость» [19]. Однако насколько эффективны такие меры, в частности, как должна выглядеть антиэйджистская социальная реклама и как содержательно должны быть сформулированы и установлены соответствующие нормативные запреты, является пока предметом схоластических рассуждений.

Неэффективными средствами борьбы с пенсионным стрессом были признаны курение, употребление алкоголя, наркотиков, переедание [29]. Причем, например, алкоголь, как неэффективный инструмент борьбы со стрессом на работе, становится привычным вариантом и при переходе в пенсионный возраст [31]. Это свидетельство того, что позитивные инструменты перехода и успешного функционирования личности в пенсионном возрасте надо искать гораздо раньше, хотя бы в предпенсионный период. В противном случае, как показывают исследования, возможен вариант иллюзорных образов своего настоящего и будущего даже при фактическом пребывании в пожилом возрасте [18].

Социально приемлемыми способами противодействия пенсионному стрессу признаются такие варианты, как молитва, физические упражнения, социальная поддержка, беседа с консультантом [29], межпоколенческая поддержка (когда дети материально и психологически поддерживают стареющих родителей) [30], ностальгия (когда пожилые стремятся делиться опытом с молодежью) [27], поиск новых целей в жизни, адекватное использование освободившегося времени, сохранение эмоциональной стабильности и гибкости [2] и даже безопасное питание как средство от депрессии [32]. Однако как эти инструменты нужно правильно и эффективно применять, чтобы создать антивиктимные резервы личности, не раскрывается или дается слишком общее описание, что не позволяет продуктивно использовать их на практике. Это может привести к тому, что эти средства окажутся невостребованными или примененными без должной эффективности.

Психологические особенности пожилого возраста, его проблемы в настоящее время стали рассматриваться в контексте психологии безопасности. К примеру, когнитивный компонент безопасности личности описывается как перечень следующих характеристик: позитивность и рациональность мышления, знания о безопасности, толерантность к информационной неопределенности, когнитивная гибкость и др. [13]. Более широкий перечень ресурсов психологической безопасности пожилого человека предлагают Т.М. Краснянская и В.Г. Тылец: «переживание ценности жизни; значимая цель жизни; поддержание высокоэффективных знаний, умений, способностей; установка на преодоление трудностей; намерение получить личностно значимый результат; ориентация на самореализацию» и другие (всего 45 наименований) [10]. Однако очевидно, что все эти признаки имеют вневозрастной диапазон, и прежде чем говорить о мерах обеспечения безопасности пожилого человека, нужно выделить аспекты, имеющие особое виктимологическое значение в пожилом возрасте, а главное — найти инструменты для их проявления или развития. В целом соглашаясь с определением психологической безопасности как позитивной психологической конструкции, связанной с субъективными взглядами на самого себя и на жизнь [8], отмечаем, что в ней отсутствуют содержательные элементы. Неясно, каковы должны быть эти субъективные взгляды, чтобы чувствовать себя в безопасности.

На наш взгляд, виктимологический подход позволяет создать существенно больший психологический ресурс для развития и саморазвития личности в пожилом возрасте, так как акцентирует внимание не только на аспектах избегания рисков, но и на преимуществах пожилого возраста, его

антивиктимных характеристиках. В наших предыдущих исследованиях было показано, что потенциал антивиктимной личности в виде антивиктимных установок, антивиктимной социальной позиции способствует позитивному, безопасному функционированию личности людей с ограниченными возможностями здоровья [4]. Очевидно, что такой же потенциал есть у концепта антивиктимной личности и в пожилом возрасте. В целом виктимологический подход в исследовании личности пожилого человека позволяет переформатировать его жизненную позицию в формат «антижертвы» в противовес навязываемому социумом статусу жертвы, которой нужно бороться за свои права или смириться с униженным положением, а не с достоинством реализовывать предыдущие жизненные достижения.

При этом, полагаем, что нужно критически относиться к некоторым современным виктимологическим идеям. Так, в качестве теории противодействия виктимизации в современной западной психологии предлагается концепт позитивной виктимологии. К примеру, M. Bensimon описывает такой прием позитивной виктимологии, как формирование у жертвы сочувствия к самой себе [23], что означает фиксацию на страдании, а не избавлении от него.

Понимание страдания как инструмента борьбы с жизненными проблемами сформулировано примерно в таком же русле в экзистенциальной психологии. Оно отражено в формуле: «Каждый должен добровольно пройти свой путь страданий». Добровольность страданий в этом понимании нейтрализует сам фактор страданий [16]. Полагаем, что такой подход не может обеспечить полноценное функционирование личности в пожилом возрасте. Пассивность в любом возрасте способствует деградации личности, а не ее росту. Это, в целом, виктимная стратегия — добровольное принятие на себя статуса жертвы и пребывание в нем. Согласны с позицией Л.И. Анциферовой, назвавшей подобную стратегию жизни в пожилом возрасте прозябанием [1]. Кроме этого инструмента, должны быть и антивиктимные средства противодействия негативным сторонам жизни.

В 2002 г. ВОЗ была разработана концепция активного долголетия, имплементированная затем в РФ. При этом есть понимание того, что внедрение и реализация этой программы в России потребует привлечения ученого сообщества для выявления механизмов и эффективных инструментов обеспечения заявленных программой целей [11]. Уже высказаны мнения о том, что существенная разница в условиях жизни пенсионеров в России и западных странах делает эту программу декларативной [7]. Однако западные ученые также критически оценивают данную концепцию, обращая внимание на недооценку психологических факторов в изучении специфики личности пожилого человека, из-за чего вместо ожидаемой помощи ее потребитель виктимизируется [28].

В предложенном учеными Высшей школы экономики проекте концепции активного долголетия, адаптированной для российских реалий, отмечается необходимость решения разнообразных проблем пожилого возраста, в том числе виктимологических. В частности, обращается внимание на необходимость искоренения геронтологического эйджизма, например за счет введения административных санкций за неуважение к пожилым людям [11]. Поддерживая в целом идею о необходимости совершенствования законодательства в вопросах защиты личных неимущественных прав пожилых людей и введения специальных норм, регламентирующих охрану чести и достоинства этой категории граждан, все же выражаем сомнение в реалистичности этих идей. Мало того, что юридический инструментарий такого рода разрабатывается годами, главное, что только его апробация позволит выявить востребованность и эффективность разработанных правовых конструкций. Не секрет, что есть «спящие» нормы в структуре многих нормативных актов.

В ситуации отсутствия общепризнанных научно обоснованных концептуальных основ эффективного противодействия негативным возрастным факторам позднего онтогенеза становится очевидным, что необходимо изучение стихийных форм и средств позитивного функционирования личности в пожилом возрасте, чтобы, обобщая этот материал, описать хотя бы примерные условия успешного перехода в предпенсионный и пенсионный возраст.

Цель исследования — обобщение и виктимологическая оценка спонтанных мер борьбы с виктимизацией и определение антивиктимных средств противодействия виктимизации в пожилом возрасте.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 90 человек, по 30 человек в каждой статусной группе (предпенсионеры, работающие пенсионеры, неработающие пенсионеры), из них 26 мужчин и 64 женщины. Возраст респондентов — предпенсионеры 55–60 лет, работающие и неработающие пенсионеры 60–74 лет. Время проведения исследования — февраль 2023 г. Методы исследования — инверсивное интервью, биографическое интервью. Методы обработки эмпирического материала —

содержательный контент-анализ и метод описательной статистики. Контент-анализ проводили по технологии, предложенной родоначальником отечественной виктимологии Л.В. Франком, названной им «виктимографическим анализом». Суть этого вида анализа заключается в поиске в текстах интервью смысловых маркеров, имеющих виктимологическое значение. Мы отбирали те фрагменты текста, в которых обозначались способы разрешения ситуаций, способных виктимизировать личность пожилого человека.

Материалы методик

Инверсивное интервью — это вопросы о будущем. Участники исследования — предпенсионеры — должны были представить, что они уже достигли пенсионного возраста и им нужно спрогнозировать свою жизнь в новом статусе пенсионера.

Вопросы инверсивного интервью

Представьте себе, что Вы уже через месяц выйдете на пенсию.

1. Чем планируете заниматься после выхода на пенсию, если не захотите продолжать работать?
2. Как будете нейтрализовывать неблагоприятные факторы, которые возникнут после выхода на пенсию?

Биографическое интервью было необходимо для актуализации прошлого опыта решения проблем при переходе в статус пенсионера.

Вопросы биографического интервью с работающими пенсионерами

1. Почему Вы продолжили работу после выхода на пенсию?
2. Как Вы нейтрализуете неблагоприятные факторы, которые возникли после выхода на пенсию?

Вопросы биографического интервью с неработающими пенсионерами

1. Чем заменили время, ранее тратившееся на работу?
2. Что поменялось в лучшую сторону после выхода на пенсию и ухода с работы?
3. Как Вы нейтрализуете неблагоприятные факторы, которые возникли после выхода на пенсию?

Результаты и обсуждение

При обработке протоколов интервью было выделено девять основных областей жизнедеятельности, наличие и регулирование которых актуально для пожилого возраста: семейно-бытовая, забота о здоровье, организация питания, общение, физическая активность, общественно значимая и экономическая (решение финансовых проблем) активность, философствование (смыслообразование: поиск смыслов жизни вообще и пожилого возраста в частности), культурная (в широком смысле, в том числе хобби и др.).

Соотношение значимости этих аспектов жизнедеятельности в разных статусах пожилого человека — предпенсионер, работающий и неработающий пенсионер — показано на *рисунке*. Количественно это соотношение подсчитывали по маркерам, отражающим субъективную важность для респондентов конкретного вида времяпрепровождения. Так, например, если работающий пенсионер указывал, что ему не хочется, как его знакомым неработающим пенсионерам, тратить свое время на посещение культурно-развлекательных мероприятий, то считалось, что этот вид активности для него неактуален.

Как видно из данных рисунка, значение каждого вида активности неравноценно для различных статусов. Так, экономическая активность вполне предсказуемо оказалась в приоритете у предпенсионеров и работающих пенсионеров: 100 % респондентов этих статусных групп обозначили ее как жизненно важную. Типичными маркерами в текстах интервью работающих пенсионеров стали, например, такие фразы: «Моя зарплата больше пенсии, поэтому мне выгодно работать»; «Мне хочется радовать своих внуков подарками, а с одной пенсии такие траты проблематичны»; «Внукам нравится, что дедушка состоятельный»; «Я не хочу экономить, с зарплатой и пенсией я могу себе позволить больше тратить на то, что хочется» и др. 40 % неработающих пенсионеров также отметили значимость экономической составляющей, хотя для этой группы респондентов экономическая активность — это все формы экономии и сбережения материальных и финансовых ресурсов. Именно такие смысловые маркеры были зафиксированы в этой группе респондентов.

Забота о здоровье, философствование и общение оказались более значимы для неработающих пенсионеров, количественные показатели востребованности этих видов активности в среднем в 2 раза выше именно у неработающих пенсионеров пожилого возраста.

В то же время, параметр общественно значимой активности примерно одинаков для всех категорий опрошенных (60 % — предпенсионеры, 76 % — работающие пенсионеры, 63 % — неработающие пенсионеры). Однако значение, вкладываемое в этот показатель, оказалось различно для каждого

Соотношение субъективной значимости разных видов жизнедеятельности у пожилых людей разного статуса

статуса пожилого человека. Если для предпенсионера, например, работа (как наиболее значимый вид общественной активности) — это в первую очередь источник финансовой защищенности, то для работающего пенсионера смысл трудовой деятельности еще и в том, чтобы быть полезным членом общества. Так, если типичными маркерами субъективной значимости работы у работающих предпенсионеров были тезисы «Я должен обеспечить себя и свою семью» или «Мне нужно заработать пенсию, чтобы на что-то жить», то у работающих пенсионеров это звучало преимущественно так: «Я лучше работаю, чем молодые работники, от меня больше пользы государству».

Потребность в общественно полезной активности выражена и у неработающих пенсионеров. При этом для них важен не просто поиск какой-то активности, но такой, которая бы позитивно оценивалась социумом (примерные маркеры: «Плохо, что мы никому не нужны»; «Хотелось бы, чтобы меня пригласили консультантом как опытного работника»; «Я занимаюсь физической культурой, чтобы показать, что я еще в форме и на меня не нужно тратить средства социальной защиты»; «Я готова сидеть с соседскими детьми бесплатно, лишь бы быть кому-то нужной» и др.).

Результаты нашего исследования в этой части коррелируют с данными других ученых. Фактор общественно значимой активности был обнаружен при исследовании пожилого возраста в разных странах. Так, в США было выявлено, что социальная активность снижает депрессию у пожилых людей [26], а волонтерство пенсионеров в Канаде позволяет как обеспечивать безопасные условия жизни, в частности работу пожарной охраны в глухих сельских районах, так и создавать почву для позитивного старения [25]. В нашем исследовании некоторые респонденты вернулись на прежнюю работу, связанную с физическим трудом, поскольку не смогли заместить ее компенсаторными видами деятельности — дачей, рыбалкой, охотой, хобби и т. п. При этом при уходе с работы на пенсию, несмотря на освобождение от ежедневных восьмичасовых нагрузок, у них существенно ухудшилось здоровье, а после возвращения на работу — улучшилось. То есть личные виды активности неработающего пенсионера оказались менее эффективными даже для поддержания здоровья, что свидетельствует о существенном антивиктимном потенциале общественно значимых видов активности в пожилом возрасте.

Важно отметить, что практически все перечисленные на рисунке виды активности в пожилом возрасте только тогда начинают определять позитивный характер сценариев функционирования и развития личности, если включают явную антивиктимную направленность. При этом сам виктимологический ракурс, если он осознается, то не угнетает пожилого человека, а активизирует

его защитные возможности и резервы. К примеру, участники опроса отмечали, что при решении бытовых проблем стараются так организовать личное бытовое пространство, чтобы не причинить себе вреда. При этом сама идея о том, что будет не только красиво, но и безопасно, увеличивает мотивацию пожилых людей улучшать свои бытовые условия. Так, в нашем исследовании как неработающие, так и работающие пенсионеры указывали, что они заменили некоторые виды мебели с высоко расположенными полками, поскольку опасались, что могут при их эксплуатации упасть и покалечиться. Обустройство балконов было нацелено на организацию этих мест как дополнительных мест отдыха на случай, если вдруг трудно будет выйти на улицу.

Обобщая, можно отметить, что у пенсионеров с разным статусом, как показало наше исследование, доминируют разные виды активности, которые обеспечивают их социальный и личный комфорт. Однако общим для всех участников опроса стало то, что в пожилом возрасте, независимо от статуса, особое значение приобретает целевая направленность всех видов деятельности на обеспечение виктимологической безопасности и комфортности функционирования личности, что в конечном счете маркирует позитивность выбираемых сценариев в позднем онтогенезе.

Концепт антивиктимной личности разрабатывался как альтернатива теориям виктимной личности, которые базируются на предопределенности самих событий виктимизации, к которым в принципе нельзя подготовиться. Антивиктимная личность — это личность, включающая развитое антивиктимологическое сознание и набор антвиктимных характеристик, повышающих ее неуязвимость к криминогенным и иным негативным факторам [4]. Данный концепт был разработан и апробирован в отношении людей с ограниченными возможностями здоровья и спортсменов, однако специфика его применения в отношении пожилых людей была не изучена. Преимущество данного концепта по отношению к другим теориям состоит в том, что поскольку для пожилого возраста более актуальна активизация разных видов защит от вызовов окружающей среды, то концепт, в основе которого лежат идеи профилактики и защиты от негативных факторов, является особенно востребованным.

Как было показано выше, практически все виды активности в пожилом возрасте могут иметь антивиктимную направленность. При этом в их основе должны лежать антивиктимные свойства личности, которые нужно или актуализировать для решения проблем пожилого возраста, либо формировать, если они отсутствуют. К антивиктимным свойствам личности в настоящее время относят: антивиктимные установки, антивиктимную жизненную позицию и антивиктимный локус-контроль, которые проявляются затем в антивиктимых чертах характера и далее — в антивиктимных способах поведения.

Антивиктимные установки — это система жизненных формул, позволяющих трезво оценивать трудные жизненные обстоятельства и психологически справляться с жизненным стрессом, запрещая себе переходить в позицию жертвы. Они нацелены на виктимологическую самопомощь, чтобы либо предупредить виктимизацию, либо снизить уровень виктимизированности. Антивиктимная жизненная позиция — это основанная на антивиктимных установках социальная позиция личности, заключающаяся в позиционировании человека как уважаемого, достойного члена общества, независимо от степени трудности ситуации, в которую он попал. Антивиктимную функцию выполняет внутренний локус-контроль [4].

Наше исследование выявило специфику антивиктимных установок, антивиктимной жизненной позиции и внутреннего локус-контроля в пожилом возрасте. Так, мы выделили обобщенные показатели эффективного решения проблем пожилого возраста при реализации разных видов активности, которые были зафиксированы у некоторых участников нашего исследования, — ритмизация жизни, компенсаторность, комплексность и нетворкинг, которые также являются, по сути, виктимологическими инструментами. Эти показатели у части наших респондентов, стихийно нашедших эффективные способы адаптации к жизни в пожилом возрасте, приобрели характер антивиктимных установок, осознанной антивиктимной жизненной позиции и были основаны на внутреннем локус-контроле. Осознание необходимости привыкания к новому возрастному периоду ярче всего проявилось у неработающих пенсионеров, когда жизненная ситуация потребовала от них формулирование новых стандартов жизни и, соответственно, поиска в первую очередь антивиктимных установок, антивиктимной жизненной позиции и переоценки степени и надежности социальной помощи в пользу внутреннего локус-контроля.

Так, в силу изменения образа жизни, задаваемого прежде трудовой деятельностью, возникла насущная потребность в новом регламенте жизни. Опрошенные указывали, что пережили ситуации, когда теряли временны́е ориентиры: путали день недели, а иногда месяц и год. Режим дня перестал быть сбалансированным, стал зависеть от случая. Одна из респонденток рассказала, как она проспала трое суток после чтения книги, другая отметила, что она стала просыпаться среди ночи и не знала

чем себя занять. Все это способствовало возникновению чувства потерянности, появлению страхов и комплексов, характерных для жертвы, описанных в виктимологических исследованиях [4].

Осознание необходимости преодоления страхов и комплексов побудило к поиску антивиктимных установок, чтобы не фиксироваться в позиции жертвы. Восстановлению регламентированного времени способствовали в одном случае коллективные занятия физической культурой, когда нужно было, например, в восемь утра быть готовым выйти на групповую тренировку (антивиктимная установка: «Встань и сделай это! Ты не хуже других!»). В другом случае — прогулки с собакой, которые своеобразно дисциплинировали хозяев. В третьем — фиксированные часы для общения с друзьями или семьей (антивиктимная установка: «Мы нужны друг другу, чтобы не чувствовать себя брошенными, одинокими»). В ряде случаев — возращение к посильной общественно полезной деятельности (антивиктимная установка: «Меня ждут на работе, я не бесполезный, я там нужен!»). Несмотря на вариативность, в целом это формировало антивиктимную жизненную позицию, ориентированную на самостоятельный поиск средств реагирования на возрастные вызовы.

Другим обобщенным показателем жизнедеятельности, имеющем виктимологическое значение в пожилом возрасте, стал у некоторых респондентов нетворкинг, хотя польза от него несомненна для всех пожилых людей. Нетворкинг в случае пожилых людей — это специально созданная сеть делового общения для решения личных задач по обеспечению тех сторон жизнедеятельности, которые они не могут решить самостоятельно, без посторонней помощи. Антивиктимная составляющая этого способа проявляется в том, что, обеспечивая себе круг делового общения, пожилые люди намеренно выбирают проверенных людей, от которых не может исходить опасность. В нашем исследовании некоторые респонденты рассказывали, как они при первом знакомстве, несмотря на то что получали исчерпывающие сведения о сантехнике, ремонтнике, таксисте, электрике, помощнице по хозяйству и других, все же дополнительно обеспечивали себе условия безопасного общения, например приглашали родственников или знакомых на момент визита нового лица или просили звонить в момент визита или после. Даже социальный работник или служащий клиринговой компании или компании доставки могут представлять опасность для пожилого человека, поэтому список людей, включаемых в нетворкинг, должен проходить процедуру тщательной проверки. Антивиктимные установки и антивиктимная социальная позиция проявляются при нетворкинге в сознательной оценке повышенной степени опасности, которая может исходить от малознакомых или незнакомых людей в случае их появления в доме пожилого человека.

Комплексность — также важный виктимологический показатель. В силу ограниченности физических ресурсов для пожилого человека важно, чтобы была возможность совмещения разных видов деятельности. Так, часть респондентов указали, что для них значимо, когда при реализации потребности в физической активности одновременно удовлетворяется и потребность в общении, если занятия физической культурой проводятся коллективно. Наши респонденты обратили внимание еще на один виктимологический аспект, комплексно включенный в совместные физкультурные практики, — это замещение времени, тратившегося на просматривание сериалов, от которых в итоге портится зрение, повышается АД, случается инсульт. Некоторые пенсионеры нестандартно объединили в один комплекс прогулки и покупки в магазине. Так, одна респондентка покупала еду в ближайшем магазине, но шла в этот магазин сложным, длинным маршрутом. Другая намеренно не закупала еду на неделю, чтобы каждый день была необходимость выйти в магазин и прогуляться. Здесь явно прослеживается отказ от неэффективной иждивенческой жизненной позиции в пожилом возрасте в пользу позитивной, антивиктимной, основанной на ресурсосбережении. В этом смысле тезис И.А. Шмерлиной о том, что старость должна быть социально ответственной [22], выглядит не жестким, а адекватным, поскольку выполняет защитную функцию.

Безусловную виктимологическую природу имеет показатель «компенсаторность», поскольку корреспондирует практически любой деятельности в пожилом возрасте. Сам термин «компенсация» применяется, например, в криминальной виктимологии в случае, когда нет возможности полностью возместить ущерб, причиненный жертве. При этом жертве все равно нужно удовлетворение, чтобы избежать формирования комплекса жертвы. Вопрос важности компенсаторной деятельности в пожилом возрасте уже освещался в литературе. К примеру, Т.Д. Марцинковская предметом и целью компенсаторной деятельности считает компенсацию потерь физических сил, здоровья, статуса, групп поддержки [17]. Л.И. Анциферова полагает, что компенсаторные механизмы должны включаться и при возрастных изменениях в когнитивных про-

цессах [1]. При этом в целом в литературе самоограничения, обусловленные компенсаторной функцией, оцениваются как вынужденные и даже стигматизирующие пожилой и старческий возраст [19]. Однако в нашем эмпирическом исследовании было установлено, что практически во всех основных видах деятельности компенсаторные механизмы позволяют пожилому человеку не просто поддерживать на сносном уровне функционирование личности, но и обеспечивать себе определенные преимущества перед другим возрастом, то есть обеспечить антивиктимную защиту. К примеру, важным видом деятельности в пожилом возрасте, как отметили многие наши респонденты, является правильно организованное питание (40 % — работающие пенсионеры, 70 % — неработающие пенсионеры). Часть участников нашего исследования отказались от вредных для здоровья продуктов питания, используя антвивиктимную установку: «надо есть простую пищу». Отказ от вредных для организма продуктов компенсировался мастерством приготовления вкусной еды из простых и дешевых продуктов. А важным преимуществом в этом вопросе респонденты назвали специально сформированную с возрастом жизненную позицию о том, что нужно придерживаться принципа соблюдения меры во всем, включая питание. В итоге, следует отметить, что в основе компенсаторных приемов в пожилом возрасте лежат осознанные антивиктимные установки, закрепленные в антивиктимной жизненной позиции и реализуемые через определенные формы поведения.

В психологической литературе существует коллизия по оценке продуктивности активной и пассивной старости (пожилого возраста). Так, Л.И. Анциферова положительно оценивает активную позицию в пожилом возрасте, отмечая, что пожилые люди хотят и могут быть полезны обществу [1]. Альтернативную позицию высказал А.Г. Лидерс. Он полагает, что ведущей деятельностью пожилого возраста должна быть специфичная внутренняя деятельность, заключающаяся в принятии своего жизненного пути и отказа от жизненной экспансии, специфичной для более раннего возраста. Смыслом этой внутренней деятельности, согласно А.Г. Лидерсу, является принятие объективного статуса пожилого человека: ты уже не работаешь, ты не начальник, ты не ребенок (если родители умерли), ты не в лучшей физической кондиции и т. д. Только в этом случае, согласно А.Г. Лидерсу, старость становится позитивной, а не болезненной [14]. В целом соглашаясь с тезисом о необходимости принятия своего нового возраста, нельзя согласиться с тем, что ведущая деятельность в пожилом возрасте должна быть исключительно внутренней. Причем эта деятельность, по сути, регрессивная, заключающаяся в отказе от дальнейшего развития, субъективно обращенная в прошлое, а главное, создающая почву для эйджизма.

Полагаем, что оценочный критерий здесь должен быть виктимологический. В частности, важен учет виктимологической позиции и виктимологического локус-контроля для выбора вида активности в пожилом возрасте. Значимая антивиктимная установка в таких ситуациях, которую мы нашли в одном из публичных интервью с долгожителем, может быть такой: «Вы никогда не будете слишком стары, чтобы воплощать свои мечты!»

На наш взгляд, два способа жизнедеятельности в пожилом возрасте — активный и пассивный существуют не потому, что кто-то их выбрал осознанно, а потому, что кто-то стихийным образом нашел средства позитивного функционирования в пожилом возрасте, а кто-то не нашел. Если в отношении более ранних онтогенетических этапов развития человека в социальной жизни утвердились определенные, в том числе и правовые, стандарты, регламентирующие, например, игровую, учебную и трудовую деятельность, то для послетрудового периода жизни таких общественных стандартов не выработано. Наше исследование показало, что активный способ жизни в пожилом возрасте, по сути, должен иметь антивиктимную направленность, когда человек понимает, что для того, чтобы не фиксироваться в позиции жертвы, ему самому нужно занять антивиктимную позицию, сформировать антивиктимные установки и антивиктимный локус-контроль, когда ответственность за выбор жизненного решения возлагается на себя, а не только на государство или родных и близких.

Заключение

В возрастной психологии до сих пор остается дискуссионной как проблема подготовки к жизни в позднем онтогенезе, так и пребывания в нем. Типичные представления о тихой и спокойной жизни после окончания трудового периода в кругу детей и внуков часто не реализуются по разным причинам: нет детей, дети умерли раньше родителей, отношения с детьми складываются токсично и они не стремятся заботиться о родителях или забота проявляется формально и др. Непродуманность сценариев жизни в пожилом и старческом возрасте приводит к формированию позиции жертвы, в основе которой лежит неуверенность в себе и в своей безопасности в будущем.

Полагаем, что основными новообразованиями пожилого возраста при позитивном сценарии раз-

вития и функционирования личности в пожилом возрасте должны стать антивиктимные свойства личности — антивиктимные установки, антивиктимная жизненная позиция, внутренний локус-контроль. Исследование позволило сформулировать содержание антивиктимных свойств личности применительно к пожилому человеку.

Так, антивиктимные установки в пожилом возрасте — это система жизненных формул, обеспечивающих психологическую готовность к трудным жизненным обстоятельствам, обусловленным пожилым возрастом, проявляющихся в принципиальном отказе от позиции жертвы.

Антивиктимная жизненная позиция — это основанная на антивиктимных установках социальная позиция личности, заключающаяся в позиционировании пожилого человека как уважаемого, самостоятельного, ответственного члена общества, способного реализовывать как личные, так и социально значимые цели. Антивиктимный локус-контроль в пожилом возрасте — это переориентация с традиционной позиции на то, что пожилому человеку должно помогать исключительно государство или родные и близкие, на позицию внутреннего локус-контроля, когда ответственность за свою жизнь надо в первую очередь принимать самому, не перекладывая важные решения на других.

Каждый из респондентов, участвовавших в нашем исследовании, стихийно находил свой вариант адаптации к своему статусу, который отражал специфику его личной ситуации. Однако при наличии сходства ситуаций эти стихийные личные открытия могут быть использованы и другими, что создает потребность в обнародовании этих находок.

Полагаем, что осознание виктимологического значения всех видов активности позднего онтогенеза и способов их антивиктимной реализации повысит защищенность людей, пребывающих в пожилом возрасте, активизирует антивиктимные свойства личности или побудит к их освоению. В этом смысле позитивными сценариями жизни в пожилом возрасте необходимо считать те, которые стимулируют пожилых людей так организовывать свои личное пространство и жизнедеятельность, чтобы исключить виктимизацию или ограничить ее. Данное исследование показало, что обобщенными антивиктимными инструментами, создающими условия для реализации позитивных сценариев жизни в позднем онтогенезе, являются, как минимум, следующие: ритмизация жизни, компенсаторность, комплексность и нетворкинг, которые, реализуясь в форме антвиктимных установок, антивиктимной жизненной позиции и антивиктимного локус-контроля, могут позитивно переформатировать жизнь пожилого человека.

В виктимологии в отличие, например, от криминологии главным субъектом профилактики правонарушений является сама жертва. Для пожилого человека отказ от инживенческого, виктимного по смыслу локус-контроля и переход к внутреннему локус-контролю создает условия для более безопасной жизнедеятельности. В работе А.А. Смолькина сделана попытка показать путь повышения уважения к пожилому возрасту и старости социальными средствами, обращаясь как к гуманистической, так и прагматической позиции всего общества или государства, когда уважение к старости выгодно для общества [21]. Наше исследование раскрывает виктимологический подход к проблеме уважения к пожилому человеку, когда идет апелляция к сохранению самоуважения, несмотря на вызовы позднего онтогенеза. Мы исходим из виктимологического посыла о том, что обеспечение права на честь и достоинство должно отражаться не только в уважении окружающих, но и в самоуважении. Согласны с И.А. Шмерлиной в том, что позитивная старость — это позитивные эмоции [22]. Однако автор не указал источник этих эмоций в старшем возрасте. Наше исследование показывает, что одним из важных источников таких эмоций является удовлетворение от жизни при сохраненном личном достоинстве в условиях, обеспечивающих безопасность жизнедеятельности.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. *Анцыферова Л.И.* Развитие личности и проблемы геронтологии. М.: Институт психологии РАН, 2006.

2. *Ахильгова М.Т.* Формы преодоления стресса, вызванного выходом на пенсию // Гуманизация образования. 2018. № 3. С. 87–92.

3. *Березина Т.Н.* Пенсионный стресс — как психофизиологический феномен // Психология и психотехника. 2019. № 4. С. 15–27.

4. *Будякова Т.П., Батуркина Г.В., Нижник Г.Н.* Физическая культура и спорт как предикторы антивиктимной личности. Елец: ЕГУ им. И.А. Бунина, 2023.

5. *Габрук В.В., Шлычкова М.В.* Негативные геронтостереотипы населения и проблема социальной активации пожилых людей // Соврем. исследования соц. проблем (электронный науч. журн). 2014. № 5. С. 4.

6. *Григорьева И.А., Сизова И.Л.* Траектории старения женщин в современной России // Мир России. Социология. Этнология. 2018. № 2. С. 109–135.

7. *Ермилова А.В., Исакова И.А.* Концепция активного долголетия или концепция выживания пожилых // В кн.: Старшее поколение современной России. Н/Новгород, 2022. С. 111–130.

8. *Зотова О.Ю., Тарасова Л.В., Карапетян Л.В.* Психологическая безопасность пожилых людей // Ярославский педагог. вестн. 2019. № 5. С. 88–98.

9. *Колпина Л.В.* Возрастная детерминация эйджизма социальных и медицинских работников // Среднерусский вестн. обществен. наук. 2017. № 1 (12). С. 105–112.

10. *Краснянская Т.М., Тылец В.Г.* Ресурсы психологической безопасности личности в зависимости от трудового статуса пенсионера // Успехи геронтол. 2018. Т. 31, № 1. С. 39–45.

11. *Концепция политики активного долголетия*: Научно-методологический доклад к XXI Апр. междунар. науч. конф. по проблемам развития экономики и общества. М.: Изд. дом ВШЭ, 2020.

12. *Лаврова О.А.* Взаимосвязь эмоциональных состояний личности с социально-психологической адаптацией лиц пенсионного возраста // Успехи соврем. науки. 2016. № 6–4. С. 98–102.

13. *Литвинова А.В.* Психологическая безопасность личности как ресурс биопсихологического возраста // Человеческий капитал. 2020. № 12 (144). С. 166–176.

14. *Лидерс А.Г.* Кризис пожилого возраста: гипотеза о его психологическом содержании // Психол. зрелости и старения. 2000. № 2. С. 6–11

15. *Лишаев С.А.* Философия возраста (возраст и время). СПб.: Алетейя, 2022.

16. *Лэнгле А.* Почему мы страдаем? Понимание, обхождение и обработка страдания с точки зрения экзистенциального анализа. // Нац. психол. журн. 2016. № 4 (24). С. 23–33.

17. *Марцинковская Т.Д.* Особенности психического развития в позднем возрасте // Психол. зрелости и старения. 1999. № 3. С. 13–17.

18. *Павлова Н.С., Сергиенко Е.А.* Субъективное качество жизни, психологическое благополучие, отношение к временной перспективе и возрасту у пенсионеров, ведущих разный образ жизни // Вестн. СПбГУ. Психология. 2020. Т. 10, № 4. С. 384–401. https://doi.org/10.21638/spbu16.2020.401

19. *Подольский А.И., Ермолаева М.В., Шоркина Н.А.* Пожилой человек как субъект изучения, поддержки и общения. М.: Изд. дом ВШЭ, 2022.

20. *Пронина А. Н., Будякова Т.П.* Лишаев С.А. Философия возраста (возраст и время). СПб.: Алетейя, 2022. 512 с. // Человек. 2022. Т. 33. № 6. С. 178–183. https://doi.org/10.31857/S023620070020534-4

21. *Смолькин А.А.* Уважение к старости: социологическая концептуализация // Социология власти. 2014. № 3. С. 31–46.

22. *Шмерлина И.А.* Либерализация старения: теоретические иллюзии и эмпирические аномалии // В сб.: Старикам тут место: социальное осмысление старения. М.: Институт социологии РАН, 2016. С. 50–78.

23. *Bensimon M.* Victimization in light of self-compassion: Development towards communal compassion // Aggress. Violent Behav. 2017. Vol. 35. P. 44–51. https://doi.org/10.1016/j.avb.2017.06.002

24. *Callan M.J., Dawtry R.J., Olson J.M.* Justice motive effects in ageism: The effects of a victim's age on observer perceptions of injustice and punishment judgments // J. exp. Soc. Psychol. 2012. Vol. 48. Iss. 6. P. 1343–1349. https://doi.org/10.1016/j.jesp.2012.07.003

25. *Colibaba A., Russell E., Skinner M.W.* Rural volunteer fire services and the sustainability of older voluntarism in ageing rural communities // J. Rural Studies. 2021. Vol. 88. P. 289–297. https://doi.org/10.1016/j.jrurstud.2021.08.016

26. K*ennedy G.J.* Increasing Social Activities Reduces Depression in Old Age, but Which Activities Matter? // Amer. J. geriat. Psychiat. 2019. Vol. 27. Is. 6. P. 579–580. https://doi.org/10.1016/j.jagp.2019.01.011

27. *Lundgren A.S.* «In the good old days»: Insidious nostalgia and the constitution of old age identity // J. Aging Studies. 2010. Vol. 24. Iss. 4. P. 248–256. https://doi.org/10.1016/j.jaging.2010.05.005

28. *Menassa M., Stronks K., Khatmi F. et al.* Concepts and definitions of healthy ageing: a systematic review and synthesis of theoretical models // eClin. Med. 2023. Vol. 56. P. 101821. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101821

29. *Mezuk B., Ratliff S., Concha J.B. et al.* Stress, self-regulation, and context: Evidence from the health and retirement survey // SSM — Populat. Hlth. 2017. Vol. 3. P. 455–463. https://doi.org/10.1016/j.ssmph.2017.05.004

30. *Reyes A.M.* Intergenerational support and retirement timing among older men and women by race/ethnicity // Soc. Sci. Res. 2023. Vol. 109, № 102783. https://doi.org/10.1016/j.ssresearch.2022.102783

31. *Richman J.A., Zlatoper K.W., Ehmke J.L.Z., Rospenda K.M.* Retirement and drinking outcomes: Lingering effects of workplace stress? // Addictive Behav. 2006. Vol. 31. Iss. 5. P. 767–776. https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2005.06.001

32. *Wiesmann D., Goldsmith R., Shimony T. et al.* Food Insecurity in Israeli Elderly is Associated with Sociodemographic Characteristics, Disability, and Depression: Policy Implications // Curr. Devel. Nutrit. 2022. № 100006. P. 1–18. https://doi.org/10.1016/j.cdnut.2022.100006

Поступила в редакцию 16.02.2023
После доработки 31.03.2023
Принята к публикации 27.04.2023

Adv. geront. 2023. Vol. 36. № 4. P. 462–471

T.P. Budyakova, A.N. Pronina

VICTIMOLOGICAL ASSESSMENT OF SPONTANEOUS MEASURES ADAPTATION TO OLDER AGE

Bunin Yelets State University, 28 str. Kommunarov, Yelets 399770, e-mail: antipi-elena@yandex.ru

The aim of the study was to generalize and assess victimological spontaneous measures to combat victimization and to identify anti-victim means to counteract negative factors in old age. It was found that at present there are no generally recognized theoretically substantiated positive strategies for the functioning of the personality in old age. The dominant tendency is to describe an elderly person not as a subject of activity, but as a passive object of influence, which gives rise to gerontological ageism and forms the position of a victim in an elderly person. The empirical part of the study involved 90 people of different social status: pre-pensioners, working and non-working pensioners. It was found that anti-victim personality traits: anti-victim attitudes, anti-victim life position and internal locus of control allow an elderly person to successfully overcome victimological barriers that arise in old age, while maintaining and protecting the main reserve of his personality: self-esteem and personal dignity. The main generalized anti-victim tools that create conditions for the implementation of positive life strategies in old age are described: complexity, rhythmization of life, compensatory and networking.

Key words: *pre-pensioner, working pensioner, non-working pensioner, anti-victim personality, anti-victim personality traits, victim*

© Коллектив авторов, 2023
УДК 616.98-036.21:613.98

Успехи геронтол. 2023. Т. 36. № 4. С. 472–476
doi: 10.34922/AE.2023.36.4.003

С.А. Лепехова, В.В. Киреева, П.О. Иноземцев, Л.Н. Мансурова, Л.Ю. Кукушкина

ВЛИЯНИЕ ПАНДЕМИИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ФОРМИРОВАНИЕ ПОПУЛЯЦИОННОГО ИММУНИТЕТА К ВИРУСУ SARS-CoV-2 В ГРУППЕ СТАРШЕГО ПОКОЛЕНИЯ 65+*

Иркутский научный центр Сибирского отделения РАН, 664033, Иркутск, ул. Лермонтова, 134,
e-mail: p.inozemcev@rambler.ru

Проанализировано влияние пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 и введение самоизоляции на качество жизни старшего поколения 65+ с оценкой коллективного иммунитета у участников исследования. В протокол исследования были включены 192 человека, являющихся сотрудниками Иркутского научного центра, в том числе 94 — старшей возрастной группы 65+. Все участники были разделены условно на четыре возрастные группы. Возраст обследованных — 21–88 лет. На первом этапе оценивали результаты заполнения опросника EQ-5D-3L с оценкой профиля здоровья, отражающего три уровня проблем в пяти компонентах. В среднем показатель качества жизни по ответам EQ–VAS через 1 год после пандемии снизился по сравнению с данными, полученными после месячного периода самоизоляции. Со слов обследуемых, именно наличие тревожной информации и уровень эмоционального напряжения в обществе стали определяющими при ответах на вопросы анкет. При оценке популяционного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 выявлена положительная динамика в период исследования 2021–2022 гг., преимущественно за счет мероприятий по вакцинации, количество переболевших участников исследования имело тенденцию к снижению. В результате, популяционный иммунитет к вирусу SARS-CoV-2 в 2021 г. составил 77%, а в 2022 г. — 87%. В 2021 г. максимальный уровень серопревалентности выявлен в возрастной группе 60–80 лет (83,5%), а в 2022 г. — в группе 40–60 лет (93%).

Ключевые слова: COVID-19, коллективный иммунитет, качество жизни, EQ-5D, CASP-12

Вирус SARS-CoV-2 впервые появился у людей в конце 2019 г. в китайском городе Ухань и в считанные месяцы распространился по всему миру, а 11.03.2020 ВОЗ объявила о пандемии новой коронавирусной инфекции, известной как Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [1]. SARS-CoV-2 передается от человека человеку воздушно-капельным и контактно-бытовым путём, при этом инфекция имеет разнообразный спектр клинических проявлений — от бессимптомного носительства до дыхательной недостаточности с полиорганной дисфункцией и смертью в тяжелых случаях [3]. Пандемия новой коронавирусной инфекции вынудила не только изменить привычный порядок вещей, но и внесла значительные изменения в качество жизни, в особенности для людей старшей возрастной группы. Пожилые люди тяжелее переносят само заболевание COVID-19, но также возрастает риск развития осложнений на фоне имеющихся заболеваний. Это связано как с самим заболеванием, так и с психологическим аспектом на фоне происходящих вокруг событий, в том числе самоизоляции. В связи с этим важно изучить влияние перенесенного заболевания на качество жизни с учетом динамики коллективного иммунитета.

В условиях пандемии коронавирусной инфекции у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями после перенесенного заболевания COVID-19 выявляли нарушения функции органов и систем организма. Многие авторы отмечали утяжеление течения хронических заболеваний и возникновение новых, в том числе связанных с органами дыхания и работой поджелудочной железы и печени [5], сердечно-сосудистой системы [4].

Изучение состояния коллективного иммунитета в динамике к вирусу SARS-CoV-2 позволит разработать меры по специфической и неспецифической профилактике COVID-19, оценить и спрогнозировать развитие осложнений [2]. В условиях пандемии отмечали увеличение числа заболеваний вследствие ухудшения оказания плановой помощи населению и поражения сердечно-сосудистой системы при инфицировании коронавирусом [7].

* Исследование выполнено в рамках государственного задания.

В связи с изменившимися условиями оказания помощи населению с заболеваниями сердечно-сосудистой системы сегодня остается ряд нерешенных вопросов по ключевым механизмам развития патологических процессов, тактике лечения и реабилитации пациентов старшего поколения 65+ [6]. Важным моментом остается развитие методов трансляционной медицины, направленных, в том числе, на профилактику, восстановление и замещение утраченных вследствие патологического процесса функций жизненно важных органов с использованием методов персонализированной медицины.

Цель исследования — оценка влияния пандемии на качество жизни при формировании популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 в группе старшего поколения 65+.

Материалы и методы

Исследование выполнено в отделе медико-биологических исследований и технологий ИНЦ СО РАН. В протокол исследования были включены 192 человека, являющихся сотрудниками Иркутского научного центра, в том числе 94 — старшей возрастной группы 65+. Возраст обследованных — 21–88 лет.

Все исследования были проведены с добровольного информированного согласия обследованных субъектов и соответствовали этическим нормам Хельсинкской декларации (принята в июне 1964 г., пересмотрена в октябре 2013 г.). Протокол исследования № 57-2 от 01.03.2021 утверждён комитетом по биомедицинской этике ИНЦ СО РАН. Проведено открытое клинически контролируемое проспективное исследование по оценке специфических антител к SARS-CoV-2 и качества жизни с использованием опросников EQ-5D в модификации 3L и CASP-12.

Пробы крови отбирали в вакутейнеры с ЭДТА и центрифугировали. Плазму отделяли от клеточных элементов и переносили в пластиковые пробирки. Содержание специфических антител к SARS-CoV-2 определяли методом ИФА с использованием набора реагентов для выявления антител класса G к spike белку SARS-CoV-2 («ДС-ИФА-АНТИ-SARS-COV-2-G (S)», Россия) по ТУ 21.20.23-244-05941003-2021 в соответствии с инструкцией производителя НПО ООО «Диагностические системы» (Россия).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 10. Для оценки достоверности различий сравниваемых показателей использовали уровень вероятности $\rho<0,05$.

Результаты и обсуждение

Для оценки влияния пандемии на качество жизни при формировании популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 в группе старшего поколение 65+ нами были проведены опросы и исследован уровень антител.

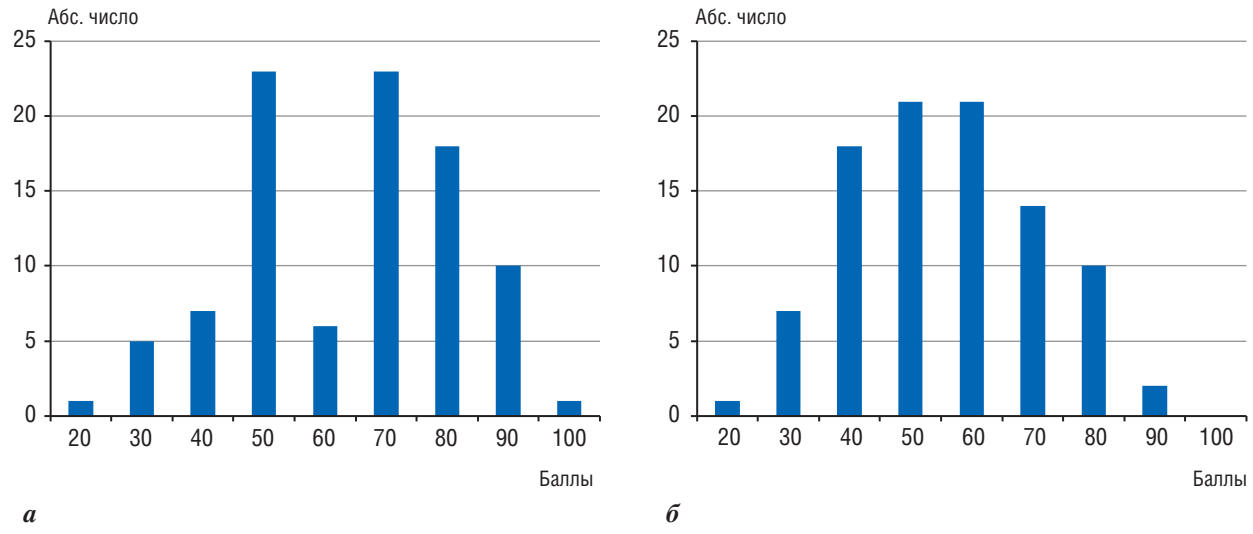
Исследование было проведено в динамике 2021–2022 гг., все участники были разделены условно на четыре возрастные группы: 1-я — 20–40 лет (10,9 %); 2-я — 40–60 лет (29,7 %); 3-я — 60–80 лет (43,2 %); 4-я — старше 80 лет (16,1 %).

На первом этапе оценивали результаты заполнения опросника EQ-5D-3L, в котором приняли участие 94 человека 65+, с оценкой профиля здоровья, отражающего три уровня проблем в пяти компонентах (подвижность, уход за собой, обычная деятельность, боль/дискомфорт, тревога/депрессия), рассчитывается путем сложения данных. Балльная оценка аналоговой шкалы EQ–VAS равна 100, при заполнении описательного опросника по жизнеощущению CASP-12 обследуемый отвечал на вопросы по четырехградуированной шкале.

Результаты опросника EQ–VAS после 1 мес самоизоляции и через 1 год пандемии представлены на *рисунке*.

Согласно результатам опроса, после пребывания в течение 1 года в условиях пандемии сохранилось количество участников, оценивающих качество жизни на 50 баллов по шкале VAS, по сравнению с данными, полученными в начале пандемии, когда участники проекта находились на самоизоляции. На данном этапе показатели степени комфортности и качество жизни оказались ниже у тех, кто ранее оценивал их на 70, 80, и 90 баллов (в раннем периоде пандемии). Со слов обследуемых, именно наличие тревожной информации и уровень эмоционального напряжения в обществе стали определяющими при ответах на вопросы анкет. В среднем показатель качества жизни по ответам опросника EQ–VAS через 1 год после пандемии снизился по сравнению с данными, полученными после месячного периода самоизоляции.

При исследовании в 2021 г. в 1-й группе было выявлено 57,1 % имеющих антитела SARS-CoV-2 IgG, в этой группе было максимальное количество серонегативных случаев — 42,9 %, самая низкая доля привитых — 23,8 %, переболевших оказалась почти половина — 42,9 %. Во 2-й группе отмечали увеличение количества обследованных, имеющих антитела SARS-CoV-2 IgG, до 75,4 %, количество серонегативных случаев — 24,6 %, доля при-



Распределение участников по ответам опросника EQ–VAS о качестве жизни после 1 мес самоизоляции (а), через 1 год пандемии (б)

витых — 31,6 %, переболевших — 33,3 %. В 3-й группе у обследованных было выявлено максимальное количество имеющих антитела SARS-CoV-2 IgG — 85,5 %, количество серонегативных случаев — 14,5 %, доля привитых была самой высокой и составила 71,1 %, переболевших — 22,9 %. В 4-й группе отмечали высокую долю обследованных, имеющих антитела SARS-CoV-2IgG, — 71 %, серонегативных случаев — 29 %, доля привитых — 48,4 %, переболевших — 19,4 %.

Установлено, что среди обследованных наибольшее количество переболевших было в 1-й группе, наименьшее — в 4-й, участники которой находились на самоизоляции.

Среди обследованных доля лиц, переболевших COVID-19, с диагнозом, установленным в медицинских организациях, составила 27,6 %, не прививались и отрицают факт болезни — 21,8 %, более половины опрошенных — 50,5 % (97 человек) — были привиты от новой коронавирусной инфекции. Количество обследуемых, имеющих антитела SARS-CoV-2 IgG, составило 77,1 %, а серонегативных случаев — 22,9 %. Результаты исследований по оценке формирования коллективного иммунитета в 2021 г. представлены в *табл. 1*.

В результате исследований в 2022 г. (*табл. 2*) по оценке формирования коллективного иммунитета, нами установлено, что антитела были выявлены в 168 случаях — это составило 87,5 % от числа всех обследованных.

Самую высокую долю переболевших участников исследования — 45 % наблюдали в возрастной группе 20–40 лет, а наименьшую — 15 % в группе 40–60 лет.

Все участники исследования 20–40 лет были привиты от COVID-19. Однако, несмотря на 100 % вакцинацию, в 1-й группе $^{1}/_{5}$ часть обследуемых не имела активного иммунитета, что говорит о необходимости контроля уровня антител и прохождения своевременной ревакцинации. Во 2-й группе отмечено наибольшее число серопозитивных случаев — 92 %. В 3-й группе, где возраст обследованных начинался от 60 лет, также отмечен высокий уровень вакцинопрофилактики — 72 %, а активный иммунитет выявлен у 71 участника исследования. $^{3}/_{4}$ самой возрастной группы участников исследо-

Таблица 1

Серопозитивность к SARS-CoV-2 у пациентов в группах (2021 г.)

Группа	Число обследованных	Результаты тестирования на SARS-CoV-2 IgG		Привитые	Переболевшие
		серопозитивные	серонегативные		
1-я	21	12	9	5	9
2-я	57	43	14	18	19
3-я	83	71	12	59	19
4-я	31	22	9	15	6
Итого, *n* (%)	192 (100)	148 (77,1)	44 (22,9)	97 (50,5)	53 (27,6)

Таблица 2

Серопозитивность к SARS-CoV-2 у пациентов в группах (2022 г.)

Группа	Число обследованных	Результаты тестирования на SARS-CoV-2 IgG		Привитые	Переболевшие
		серопозитивные	серонегативные		
1-я	20	16	4	20	9
2-я	57	53	4	38	9
3-я	82	71	11	59	19
4-я	33	22	11	25	6
Итого, *n* (%)	192 (100)	168 (87,5)	30 (15,6)	142 (73,9)	43 (22,4)

вания были привиты от новой коронавирусной инфекции, в то время как серопозитивными в группе оказались не более 66 %, что незначительно ниже по сравнению с показателями предыдущего года.

Отметим, что у 30 человек антител не выявлено, среди них было 5 человек привитых, они относились к 4-й группе возрастных участников, в 1-й группе было выявлено максимальное количество привитых (100 %). В 2021 г. привитых было 97 (50,5 %), в 2022 г. этот показатель составил 73,9 %, у работающих сотрудников этот показатель составил 100 %.

Заключение

После пребывания в условиях самоизоляции сохранилось количество участников, оценивающих своё здоровье на 50 баллов по шкале VAS. Через год после пандемии показатели степени комфортности и качество жизни у тех, кто ранее оценивал их на 70, 80, 90 баллов, оказались ниже, чем в начальном периоде пандемии. Со слов обследуемых, именно наличие тревожной информации и уровень эмоционального напряжения в обществе стали определяющими при ответах на вопросы анкет. При оценке популяционного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 выявлено возрастание этого показателя в динамике исследования 2021–2022 гг. за счет профилактических мер, а количество переболевших участников исследования имело тенденцию к снижению. В результате, популяционный иммунитет к вирусу SARS-CoV-2 в 2021 г. составил 77 %, а в 2022 г. — 87 %. В 2021 г. максимальный уровень серопревалентности выявлен в возрастной группе 60–80 лет (83,5 %), а в 2022 г. — в группе 40–60 лет (93 %).

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. *Кутырев В.В., Попова А.Ю., Смоленский В.Ю. и др.* Эпидемиологические особенности новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Сообщение 1: Модели реализации профилактических и противоэпидемических мероприятий // Пробл. особо опасных инфекций. 2020. № 1. С. 6–13. https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-1-6-13

2. *Русина В.В., Бобрукевич Д.В., Пилютина О.Ю. и др.* Характеристика иммунного ответа к спектру вирусных антигенов SARS-COV-2 в динамике // Лаб. диагностика. Восточная Европа. 2022. Т. 11, № 4. С. 393–403. https://doi.org/10.34883/PI.2022.11.4.001

3. *Ali S.A., Baloch M., Ahmed N. et al.* The outbreak of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)—An emerging global health threat // J. Infect. Publ. Hlth. 2020. Vol. 13, №. 4. P. 644–646. https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.02.033

4. *Chung M.K., Zidar D.A., Bristow M.R. et al.* COVID-19 and cardiovascular disease: from bench to bedside // Circulat. Res. 2021. Vol. 128, №. 8. P. 1214–1236. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.317997

5. *Lei H.Y., Ding Y.H., Nie K. et al.* Potential effects of SARS-CoV-2 on the gastrointestinal tract and liver // Biomed. Pharmacother. 2021. Vol. 133. P. 111064. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111064

6. *Liu K., Zhang W., Yang Y. et al.* Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study // Compl. Ther. clin. Pract. 2020. Vol. 39. P. 101166. https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2020.101166

7. *Tajbakhsh A., Gheibi Hayat S.M., Taghizadeh H. et al.* COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up // Exp. Rev. Anti-infective Ther. 2021. Vol. 19, №. 3. P. 345–357. https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1822737

Поступила в редакцию 30.05.2023
После доработки 28.06.2023
Принята к публикации 07.07.2023

Adv. geront. 2023. Vol. 36. № 4. P. 472–476

S.A. Lepekhova, V.V. Kireeva, P.O. Inozemtsev, L.N. Mansurova, L.Yu.Kukushkina

THE IMPACT OF THE CORONAVIRUS PANDEMIC ON THE QUALITY OF LIFE AND THE FORMATION OF POPULATION IMMUNITY TO THE SARS-COV-2 VIRUS IN THE OLDER GENERATION 65+ GROUP

Irkutsk Scientific Center of Siberian Branch of RAS, 134 Lermontov str., Irkutsk 664033,
e-mail: p.inozemcev@rambler.ru

The impact of the pandemic of the new coronavirus infection Covid-19 and the introduction of self-isolation on the quality of life of the older generation 65+ were analyzed, with an assessment of herd immunity among the study participants. The study protocol included 192 people who are employees of the Irkutsk Scientific Center, including 94 people of the older age group 65+. All participants were divided by us conditionally into four age groups. The age of the examined patients ranged from 21 to 88 years. At the first stage, the results of filling out the EQ-5D-3L took part with an assessment of the health profile, reflecting three levels of problems in five components. On average, the EQ-VAS quality of life indicator decreased a year after the pandemic compared to the data obtained after a month-long period of self-isolation. According to the respondents, it was the presence of disturbing information and the level of emotional tension in society that became decisive in answering the questions of the questionnaires. When assessing population immunity to the SARS-CoV-2 virus, a positive trend was revealed during the study period of 2021–2022, mainly due to vaccination activities, the number of ill participants in the study tended to decrease. As a result, population immunity to the SARS-CoV-2 virus was 77 % in 2021 and 87 % in 2022. In 2021, the maximum seroprevalence level was detected among the age group 60–80 years old (83.5 %), and in 2022 — in the group 40–60 years (93 %).

Key words: *COVID-19, collective immunity, quality of life, EQ-5D, CASP-12*

© Коллектив авторов, 2023
УДК 612.66.9:616.98-055.2

Успехи геронтол. 2023. Т. 36. № 4. С. 477–483
doi: 10.34922/AE.2023.36.4.004

Н.В.Семёнова, Е.В. Вырупаева, С.И. Колесников, Л.Ф. Шолохов, Л.В. Рычкова, А.Г. Петрова, М.Р. Ахмедзянова, М.А. Даренская, Л.И. Колесникова

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ У ЖЕНЩИН 45–69 ЛЕТ С COVID-19 И ЧЕРЕЗ 12 МЕС ПОСЛЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ*

Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, 16,
e-mail: natkor_84@mail.ru

Женщины в климактерии имеют клинические особенности течения постковидного периода, которые могут приводить к ускорению процессов старения организма. Исследование заключается в оценке отдельных параметров нейроэндокринной системы у женщин климактерического периода со среднетяжелым течением COVID-19 в острую фазу и через 12 мес после заболевания. Под наблюдением находились женщины 45–69 лет, которые были разделены на группы: женщины, не болевшие COVID-19, непривитые, с отсутствием антител к COVID-19 (*IgG*) — контрольная (*n*=16); женщины в острой фазе COVID-19 со среднетяжёлым течением, сопровождающимся пневмонией, — основная (*n*=63); пациентки из основной группы, согласившиеся пройти обследование через 12 мес после COVID-19 (*n*=15). Оценивали уровень пролактина, лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, эстрадиола, кортизола, тестостерона, 17-*OH*-прогестерона, дигидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С). В группе женщин со среднетяжёлым течением COVID-19 по сравнению с контрольной группой был повышен уровень пролактина (*p*=0,0006) и снижен уровень эстрадиола (*p*=0,032), тестостерона (*p*=0,006), кортизола (*p*=0,004), 17-*OH*-прогестерона (*p*=0,017) и ДГЭА-С (*p*=0,003). Внутригрупповое сравнение гормонов показало снижение уровня пролактина (*p*=0,041) и повышение уровня 17-*OH*-прогестерона (*p*=0,011) и ДГЭА-С (*p*=0,0006) через 12 мес после заболевания. При персонализированном рассмотрении данной группы снижение уровня пролактина отмечено у 73,3%. В этот же период отмечено повышение уровня тестостерона у 46,7% женщин, кортизола — у 73,3%, 17-*OH*-прогестерона — у 80%, ДГЭА-С — у 100%. При сравнении данных гормональных показателей между группой пациенток, переболевших COVID-19 12 мес назад, и контрольной группой не обнаружено статистически значимых различий, однако выявлены пациентки, у которых пролактин и кортизол превышают референсные значения, хотя в острой фазе COVID-19 эти показатели соответствовали референсным значениям.

Ключевые слова: COVID-19, отдаленные последствия, нейроэндокринная система, гормоны, климактерий

Согласно одной из возрастных периодизаций, биологический возраст делится на несколько составляющих, среди которых, вследствие гормональных сдвигов в организме, выделяют несколько критических периодов, в том числе второй период зрелого возраста, переходящего в пожилой [5]. Именно в данном периоде у женщин имеет место начало возрастных нейроэндокринных изменений, сопровождающихся дефицитом эстрогенов, что рассматривается в качестве причины более высокой уязвимости к среднетяжелому и тяжелому течению COVID-19 и последующим осложнениям [24].

Несмотря на то, что COVID-19 является респираторным заболеванием, многими исследователями доказано полиорганное поражение при инфицировании вирусом SARS-CoV-2 [4, 25, 33], который проникает в клетки через рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) с участием трансмембранной сериновой протеазы 2-го типа (TMPRSS2) [18]. Учитывая, что как ACE2, так и TMPRSS2 экспрессируются во многих эндокринных железах, представляется возможной высокая уязвимость эндокринной системы к действию вируса [3, 11, 23].

Несмотря на выздоровление, у многих пациентов после COVID-19 отмечаются отсроченные последствия действия вируса, что требует более пристального внимания к пациентам в долгосрочном периоде [7–9]. Предполагается, что постковидный синдром длится до 6 мес, значимо снижая качество жизни, в связи с чем большинство исследований ограничиваются данным временны́м промежутком

* Работа выполнена при поддержке Совета по грантам президента РФ (МД-3674.2022.1.4) с использованием оборудования ЦКП «Центр разработки прогрессивных персонализированных технологий здоровья» ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ (Иркутск).

[2, 26]. Однако необходимо учитывать возрастные гормонально-метаболические изменения, которые могут влиять на длительность восстановительного периода после перенесенного COVID-19. Так, было показано, что у женщин в климактерии через 12 мес после перенесенного COVID-19 в среднетяжелой форме отмечаются выраженные ухудшения физического и эмоционального здоровья [1]. Это свидетельствует о необходимости его контроля в долгосрочном постковидном периоде для своевременной диагностики патологических состояний, которые могут способствовать ускоренному старению. Учитывая в этом важную роль нейроэндокринной системы, оценка ее изменений у таких женщин со среднетяжелым течением COVID-19 в острую фазу и через 12 мес после заболевания представляется актуальной, что и определило цель настоящего исследования.

Материалы и методы

Проведено краткосрочное продольное исследование по типу случай—контроль на базе Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека в соответствии с этическими нормами, принятыми Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (принята в июне 1964 г., пересмотрена в октябре 2013 г.). Информированное согласие на участие в исследовании было подписано каждой женщиной. Протокол исследования был рассмотрен и одобрен комитетом по биомедицинской этике Научного центра (выписка из протокола заседания № 6.1 от 19.06.2020 г.).

В исследовании участвовали 92 женщины 45—69 лет. Для отбора в основную группу были обследованы 63 женщины (средний возраст — 58±6,4 года), госпитализированные в Иркутскую областную инфекционную клиническую больницу в период с июня 2020 г. по март 2021 г. с лабораторно подтвержденным ПЦР-тестом на наличие вируса SARS-CoV-2 и среднетяжёлым течением COVID-19, сопровождающимся пневмонией. При поступлении пациенток в стационар проводили анкетирование и анализ медицинской документации, общеклиническое обследование, КТ. На обследование через 12 мес из переболевших COVID-19 согласились 15 женщин, которые были вызваны для прохождения клинико-анамнестического обследования.

При формировании контрольной группы были обследованы 29 женщин, отрицающие какие-либо симптомы COVID-19 и непривитые за последние 12 мес. У всех женщин определяли наличие в крови антител к COVID-19 *Ig*G, после чего были сформированы две группы — с *Ig*G (n=13) и без *Ig*G (n=16). Последняя группа была взята в качестве контрольной (средний возраст — 57±6,24 года).

Все участницы исследования были осмотрены терапевтом-кардиологом с подробным сбором анамнеза, объективного осмотра с расчетом ИМТ, измерением АД, ЧСС, температуры тела, проведением ЭКГ. Кроме того, все женщины отмечали аменорею или нарушения менструального цикла, заключающиеся в стабильных колебаниях (от 7 дней и выше) по продолжительности последовательных циклов. Для исключения на момент исследования наличия COVID-19 проводили соответствующий экспресс-тест («РАПИД БИО», Россия).

Критерии невключения: регулярный менструальный цикл, применение заместительной гормональной терапии, уровень антимюллерова гормона >1 нг/мл (для всех участниц); отсутствие пневмонии (для основной группы); обострение хронических заболеваний, наличие *Ig*G, положительный результат на наличие вируса SARS-CoV-2 (для контрольной группы).

Для проведения лабораторных исследований была использована венозная кровь, забор которой проводили с 8:00 до 9:00 натощак в соответствии с общепринятыми требованиями. Кровь центрифугировали 10 мин при 1 500 об/мин, отделяли сыворотку и хранили при —40 °С до проведения исследования.

Уровень *IgG* определяли на анализаторе «Multiscan Go Thermo Scientific» (Финляндия) коммерческими наборами «Вектор-Бест» (Россия). На иммуноферментном анализаторе ELx808 «Bio Tek» (США) методом конкурентного твердофазного ИФА проводили определение концентрации пролактина (мЕД/л), лютеинизирующего гормона, ЛГ (мМЕ/мл), фолликулостимулирующего гормона, ФСГ (мМЕ/мл), эстрадиола (пг/мл), кортизола (нмоль/л), тестостерона (нмоль/л), 17-*ОН*-прогестерона (нмоль/л) с использованием тест-систем «Алкор-Био» (Россия), антимюллерова гормона (нг/мл) с использованием тест-системы «Хема» (Россия). Уровень ДГЭА-С (мкмоль/л) определяли с использованием набора реагентов на иммунохимическом анализаторе «Siemens Immulite 1000» (США).

Предварительный расчет размера выборки не производили. Полученные данные обрабатывали в программе Statistica 10. Близость к нормальному закону распределения количественных признаков оценивали визуально-графическим ме-

тодом, а также критериями согласия Колмогорова—Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро—Уилка. Данные по возрасту и ИМТ представлены в виде среднего арифметического ± стандартное отклонение (m±σ), для параметров лабораторных исследований — m±σ, медианы и интерквартильного размаха (*Me* [Q1; Q3]), минимального и максимального значений (min—max). Анализ межгрупповых различий для независимых выборок проводили с использованием U-критерия Манна—Уитни. Анализ внутригрупповых различий проводили с использованием W-критерия Вилкоксона. Критический уровень значимости принимали за 5 % (0,05).

Результаты и обсуждение

Был проведен межгрупповой сравнительный анализ уровня исследуемых гормонов, результаты которого представлены в *табл. 1*. Согласно полученным результатам, в группе женщин с COVID-19 по сравнению с контрольной группой был повышен уровень пролактина (ρ=0,0006). В то же время, отмечали значимое снижение уровня эстрадиола (ρ=0,032), тестостерона (ρ=0,006), кортизола (ρ=0,004), 17-*OH*-прогестерона (ρ=0,017) и ДГЭА-С (ρ=0,003).

На следующем этапе в основной группе женщин в острой фазе COVID-19 и этих же женщин через 12 мес после выздоровления мы провели сравнительный анализ тех показателей нейроэндокринной системы, по которым были выявлены значимые различия между контрольной группой и группой женщин с COVID-19. Результаты представлены в *табл. 2*.

Внутригрупповое сравнение гормонов показало снижение уровня пролактина (ρ=0,041) и повышение уровня 17-*OH*-прогестерона (ρ=0,011) и ДГЭА-С (ρ=0,0006) через 12 мес после заболевания. При персонализированном рассмотрении данной группы у 73,3 % пациенток через 1 год отмечали снижение уровня пролактина, однако у одной пациентки выявлено повышение

Таблица 1

Показатели нейроэндокринной системы у пациенток обследуемых групп

Показатель	Контрольная группа, n=16	Группа COVID-19, n=63	$p_{(U)}$
	m±σ *Me* [Q1; Q3] min–max		
Лютеинизирующий гормон, мМЕ/мл	26,19±12,6 26,85 [17,5; 33,35] 4,4–47,3	26,28±15,04 26,35 [14,55; 36,9] 0,2–64	0,939
Фолликулостимулирующий гормон, мМЕ/мл	59,99±31,56 61,75 [43,45; 76,25] 3,8–113,5	46,07±41,07 30,05 [17,85; 65,75] 2,8–186,8	0,055
Эстрадиол, пг/мл	39,08±58,09 10,4 [5,6; 42,5] 0,1–172,5	24,26±17,27 17,3 [14,35; 25,55] 9,6–96,1	0,032
Пролактин, мЕД/л	268,47±122,75 279,5 [176,5; 323] 66,6–552	473,26±238,45 432 [305; 598,5] 108–1245	0,0006
Тестостерон, нмоль/л	1,01±0,73 0,85 [0,6; 1,2] 0,3–3,4	0,63±0,51 0,5 [0,4; 0,8] 0,1–3,5	0,006
Кортизол, нмоль/л	549,81±333,7 396,5 [334; 742,5] 183–1219	348,33±384,98 157,5 [73; 435] 20–1378	0,004
17-ОН-прогестерон, нмоль/л	2,27±3,61 1,4 [0,85; 1,7] 0,2–15,3	1,02±1,1 0,55 [0,3; 1,35] 0,1–5,1	0,017
ДГЭА-С, мкмоль/л	2,83±1,93 2,05 [1,6; 3,75] 0,8–8,1	1,56±1,52 1 [0,4; 2,4] 0,1–7,4	0,003

Таблица 2

Уровень пролактина, тестостерона, кортизола, 17-ОН-прогестерона, ДГЭА-С, эстрадиола у женщин пострепродуктивного возраста в группах с COVID-19 и через 12 мес после заболевания

Пациент	COVID-19	Через 12 мес	COVID-19	Через 12 мес	COVID-19	Через 12 мес
	пролактин, мЕД/л		тестостерон, нмоль/л		кортизол, нмоль/л	
1	717	168	0,2	0,3	266	137
2	889	367	0,8	0,5	1027	407
3	681	191	0,5	0,3	136	436
4	620	381	1,3	0,3	435	457
5	386	189	0,5	0,5	155	395
6	969	188	0,9	0,1	427	245
7	373	300	0,3	1	38,5	406
8	746	267	0,2	1,2	94,7	343
9	151	210	0,4	0,4	79,5	376
10	358	436	0,2	1,8	24,7	400
11	549	278	0,7	2,1	325	1035
12	335	355	0,8	2,2	58,6	491
13	305	1089	0,6	1,9	457	1128
14	240	213	0,9	0,9	137	241
15	572	206	1,4	1,6	1344	411
Me [ДИ]	549 [177,98–383,4]	267 [166,92–359,56]	0,6 [0,27–0,59]	0,9 [0,54–1,16]	155 [278,78–600,53]	406 [196,99–424,35]
$p_{(W)}$	0,041		0,126		0,140	
Пациент	17-*OH*-прогестерон, нмоль/л		ДГЭА-С, мкмоль/л		эстрадиол, пг/мл	
1	0,4	0,6	1,7	3,2	22	5,9
2	2,5	4,4	0,7	1,2	96,1	111,7
3	0,3	0,5	0,2	0,6	13,2	6,2
4	1,1	0,2	0,3	0,7	21,6	9,1
5	0,3	0,5	3	5	10,1	9,4
6	2,7	3,3	0,4	1,1	13,4	7,8
7	0,3	1,4	0,2	2,2	41	13,5
8	0,3	1	0,2	1	27,1	1,6
9	0,4	1,3	0,7	1,1	14,4	8,1
10	0,15	2,4	0,14	0,9	12	20,4
11	1,3	2,3	0,7	1,7	14,5	19,6
12	0,3	1,5	1	4,6	15,1	18,4
13	1,5	6,4	4,8	5,8	10,4	60,5
14	0,5	0,5	2,1	2,5	16,7	2,7
15	2,1	1,6	2,5	3,5	12,8	3,6
Me [ДИ]	0,4 [0,64–1,38]	1,4 [1,25–2,7]	0,7 [0,98–2,12]	1,7 [1,24–2,68]	14,5 [15,98–34,43]	9,1 [21,35–46]
$p_{(W)}$	0,011		0,0006		0,211	

уровня гормона, выходящее за пределы верхнего референсного значения (референсные значения 67–726 мЕД/л). Уровень тестостерона был повышен у 46,7 % женщин, однако у 26,7 % пациенток отмечено его снижение, соответствующее или ниже референса (референсные значения <0,5–4,3). Кортизол через 1 год был снижен в 26,7 % случаев (у одной женщины ниже референсных значений — 150–660 нмоль/л), а у 73,3 % женщин отмечено его повышение (у 2 пациенток отмечено выше верхнего референсного значения). У 80 % женщин через год после заболевания был повышен уро-

вень 17-*OH*-прогестерона и у 100 % — уровень ДГЭА-С. В 66,7 % случаев отмечено снижение уровня эстрадиола, однако у 33,3 % пациенток выявлено повышение показателя.

При сравнении данных гормональных показателей между группой пациенток, переболевших COVID-19 12 мес назад, и контрольной группой не обнаружено статистически значимых различий.

Данное исследование впервые демонстрирует результаты оценки некоторых параметров нейроэндокринного статуса у женщин климактерического периода в отдаленном постковидном периоде. Выявленное повышение уровня пролактина в острой фазе заболевания в нашем исследовании согласуется с результатами N. Hadisi и соавт., которые обследовали пациентов репродуктивного возраста, заболевших в период ноябрь—декабрь 2020 г. [15], и свидетельствует о поражении вирусом гипофиза. Гистологическое исследование клеток аденогипофиза 5 пациентов с атипичной пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-1, показало, что, по сравнению с контрольными случаями, как количество положительных клеток, так и интенсивность окрашивания иммунореактивности для пролактина, ФСГ и ЛГ в этих клетках были значительно повышены во всех изученных случаях, соответствуя сывороточному уровню данных гормонов [32]. В нашем исследовании мы не обнаружили достоверной разницы в уровне ЛГ и ФСГ между контрольной группой и пациентками с острой фазой заболевания. Это, вероятно, связано с возрастом участниц, поскольку все они имели возраст-ассоциированные нарушения менструального цикла или его полное отсутствие, когда возрастной эстрогендефицит приводит к стремительному повышению уровня данных гормонов. Однако стоит отметить более низкий уровень эстрогена в группе женщин с COVID-19, что свидетельствует о его влиянии на проникновение вируса SARS-CoV-2. Так, было показано, что у женщин 60 лет и старше, получающих заместительную гормональную терапию, вероятность положительного теста на SARS-CoV-2 ниже на 46 % [24].

Наравне с повышенным уровнем пролактина, мы наблюдали снижение уровня тестостерона, кортизола, 17-*OH*-прогестерона и ДГЭА-С в острой фазе заболевания. Результаты исследования T. Tan и соавт. с участием пациентов (средний возраст — 66,3 года), госпитализированных в период март—май 2020 г., без разделения по полу, имеющих тяжелую степень заболевания с последующей высокой смертностью, показали высокий уровень кортизола в течение 48 ч после госпитализации у больных COVID-19, отражая реакцию организма на стресс [30]. Недавнее исследование S. Tomo и соавт. с участием пациентов, заболевших в период с апрель—декабрь 2020 г., показало значимое снижение соотношения ДГЭА-С/кортизол, а также повышение уровня кортизола в острой фазе заболевания независимо от пола, однако снижение уровня ДГЭА-С отмечали только у мужчин. Стоит отметить, что возраст пациентов с COVID-19 варьировал от 31 до 61,5 лет, а в контрольной группе — от 34 до 46 лет, что не может быть сопоставимо [31]. Кроме того, секреция кортизола имеет циркадные ритмы, а в данном исследовании авторы не унифицировали время отбора проб. В другом исследовании была изучена суточная (8:00, 12:00, 18:00, 22:00) секреция кортизола и ДГЭА в слюне пациентов с легкой и средней степенью тяжести COVID-19, заболевших в период апрель—июнь 2021 г. и не разделенных по половому признаку. Исследователями выявлен более высокий уровень кортизола в дневное, вечернее и ночное время у пациентов по сравнению с контрольной группой без каких-либо различий по уровню ДГЭА [34].

В нашем исследовании мы наблюдали более низкий уровень тестостерона и кортизола, а также их предшественников — 17-*OH*-прогестерона и ДГЭА-С, вырабатываемых корой надпочечников. Полученные данные можно объяснить инволюцией эндокринной системы, учитывая возраст и гормональный статус обследуемых пациенток.

Отдельного внимания заслуживает выявленный факт более низкого уровня кортизола, что не согласуется с результатами других исследователей [30, 31, 34]. На наш взгляд, это может быть связано с тем, что участницами нашего исследования была группа женщин климактерического периода, который является критическим для женского организма вследствие возрастных гормональных изменений. В данном периоде женщина находится в состоянии физиологического стресса, который сопровождается повышением уровня кортизола по сравнению с репродуктивным периодом, поскольку данный гормон выступает в роли регулятора энергетического обеспечения нервной системы [22]. Согласно теории Г. Селье, организм в этот период проходит от реакции тревоги к стадии резистентности, когда расходование адаптационных резервов организма сбалансированно. Однако при комбинации двух стрессорных факторов — инволюции эндокринной системы и вирусной инфекции, обладающей высокой тропностью к железистым тканям и сопровождающейся развитием пневмо-

нии, организм находится в состоянии патологического стресса и может переходить в стадию истощения с последующими структурными изменениями. Именно в этой стадии, когда адаптивные возможности организма уже исчерпаны, а действие стрессорного фактора не закончено, у пациента наблюдается снижение уровня кортизола. В нашем исследовании у 45,3% женщин в острой фазе COVID-19 уровень кортизола был ниже референсных значений.

Помимо этого, гистологическими исследованиями к настоящему времени показано, что у некоторых пациентов отмечается наличие очагового некроза, васкулита мелких вен, микроинфаркта и других поражений надпочечников при COVID-19 [12, 13, 16, 17, 29], что может быть следствием эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса, регистрируемых при инфицировании вирусом SARS-CoV-2 [14, 20, 27, 28]. Учитывая данные факты, равнонаправленные изменения представленных гормонов в нашем исследовании могут быть следствием поражения надпочечников в данной когорте пациенток. С другой стороны, снижение уровня 17-*OH*-прогестерона может быть обусловлено проникновением вируса SARS-CoV-2 в яичники, обусловливая значимые нарушения их функционирования, поскольку показана экспрессия в них мРНК ACE2 и TMPRSS2 [19]. Кроме того, некоторыми исследованиями показана обратная корреляция уровня ДГЭА-С и IL-6 [10, 21], значение которого при COVID-19 повышено [6].

Через 12 мес после заболевания мы отмечали положительную динамику у большинства переболевших женщин, однако встречаются пациентки, у которых пролактин и кортизол превышают референсные значения, хотя в острой фазе COVID-19 эти показатели соответствовали референсным значениям. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости дополнительных исследований, а также индивидуального подхода при ведении пациенток старше 45 лет в долгосрочном постковидном периоде, в том числе не имеющих отклонений по показателям нейроэндокринной системы в острой фазе заболевания, для профилактики ускоренного старения женского организма и снижения качества жизни.

Среди ограничений проведенного исследования можно выделить небольшое количество пациенток, согласившихся пройти обследование через 12 мес после перенесенного COVID-19. В то же время, включение в исследование одних и тех же женщин (больных и через 12 мес после заболевания) нивелирует данное ограничение. Небольшое количество женщин, которые были отнесены к контрольной группе, является ограничением, обусловленным высокой распространенностью вируса SARS-CoV-2.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. *Вырупаева Е.В., Семёнова Н.В., Рычкова Л.В. и др.* Оценка общего состояния и качества жизни женщин постпродуктивного возраста, перенесших COVID-19 бессимптомно и через 12 месяцев после среднетяжелой формы заболевания // Acta Biomed. Scientifica. 2022. Т. 7, № 5–1. С. 77–85.

2. *Карчевская Н.А., Скоробогач И.М., Черняк А.В. и др.* Результаты отдаленного обследования пациентов после COVID-19 // Тер. арх. 2022. Т. 94, № 3. С. 378–388.

3. *Климчук А.В., Белоглазов В.А., Яцков И.А., Дворяньчиков Я.В.* Эндокринные нарушения на фоне COVID-19 и при постковидном синдроме // Ожирение и метаболизм. 2022. Т. 19, № 2. С. 206–212.

4. *Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Смирнов В.С.* Особенности патогенеза и течения COVID-19 у лиц пожилого и старческого возраста // Успехи геронтол. 2020. Т. 33, № 6. С. 1032–1042.

5. *Маркосян А.А.* Вопросы возрастной физиологии. М.: Просвещение, 1974.

6. *Насонов Е.Л.* Иммунопатология и иммунофармакотерапия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19): фокус на интерлейкин 6 // Науч.-практич. ревматол. 2020. Т. 58, № 3. С. 245–261.

7. *Орлова Е.А., Кондратов И.Г., Огарков О.Б., Колесникова Л.И.* Механизмы аутоиммунной патологии постковидного синдрома // Acta Biomed. Scientifica. 2022. Т. 7, № 5–1. С. 62–76.

8. *Поляков В.М., Черевикова И.А., Мясищев Н.А. и др.* Когнитивные и эмоциональные нарушения, ассоциированные с COVID-19 (обзор литературы) // Acta Biomed. Scientifica. 2022. Т. 7, № 6. С. 71–81.

9. *Флуд В.В., Щербук Ю.А., Щербук А.Ю. и др.* Неврологические осложнения и последствия новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов пожилого и старческого возраста (обзор литературы) // Успехи геронтол. Т. 35, № 2. С. 231–242.

10. *Auci D., Kaler L., Subramanian S. et al.* A new orally bioavailable synthetic androstene inhibits collagen-induced arthritis in the mouse: androstene hormones as regulators of regulatory T cells // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2007. Vol. 1110. P. 630–640.

11. *Clarke S.A., Abbara A., Dhillo W.S.* Impact of COVID-19 on the endocrine system: a mini-review // Endocrinology. 2022. Vol. 163, № 1. P. bqab203.

12. *Frankel M., Feldman I., Levine M. et al.* Bilateral adrenal hemorrhage in coronavirus disease 2019 patient: a case report // J. clin. Endocr. Metab. 2020. Vol. 105, № 12. P. 3745–3749.

13. *Freire Santana M., Borba M.G.S., Baía-da-Silva D.C. et al.* Case report: adrenal pathology findings in severe COVID-19: an autopsy study // Amer. J. Trop. Med. Hyg. 2020. Vol. 103, № 4. P. 1604–1607.

14. *Gadotti A.C., Lipinski A.L., Vasconcellos F.T. et al.* Susceptibility of the patients infected with Sars-Cov2 to oxidative stress and possible interplay with severity of the disease // Free Radic. Biol. Med. 2021. Vol. 165. P. 184–190.

15. *Hadisi N., Abedi H., Shokoohi M. et al.* COVID-19 and endocrine system: a cross-sectional study on 60 patients with endocrine abnormality // Cell J. 2022. Vol. 24, № 4. P. 182–187.

16. *Hanley B., Naresh K.N., Roufosse C. et al.* Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study // Lancet Microbe. 2020. Vol. 1, № 6. P. e245–e253.

17. *Hashim M., Athar S., Gaba W.H.* New onset adrenal insufficiency in a patient with COVID-19 // Brit. med. J. Case Rep. 2021. Vol. 14, № 1. P. e237690.

18. *Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al.* SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked

by a clinically proven protease inhibitor // Cell. 2020. Vol. 181, № 2. P. 271–280.

19. *Lazartigues E., Qadir M.M.F., Mauvais-Jarvis F.* Endocrine significance of SARS-CoV-2's reliance on ACE2 // Endocrinology. 2020. Vol. 161. P. 1–7.

20. *Martín-Fernández M., Aller R., Heredia-Rodríguez M. et al.* Lipid peroxidation as a hallmark of severity in COVID-19 patients // Redox Biol. 2021. Vol. 48. ID 102181.

21. *Marx C., Petros S., Bornstein S.R. et al.* Adrenocortical hormones in survivors and nonsurvivors of severe sepsis: diverse time course of dehydroepiandrosterone, dehydroepiandrosteronesulfate, and cortisol // Crit. Care Med. 2003. Vol. 31, № 5. P.1382–1388.

22. *Mezzulo M., Gambineri A., Dalmazi G.D. et al.* Steroid reference intervals in women: influence of menopause, age and metabolism // Europ. J. Endocr. 2021. Vol. 184, № 3. P. 395–407.

23. *Pal R., Banerjee M.* COVID-19 and the endocrine system: exploring the unexplored // J. Endocr. Invest. 2020. Vol. 43, № 7. P. 1027–1031.

24. *Prinelli F., Trevisan C., Noale M. et al.* EPICOVID19 Working Group. Sex- and gender-related differences linked to SARS-CoV-2 infection among the participants in the web-based EPICOVID19 survey: the hormonal hypothesis // Maturitas. 2022. Vol. 158. P. 61–69.

25. *Puelles V.G., Lütgehetmann M., Lindenmeyer M.T. et al.* Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2 // New Engl. J. Med. 2020. Vol. 383, № 6. P. 590–592.

26. *Raman B., Cassar M.P., Tunnicliffe E.M. et al.* Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge // E. clin. Med. 2021. Vol. 31. P. 100683.

27. *Rychkova L.V., Darenskaya M.A., Semenova N.V. et al.* Oxidative stress intensity in children and adolescents with a new coronavirus infection // Int. J. Biomed. 2022. Vol. 12, № 2. P. 242–246.

28. *Semenova N.V., Rychkova L.V., Darenskaya M.A. et al.* Supreoxide dismutase activity in male and female patients of different age with moderate COVID-19 // Bull. exp. Biol. Med. 2022. Vol. 173, № 1. P. 51–53.

29. *Sharrack N., Baxter C.T., Paddock M., Uchegbu E.* Adrenal haemorrhage as a complication of COVID-19 infection // Brit. med. J. Case Rep. 2020. Vol. 13, № 11. P. e239643.

30. *Tan T., Khoo B., Mills E.G. et al.* Association between high serum total cortisol concentrations and mortality from COVID-19 // Lancet Diabet. Endocr. 2020. Vol. 8. P. 659–660.

31. *Tomo S., Banerjee M., Karli S. et al.* Assessment of DHEAS, cortisol, and DHEAS/cortisol ratio in patients with COVID-19: a pilot study // Hormones (Athens). 2022. Vol. 8. P. 1–4.

32. *Wei L., Sun S., Zhang J.* Endocrine cells of the adenohypophysis in severe acute respiratory syndrome (SARS) // Biochem. Cell Biol. 2010. Vol. 88. P. 723–730.

33. *Weiss P., Murdoch D.R.* Clinical course and mortality risk of severe COVID-19 // Lancet. 2020. Vol. 395, № 10229. P. 1014–1015.

34. *Yavropoulou M.P., Filippa M.G., Mantzou A. et al.* Alterations in cortisol and interleukin-6 secretion in patients with COVID-19 suggestive of neuroendocrine immune adaptations // Endocrine. 2022. Vol. 75. P. 317–327.

Поступила в редакцию 10.03.2023
После доработки 24.05.2023
Принята к публикации 29.05.2023

Adv. geront. 2023. Vol. 36. № 4. P. 477–483

N.V. Semenova, E.V. Vyrupaeva, S.I. Kolesnikov, L.F. Sholokhov, L.V. Rychkova, A.G. Petrova, M.R. Akhmedzyanova, M.A. Darenskaya, L.I. Kolesnikova

NEUROENDOCRINE CHANGES AMONG 45–60 YEARS OLD WOMEN WITH COVID-19 AND 12 MONTHS AFTER THE DISEASE

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, 16 Timiryazev str., Irkutsk 664003, e-mail: natkor_84@mail.ru

Climacteric women have the post-COVID period clinical features, which can lead to an acceleration of the aging. The study consists in assessing individual parameters of the neuroendocrine system in climacteric women with a moderate course of COVID-19 and 12 months after the disease. Under observation were women aged 45–69 years, who were divided into groups: women who did not have COVID-19, not vaccinated, with no antibodies to COVID-19 (*IgG*) — control group (*n*=16); women in the acute phase of COVID-19 with a moderate course, accompanied by pneumonia — main group (*n*=63); patients from the main group who agreed to be examined 12 months after COVID-19 (*n*=15). The prolactin, luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), estradiol, cortisol, testosterone, 17-*OH*-progesterone, dihydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) levels were assessed. In women with COVID-19 compared with the control the prolactin level was increased (*p*=0,0002) and the estradiol (*p*=0,032), testosterone (*p*=0,004), cortisol (*p*=0,009), 17-*OH*-progesterone (*p*=0,025) and DHEA-S (*p*=0,003) levels were reduced. Intragroup comparison of hormones showed a decrease in the prolactin level (*p*=0,041) and increase in the 17-*OH*-progesterone (*p*=0,011) and DHEA-S (*p*=0,0006) levels 12 months after the disease. With a personalized consideration of this group a decrease in the prolactin level is observed in 73,3 % of these patients. In the same period, there was an increase in testosterone levels in 46,7 % of women, cortisol — in 73,3 % of women, 17-*OH*-progesterone — in 80 % of women, DHEA-S — in 100 % of cases. When comparing these hormonal parameters between the group of patients who recovered from COVID-19 12 months ago and the control, no statistically significant differences were found, however, patients were identified in whom prolactin and cortisol exceeded the reference values, although in the acute phase of COVID-19 the values of these indicators corresponded to the reference values.

Key words: *COVID-19, long-term consequences, neuroendocrine system, hormones, climacteric*

© Коллектив авторов, 2023
УДК 612.67:616.98-036.21(048)

Успехи геронтол. 2023. Т. 36. № 4. С. 484–495
doi: 10.34922/AE.2023.36.4.005

И.М. Кобелев, У.Р. Сагинбаев, С.А. Рукавишникова, Т.А. Ахмедов

УСКОРЕННОЕ СТАРЕНИЕ НАСЕЛЕНИЯ КАК ПОСЛЕДСТВИЕ ПАНДЕМИИ COVID-19 (*обзор*)

Городская многопрофильная больница № 2, 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., 5, e-mail: ural-spb-sag@mail.ru

Пандемия COVID-19 оказала влияние на многие стороны жизни человека. Одним из последствий коронавирусного периода стало ускоренное старение населения. Данный факт подтверждается в работах многих ученых. Вот лишь некоторые из итогов влияния инфицирования SARS-CoV-2 на здоровье человека: укорочение теломер, увеличение количества нейродегенеративных заболеваний, нарушение функций исполнительной системы, когнитивные нарушения, повышение риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, депрессии, слабоумия, инвалидности, отсутствие вовлеченности в здоровое поведение, увеличение уровня циркулирующего тропонина I и натрийуретических пептидов, проблемы с коагуляцией, низкая экспрессия ангиотензинпревращающего фермента 2, ускорение DeltaAge, раннее сосудистое старение, внешние признаки ускорения процессов старения человека, повышение концентрации мочевины и креатинина. Список обширен, и он постоянно пополняется. Важно и дальше раскрывать механизмы, которые лежат в основе тех или иных последствий коронавирусного инфицирования, чтобы попытаться обратить их вспять и обеспечить людям здоровое биологическое старение.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, ускоренное старение, теломеры, DeltaAge, АПФ2, EVA, стресс

В городе Ухань провинции Хубэй Китайской Народной Республики в конце 2019 г. регистрировали увеличение заболеваемости населения пневмонией неизвестной этиологии. В начале следующего года у заболевших выявили новый вирус семейства *Coronaviridae*, который назвали SARS-CoV-2. ВОЗ идентифицировало новое заболевание как коронавирусную болезнь 2019 г. (COVID-19). 11 марта 2020 г. ВОЗ объявила вспышку COVID-19 пандемией в связи с массовым, всемирным характером распространения инфекции [7, 9].

Возникновение пандемии COVID-19 ознаменовало приход экономических, психологических, социальных, медицинских потрясений и других последствий в человеческом обществе по всему миру [24, 25]. Помимо этого, появились исследования, утверждающие, что пандемия способствовала снижению общей продолжительности жизни, ускорению старения населения и возникновению прочих не менее важных и неочевидных последствий, что вызывает определенную тревогу у ученых и является предметом многочисленных исследований сегодня [10, 13, 14, 45, 49, 67].

Цель работы — консолидировать все известные на сегодняшний день знания об ускоренном старении населения как последствии пандемии COVID-19.

В процессе поиска необходимой информации для написания обзора были использованы ресурсы следующих научно-информационных платформ: eLibrary, PubMed, КиберЛенинка, Академия Google.

Новая коронавирусная инфекция и ускоренное старение

По результатам исследований было выяснено, что на степень тяжести развития COVID-19 у населения больше влияет не календарный возраст, а биологический [44]. Помимо этого, ученые выявили однозначную связь тяжести течения коронавирусной инфекции у пациентов с ускоренным старением [44]. Пациенты, перенесшие инфицирование новым коронавирусом, имеют более короткие теломеры, что, как предполагают исследователи, может привести к падению общей продолжительности жизни населения от 1 года до 9 лет на разных континентах мира [13, 45]. Так как общая продолжительность жизни — это ключевой показатель цивилизационного развития, то увеличение смертности, в особенности уязвимой части населения, будет значимо влиять на него [49]. В конечном итоге, пандемия COVID-19 дала толчок для большого числа работ, которые посвящены ускоренному старению населения, поддерживающим или тормозящим этот процесс механизмам.

Длина теломер — это один из наиболее детально описанных биомаркеров ускоренного старения и вероятный генетический предиктор степени тя-

жести протекания инфекции, вызываемой SARS-CoV-2 [76]. Неудивительно, что на нее с самого начала было обращено большее внимание ученых [10, 14, 67]. Теломеры представляют собой специализированные структуры на концах хромосом, которые необходимы для защиты данных концов от повреждения и стабильности генома. Теломеры позвоночных состоят из тандемных повторов последовательности ДНК *TTAGGG*, связанных комплексом из шести белков, известным как шелтерин, который предотвращает сквозное слияние хромосом и хрупкость теломер. Поскольку клетки делятся и ДНК должна реплицироваться, теломеры становятся все короче из-за так называемой «проблемы конечной репликации» [63]. Таким образом, укорочение теломер происходит в связи с увеличением возраста у людей, мышей и других видов, и было показано, что скорость укорочения теломер коррелирует с продолжительностью жизни вида [73]. Когда теломеры становятся критически короткими, это приводит к потере защиты теломер, что, в свою очередь, приводит к активации стойкой реакции повреждения ДНК и потере жизнеспособности клеток путем индукции апоптоза и/или старения [63].

Теломераза — это обратная транскриптаза, которая способна удлинять теломеры *de novo* путем добавления повторов *TTAGGG* к концам хромосом. Теломераза активна в эмбриональных стволовых клетках, тем самым обеспечивая достаточно длинные теломеры в поколениях у данного вида [22]. Однако после рождения экспрессия теломеразы подавляется в большинстве типов клеток, что приводит к укорочению теломер с возрастом [63].

На сегодняшний день есть много различных исследований, которые доказывают, что основой клеточного старения организма человека является укорочение длины теломер и увеличение количества их ультракоротких вариантов [31, 72]. Научная работа R. Sanchez-Vazquez и соавт., подробно раскрывающая связь степени тяжести течения новой коронавирусной инфекции с длиной теломер, присутствием их коротких разновидностей и скоростью укорочения в зависимости от пола, опубликована в январе 2021 г. в журнале «Aging» [58, 63]. Учитывая, что вирус SARS-CoV-2 поражает различные клеточные структуры в организме, включая регенеративные типы клеток, такие как альвеолоциты II типа (ATII) в легких, ученые предполагают, что у людей с короткими теломерами будет нарушен регенеративный ответ на инфекцию SARS-CoV-2, что приводит к более тяжелой и прогрессирующей патологии, такой как фиброзоподобная патология в легких, почках или печени [63]. R. Sanchez-Vazquez и соавт. обнаружили, что длина теломер уменьшается с возрастом, причем у женщин теломеры длиннее, чем у мужчин в разных возрастных группах. Это может объяснить, почему заболевание COVID-19 протекает тяжелее у мужчин, чем у женщин. Кроме того, они обнаружили, что у пациентов с более тяжелой патологией COVID-19 теломеры короче в любом возрасте по сравнению с пациентами с более легкой формой заболевания [63].

Поскольку короткие теломеры могут удлиняться теломеразой, учеными было показано, что стратегии активации теломеразы замедляют старение и связанную с возрастом патологию, а также оказывают терапевтический эффект при заболеваниях, связанных с короткими теломерами, такими как легочный фиброз [22, 57]. Возможно, такая терапия активации теломеразы может облегчить патологию некоторых тканей, оставшуюся у пациентов с COVID-19, например фиброзоподобные изменения в легких после элиминации вирусной инфекции [50, 63].

Ускоренное уменьшение длины теломер является параметром, связанным с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и других расстройств [2, 23]. В проанализированной A. Mongelli и соавт. группе человек после COVID-19 средний размер теломер составил 3,03±2,39 кб по сравнению с 10,67±11,69 кб в контрольной группе (ρ<0,0001) [51]. Хронологический возраст двух когорт был примерно сопоставим. Следовательно, маловероятно, что процесс старения был определяющим фактором, вызывающим разницу. Результаты ученых показывают, что наблюдаемое укорочение теломер может независимо указывать на то, что инфекция SARS-CoV-2 может напрямую способствовать эрозии теломер в клеточном компоненте крови [51].

Стоит отметить, что проблемы в экономической и социальной сфере общества на фоне пандемии COVID-19, негативный информационный поток способствовали развитию у населения психологического стресса и последующего за ним увеличения количества невротических и психологических расстройств [9]. Научные исследования показывают связь быстрого уменьшения длины теломер под воздействием длительного стресса, что, в свою очередь, также способствует ускоренному старению [10, 29, 48].

Предполагается, что факторы старения, взаимодействуя друг с другом, влияют на продолжи-

тельность жизни пожилых людей, возможно, через механизмы, регулирующие иммунную систему. Из этих факторов рассматриваются те, которые прямо или косвенно взаимодействуют с вирусными инфекциями, включая иммуносенсибилизацию, воспаление и инфламмасомы, адаптивную иммуносенсибилизацию, геномную нестабильность, митохондриальную дисфункцию, эпигенетические изменения, истощение теломер и нарушение аутофагии. Данные признаки способствуют усилению патофизиологических реакций на SARS-CoV-2 у пожилых людей и могут играть роль дополнительного риска ускоренного биологического старения даже после выздоровления [62, 65].

По мере того, как мы вступаем в фазу пандемии тяжелого острого респираторного синдрома нового коронавируса (SARS-CoV-2), при которой вирус становится эндемичным, появляется все больше свидетельств того, что его последствия для здоровья и социально-экономические последствия будут значительными и долговременными [24, 25]. Так, в научной литературе описаны данные, свидетельствующие о том, что функция нервной системы, и в частности ЦНС, будет значительно нарушена у подгруппы людей, инфицированных вирусом. Предполагается наличие остаточных когнитивных нарушений, соответствующих дизексическому синдрому, и возможность либо ускорения ранее существовавших нейродегенеративных расстройств, либо увеличения заболеваемости теми, которые непропорционально влияют на стареющее население. Чтобы понять основу таких последствий, полезно изучить уроки, извлеченные из предыдущих пандемий, взаимосвязь между COVID-19 (острыми клиническими проявлениями инфекции SARS-CoV-2) и старением населения, а также появляющиеся доказательства воздействия вируса на ЦНС, как прямо, так и косвенно. При этом становится очевидным, что последствия пандемии длительны и будут свидетельствовать об ускорении распространенности нейродегенерации у взрослых [68].

Проблема развития осложнений, связанных с перенесенной коронавирусной инфекцией в анамнезе, быстро превращается в надвигающийся кризис в контексте старения населения. Эпидемиологические данные последовательно демонстрируют, что пиковый возраст начала COVID-19 остается в возрасте 20—50 лет. Однако показатели смертности самые высокие у тех, кто заразился инфекцией в возрастной группе 70—90 лет [46]. Это поразительно контрастирует с W-образными кривыми смертности от испанского гриппа (1918—1919 гг.) с пиками у очень молодых и очень пожилых людей и третьим пиком в возрасте 15—40 лет (на который приходилось примерно 50 % смертей) [46]. Иными словами, в отличие от испанского гриппа, доля населения с самыми высокими показателями инфицирования вирусом SARS-CoV-2 выжила и, следовательно, подвержена риску его долгосрочных последствий. На популяционном уровне эта когорта, скорее всего, будет поражена постковидным синдромом и окажет значительное влияние на систему здравоохранения и социально-экономические последствия [33].

Население мира резко стареет, чего не было во время испанского гриппа или многих последующих пандемий, связанных с РНК-вирусом, при которых наблюдали неврологические последствия [68]. Распространенность деменции (и нейродегенеративных синдромов в целом) увеличивается с возрастом, часто с длительной субклинической латентностью, поскольку нейропатологическая нагрузка постепенно накапливается [21]. Причиной беспокойства является то, что лица, переболевшие COVID-19, в основном относятся к населению, которое подвергается наибольшему риску либо ускоренного, либо нового нейродегенеративного состояния [68].

Острые неврологические последствия инфекции SARS-CoV-2 могут сильно различаться, но у тех, у кого проявляется энцефалопатия, сопутствующие признаки могут включать возбуждение, спутанность сознания, признаки диффузной дисфункции кортикоспинального тракта при наличии минимальных результатов МРТ, таких как усиление лептоменингеального синдрома, двусторонняя лобно-височная гипоперфузия и признаки микрососудистых заболеваний [39]. Менее распространенные признаки могут включать судороги, нарушения мозгового кровообращения, миоклонус, тремор, атаксию, хорею, острую некротическую геморрагическую энцефалопатию и синдром Гийена—Барре [47, 61, 68].

На момент выписки из больницы у значительной части пациентов с COVID-19 с острым респираторным дистресс-синдромом наблюдали стойкое нарушение функций исполнительной системы [47]. Все признаки, включая дефицит внимания, исполнительных функций, фонематической беглости, кодирования памяти, воспоминаний и плохо организованных движений, свидетельствующих о нарушении праксиса, были более выраженными через 7,6 мес после постановки диагноза у пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, чем у тех,

кто лечился амбулаторно [19]. Когда с помощью онлайн-инструмента (The Great British Intelligence Test) была оценена перекрестная когнитивная эффективность у пациентов с COVID-19 преимущественно из Великобритании (как госпитализированные, так и негоспитализированные) в период с января по декабрь 2020 г., у них наблюдали значительный когнитивный дефицит, что опять же согласуется с дизексическим синдромом [37]. В двухлетнем ретроспективном когортном исследовании с использованием международного реестра данных с неврологическими состояниями, установленными с помощью кодов МКБ-10, риск появления когнитивных расстройств, деменции (включая сосудистую деменцию, деменцию при других заболеваниях, деменцию неуточненную, болезнь Альцгеймера, лобно-височную деменцию и деменцию с тельцами Леви), психотического расстройства, эпилепсии или приступов был выше у лиц, переболевших коронавирусной инфекцией, чем у тех, кто не болел ей, тогда как другие неврологические симптомы/диагнозы, связанные с постковидным синдромом, разрешались [68, 70].

Хотя в целом признаки когнитивной дисфункции более выражены у госпитализированных пациентов, и в частности у тех, кто нуждается в ИВЛ, имеются убедительные доказательства того, что пациенты с COVID-19, которые лечились амбулаторно и, следовательно, относились к группе с легким течением инфекции, не избавлены от этих неврологических нарушений, которые часто присутствовали в той же степени в отсроченном периоде, в какой наблюдались при острой или подострой фазе заболевания [16, 17, 27, 32, 41, 56, 74]. Нейропсихологические, клинические, функциональные нейровизуализационные и электроэнцефалографические данные последовательно подтверждают преобладание лобного когнитивного дефицита в группе пациентов, переболевших коронавирусной инфекцией [71]. Биобанк Великобритании проводил исследование, в котором принимали участие люди, регулярно проходившие МРТ-исследования и когнитивные тесты. Удивителен тот факт, что у тех пациентов, у которых выявлен положительный результат на наличие SARS-CoV-2 между двумя последовательными МРТ-изображениями (n=401, возраст — 58±7 лет при первом сканировании, со вторым сканированием в среднем через 141 день после постановки диагноза), наблюдали значительное уменьшение общего размера мозга и истончение коры в орбитофронтальной и парагиппокампальной извилинах с признаками более выраженного снижения когнитивных функций, чем в тех случаях, когда инфекции не было (n=384; возраст — 60,2±7,4 года при первом сканировании) [28, 68].

Все это говорит о том, что влияние COVID-19 на когнитивные функции людей разного возраста действительно существует, даже спустя годы после перенесенной инфекции. Структура появляющихся в течение определенного времени у молодых людей и людей среднего возраста когнитивных нарушений после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 более характерна для старческого населения, что позволяет сделать вывод о появлении нейропатологических признаков ускоренного старения у этих категорий пациентов [21].

Недооцененным аспектом пандемии является роль биологического возраста и ускоренного старения в восприимчивости к COVID-19, выздоровлении и периоде после выздоровления. Возраст-ассоциированные тенденции при COVID-19, хотя и частично, объясняются увеличением сопутствующих заболеваний, включая деменцию и сахарный диабет 2-го типа, вполне могут быть обусловлены ускорением биологического старения, а не хронологическим возрастом [44]. Ускоренное старение подчеркивается ролью образа жизни, поведенческих особенностей и факторов окружающей среды, где недостаток физической активности, курение, неправильное питание и чрезмерное употребление алкоголя являются наиболее непосредственными обстоятельствами, связанными со многими неинфекционными заболеваниями, и способствуют нездоровому старению и ранней смертности [35]. Тем не менее, системные изменения в большей части жизнедеятельности, вызванные пандемией COVID-19, привели к увеличению этих и других форм нездорового образа жизни (например, ухудшению качества сна, увеличению времени нахождения у экрана телевизора, компьютера, телефона и сокращению времени, проведенного на улице). Кроме того, увеличилось количество ежедневных стрессоров (например, избыточная загруженность на работе и сложные семейные отношения) и межличностных стрессоров (например, социальная изоляция и одиночество), которые связаны с ускоренным старением и повышенным риском сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, слабоумия, депрессии, инвалидности, снижением когнитивных способностей, а также отсутствием вовлеченности в здоровое поведение, что приводит к снижению продолжительности и качества жизни [38].

У людей, инфицированных SARS-CoV-2 с развитием острого респираторного дистресс-синдрома, часто наблюдают избыточное отложение внеклеточного матрикса, вызывая легочный, сердечный фиброз, фиброз нервных волокон, который ухудшает функцию органов [66]. Другие общие черты, наблюдаемые при персистирующем постковидном синдроме, включают увеличение циркулирующего тропонина I и натрийуретических пептидов (предполагая наличие повреждения миокарда с возможной активацией процесса ремоделирования) [18]. Кроме того, снижение сократительной способности сердца и изменение путей активации фибриногена могут привести к увеличению риска повышенного свертывания крови и легочной эмболии [43, 59, 69]. Проблемы с коагуляцией также наблюдали у выживших после COVID-19 и у пациентов с персистирующим постковидным синдромом, которым регулярно назначали антикоагулянты. Несмотря на разнообразие и значимость симптомов, о которых сообщают многочисленные выжившие после COVID-19 с персистирующим постковидным синдромом или без него, ценные биомолекулярные маркеры для мониторинга этого состояния все еще отсутствуют [51].

При инфицировании SARS-CoV-2 уровень экспрессии гена ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) в сосудистой системе имеет тенденцию к снижению [34]. Этот фермент участвует в регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; АПФ2 функционально противоположен родственному ангиотензинпревращающему ферменту (АПФ), превращая ангиотензин II в ангиотензин I [18, 34, 66]. Низкая экспрессия АПФ2 вызывает накопление ангиотензина II, что может усугубить состояния, ведущие к гипертензии, дыхательной недостаточности, аритмии, сердечной гипертрофии, недостаточности функции ЛЖ, атеросклерозу и аневризме аорты (*рис. 1*) [52, 75]. Более того, концентрация АПФ2 отрицательно коррелирует со старением; повышенный уровень обнаружен у молодых и здоровых людей со значительно меньшим риском сердечно-сосудистых заболеваний, в то время как меньшее количество дан-

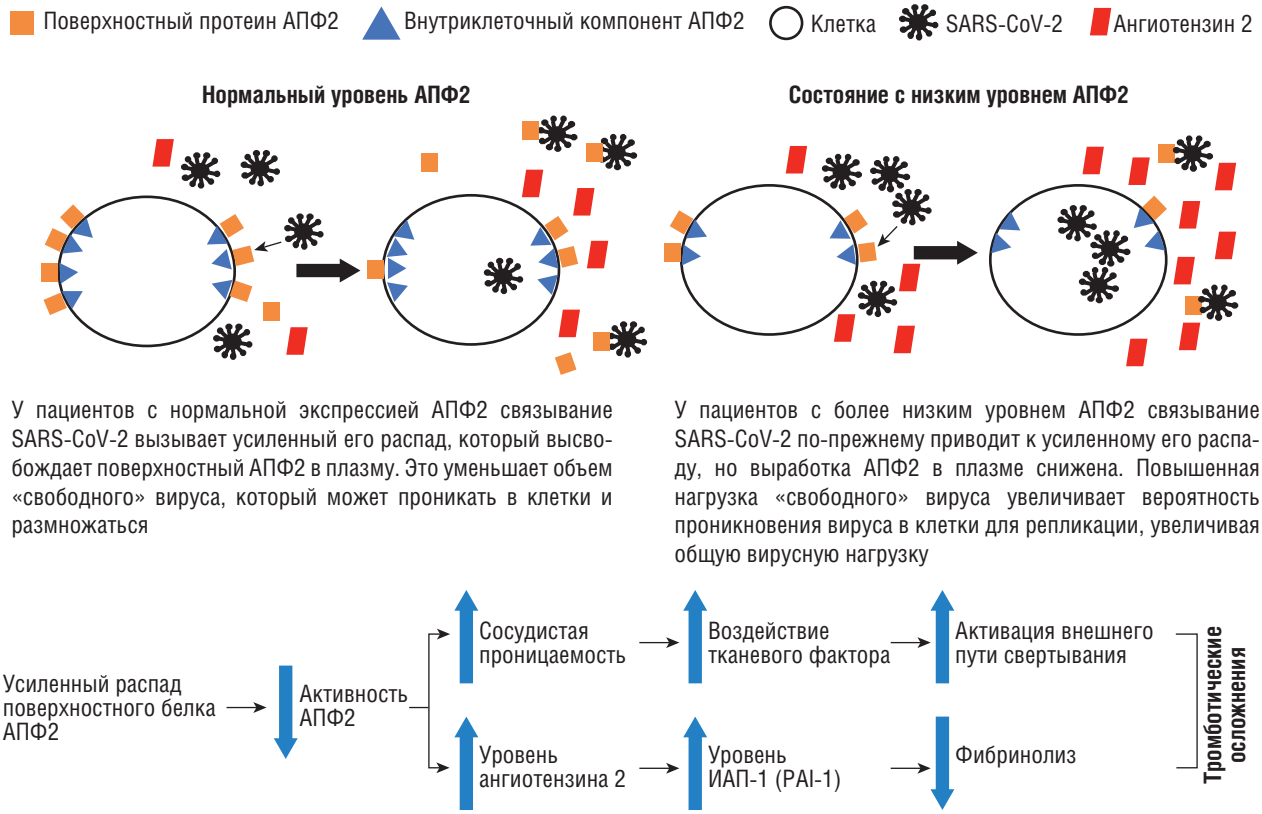


Рис. 1. Тромботические осложнения у пациентов с COVID-19, связанные с активностью ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2). Связывание SARS-CoV-2 с рецепторами АПФ 2 (ACE2) вызывает усиленный распад АПФ2, в результате чего повышается проницаемость сосудов, последующее воздействие тканевого фактора и активация внешнего пути свертывания крови; и повышается уровень ангиотензина II, последующее увеличение уровня ингибитора активатора плазминогена 1 [ИАП-1 (PAI-1)] и снижение фибринолитической активности (адаптировано из [34])

ного аналита было отмечено у пожилых людей [64]. Мало известно об интенсивности этого биомаркера у выживших после COVID-19. В своей работе A. Mongelli и соавт. сравнили уровень мРНК АПФ2 (рецепторов SARS-CoV-2) в группе пациентов, не инфицированных ранее коронавирусом, и в группе пациентов в постковидном периоде (4 нед после излечения от вирусной инфекции). В популяции после COVID-19 экспрессия АПФ2 была значительно снижена (ρ<0,0001) [51].

В последние годы несколько исследований были направлены на выявление биологических или молекулярных маркеров старения, которые коррелируют с хронологическим возрастом и, следовательно, могут быть полезны для его оценки [40]. Было разработано несколько методов для оценки вариаций уровня метилирования в выбранных CρG-островках ДНК. Эти подходы применимы к определению DNAmAge (мера биологического возраста человека, измеряемого по метилированию) и использовались, чтобы подчеркнуть разницу с хронологическим возрастом, — так называемый DeltaAge [51]. Одним из таких методов является алгоритм, предложенный B. Bekaert и соавт., который хорошо зарекомендовал себя для прогнозирования биологического возраста у молодых и пожилых людей [20]. Этим алгоритмом и воспользовались A. Mongelli и соавт. в своей работе [51]. Положительный DeltaAge считается ускорением биологических часов человека, тогда как отрицательный DeltaAge указывает на более молодой биовозраст, чем хронологический. Этот параметр оказался полезным при оценке риска возникновения сердечно-сосудистых и нейродегенеративных заболеваний, рака и наступления смерти от всех причин [26].

По результатам исследования A. Mongelli и соавт., распределение DeltaAge в двух группах показало, что образцы без COVID-19 были равномерно распределены между нормальным (39,9 %) и ускоренным (48,9 %) показателем (среднее значение +5,15±4,34 года), в то время как остальные 12,8 % имели замедление биологических часов (среднее значение –8,70±5 лет), *рис. 2, 3*. Напротив, у 76,6 % когорты в постковидном периоде был ускоренный DeltaAge (среднее значение +8,70±5,79 года), и только 23,4 % попали в нормальные или замедленные диапазоны. Интересно, что в то время, как DeltaAge у мужчин и женщин без анамнеза COVID-19 был равномерно распределен у разных возрастных групп, увеличение DeltaAge в популяции после COVID-19 было

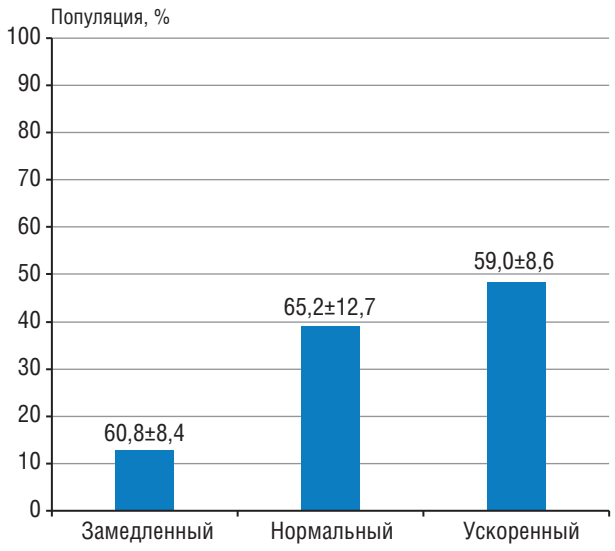


Рис. 2. Диапазон распределения DeltaAge внутри каждой возрастной группы до COVID-19 (адаптировано из [51])

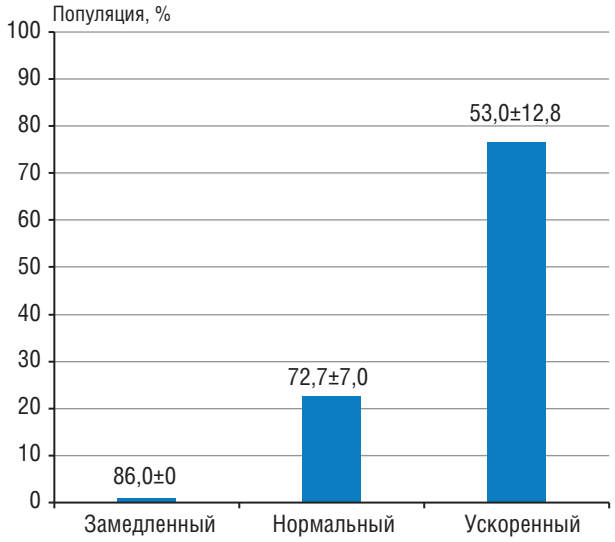


Рис. 3. Диапазон распределения DeltaAge внутри каждой возрастной группы после COVID-19 (адаптировано из [51])

наиболее значимо представлено у более молодых людей (возраст 56±12,8 года, ρ<0,0001). У пожилых людей, как в группах без COVID-19, так и в группах, выживших после COVID-19, не было признаков ускорения DeltaAge. Стоит отметить, что достоверных различий данного параметра между женщинами и мужчинами в каждой возрастной группе обнаружено не было. Этот результат указывает на то, что более молодые выжившие люди могут быть более чувствительны к ремоделированию эпигеномного ландшафта, зависимому от SARS-CoV-2. Интересно, что ускоренный DeltaAge, преобладающий у более молодых, выживших после COVID-19, значительно коррелировал с более

низким уровнем мРНК АПФ2, что свидетельствует о неблагоприятном влиянии DNAmAge на плотность АПФ2 в периферической крови [51].

Сосудистое старение, которое возникает вследствие возрастных структурно-функциональных изменений артерий, представляет собой предиктор сердечно-сосудистого риска. Как правило, оно появляется на пятом десятилетии жизни человека, но время возникновения сильно варьирует в популяции, у некоторых проявляясь в более раннем возрасте, вызывая синдром раннего сосудистого старения (EVA). Старение сосудистой системы, которое обусловлено хронологическим старением и ускорено из-за воздействия на организм артериальной гипертензии, сахарного диабета и других факторов риска, развивается как в макро-, так и в микрососудистом русле. Длительно действующие факторы риска предопределяют развитие и увеличение количества субклинических сосудистых отклонений в организме человека, которые инициируют EVA. Отсюда следует, что сосудистый возраст лучше коррелирует с кардиоваскулярными исходами заболевания, чем календарный [1, 53].

Высокая летальность при COVID-19 в основном связана с развитием острого респираторного дистресс-синдрома, а также вследствие вовлечения в патогенез сердечно-сосудистой системы. Опубликованные в статье материалы Европейского общества кардиологов подтверждают тесную связь между инфицированием SARS-CoV-2 и всем спектром сердечно-сосудистых заболеваний [36]. Такое воздействие нового коронавируса объясняется прямым цитотоксическим влиянием на эндотелиоциты и косвенным иммунным повреждением клеток эндотелия. Ангиотензинпревращающий фермент 2, который экспрессируется в эндотелии, является рецептором для поступления вируса в клетку. Вследствие этого взаимодействия возникает дисбаланс работы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что приводит к нарушению регуляции тонуса сосудов, стимуляции пролиферации и провоспалительному действию. Повреждение эндотелиоцитов может приводить к тяжелой микро- и макроваскулярной дисфункции, что увеличивает артериальную жесткость [1].

Результаты исследования И.В. Авдеевой и соавт. показали повышение ригидности стенок сосудов у лиц, которые перенесли коронавирусную инфекцию, выражающееся повышенным значением каротидно-феморальной скорости распространения пульсовой волны в сравнении со здоровыми людьми [1]. Признаками EVA, помимо этого, были и другие достоверно повышенные показатели артериальной жесткости, например сердечно-лодыжечный сосудистый индекс справа и слева (*L—/CAVI*1), скорость распространения пульсовой волны справа и слева в артериях преимущественно эластического типа (*R/L—PWV*)

Показатели структурно-функционального состояния крупных артерий в группах сравнения 1 (лица без COVID-19) и 2 (лица с COVID-19), адаптирована из [1]

Параметр	Группа 1, *n*=32	Группа 2, *n*=30	Отличия между группами
Показатели технологии RF			
Толщина комплекса интима-медиа, μм	528,2±81,9	594,4±108,3	*p*=0,01
DC, 1/кРа	0,03±0,01	0,025 (0,02; 0,025)	Нет данных
CC, 1/кРа	1±0,4	0,8 (0,7; 1,1)	Нет данных
Индекс ß	6,1±1,3	7,1 (6,2; 8,9)	*p*=0,01
locPWV, м/с	6±1	6,7±1,6	*p*=0,03
Индекс Aix	2,3±2,6	4,3 (1,8; 6,1)	*p*=0,02
Показатели аппланационной тонометрии			
кфСРПВ, м/с	7,3±1	8,8±2,6	*p*=0,005
САДао, мм. рт.ст.	108±10,5	115,1±11,1	*p*=0,01
ПАДао, мм. рт. ст.	31 (25; 35)	35,2±8,3	*p*=0,04
Показатели объемной сфигмографии			
R/L-PWV, м/с	9,3±1,6	12,8±2,5	*p*<0,001
B-PWV, м/с	6,4 (5,9; 7,7)	6,6±1,2	Нет данных
*L/-CAVI*1	6,4±0,9	7,6 (6,8; 8,1)	*p*=0,01

Примечание. DC — коэффициент поперечной растяжимости; CC — коэффициент поперечной податливости; Aix — индекс аугментации; кфСРПВ — каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны; САДао — систолическое АД (аортальное); ПАДао — пульсовое АД (аортальное).

и прочее (*таблица*). У лиц, ранее перенесших COVID-19, неинвазивная диагностика показала наибольшую распространенность эндотелиальной дисфункции в сравнении со здоровыми лицами: почти у 50 % обследованных в постковидном периоде индекс реактивности был <1,1. Интересно, что, помимо увеличения жесткости сосудов, толщина комплекса интима-медиа также увеличивалась, что было подтверждено при ультразвуковом изучении каротидного бассейна технологией радиочастотного анализа. Индекс β, который отражает потерю утолщенной стенкой сосудов эластических свойств, также был высоким. В связи с этим, закономерно повышались локальная скорость распространения пульсовой волны в сонной артерии и индекс аугментации. Вирус SARS-CoV-2, который инициирует раннее сосудистое старение, способствует развитию неблагоприятных последствий для структурно-функционального состояния артерий и последующего кардиоваскулярного прогноза у переболевших COVID-19 лиц [1].

Психосоциальные обстоятельства, которым уделяется недостаточное внимание в России, тоже могут влиять на развитие ускоренного старения сосудов, связанное с SARS-CoV-2 [2]. Они все чаще признаются учеными всего мира актуальными факторами риска, учет которых необходим при профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [55]. Бессонница, депрессия, тревога, посттравматическое стрессовое расстройство — феномены, которые наблюдали у значительной части лиц, перенесших коронавирусную инфекцию. Степень их выраженности напрямую зависела от факта лечения, проводимого в условиях реанимации. Такие пациенты жаловались на ухудшение качества жизни, а у половины из них наблюдали признаки депрессии, тревоги и посттравматического стресса, приводящие к повышенной смертности [30, 73].

В своем исследовании В.М. Лахтин и соавт. проводили динамическое наблюдение за пациентами старших возрастных групп (65+ лет) в период с ноября 2019 г. по апрель 2022 г. во время волн подъема заболеваемости коронавирусом SARS-CoV-2. В исследование попали также лица, перенесшие инфекционное заболевание бессимптомно. Ученые отметили внешние признаки ускорения процессов старения населения, среди которых алопеция, появление темных пятен пигментации и характерной бугристости кожи на щеках [8].

В научной работе Г.А. Нурмангалиевой и соавт. определяли биологический возраст по данным общего и биохимического анализов крови у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию с благоприятным (улучшение) и неблагоприятным исходом (смерть) [12]. Биологический возраст рассчитывали по методу Л.М. Белозеровой [15]. По итогам исследования, пациенты, перенесшие коронавирусную инфекцию с неблагоприятным исходом, имели значимые отличия концентрации креатинина и мочевины (используют в формуле для вычисления биологического возраста) от референсных пределов. Фактический биологический возраст этой группы людей значимо опережал должный, что констатирует наличие ускоренного физиологического старения и повышения риска неблагоприятного исхода [12].

Гипергликемия и ускоренное старение

Представляется интересным изучить особенности гликемического профиля в контексте его влияния на ускоренное старение лиц, переболевших COVID-19. На сегодняшний день в общедоступных научно-информационных ресурсах нами не было найдено ни одной научной статьи на данную тематику. Проведение интересующих нас исследований обусловливается научной новизной темы, недостаточной изученностью разнообразных последствий инфицирования вирусом SARS-CoV-2 для здоровья людей, в частности изменение гликемических показателей и его влияние на нормальное функционирование организма человека. Тем не менее, воздействие гипергликемии как фактора, способствующего ускоренному старению организма, раскрывается во многих научных исследованиях.

Так в работе А.Г. Голубева утверждается, что глюкоза вызывает ускоренное старение при ее повышенном уровне в крови из-за наличия в составе последней небольшого числа молекул ациклической формы, провоцирующих белковые «сшивки» [4]. Помимо этого, некоторые ученые полагают, что ускоренное старение, возникающее при высоком уровне глюкозы в крови (при сахарном диабете), характеризуется нарушенным заживлением ран, катарактой, повреждением сосудов и повышенным риском развития онкологических заболеваний [6]. Негативный эффект от гликозилирования белков определяется не столько присоединением глюкозы к белкам, сколько их окислительным повреждением вследствие данного процесса. ДНК, подобно белкам, подвергается неферментативному гликозилированию, итогом чего является прямое повреждение генетических структур, инактивация репаративных систем, приводящие к повышенной ломкости хромосом [6]. Предполагается, что

гипергликемия индуцирует свободные радикалы и ослабляет эндогенные системы антиоксидантной защиты с помощью нескольких механизмов. В частности, гипергликемия способствует образованию конечных продуктов гликирования (*AGEs*), активации протеинкиназы С и гиперактивности путей гексозамина и сорбита, что приводит к развитию резистентности к инсулину, нарушению секреции инсулина и эндотелиальной дисфункции, вызывая избыточную продукцию АФК и окислительный стресс [54, 60].

В другом исследовании Manish K. Jha и соавт. определяли, есть ли связь между ускоренным старением мозга и высоким уровнем гликированного гемоглобина. Возраст мозга в данном исследовании (n=1 949) оценивали с использованием Т1-взвешенной МРТ и модели регрессии гауссовых процессов. Ускоренное старение мозга (с поправкой на Δ возраст мозга) рассчитывали следующим образом: (возраст мозга с поправкой на хронологический возраст) минус (хронологический возраст). Оценивали ассоциации скорректированного Δ возраста мозга с диабетом в полной выборке и с уровнем гликированного гемоглобина у лиц с диабетом. По результатам работы выяснили, что исследуемая связь существует. Ускоренное старение мозга может быть связано с плохим гликемическим контролем при диабете и частично объясняет связь между диабетом и смертностью от всех причин [42]. Из приведенных выше фактов следует, что связь между гипергликемией и ускоренным старением действительно существует. Является ли заболевание новой коронавирусной инфекцией фактором, который способствует появлению повышенной концентрации глюкозы в крови и последующему ускоренному старению населения, предстоит еще выяснить.

Возрастные изменения концентрации глюкозы в крови

Возрастная принадлежность является одним из главных факторов, которые определяют интенсивность метаболических процессов. С возрастом различия в уровне метаболизма становятся более выражены, а возраст-ассоциированные заболевания и их осложнения встречаются все чаще [5]. К факторам, приводящим к возникновению тех или иных возраст-ассоциированных заболеваний, относится гипергликемия, которая обозначает повышенную концентрацию глюкозы в крови. Глюкоза — основной источник энергии для клеток, универсальный энергетический субстрат. Потребность организма в энергетическом обеспечении, а значит, и в глюкозе определяется уровнем психологической и физической нагрузки, повышается в периоды роста и развития. Концентрацию глюкозы в крови контролируют такие гормоны поджелудочной железы, как инсулин (снижает концентрацию) и глюкагон (повышает концентрацию) и др. [5]. Выбор глюкозы и связанных с ней фруктозы и гликированного гемоглобина в качестве исследуемых аналитов в контексте ускоренного старения основан на их особой роли в функционировании организма в целом и чувствительности к разнообразным метаболическим изменениям (в том числе возрастным) [5].

В научном исследовании Ф.А. Бичкаевой и соавт. определено влияние возраста на метаболизм глюкозы у мужчин и женщин, проживающих на территории Архангельской обл. Отмечено возрастное повышение концентрации глюкозы, не выходящее за пределы референсного интервала, у женщин, начиная со среднего возраста (45–59 лет), а у мужчин — с пожилого возраста (60–74 лет). Как полагают авторы статьи, данные особенности у женщин могут быть связаны с усилением процессов глюконеогенеза и гликогенолиза, а мужчин — с сохранением активности гликогенолиза [3].

В другом исследовании Е.В. Нестеровой и соавт. было отмечено постепенное повышение концентрации глюкозы с возрастом у жителей Севера с 16 до 74 лет [11]. В возрастной период 16–45 лет частота регистрации уровня глюкозы выше референсного интервала не превышала 6 % у лиц Арктической и Приарктической зон, тогда как в периоды 46–60 и 61–74 лет составляла 10 и 17 % у жителей Приарктической зоны, 13 и 20 % — у представителей Арктической зоны соответственно. Авторы статьи полагают, что более высокие значения концентрации глюкозы в крови у лиц, проживающих на Арктической территории, связаны с особенностями рациона питания, в частности повышенной долей углеводов [11]. В работе О.В. Груздевой и соавт. по глюкозе были получены схожие результаты. Исследование показало, что концентрация глюкозы в крови находилась в пределах референсных значений только у лиц до 30 лет, а с увеличением возраста как у мужчин, так и у женщин содержание аналита только повышалось. Учеными было отмечено, что для мужчин повышение содержания глюкозы в крови выше референсных пределов начиналось с возрастной группы 31–40 лет, а для женщин — 41–50 лет. Для обоих полов положительная корреляция уровня глюкозы с возрастом сохранялась до 61–70 лет.

В более старших возрастных группах концентрация уровня глюкозы снижалась, но, тем не менее, была выше референсных значений [5]. Для изучения влияния заболевания новой коронавирусной инфекцией на показатели гликемического профиля необходимо проведение дополнительных исследований.

Заключение

Таким образом, пандемия COVID-19 оказала влияние на многие стороны жизни человека. Одним из последствий коронавирусного периода стало ускоренное старение населения. Данный факт подтверждается в работах многих ученых. Вот лишь некоторые из итогов влияния SARS-CoV-2 на здоровье человека: укорочение теломер, увеличение количества нейродегенеративных заболеваний, нарушение функций исполнительной системы, когнитивные нарушения, повышение риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, депрессии, слабоумия, инвалидности, отсутствие вовлеченности в здоровое поведение, увеличение уровня циркулирующего тропонина I и натрийуретических пептидов, проблемы с коагуляцией, низкая экспрессия ангиотензинпревращающего фермента 2, ускорение DeltaAge, раннее сосудистое старение, внешние признаки ускорения процессов старения человека, повышение концентрации некоторых биохимических аналитов (в частности, мочевины и креатинина). Список обширен, и он постоянно пополняется. Представляется важным раскрыть патогенез механизмов, лежащих в основе тех или иных последствий коронавирусного инфицирования, а также разработать профилактические методы для обеспечения здорового биологического старения.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. *Авдеева И.В., Полежаева К.Н., Бурко Н.В. и др.* Влияние инфекции SARS-CoV-2 на структурно-функциональные свойства артерий // Известия вузов. Поволжский регион. Мед. науки. 2022. № 2. С. 14–25.

2. *Авдеева И.В.* Коронавирусная инфекция и поражение сердечно-сосудистой системы: клинические и доклинические проявления (обзор литературы) // Известия вузов. Поволжский регион. Мед. науки. 2021. № 3. С. 5–18.

3. *Бичкаева Ф.А., Власова О.С., Шенгоф Б.А. и др.* Возрастные изменения концентрации глюкозы, ее метаболитов и активности аминотрансфераз у женщин и мужчин зрелого и пожилого возраста // Экология человека. 2022. № 3. С. 43–53.

4. *Голубев А.Г.* Биология продолжительности жизни и старения. СПб.: Н-Л, 2009. С. 75–80.

5. *Груздева О.В., Паличева Е.И., Максимов С.А. и др.* Гендерные и возрастные особенности концентрации в крови глюкозы и общего холестерина как факторы риска заболеваний сердечно-сосудистой системы по результатам диспансеризации // Лаб. служба. 2016. № 5. С. 15-21.

6. *Дрождина Е.П., Столбовская О.В., Курносова Н.А., Михеева Н.А.* Основы биологии старения: Учеб.-метод. пособие. Ульяновск: УлГУ, 2017.

7. *Крюков Е.В., Тришкин Д.В., Иванов А.М. и др.* Эпидемиологическое исследование коллективного иммунитета против новой коронавирусной инфекции среди разных групп военнослужащих // Вестн. РАМН. 2021. Т. 76, № 6. С. 661–668.

8. *Лахтин В.М., Лахтин М.В., Мелихова А.В. и др.* Надзор за пациентами 65+ с бессимптомным COVID-19: ускоренное протекание патологий // В сб.: Актуальные вопросы профилактической медицины и санитарно-эпидемиологического благополучия населения: факторы, технологии, управление и оценка рисков: Спец. выпуск по материалам межрегиональной научно-практической конференции, Н/Новгород, 07–08 июня 2022 г. Н/Новгород: Медиаль, 2022. С. 272–276.

9. *Миронов И.В., Гордиенко А.В., Сердюков Д.Ю. и др.* Длина теломер, тяжесть течения коронавирусной инфекции и преждевременное старение (обзор литературы) // Мед.-фарм. журн. Пульс. 2022. Т. 24, № 4. С. 84–89.

10. *Миронов И.В., Спивак И.М.* Совершенствование лабораторной диагностики пневмоний различной этиологии // Известия Рос. ВМА. 2021. Т. 40, № 1. С. 96–98.

11. *Нестерова Е.В., Шенгоф Б.А., Бичкаев А.А.* Возрастные изменения содержания катехоламинов и показателей углеводного обмена у жителей Севера России // Журн. мед.-биол. исследований. 2018. Т. 6, № 1. С. 25–34.

12. *Нурмангалиева Г.А., Жарылгапова А.М., Тургынбек А.К. и др.* Биологический возраст и заболеваемость КВИ // В сб.: Фундаментальные и прикладные исследования по приоритетным направлениям биоэкологии и биотехнологии: IV Всерос. науч.-практич. конф. с межд. участием. Ульяновск, 20 мая 2021. С. 40-45.

13. *Спивак И.М., Жекалов А.Н., Миронов И.В. и др.* Укорочение длины теломер при пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией // Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2021. Т. 16, № 1. С. 371–377.

14. *Спивак И.М., Жекалов А.Н., Миронов И.В., Глушаков Р.И.* Длина теломер как возможный предиктор тяжести протекания пневмонии, вызванной COVID-19 // Известия Рос. ВМА. 2020. Т. 39, № S3-1. С. 205–209.

15. *Шепетько Я.О., Валькович М.С., Панкратова Ю.Ю.* Особенности течения пневмонии у лиц с иммунодефицитом // В сб.: Тезисы международной научной конференции «Актуальные проблемы современной медицины и фармации — 2020», 03.05.2020–29.05.2020, БГМУ. Минск, 2020. С. 310–313.

16. *Alemanno F., Houdayer E., Parma A. et al.* COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: A COVID-rehabilitation unit experience // PLoS One. 2021. Vol. 16, № 2. e0246590.

17. *Ali S.T., Kang A.K., Patel T.R. et al.* Evolution of neurologic symptoms in non-hospitalized COVID-19 «long haulers» // Ann. clin. Translat. Neurol. 2022. Vol. 9, № 7. P. 950–961.

18. *Bansal M.* Cardiovascular disease and COVID-19 // Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev. 2020. Vol. 14. P. 247–250.

19. *Becker J.H., Lin J.J., Doernberg M. et al.* Assessment of cognitive function in patients after COVID-19 infection // J.A.M.A. Network Open. 2021. Vol. 4, № 10. e2130645.

20. *Bekaert B., Kamalandua A., Zapico S.C. et al.* Improved age determination of blood and teeth samples using a selected set of DNA methylation markers // Epigenetics. 2015. 10. P. 922–930.

21. *Beker N., Ganz A., Hulsman M. et al.* Association of Cognitive Function Trajectories in centenarians with postmortem neuropathology, physical health, and other risk factors for cognitive decline // J.A.M.A. Network Open. 2021. Vol. 4, № 1. P. 203.

22. *Bernardes de Jesus B., Vera E., Schneeberger K. et al.* Telomerase gene therapy in adult and old mice delays aging and increases longevity without increasing cancer // EMBO molec. Med. 2012. Vol. 4. P. 691–704.

23. *Cheng F., Carroll L., Joglekar M.V. et al.* Diabetes, metabolic disease, and telomere length // Lancet Diabet. Endocr. 2021. Vol. 9. P. 117–126.

24. *Cutler D.M.* The costs of long COVID // J.A.M.A. Forum. 2022. Vol. 3, № 5. 221809.

25. *Davis H.E., Assaf G.S., McCorkell L. et al.* Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact // EClin. Med. 2021. Vol. 38. e101019.

26. *Declerck K., Berghe W.V.* Back to the future: Epigenetic clock plasticity towards healthy aging // Mech. Aging Dev. 2018. Vol. 174. P. 18–29.

27. *Del Brutto O.H., Wu S., Mera R.M. et al.* Cognitive decline among individuals with history of mild symptomatic SARS-CoV-2 infection: A longitudinal prospective study nested to a population cohort // Europ. J. Neurol. 2021. Vol. 28, № 10. P. 3245–3253.

28. *Douaud G., Lee S., Alfaro-Almagro F. et al.* SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK biobank // Nature. 2022. Vol. 604. P. 697–707.

29. *Epel E.S.* Can Childhood Adversity Affect Telomeres of the Next Generation? Possible Mechanisms, Implications, and Next-Generation Research // Amer. J. Psychiat. 2020. Vol. 177, № 1. P. 7–9.

30. *Gennaro Mazza M., De Lorenzo R., Conte C. et al.* Anxiety and depression in COVID-19 survivors: role of inflammatory and clinical predictors // Brain Behav. Immunol. 2020. Vol. 89. P. 594–600.

31. *Gorenjak V., Akbar S., Stathopoulou M.G., Visvikis-Siest S.* The future of telomere length in personalized medicine // Front. Biosci. (Landmark ed.). 2018. Vol. 23. P. 1628–1654.

32. *Graham E.L., Clark J.R., Orban Z.S. et al.* Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized COVID-19 «long haulers» // Ann. clin. Translat. Neurol. 2021. Vol. 8, № 5. P. 1073–1085.

33. *Groff D., Sun A., Ssentongo A.E. et al.* Short-term and long-term rates of Postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection: A systematic review // J.A.M.A. Network Open. 2021. Vol. 4, № 10. e2128568.

34. *Gue Y.X., Gorog D.* Reduction in ACE2 may mediate the prothrombotic phenotype in COVID-19 // Europ. Heart J. 2020. Vol. 41. P. 3198–3199.

35. *Guo X., Franco O.H., Laine J.E.* Accelerated ageing in the COVID-19 pandemic: A dilemma for healthy ageing // Maturitas. 2022. Vol. 157. P. 68–69.

36. *Guzik T. J., Mohiddin S. A., Dimarco A. et al.* COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options // Cardiovasc. Res. 2020. Vol. 116, № 10. P. 1666–1687.

37. *Hampshire A., Trender W., Chamberlain S.R. et al.* Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19 // EClin. Med. 2021. Vol. 39. e101044.

38. *Harvanek Z.M., Fogelman N., Xu K., Sinha R.* Psychological and biological resilience modulates the effects of stress on epigenetic aging // Transl. Psychiat. 2021. Vol. 11, № 1. P. 601.

39. *Helms J., Kremer S., Merdji H. et al.* Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection // New Engl. J. Med. 2020. Vol. 382, № 23. P. 2268–2270.

40. *Horvath S., Raj K.* DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of ageing // Nat. Rev. Genet. 2018. Vol. 19. P. 371–384.

41. *Jaywant A., Vanderlind W.M., Alexopoulos G.S. et al.* Frequency and profile of objective cognitive deficits in hospitalized patients recovering from COVID-19 // Neuropsychopharmacology. 2021. Vol. 46, № 13. P. 2235–2240.

42. *Jha M.K., Chin Fatt C.R., Minhajuddin A. et al.* Accelerated brain aging in individuals with diabetes: Association with poor glycemic control and increased all-cause mortality // Psychoneuroendocrinology. 2022. Vol. 145. e105921.

43. *Klok F.A., Kruip M.J., Meer N.J. et al.* Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 // Thromb. Res. 2020. Vol. 191. P. 145–147.

44. *Kuo C.L., Pilling L.C., Atkins J.L. et al.* Biological aging predicts vulnerability to COVID-19 severity in UK biobank participants // J. Geront. Biol. Sci. Med. Sci. 2021. Vol. 76, № 8. P. 133–141.

45. *Lau H., Fitri A., Ludin M. et al.* Identification of Neuroprotective Factors Associated with Successful Ageing and Risk of Cognitive Impairment among Malaysia Older Adults // Curr. Geront. Geriat. Res. 2017. Vol. 2. P. 1–7.

46. *Liang S.T., Liang L.T., Rosen J.M.* COVID-19: A comparison to the 1918 influenza and how we can defeat it // Postgraduate Med. J. 2021. Vol. 97, № 1147. P. 273–274.

47. *Lingor P., Demleitner A.F., Wolff A.W., Feneberg E.* SARS-CoV-2 and neurodegenerative diseases: What we know and what we don't // J. Neural. Transmis. (Vienna). 2022. Vol. 129. P. 1155–1167.

48. *Ludlow A.T., Ludlow L.W., Roth S.M.* Do telomeres adapt to physiological stress? Exploring the effect of exercise on telomere length and telomere-related proteins // Biomed. Res. Int. 2013. Vol. 2013. e601368.

49. *Marois G., Muttarak R., Scherbov S.* Assessing the potential impact of COVID-19 on life expectancy // PLoS One. 2020. Vol. 15, № 9. e0238678.

50. *Martinez P., Blasco M.A.* Telomere-driven diseases and telomere-targeting therapies // J. Cell Biol. 2017. Vol. 216. P. 875–887.

51. *Mongelli A., Barbi V., Gottardi Z.M. et al.* Evidence for Biological Age Acceleration and Telomere Shortening in COVID-19 Survivors // Int. J. molec. Sci. 2021. Vol. 22, № 11. P. 6151.

52. *Myall K.J., Mukherjee B., Castanheira A.M. et al.* Persistent Post-COVID-19 Inflammatory Interstitial Lung Disease: An Observational Study of Corticosteroid Treatment // Ann. Amer. Thorac. Soc. 2021. Vol. 18. P. 799–806.

53. *Nilsson P.M.* Early vascular ageing – a concept in development // Europ. Endocr. 2015. Vol. 11, № 1. P. 26–31.

54. *Papachristoforou E., Lambadiari V., Maratou E., Makrilakis K.* Association of Glycemic Indices (Hyperglycemia, Glucose Variability, and Hypoglycemia) with Oxidative Stress and Diabetic Complications // J. Diabet. Res. 2020. Vol. 2020. e7489795.

55. *Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S. et al.* 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) // Europ. Heart J. 2016. Vol. 37, № 29. P. 2315–2381.

56. *Pistarini C., Fiabane E., Houdayer E. et al.* Cognitive and emotional disturbances due to COVID-19: An exploratory study in the rehabilitation setting // Front. Neurol. 2021. Vol. 12. e643646.

57. *Povedano J.M., Martinez P., Serrano R. et al.* Therapeutic effects of telomerase in mice with pulmonary fibrosis induced by damage to the lungs and short telomeres // Elife. 2018. Vol. 7. e31299.

58. *Prabu P., Poongothai S., Shanthirani C.S. et al.* Altered circulatory levels of miR-128, BDNF, cortisol and shortened telomeres in patients with type 2 diabetes and depression // ActaDiabet. 2020. Vol. 57, № 7. P. 799–807.

59. *Ranucci M., Sitzia C., Baryshnikova E. et al.* COVID-19-Associated Coagulopathy: Biomarkers of Thrombin Generation and Fibrinolysis Leading the Outcome // J. clin. Med. 2020. Vol. 9. P. 3487.

60. *Roriz-Filho J.S., Sa-Roriz T.M., Rosset I. et al.* (Pre)diabetes, brain aging, and cognition // Biochim. Biophys. Acta. 2009. Vol. 1792, № 5. P. 432–443.

61. *Salari M., Zaker Harofteh B., Etemadifar M. et al.* Movement disorders associated with COVID-19 // Parkinsons Dis. 2021. Vol. 2021. P. 3227711–3227753.

62. *Salimi S.* COVID-19 and Crosstalk With the Hallmarks of Aging // J. Geront. A Biol. Sci. Med. Sci. 2020. Vol. 9, № 75. P. 34–41.

63. *Sanchez-Vazquez R., Guio-Carrion A., Zapatero-Gaviria A. et al.* Shorter telomere lengths in patients with severe COVID-19 disease // Aging. 2021. Vol. 13, № 1. P. 1–15.

64. *Sargiacomo C., Sotgia F., Lisanti M.P.* COVID-19 and chronological aging: Senolytics and other anti-aging drugs for the treatment or prevention of corona virus infection? // Aging. 2020. Vol. 12. P. 6511–6517.

65. *Sharma P., Sharma R.* Impact of COVID-19 on mental health and aging // Saudi J. Biol. Sci. 2021. Vol. 28, № 12. P. 7046–7053.

66. *Shi H., Han X., Jiang N. et al.* Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study // Lancet Infect. Dis. 2020. Vol. 20. P. 425–434.

67. *Srinivas N., Rachakonda S., Kumar R.* Telomeres and Telomere Length: A General Overview // Cancers (Basel). 2020. Vol. 12, № 3. P. 558.

68. *Strong M.J.* SARS-CoV-2, aging, and Post-COVID-19 neurodegeneration // J. Neurochem. 2022. Vol. 2. P. 10–11.

69. *Tan W., Aboulhosn J.* The cardiovascular burden of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with a focus on congenital heart disease // Int. J. Cardiol. 2020. Vol. 309. P. 70–77.

70. *Taquet M., Sillett R., Zhu L. et al.* Neurological and psychiatric risk trajectories after SARS-CoV-2 infection: An anaysis of 2-year retrospective cohort studies including 1 284 437 patients // Lancet Psychiat. 2022. Vol. 1, № 13. P. 815–827.

71. *Toniolo S., Di Lorenzo F., Scarioni M. et al.* Is the frontal lobe the primary target of SARS-CoV-2? // J. Alzheimer's Dis. 2021. Vol. 81, № 1. P. 75–81.

72. *Walczewska J., Rutkowski K., Wizner B. et al.* Stiffness of large arteries and cardiovascular risk in patients with posttraumatic stress disorder // Europ. Heart J. 2011. Vol. 32, № 6. P. 730–736.

73. *Whittemore K., Vera E., Martinez-Nevado E. et al.* Telomere shortening rate predicts species life span // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2019. Vol. 116, № 30. P. 15122–15127.

74. *Woo M.S., Malsy J., Pottgen J. et al.* Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19 // Brain Communicat. 2020. Vol. 2, № 2. P. 205.

75. *Wu C.-H., Mohammadmoradi S., Chen J.Z. et al.* Renin-Angiotensin System and Cardiovascular Functions // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2018. Vol. 38. P. 108–116.

76. *Zhang Y.Z., Holmes E.C.* A Genomic Perspective on the Origin and Emergence of SARS-CoV-2 // Cell. 2020. Vol. 181. P. 223–227.

Поступила в редакцию 10.05.2023
После доработки 09.06.2023
Принята к публикации 07.07.2023

Adv. geront. 2023. Vol. 36. № 4. P. 484–495

I.M. Kobelev, U.R. Saginbaev, S.A. Rukavishnikova, T.A. Akhmedov

ACCELERATED POPULATION AGING AS A CONSEQUENCE OF THE COVID-19 PANDEMIC (*review*)

St. Petersburg State Hospital № 2, 5 Uchebny per., St. Petersburg 194354,
e-mail: ural-spb-sag@mail.ru

The COVID-19 pandemic has had an impact on many aspects of human life. One of the consequences of the coronavirus period was the accelerated aging of the population. This fact is confirmed in the works of many scientists. Here are some of the results of the impact of SARS-CoV-2 infection on human health: telomere shortening, increased neurodegenerative disease, dysfunction of the executive system, cognitive impairment, increased risk of cardiovascular and cerebrovascular disease, depression, dementia, disability, lack of involvement in healthy behavior, increased levels of circulating troponin I and natriuretic peptides, problems with coagulation, low expression of angiotensin-converting enzyme 2, DeltaAge acceleration, early vascular aging, external signs of accelerating human aging processes, increased urea and creatinine concentrations. The list is extensive, and it is constantly being replenished. It is important to continue to disclose the mechanisms that underlie certain consequences of coronavirus infection in order to try to reverse them and ensure people healthy biological aging.

Key words: *SARS-CoV-2, COVID-19, accelerated aging, telomeres, DeltaAge, ACE2, EVA, stress*

© Коллектив авторов, 2023
УДК 617.7:612.821.2-053.9

Успехи геронтол. 2023. Т. 36. № 4. С. 496–500
doi: 10.34922/AE.2023.36.4.006

Н.М. Агарков [1, 2, 3], В.Н. Агаркова [2], А.Е. Копылов [3], Р.Э. Османов [3], М.А. Неудахин [3], Н.В. Попова [3], М.В. Алымова [1]

ЗРИТЕЛЬНЫЙ ДЕФИЦИТ КАК МАРКЕР КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

[1] Юго-Западный государственный университет, 305040, Курск, ул. 50 лет Октября, 94, e-mail: vitalaxen@mail.ru; [2] Белгородский государственный национальный исследовательский университет, 308015, Белгород, пр. Победы, 85; [3] Тамбовский филиал МНТК «Микрохирургия глаза им. академика С.Н. Федорова», 392000, Тамбов, ул. Рассказовское шоссе, 1

Глаукома и катаракта продолжают оставаться ведущими причинами зрительного дефицита, особенно в старших возрастных группах, но ассоциация зрительного дефицита с когнитивными нарушениями изучена недостаточно. Цель исследования — изучение зрительного дефицита в качестве маркера когнитивных нарушений у пациентов с катарактой и глаукомой. В исследование были включены 326 пациентов пожилого возраста с катарактой и 318 пациентов пожилого возраста с первичной открытоугольной глаукомой. Определение степени когнитивных нарушений выполнено посредством шкалы Mini-Mental-State Examination (MMSE). Зрительный дефицит оценивали по остроте зрения без коррекции и максимальной корригированной остроте зрения, а выраженность зрительного дефицита — по предложенной нами шкале. Установлено, что при низком зрительном дефиците (острота зрения без коррекции 0,51–0,60 и свыше 0,61) у обследованных пациентов средний балл по шкале MMSE варьировал от 28,4±0,6 до 28,7±0,8 балла (p>0,05), соответствуя субъективным когнитивным расстройствам. Однако при выраженном зрительном дефиците (острота зрения без коррекции до 0,20 и 0,21–0,30) средний балл был равен 13,9±0,3 и 16,5±0,4 (p<0,001), что указывает на деменцию средней степени тяжести. Практически аналогичные закономерности в ассоциации когнитивных нарушений с величиной зрительного дефицита получены и при оценке зрительного дефицита по максимальной корригированной остроте зрения. Ассоциативность когнитивных нарушений со зрительным дефицитом у пациентов с катарактой и глаукомой подтверждена корреляционным методом, согласно которому коэффициент корреляции с остротой зрения без коррекции составляет r=+0,428 (p<0,05), с максимальной корригированной остротой зрения — r=+0,385 (p<0,05). Результаты исследования позволяют считать зрительный дефицит маркером когнитивных нарушений.

Ключевые слова: зрительный дефицит, пожилые, когнитивные нарушения, острота зрения без коррекции, максимальная корригированная острота зрения, маркеры когнитивных нарушений

Среди возраст-ассоциированной офтальмопатологии, сопровождающейся выраженным зрительным дефицитом, наиболее распространёнными и социально значимыми выступают во многих странах катаракта и первичная глаукома. В настоящее время катаракта занимает вторую позицию среди причин обратимой слепоты после некорригированной аметропии, а число больных с таким диагнозом в мире достигает 109,6 млн [1].

Катаракта среди известных офтальмологических заболеваний составляет 47 %, её распространённость непрерывно повышается с возрастом и в 75–89 лет она выявляется в 92 % случаев против 5 % в 52–62 года [5]. Считается, что нарушение зрения в пожилом возрасте способствует формированию других дефицитарных состояний и гериатрических синдромов. В то же время, всесторонняя гериатрическая оценка пациентов пожилого и старческого возраста с катарактой — наиболее часто встречающейся формой офтальмопатологии — практически не осуществляется. У пациентов с катарактой не анализируют распространённость и специфику проявлений таких клинических гериатрических синдромов, как синдром саркопении, мальнутриции, когнитивных нарушений, гипомобильности и других [5].

Показано, что уровень депрессии и тревоги у пациентов 66–85 лет с катарактой снижается после стандартной факоэмульсификации катаракты, а средняя разница между дооперационной и послеоперационной величины баллов по шкале Mini-Menatal-State-Examination (MMSE) достигает 0,28±0,88 [10].

Глаукома считается ведущей причиной необратимой слепоты во всем мире и к 2040 г. ожидается увеличение до 111,8 млн [6]. В настоящее время, по оценкам различных исследователей, в мире насчитывается 60–70 млн больных глаукомой [7]. Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ), как показывают ранее выполненные исследования,

в мире имеет максимальную частоту и встречается в 75–90 % всех форм глаукомы. За последнее время в нашей стране заболеваемость глаукомой существенно увеличилась среди всего населения с 29,1 случая в 2012 г. до 94,3 случая на 100 тыс. жителей в 2014 г. [9].

Несмотря на проводимые исследования, остаётся неизвестной связь степени выраженности когнитивных нарушений в зависимости от зрительного дефицита, обусловленного катарактой и глаукомой, оцененного по величине остроты зрения без коррекции и максимальной корригированной остроте зрения.

Целью исследования — изучение зрительного дефицита в качестве маркера когнитивных нарушений у пациентов с катарактой и глаукомой.

Материалы и методы

Исследование проводили в Тамбовском филиале МНТК «Микрохирургия глаза им. академика С.Н. Фёдорова» в 2022 г., в котором приняли участие 326 пациентов пожилого возраста с катарактой и 318 пациентов пожилого возраста с ПОУГ.

Диагностику катаракты осуществляли в соответствии с «Федеральными клиническими рекомендациями по оказанию офтальмологической помощи пациентам с возрастной катарактой. Экспертный совет по проблеме хирургического лечения катаракты» [2]. Верификацию диагноза ПОУГ выполняли в соответствии с критериями «Национального руководства по глаукоме» [4].

Всем обследованным пациентам проводили комплексное офтальмологическое обследование с последующим определением величины зрительного дефицита по остроте зрения без коррекции и максимальной корригированной остроте зрения. При этом для обоих показателей использовали единую градацию величины зрительного дефицита: до 0,20; 0,21–0,30; 0,31–0,40; 0,41–0,50; 0,51–0,60; свыше 0,61.

У пациентов с катарактой и ПОУГ, включенных в исследование, определяли степень выраженности когнитивных нарушений по шкале MMSE [3]. Степень когнитивных нарушений классифицировали следующим образом:

- 28–30 баллов — субъективные когнитивные расстройства;
- 24–27 баллов — умеренные когнитивные расстройства;
- 19–23 балла — лёгкая деменция;
- 13–18 баллов — деменция средней степени тяжести (умеренная);
- менее 13 баллов — тяжёлая деменция [3]

Исследование осуществляли в соответствии с принципами надлежащей клинической практики «Good Clinical Practice» и принципами Хельсинкской декларации, а пациентов включали в исследование после получения письменного согласия.

При статистической обработке использовали корреляционный метод, задачей которого являлось определение тесноты связи между когнитивными нарушениями и величиной зрительного дефицита с указанной выше градацией. Для оценки достоверности различий использовали непараметрический критерий χ^2, а различие принимали статистически значимым при $\rho<0,05$. Обработка данных проведена с использованием программы Statistica 10.0 и соответствующего программного модуля.

Результаты и обсуждение

Анализ степени выраженности когнитивных нарушений у пациентов пожилого возраста с остротой зрения до 0,20 выявил наличие деменции средней степени тяжести по шкале MMSE *(табл. 1)*. При остроте зрения без коррекции 0,21–0,30 у обследованных пациентов когнитивные нарушения соответствовали средней степени тяжести, так же как и при остроте зрения без коррекции до 0,20. Однако у пациентов с более низким зрительным дефицитом (0,31–0,40) когнитивный статус верифицирован как лёгкая деменция. Указанные группы пациентов с высоким дефицитом зрительной функции статистически значимо различались по среднеарифметической величине шкалы MMSE и непараметрическому критерию χ^2.

Таблица 1

Степень выраженности когнитивных нарушений у пациентов 60–74 лет в зависимости от величины зрительного дефицита, оцененного по остроте зрения без коррекции, M±m

Величина остроты зрения без коррекции	Средний балл по шкале MMSE	*p*
До 0,20 (1)	13,9±0,3	–
0,21–0,30 (2)	16,5±0,4	$p_{1-2}<0,001$
0,31–0,40 (3)	19,3±0,4	$p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,01$
0,41–0,50 (4)	20,0±0,5	$p_{1-4}<0,001$ $p_{3-4}>0,05$
0,51–0,60 (5)	28,4±0,6	$p_{1-5}<0,001$ $p_{4-5}<0,001$
Свыше 0,61 (6)	28,7±0,8	$p_{1-6}<0,001$ $p_{5-6}>0,005$
Средняя величина	21,1±0,7	–

Острота зрения без коррекции в диапазоне 0,41–0,50 не оказала существенного влияния на изменение когнитивного профиля пациентов с офтальмопатологией по сравнению с предыдущим зрительным дефицитом 0,31–0,40, и когнитивный статус соответствовал деменции легкой степени. При остроте зрения без коррекции, равной 0,51–0,60 и свыше 0,61, средний балл по шкале MMSE статистически значимо не различался ($\rho>0,05$), а когнитивные нарушения являлись субъективными когнитивными расстройствами.

Таким образом, можно утверждать, что величина зрительного дефицита, оценённого по остроте зрения без коррекции, влияет на степень выраженности когнитивных нарушений. При высоком зрительном дефиците, эквивалентном остроте зрения без коррекции до 0,20, у обследованных пациентов зарегистрирована деменция средней степени тяжести. Среди же пациентов, у которых наблюдали более высокую остроту зрения, установлено улучшение когнитивного статуса. Особенно это наглядно продемонстрировано при остроте зрения без коррекции 0,51–0,60 и свыше 0,61.

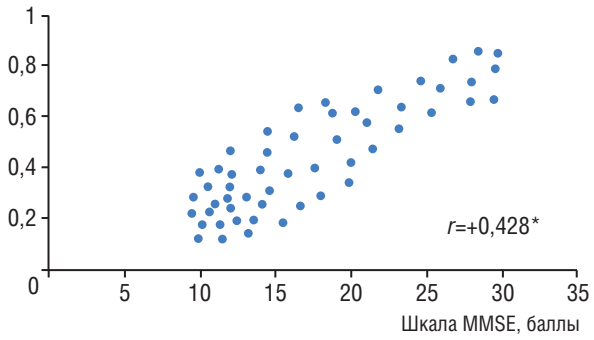


Рис. 1. Соотношение между остротой зрения без коррекции и баллом по шкале MMSE.

*По оси ординат — острота зрения без коррекции; *$\rho<0,05$*

Таблица 2

Степень выраженности когнитивных нарушений у пациентов 60–74 лет в зависимости от величины зрительного дефицита, оцененного по максимальной корригированной остроте зрения, *M±m*

Величина максимальной корригированной остроты зрения	Средний балл по шкале MMSE	*p*
До 0,20 (1)	14,3±0,4	–
0,21–0,30 (2)	16,9±0,5	*p*1–2<0,001
0,31–0,40 (3)	20,4±0,5	*p*1–3<0,001 *p*2–3<0,001
0,41–0,50 (4)	20,2±0,6	*p*1–4<0,001 *p*3–4>0,05
0,51–0,60 (5)	28,8±0,5	*p*1–5<0,001 *p*4–5<0,001
Свыше 0,61 (6)	29,0±0,7	*p*1–6<0,001 *p*5–6<0,001
Средняя величина	22,1±0,6	–

Сказанное выше подтверждается результатами корреляционного анализа, согласно которому между величиной остроты зрения без коррекции и степенью выраженности когнитивных нарушений имеется обратная средняя или умеренная корреляционная связь, а с остротой зрения и средним баллом по шкале MMSE — прямая средняя связь *(рис. 1)*.

По мере повышения остроты зрения без коррекции средний балл по шкале MMSE возрастал, что указывает на улучшение когнитивного статуса пациентов со зрительным дефицитом. И наоборот, при снижении остроты зрения без коррекции у пациентов средний балл по шкале MMSE уменьшался, что соответствовало ухудшению когнитивной функции.

Оценка зрительного дефицита по второму использованному нами критерию — максимальная корригированная острота зрения — показала практически аналогичные результаты *(табл. 2)*.

При крайне низкой максимальной корригированной остроте зрения (до 0,20) у пациентов отмечена тяжелая деменция. Выраженное снижение когнитивных функций установлено и при максимальной корригированной остроте зрения, равной 0,21–0,30, когда степень ментальных нарушений соответствовала деменции средней степени тяжести. У пациентов с максимальной корригированной остротой зрения 0,31–0,40 и 0,41–0,50 не установлено статистически значимых различий в величине среднего балла, а когнитивные нарушения в обоих случаях соответствовали лёгкой деменции.

У пациентов с катарактой и глаукомой, имеющих высокую максимальную корригированную остроту зрения (0,51–0,60 и свыше 0,61), не выявлено статистически значимых различий в степени когнитивных нарушений, верифицированных нами как субъективные когнитивные нарушения.

Полученные данные показывают ухудшение когнитивного функционирования у пожилых пациентов с катарактой и глаукомой в связи с нарастанием величины зрительного дефицита по максимальной корригированной остроте зрения. Коэффициент корреляции между максимальной корригированной остротой зрения и баллом шкалы MMSE равен $r=+0,385$, что незначительно ниже ($\rho>0,05$) относительно коэффициента корреляции между остротой зрения без коррекции и баллом шкалы MMSE. Вместе с тем, максимальная корригированная острота зрения у пациентов с ката-

рактой и глаукомой имеет со степенью выраженности когнитивных нарушений умеренную обратную достоверную связь и указывает на то, что повышение зрительного дефицита по этому критерию сопровождается ухудшением когнитивного профиля обследованных *(рис. 2)*.

Нами впервые с применением адекватных статистических методов и по двум критериям зрительного дефицита — острота зрения без коррекции и максимальная корригированная острота зрения — доказано, что зрительный дефицит может служить маркером когнитивных нарушений у пациентов пожилого возраста с первичной глаукомой и катарактой. В предыдущих исследованиях [8] установлена связь между близорукостью и когнитивной дисфункцией по сравнению с лицами с эмметропией, когда у пациентов с близорукостью вероятность возникновения когнитивной дисфункции была почти в 2 раза выше (отношение шансов 1,82 при 95 % ДИ 1,05–3,15) после корректировки на возраст, пол, ИМТ, доход и образование. Напротив, дальнозоркость не была связана с когнитивными нарушениями. Связь у пациентов с близорукостью оставалась значимой и после корректировки на неисправленные аномалии рефракции или максимальную корригированную остроту зрения.

По сравнению с лицами без катаракты, у пациентов с катарактой установлен более высокий риск развития деменции (OR=1,22 с 95 % ДИ 1,08–1,38) [14]. Полученные данные свидетельствуют о том, что катаракта может быть связана с когнитивными нарушениями у пожилых людей. У пациентов с тяжёлой формой катаракты выявлены более низкие показатели когнитивного статуса, чем у пациентов с нетяжёлой формой и контрольной группой, как на исходном уровне, так и через 6 мес наблюдения [13]. Обнаружено, что фактором риска снижения когнитивных способностей, помимо возраста, является степень тяжести катаракты. Однако причинно-следственная связь между катарактой, ПОУГ и когнитивными способностями остаётся неясной и требует дальнейшего изучения.

Снижение когнитивных функций, по данным зарубежных публикаций [12], ассоциировано с ухудшением зрения вблизи у пожилых. Авторы без уточнения офтальмопатологии отмечают, что в полностью скорректированной модели показатели по шкале MMSE у обследованных с нарушением зрения вблизи снизились на 0,62 балла за 2 года наблюдения и значительнее, чем те же показатели у пациентов с нормальным зрением вблизи. Однако зрение вдаль и нарушение слуха не связаны со снижением когнитивных способностей у пожилых пациентов.

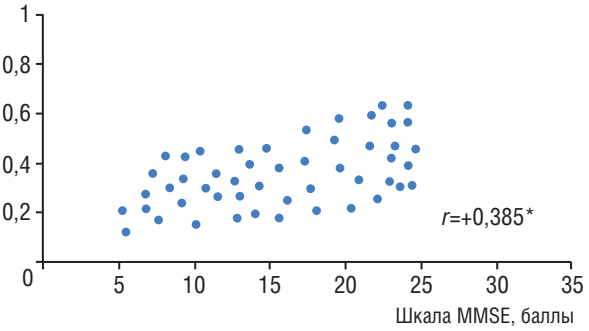


Рис. 2. Соотношение между максимальной корригированной остротой зрения и баллом по шкале MMSE.

*По оси ординат — максимальная корригированная острота зрения; *p<0,05*

Установлено также, что у пациентов старческого возраста и долгожителей Сингапура максимальная корригированная острота зрения статистически значимо различается в трех группах, классифицированных по степени деменции, — отсутствие, легкая степень, умеренно тяжелая, с наличием глазных заболеваний. Средние баллы по шкале деменции между группами с нарушением зрения и без нарушений составили 10,2±6 и 16±8 соответственно ($p<0,05$). Авторы считают, что возможной причиной снижения когнитивных функций является нарушение зрения [11]. Однако результаты этого исследования получены в одном из гериатрических учреждений Сингапура и их трудно экстраполировать на популяцию населения, сопоставимую по возрасту, и в том числе людей пожилого возраста, страдающих катарактой и глаукомой.

Заключение

Повышение зрительного дефицита, установленного на остроте зрения без коррекции и максимальной корригированной остроте зрения, у пожилых пациентов с катарактой и глаукомой сопровождается ухудшением гериатрического статуса с развитием деменции средней степени тяжести и тяжёлой деменции. Острота зрения без коррекции и максимальная корригированная острота зрения имеют достоверную прямую умеренную корреляцию с показателями шкалы MMSE. Это свидетельствует об ухудшении когнитивного профиля пациентов 60–74 лет с катарактой и глаукомой вследствие развития выраженного зрительного дефицита и необходимости скринингового исследования когнитивного статуса у офтальмологических пациентов при обращении к офтальмологу различных лечебно-профилактических учреждений (специализированных и многопрофильных) для раннего

выявления когнитивных нарушений и последующей таргетной коррекции.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. *Агарков Н.М., Лев И.В., Таныгин М.О. и др.* Социальная функциональная активность пациентов с диабетической ретинопатией // Науч. результаты биомед. исследований. 2022. Т. 8, № 4. С. 516–523. https://doi.org/10.18413/2658-6533-2022-8-4-0-9

2. *Амиров А.Н., Астахов С.Ю., Беликова Е.И. и др.* Клинические рекомендации «Старческая катаракта». М.: ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов», 2020.

3. *Горелик С.Г., Ильницкий А.Н., Прощаев К.И. и др.* Опросники и шкалы в геронтологии и гериатрии // Геронтология. 2021. Т. 9, № 1. С. 1–88.

4. *Нестеров А.П.* Глаукома (изд. 2-е). М.: Мед. информ. агентство, 2014.

5. *Туков А.Р., Шафранский И.Л., Прохорова О.Н. и др.* Риск развития радиационной катаракты у работников атомной промышленности — участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС // Радиация и риск (Бюл. Национального радиационно-эпидемиологического реестра). 2019. Т. 28, № 1. С. 37–46. https://doi.org/10.21870/0131-3878-2019-28-1-37-46

6. *Alison K., Patel D., Alabi O.* Epidemiology of Glaucoma: The Past, Present, and Predictions for the Future // Cureus. 2020. Vol. 12, № 11. P. e11686. https://doi.org/10.7759/cureus.11686

7. *Faralli J.A., Filla M.S., Peters D.M.* Role of Fibronectin in Primary Open Angle Glaucoma // Cells. 2019. Vol. 8, № 12. P. 1518. https://doi.org/10.3390/cells8121518

8. *Haense C., Kalbe E., Herholz K. et al.* Cholinergic system function and cognition in mild cognitive impairment // Neurobiol. Aging. 2012. Vol. 33, № 5. P. 867–877. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.08.015

9. *Jung Y., Park H.Y., Oh S. et al.* Corneal biomechanical responses detected using corvis st in primary open angle glaucoma and normal tension glaucoma // Medicine (Baltimore). 2020. Vol. 99, № 7. P. e19126. https://doi.org/10.1097/md.0000000000019126

10. *Kheirkhah F., Roustaei G., Abivardi E.M. et al.* Improvement in Cognitive Status and Depressive Symptoms Three Months after Cataract Surgery // Caspian J. Intern. Med. 2018. Vol. 9, № 4. P. 386–392. https://doi.org/10.22088/cjim.9.4.386

11. *Ong S.Y., Ikram M.K., Haaland B.A. et al.* Myopia and cognitive dysfunction: the singapore malay eye study // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2013. Vol. 54, № 1. P. 799–803. https://doi.org/10.1167/iovs.12-10460

12. *Reyes-Ortiz C.A., Kuo Y.F., DiNuzzo A.R. et al.* Near vision impairment predicts cognitive decline: data from the Hispanic Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly // J. Amer. Geriat. Soc. 2005. Vol. 53, № 4. P. 681–686. https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53219.x

13. *Xiaoli D., Geng Z., Yu J. et al.* The Association Between Cataract and Cognitive Functions in Older Adults: A Longitudinal Cohort Study // J. Alzheimers Dis. 2023. Vol. 91, № 3. P. 1097–1105. https://doi.org/10.3233/jad-220963

14. *Xiong Z., Li X., Yang D. et al.* The association between cataract and incidence of cognitive impairment in older adults: A systematic review and meta-analysis // Behav. Brain Res. 2023. № 450. P. 114455. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2023.114455

Поступила в редакцию 09.06.2023
После доработки 23.06.2023
Принята к публикации 27.06.2023

Adv. geront. 2023. Vol. 36. № 4. P. 496–500

N.M. Agarkov [1, 2, 3], V.N. Agarkova [2], A.E. Kopylov [3], R.E. Osmanov [3], M.A. Neudakhin [3], N.V. Popova [3], M.V. Alymova [1]

VISUAL DEFICIT AS A MARKER OF COGNITIVE IMPAIRMENT

[1] South-Western State University, 94 str. 50 years of October, Kursk 305040, e-mail: vitalaxen@mail.ru; [2] Belgorod State National Research University, 85 Pobedy str., Belgorod 308015; [3] S.N. Fedorov National medical research center «MNTK Eye Microsurgery», 1 Rasskazovskoe highway, Tambov 392000

Glaucoma and cataract continue to be the leading causes of visual deficits, especially in older age groups, but the association of visual deficits with cognitive impairments has not been sufficiently studied. The aim of this study is to study visual impairment as a marker of cognitive impairment in patients with cataracts and glaucoma. The study included 326 elderly patients with cataracts and 318 elderly patients with primary open-angle glaucoma. The degree of cognitive impairment was determined using the Mini-Mental State Examination (MMSE) scale. Visual deficit was assessed by visual acuity without correction and maximum corrected visual acuity, and the severity of visual deficit was assessed by the scale we proposed. It was found that with low visual deficit (visual acuity without correction 0,51–0,60 and over 0,61) in the examined patients, the average score on the MMSE scale varied from 28,4±0,6 to 28,7±0,8 points (p>0,05), corresponding to subjective cognitive disorders. However, with a pronounced visual deficit (visual acuity without correction to 0,20 and 0,21–0,30), the average score is 13,9±0,3 and 16,5±0,4 (p<0,001), which indicates moderate dementia. Practically similar patterns about the association of cognitive impairments with the magnitude of visual deficit were also obtained when assessing visual deficit by maximum corrected visual acuity. The associativity of cognitive impairment with visual defect in patients with cataract and glaucoma was confirmed by the correlation method, according to which the correlation coefficient with visual acuity without correction is r=+0,428 (p<0,05), and with maximum corrected visual acuity — r=+0,385 (p<0,05). The results of the study allow us to consider visual deficit as a marker of cognitive impairment.

Key words: *visual deficit, elderly, cognitive impairment, visual acuity without correction, maximum corrected visual acuity, markers of cognitive impairment*

© Коллектив авторов, 2023
УДК 331.44-053.9-057.75-057.73

Успехи геронтол. 2023. Т. 36. № 4. С. 501–510
doi: 10.34922/AE.2023.36.4.007

Н.В. Блохина [1], А.В. Дёмин [1], А.Н. Ильницкий [2], Р.З. Шамратов [2]

ПРОДОЛЖЕНИЕ ТРУДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПОСЛЕ 64 ЛЕТ И ПОСТУРАЛЬНЫЙ БАЛАНС

[1] Северный (Арктический) федеральный университет им. М.В. Ломоносова, 163002, Архангельск, ул. Северодвинская, 13 корп. 1, e-mail: adi81@yandex.ru; [2] Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», 125371, Москва, Волоколамское шоссе, 91

Цель работы — оценка компонентов постурального баланса у работающих и неработающих мужчин и женщин пожилого возраста. Были обследованы 120 человек 65–69 лет, которые были разделены на две группы: 1-я — 30 женщин и 30 мужчин, которые продолжали трудовую деятельность после выхода на пенсию; 2-я — 30 женщин и 30 мужчин, которые на момент обследования прекратили свою трудовую деятельность. Для комплексной оценки компонентов постурального баланса использовали компьютерный постурографический комплекс «Smart Equitest Balance Manager». Проводили Sensory Organization Test (SOT) и Motor Control Test (MCT). На основании сравнительного анализа SOT и MCT можно сделать вывод, что работающие лица 65–69 лет по сравнению с неработающими людьми того же возраста характеризуются более эффективным поддержанием статического и статодинамического баланса, высокой результативностью и функциональностью их постурального контроля, включая нейромышечный контроль баланса, а также наилучшей балансировкой и управлением центром тяжести при поддержании статического и статодинамического равновесия. Снижение степени участия соматосенсорной, зрительной и вестибулярной информации в постуральном контроле, а также зрительно-моторной координации будет негативно отражаться на продолжении трудовой деятельности людей после 64 лет.

Ключевые слова: компьютерная постурография, Sensory Organization Test, Motor Control Test, центр тяжести, поддержание статического и статодинамического баланса, работающие и неработающие мужчины и женщин 65–69 лет

По мере старения населения все больше внимания уделяется вопросам физиологии и гигиены труда пожилых работников, их участия в трудовой деятельности, качества жизни и функционального состояния [3, 4]. Сегодня во всем мире наблюдается тенденция увеличения числа работающих пожилых людей после достижения ими возраста выхода на пенсию. Как известно, здоровье и финансовое благополучие являются определяющими факторами для пожилого человека, стремящегося работать на пенсии [9, 30]. В то же время, на продолжение трудовой деятельности существенное влияние оказывают семейные, эмоциональные, личностные и профессиональные факторы [30]. Работающие пенсионеры имеют более высокую самооценку, у них сохраняется большой круг общения и социальные связи, положительно влияя на психологическое благополучие [3, 4, 9, 12, 30]. Исследования показывают, что лица, продолжающие работать по достижении ими пенсионного возраста, характеризуются хорошим здоровьем (как физическим, так и психологическим) по сравнению с неработающими пенсионерами [12, 30]. У пожилых людей при нормальном старении (особенно после 64 лет) физические и умственные изменения редко влияют на производительность работы (до 70 лет включительно), за исключением деятельности, где требуются быстрая реакция или физическая сила. Мозг у пожилых может функционировать несколько иначе, чем у молодых людей, но не обязательно со снижением его производительности, которое может помешать выполнению трудовых обязанностей во многих сферах деятельности [3, 4, 9, 12, 30].

Тем не менее, наблюдается обеспокоенность со стороны общественности и работодателей по поводу увеличения числа профессиональных заболеваний и несчастных случаев на работе у лиц 64 лет и старше. Такие изменения, как снижение физической силы, подвижности и ловкости, постурального баланса, сенсорные потери в первую очередь из-за снижения зрения и слуха, а также снижение когнитивной функции, которая будет сопровождаться более медленной обработкой информации и замедлением времени реагирования, могут влиять на эффективность работы у пожилых работников, а также повысить риск и тяжесть несчастных случаев, особенно после 64 лет [12, 21, 30]. Имеются сведения, что у большинства пожилых лиц, прекращающих трудовую деятельность, наблюдает-

ся снижение компонентов постурального баланса [4, 21, 30]. В то же время, некоторые авторы отмечают, что продолжительная профессиональная деятельность, особенно старше 65 лет, негативно сказывается на показателях равновесия и сенсорного обеспечения их постурального контроля, повышая риск травматизма на рабочем месте [23].

Сегодня в отечественной научной литературе отсутствуют данные о значительных изменениях постурального баланса у работающих пожилых людей, сенсорном обеспечении их постурального контроля, в том числе по сравнению с неработающими пенсионерами [3, 4]. Все эти вопросы и стали побудительным мотивом для проведения данного исследования, которое заключалось в оценке компонентов постурального баланса у работающих и неработающих мужчин и женщин 65–69 лет.

Материалы и методы

Данное исследование проводили на базе кафедры биологии человека и биотехнических систем Северного (Арктического) федерального университета в рамках плана научной работы в университете. Были обследованы 60 женщин и 60 мужчин 65–69 лет, средний возраст ($M \pm SD$) — 66,4±1,4 года. В 1-ю группу Р были включены 30 женщин и 30 мужчин, которые продолжали трудовую деятельность после выхода на пенсию и не планировали ее завершать в течение последующих 12 мес. Все женщины и мужчины группы Р имели среднее специальное образование, высшее профессиональное образование или ученую степень. В основном они продолжали трудовую деятельность по своей основной профессии. Во 2-ю группу НР вошли 30 женщин и 30 мужчин, которые на момент обследования прекратили свою трудовую деятельность не менее 3 мес тому назад. Они в основном имели среднее специальное или высшее профессиональное образование. Группы были сформированы таким образом, чтобы календарный возраст респондентов в группе Р был идентичным возрасту в группе НР. Все обследуемые дали информированное согласие на участие в исследовании.

Исходя из общепринятых стандартных инструкций (протоколов) по проведению постурографических исследований [21, 25], в данные группы не были включены пожилые люди, испытавшие два и более падений, у которых имелись жалобы на ухудшение состояния здоровья, на психологические проблемы, у которых наблюдались в анамнезе черепно-мозговые травмы, неврологические заболевания, нарушения мозгового кровообращения, хронические заболевания в стадии декомпенсации, а также злоупотребляющие алкоголем и пережившие экстремальные ситуации за последний год.

Для комплексной оценки компонентов равновесия использовали компьютерный комплекс динамической постурографии «Smart Equitest Balance Manager». В статье представлены данные по тестам Sensory Organization Test (SOT) и Motor Control Test (MCT) [1–4, 25]. В основе SOT лежит оценка физиологических, нейрофизиологических и адаптационных способностей человека эффективно удерживать свое равновесие при помощи контроля центра тяжести (ЦТ), воспринимать и анализировать отдельные сигналы сенсорных систем (соматосенсорная, зрительная и вестибулярная), участвующих в поддержании статического и статодинамического равновесия и качественно управлять им. SOT анализирует данные, основанные на выполнении шести функциональных проб (Conditions): Condition 1 (COND 1) — стоя с открытыми глазами (ОГ); COND 2 — стоя с закрытыми глазами (ЗГ); COND 3 — стоя с ОГ при дестабилизирующем воздействии пространственного окружения; COND 4 — стоя с ОГ при дестабилизирующем воздействии опорной поверхности; COND 5 — стоя с ЗГ при дестабилизирующем воздействии опорной поверхности; COND 6 — стоя с ОГ, включая одновременное дестабилизирующее воздействие пространственного окружения и опорной поверхности.

Equilibrium Score (ES) — один из информативных показателей теста, позволяет оценить эффективность поддержания равновесия в той или иной функциональной пробе (COND 1–6). Значения ES варьируют в диапазоне 0–100 %; ES=100 % указывает на идеальную устойчивость. В статье представлены средние значения трех выполненных попыток в той или иной функциональной пробе (ES-1–6m). Composite Equilibrium Score (COMP–ES) SOT — это составная, результирующая оценка эффективности функции поддержания статического и статодинамического равновесия всего теста с учетом сенсорной организации, адаптационных возможностей, особенностей физиологических, нейрофизиологических и психофизиологических механизмов поддержания баланса человека [1–3, 24].

Сенсорный анализ SOT включает следующие расчетные показатели: степень участия соматосенсорной информации в контроле над балансом (Ratio for Sensory analysis-Somatosensory — RAT–SOM); степень участия зрительной информации

в постуральном контроле (Ratio for sensory analysis-Visual — RAT–VIS); степень участия вестибулярной информации в контроле над балансом (Ratio for sensory analysis-Vestibular — RAT–VEST). Кроме того, данный тест позволяет рассчитать коэффициент сенсорного предпочтения пациента (Ratio for sensory analysis-patient Preference — RAT–PREF), то есть способность ЦНС подавлять входящую информацию от зрительной системы, когда она доступна, но функционально неточна, поскольку подвержена влиянию факторов внешнего окружения. Данный коэффициент позволяет оценить способность пациента быстро переключаться с противоречивых зрительных сигналов на другие источники сенсорной информации в постуральном контроле для снижения дисбаланса [1–4, 25].

SOT также дает оценку стратегии поддержания позы пациента (Postural Strategy Score — PSS). У здорового человека PSS должен стремиться к 100 %, указывая на степень преобладания голеностопной стратегии при поддержании статического и статодинамического равновесия. Последние данные исследований свидетельствуют, что снижение показателя PSS указывает также на повышение скорости колебания ЦТ. В данной статье представлены средние значения трех выполненных попыток в той или иной функциональной пробе (PSS-1–6_m) [1–4, 25].

MCT позволяет оценить способность постуральной системы человека быстро восстанавливаться после неожиданных внешних воздействий в виде толчков опорной платформы в направлениях вперед или назад с разными темпами: слабый (со скоростью толчков 2,8 градуса в секунду (град/с), равной смещению ЦТ на 0,7 град), средний (6 град/с, смещение ЦТ на 1,8 град) и сильный (8 град/с, смещение ЦТ на 3,2 град). Одним из важных параметров данного теста является Latency (LAT, мс) — характеризует продолжительность времени от момента начала толчков разной интенсивности до начала активной реакции пациента с целью удержания равновесия и сохранения ЦТ в пределах базы поддержки его опоры. Показатель Composite of all Latencies (COMP-LAT) представляет собой среднее значение LAT при средних и сильных толчках во всех направлениях [1, 25].

Статистический анализ проводили при помощи компьютерной программы IBM SPSS Statistics версия 20. Полученные результаты исследования по группам обследуемых лиц были представлены медианой (*Me*) и процентильным (квартальным) интервалом 25–75 (Q1–Q3). Для сравнения двух независимых выборок использовали непараметрический статистический метод U-тест Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение

Первый квартиль и медиана ES-1m SOT были выше у лиц в группе Р (*таблица*) по сравнению с лицами того же возраста группы НР (статистика Манна–Уитни: U=1135,5; $\rho<0,001$), а третий квартиль данного показателя в обеих группах был одинаковым (96 %). Выявлено, что для работающих мужчин и женщин 65–69 лет характерна большая устойчивость при спокойном стоянии с ОГ. Для всех групп обследованных мужчин и женщин характерен небольшой межквартальный размах в пробе 1 SOT. Это свидетельствует о том, что в возрасте 65–69 лет постуральная стабильность также проявляется в способности минималь-

Показатели по тестам Sensory Organization Test (SOT) и Motor Control Test (MCT) у работающих (Р) и неработающих (НР) людей 65–69 лет, %

Показатель	Группа Р, *n*=60	Группа НР, *n*=60	*p*
	Me (Q1–Q3)		
Календарный возраст, лет	66 (65–68)	66 (65–68)	1,000
Equilibrium Score (ES)			
ES-1_m	96 (95–96)	95 (94–96)	<0,001
ES-2_m	94 (93–95)	93 (91–94)	<0,001
ES-3_m	92 (91–94)	91 (89–93)	0,001
ES-4_m	91 (90–92)	87 (84–90)	<0,001
ES-5_m	71 (68–77)	69 (64–73)	0,019
ES-6_m	73 (68–76)	70 (63–75)	0,075
COMP–ES	83 (82–85)	81 (78–84)	<0,001
Postural Strategy Score (PSS)			
PSS-1_m	99 (99–100)	98 (98–99)	<0,001
PSS-2_m	99 (98–100)	98 (97–99)	<0,001
PSS-3_m	98 (97–99)	98 (96–98)	0,001
PSS-4_m	92 (91–93)	88 (83–91)	<0,001
PSS-5_m	79 (76–84)	76 (70–79)	0,001
PSS-6_m	80 (77–82)	76 (71–80)	0,002
Sensory analysis			
RAT–SOM	99 (98–99)	98 (96–99)	<0,001
RAT–VIS	95 (94–96)	93 (88–95)	<0,001
RAT–VEST	74 (71–79)	73 (69–77)	0,049
RAT–PREF	99 (97–102)	100 (97–102)	0,975
Motor Control Test (MCT)			
COMP-LAT, мс	128 (124–129)	130 (128–134)	<0,001

ного раскачивания, отклонения и смещения ЦТ в пробе при спокойном стоянии с ОГ. Эти данные можно использовать как критерий контроля баланса после 64 лет.

Все квартили ES-2m были выше в группе Р (U=836,5; ρ<0,001). Работающие мужчины и женщины 65–69 лет характеризуются большей устойчивостью при спокойном стоянии с ЗГ.

Все показатели ES-3m были ниже в группе НР (U=1178,5; ρ=0,001). Следовательно, работающие пожилые мужчины и женщины характеризуются не только большей устойчивостью при стоянии с ОГ при дестабилизирующим воздействии пространственного окружения, но и хорошим оптокинетическим взаимодействием, быстрой зрительно-слуховой адаптацией при поддержании баланса [21, 25], что также можно рассматривать как предиктор, влияющий на способность и желание продолжать трудиться после 64 лет безопасно для здоровья. Таким образом, изменение оптокинетической реакции и поля зрения у мужчин и женщин 65–69 лет будет снижать вероятность продолжения трудовой деятельности.

На основании анализа ES в пробах 1–3 SOT можно сделать вывод, что работающие пожилые люди характеризуются большей устойчивостью при поддержании статического баланса.

В группе НР все показатели ES-4m были ниже (U=767; ρ<0,001). Обращает на себя внимание меньший межквартальный размах в группе Р. Работающие 65–69-летние мужчины и женщины, по сравнению с неработающими того же возраста, характеризуются не только большей устойчивостью при стоянии с ОГ при дестабилизирующем воздействии базы поддержки опоры, но и быстрой адаптацией к удержанию равновесия в данных условиях. Снижение показателя ES-4m у людей в пожилом и старческом возрасте негативно отражается на их продуктивном старении [3, 25]. Следовательно, ES в пробе 4 SOT, а также время реагирования на удержание равновесия, стоя с ОГ на неустойчивой базе поддержки опоры, становится важным параметром в оценке и прогнозировании трудовой деятельности и продуктивного старения у мужчин и женщин после 64 лет.

Все квартили ES-5m были ниже у женщин в группе НР (U=1 354; ρ=0,019). Работающие мужчины и женщины 65–69 лет характеризуются большей устойчивостью в пробе стоя с ЗГ при дестабилизирующем воздействии базы поддержки опоры. Сравнение показателей ES-6m выявило различия на уровне статистической тенденции (0,05>ρ≤0,1), при этом все квартили данного показателя были выше у лиц группы Р.

На основании анализа показателей ES-4-6m SOT можно сделать вывод, что мужчины и женщины 65–69 лет, продолжающие трудовую деятельность, отличаются более эффективным поддержанием статодинамического баланса. Изменение компонентов поддержания статодинамического баланса наблюдают у пожилых работников, прекращающих трудовую деятельность на пенсии [27]. Таким образом, снижение эффективности поддержания статического и статодинамического баланса будет повышать вероятность прекращения трудовой деятельности у людей после 64 лет, а также негативно отражаться на их продуктивном старении. Сохранение быстрого реагирования на неожиданные возмущения при удержании статического и, особенно, статодинамического баланса опять же можно рассматривать как фактор, влияющий на способность продолжать трудовую деятельность после 64 лет.

Все квартили COMP–ES SOT были выше в группе Р (U=1 007,5; ρ<0,001). Таким образом, высокая результативность и функциональность постурального контроля, по данным SOT, отмечены у работающих людей 65–69 лет. Значения COMP–ES SOT от 82 % и выше у пожилых людей группы Р указывают на отсутствие каких-либо изменений в их постуральном контроле, в том числе и возрастных [1, 21, 25]. Следовательно, у пожилых людей, продолжающих трудиться на пенсии, не наблюдается выраженных возрастных изменений в физиологических, нейрофизиологических механизмах и адаптационных возможностях функции равновесия, что также будет оказывать положительное влияние на их возможность и желание трудиться в возрасте 65–69 лет безопасно для здоровья.

Установлено, что все квартили PSS-1m (U=779; ρ<0,001), PSS-2m (U=868; ρ<0,001) и PSS-3_m SOT (U=1 167,5; ρ=0,001) были выше в группе Р. При этом в данной группе значения третьих квартилей PSS-1_m и PSS-2_m равнялись 100 % (максимально возможный показатель PSS в данном тесте). Пожилые люди 65–69 лет, продолжающие трудовую деятельность, характеризуются более эффективной балансировкой ЦТ (низкими значениями частоты, скорости и площади колебаний ЦТ) при спокойном стоянии с ОГ и ЗГ. Не менее чем у 25 % обследуемых работающих пожилых людей наблюдается максимальная эффективность балансировки ЦТ в COND 1–2, которая,

в первую очередь, характерна для людей трудоспособного возраста, что указывает на отсутствие каких-либо изменений в управлении ЦТ в пробах при спокойном стоянии с ОГ и ЗГ [20, 25].

Все квартили PSS-4m (U=643; ρ<0,001), PSS-5m (U=1 165,5; ρ=0,001) и PSS-6m (U=1 204; ρ=0,001) были выше в группе Р. Работающие мужчины и женщины 65–69 лет характеризуются более эффективной балансировкой ЦТ при удержании статодинамического равновесия. Известно, что снижение PSS будет указывать на повышение частоты, скорости и площади колебания ЦТ [25]. Следовательно, значительное повышение частоты, скорости и площади колебательных движений ЦТ в COND 4–6 SOT будет повышать вероятность прекращения трудовой деятельности после 64 лет. Таким образом, пожилые мужчины и женщины, продолжающие трудовую деятельность на пенсии, имеют лучшую балансировку ЦТ; они также сохранили быструю способность реагировать и противодействовать высоким колебаниям ЦТ при взаимодействии с факторами окружающей среды. Эти данные можно также рассматривать как предикторы, оказывающие влияние на возможность и желание продолжать трудовую деятельность после 64 лет. Снижение адаптационных механизмов эффективной балансировки ЦТ в COND 4–6 SOT становится важным показателем в оценке возможностей безопасной трудовой деятельности в возрасте 65 лет и старше. Данные исследования указывают, что именно снижение эффективной балансировки ЦТ в пробах 4–6 влияет на способность и желание пожилых людей продолжать трудовую деятельность после 64 лет.

Высокие показатели PSS в COND 1–6 SOT, в том числе как у молодых лиц [25], также указывают на отсутствие индуцированных постуральных нарушений системы управления балансом, включая автоматический постуральный контроль, что можно рассматривать у работающих пожилых мужчин и женщин как фактор, влияющий на продолжение трудовой деятельности после 64 лет.

Сенсорный анализ SOT показал, что все квартили RAT–SOM (U=1 046; ρ=0,005), RAT–VIS (U=883; ρ<0,001) и RAT–VEST (U=1 425,5; ρ=0,049) были выше у лиц в группе Р. Следовательно, мужчины и женщины 65–69 лет, продолжающие трудовую деятельность, характеризуются высокой степенью участия соматосенсорной, зрительной и вестибулярной информации в контроле над балансом. Снижение зрительной информации в постуральном контроле у лиц 65 лет и старше может вторично вызывать напряженные позы и скелетно-мышечные симптомы, повышая риск болей в мышцах и суставах, а это, в свою очередь, снизит эффективность балансировки ЦТ. Любые изменения зрительной информации в постуральном контроле, очень частые у пожилых людей, могут происходить даже при постуральной стабильности, однако снижение данной информации будет негативно отражаться в первую очередь на эффективности поддержания статодинамического и динамического баланса [21, 29]. У работающих пожилых мужчин и женщин стабилизирующая роль зрения в удержании как статического, так и статодинамического, а возможно даже и динамического равновесия более эффективна. Требуются новые знания об особенностях динамического баланса у работающих и неработающих пожилых людей.

Не выявлено статистически значимых различий по RAT–PREF (ρ>0,1). Изменение сенсорной интеграции постурального контроля будет оказывать негативное влияние на функцию постуральной стабильности и продолжительность жизни лиц после 64 лет [1, 20, 24].

При сравнительной характеристике МСТ установлено, что все квартили COMP-LAT были ниже у лиц в группе Р (U=984, 5; ρ<0,001). Работающие мужчины и женщины 65–69 лет характеризуются низкой латентностью скоординированных моторных реакций, что может свидетельствовать о лучшей координации и активации мышц, а также быстрой адаптации нервно-мышечных процессов на неожиданные возмущения ЦТ при удержании равновесия. Высокий уровень соматосенсорной и зрительной информации в контроле над балансом у пожилых людей имеет причинно-следственную связь с низкими показателями моторных реакций [21, 25, 29]. Таким образом, работающие мужчины и женщины, по сравнению с неработающими людьми того же возраста и пола, характеризуются более результативным нейромышечным контролем баланса и эффективным процессом зрительно-моторной координации, что будет оказывать благоприятное влияние на продолжение трудовой деятельности в позднем 60-летнем возрасте.

Сохранение результативного статического баланса в пожилом возрасте указывает на относительно хорошее функциональное состояние и здоровье, низкие темпы старения, что является важным фактором, влияющим на желание пожилых людей продолжать трудиться на пенсии [6, 11]. Прогрессирование преждевременного старения

организма человека или отдельных его систем повышает риск не только прекращения трудовой деятельности пенсионеров, но и досрочный выход на пенсию лиц трудоспособного возраста [22]. Показатели Equilibrium Score SOT могут отражать темп биологического старения [1, 3, 21, 25, 29], а, как известно, низкие темпы старения оказывают существенное влияние на продолжение трудовой деятельности людей 65 лет и старше [28]. Возможно, снижение эффективности поддержания статического равновесия связано с ранними признаками старения компонентов постурального баланса у людей трудоспособного возраста. Кроме того, по-видимому, снижение компонентов постурального баланса в возрасте 65–69 лет будет восприниматься как начало их старости. Способность быстрой адаптации к удержанию статодинамического баланса будет определять у пожилых людей уверенность в их постуральном балансе, а также влиять на их ощущение старости.

Возрастные скелетно-мышечные изменения в нижних конечностях и мышцах спины влияют на результативность нейромышечного контроля, а также на способность эффективной балансировки и управления ЦТ, особенно при статодинамических и динамических задачах. Жалобы на мышцы и суставы ног, мышцы спины являются самыми распространенным случаями прекращения трудовой деятельности лиц в позднем пожилом возрасте [5, 21, 29]. Выявленная высокая эффективность балансировки и управления ЦТ при поддержании статического и статодинамического баланса у работающих пожилых людей при сравнении с неработающими пожилыми людьми того же возраста также с постуральной стабильностью, указывает на наличие у них среднего (общепопуляционного и выше) уровня мышечной силы нижних конечностей [25]. Проблемы с мышцами и суставами ног, мышцами спины, изменение статического баланса и нейромышечного контроля, снижение мышечной силы будут влиять на способность возрастных работников к продолжительной работе в неудобных позах [6] и, следовательно, повышать вероятность развития скелетно-мышечного стресса на работе [5].

Пожилые люди тех профессий, в которых будут наблюдаться быстрая утомляемость и дискомфорт при работе в неудобных позах, будут стремиться прекратить трудовую деятельность на пенсии [16]. Таким образом, неспособность долго работать в неудобных позах, развитие синдрома скелетно-мышечного стресса будут снижать вероятность продолжения трудовой деятельности людей 65–69 лет. Можно предположить. что у обследуемых работающих женщин и мужчин 65–69 лет не наблюдается выраженных скелетно-мышечных изменений в нижних конечностях и мышцах спины, их опорно-двигательный аппарат способен переносить большие нагрузки и напряжения во время работы, что опять же следует рассматривать как фактор, влияющий на продолжение трудовой деятельности у людей в позднем 60-летнем возрасте. Высокие значения постуральной стратегии SOT, в свою очередь, будут указывать на сохранение способности пожилых людей долго работать в разных неудобных позах, на низкий риск развития скелетно-мышечного стресса.

Полученные данные обосновывают необходимость обучения пожилых работников нейромышечным упражнениям, регулярные занятия которыми будут уменьшать вероятность проблем с опорно-двигательным аппаратом, снижать постуральную нагрузку на спину и нижние конечности, способствовать сохранению статического и статодинамического равновесия, мышечной силы и нейромышечного контроля [13].

Высокая результативность постурального баланса, нейромышечного контроля, более эффективная балансировка и управление ЦТ, мышечная сила на среднем уровне и выше будут указывать на хорошую физическую работоспособность пожилых людей (на среднем — общепопуляционном — уровне и выше) [5, 7, 21, 25]. Известно, что продолжение трудовой деятельности в пожилом возрасте, в свою очередь, связано с сохранением хорошей физической работоспособности, выносливости и с низкой вероятностью физического утомления при долгой работе [19]. Снижение устойчивости к физическим нагрузкам и стрессу, а также проблемы со сном будут повышать риск прекращения трудовой деятельности у пожилых людей [14]. У людей 65–69 лет выраженное снижение Equilibrium Score и Postural Strategy Score в пробах 1–3 и особенно 4 SOT, повышение скорости постурального реагирования будут указывать на снижение физической работоспособности, выносливости, стрессоустойчивости, развитие риска физического утомления, а возможно и проблемы со сном. Меньшее проявление хронических заболеваний ассоциируется с увеличением физической работоспособности, выносливости и стрессоустойчивости у работающих пожилых людей [31]. Прогрессирование хронических заболеваний будет повышать риск прекращения трудовой деятельности людей старше 65 лет [30]. Снижение

постурального контроля будут также наблюдать при прогрессировании хронических заболеваний [21].

Стресс, связанный с прекращением трудовой деятельности, закрытость и домоседство, а также отсутствие каких-либо увлечений у людей в пожилом возрасте, прекративших трудовую деятельность, негативно отражаются на компонентах поддержания баланса, повышая риск преждевременных постуральных изменений [5, 21, 30]. Можно предположить, что у неработающих лиц существует риск преждевременных изменений компонентов поддержания баланса, особенно у тех, кто находится на заслуженном отдыхе уже 3 года и более [5, 30]. Для неработающих пожилых людей с целью предотвращения преждевременных постуральных изменений необходимо разработать комплекс физических упражнений, направленных на сохранение их компонентов баланса. Кроме этого, необходима социально-экономическая программа по созданию рабочих мест для пенсионеров, которые, находясь на пенсии, желают продолжать работать. Поддержка и организация досуга для неработающих пенсионеров является важной государственной стратегией для успешного старения.

На основании полученных результатов установлено, что у лиц 65—69 лет, продолжающих трудовую деятельность, наблюдается эффективное использование сенсорных сигналов для поддержания баланса, включая избыточное сенсорное обеспечение постурального контроля. Способность эффективно использовать зрительные, соматосенсорные и вестибулярные сигналы для подержания равновесия, включая избыточное сенсорное обеспечение постурального контроля, хорошо коррелируется с функциональной мобильностью [21, 29]. Высокое обеспечение соматосенсорной, зрительной и вестибулярной информации в контроле над балансом у пожилых людей будет снижать вероятность травматизма на рабочем месте [5, 21, 25, 30], что также можно рассматривать как фактор, влияющий на желание продолжать трудовую деятельность в возрасте 65—69 лет безопасно для здоровья.

Возрастные изменения в зрительной системе, прогрессирование глазных болезней, снижение способности зрения к быстрой адаптации к разным условиям освещения у пожилых лиц влияют на их самочувствие и работоспособность [26], а также способность безопасно работать в условиях стресса [8]. Любые изменения в органах зрения в возрасте 65—69 лет у пожилых работников будут требовать, в первую очередь, увеличения освещенности рабочего места [26]. Сохранение способности зрения к быстрой адаптации в разных условиях освещения будет способствовать продолжению трудовой деятельности у людей 65 лет и старше.

Снижение качества зрительной и вестибулярной информации в контроле над балансом будет негативно отражаться на взаимодействии пожилого работника с факторами рабочей среды [21, 24]. Хорошая адаптационная сенсорная и сенсорно-моторная способность постурального баланса имеет связь с хорошим приспособлением стареющего человека на рабочем месте и качественным выполнением его должностных обязанностей [24]. Способность быстро адаптироваться к рабочей среде является одним из факторов продолжения трудовой деятельности лиц в пожилом возрасте [32]. Для повышения производительности труда пожилых работников необходимо разработать новые гигиенические требования для их рабочих мест.

Снижение зрения и слуха у пожилых людей влияет на их коммуникационную активность, а также связано с их общественной (общественно-политической) или трудовой деятельностью на пенсии [29]. Нарушение слуха или повреждение вестибуло-кохлеарного нерва часто сопровождается снижением у пожилых людей степени участия вестибулярной информации в контроле над балансом [4, 20]. Следовательно, высокая степень участия зрительной и вестибулярной информации в контроле над балансом у людей 65—69 лет будут положительно отражаться на их коммуникационной активности и стремлении сохранять социальные связи. Значительное снижение зрения и слуха у пожилых людей повышает риск постуральной нестабильности, а также служит причиной ухудшения их психологического здоровья, — все это в комплексе влияет на ощущение наступления старости [30]. Возможно, именно этот факт заставляет пожилого человека задуматься о прекращении трудовой деятельности на пенсии.

На точность и плавность движений в пожилом возрасте влияет должная работа мышц и суставов ног, мышц спины, высокий уровень соматосенсорной, зрительной и вестибулярной информации в контроле над балансом, а также сохранение эффективной сенсомоторной интеграции и зрительно-моторной координации [5, 21, 29]. Таким образом, у работающих людей 65 лет и старше сохраняется способность к выполнению более точных и плавных движений. Функционирование пирамидной системы, а возможно, и экстрапирамидной системы становится одним из важных предикторов в прогнозировании не только старения постурального

контроля, но и продолжительности трудовой деятельности людей после 64 лет.

Изменение эффективной сенсомоторной интеграции и зрительно-моторной координации у пожилых людей также отражается на умственной работоспособности, повышении раздражительности к факторам окружающей среды [5, 21, 25, 29]. Последнее, включая агрессивное поведение, отражается на колебательных движениях ЦТ [25]. Показатели компьютерной постурографии, особенно тесты, направленные на оценку статодинамических и динамических характеристик баланса, в свою очередь, будут отражать аспекты умственной работоспособности людей в пожилом и старческом возрасте.

Низкие показатели Equilibrium Score в пробах 1 и особенно 4 SOT могут указывать на снижение социально-психологической адаптации у стареющего человека [2, 25], которое будет повышать риск прекращения трудовой деятельности. Быстрая социально-психологическая адаптация у пожилых людей становится одним из важных параметров не только хорошего психического здоровья и благополучия, но и способности к продолжению трудовой деятельности на пенсии. Однако способность к быстрой социально-психологической адаптации также связана с их когнитивными изменениями и объективной самооценкой [30]. Восприятие своего хорошего баланса у пожилого человека будет влиять на объективную самооценку его функционального состояния и здоровья, определяя возможность и желание продолжать трудовую деятельность, особенно в позднем 60-летнем возрасте.

Физическая активность имеет причинно-следственную связь с когнитивными нарушениями у пожилых людей [15]. Частые случаи прекращения трудовой деятельности людей старше 65 лет связаны со снижением у них когнитивных функций [30]. Кроме того, когнитивные изменения у пожилых людей также связаны с эффективностью их автоматического постурального контроля и управлением ЦТ [5, 29].

Старение мозга и корковые изменения у пожилых людей влияют на скорость их моторной координации и когнитивные способности [21, 29, 30]. Возможно, что у работающих мужчин и женщин 65–69 лет не наблюдается изменений в ментально-моторном функционировании головного мозга, включая моторное воображение, планирование и принятие решения, что также можно рассматривать как фактор, влияющий на продолжение трудовой деятельности у лиц после 64 лет.

Психоэмоциональные проблемы, включая развитие высокого уровня тревожности, а также когнитивные изменения приводят к снижению у пожилых людей постуральной адаптации [11, 18, 29]. Все эти изменения будут повышать риск преждевременного психологического и когнитивного старения [30]. Высокие показатели Equilibrium Score SOT, особенно в пробах 1, 3, 4 и 6, в свою очередь, указывают на хорошую способность к социально-психологическому и когнитивному стрессу [10], что также можно рассматривать как один из важных факторов продолжения трудовой деятельности у людей после 64 лет. Психологическое и когнитивное старение будет определять способность и желание пожилых людей продолжать трудовую деятельность на пенсии [3, 4]. В связи с этим можно предположить, что у работающих женщин и мужчин 65–69 лет не наблюдаются преждевременные когнитивные и психоэмоциональные изменения. Снижение постуральной адаптации можно рассматривать как изменение у пожилых людей психоэмоциональной и когнитивной адаптации к факторам окружающей среды, включая рабочую среду [21]. Физические и психосоциальные факторы рабочей среды становятся важными условиями, влияющими на возможность и желание пожилых людей продолжать трудовую деятельность в возрасте 65 лет и старше безопасно для здоровья.

На основании предыдущих исследований [2, 3] становится очевидно, что показатели SOT и MCT отражают у человека его психическое состояние, поведенческое реагирование, а также когнитивные изменения. В настоящее время нами при помощи данного постурографического комплекса идет разработка инструментальной методики психодиагностики и психокоррекции.

У большинства обследованных работающих мужчин и женщин 65–69 лет показатели компонентов постурального баланса находятся на уровне лиц трудоспособного возраста [3, 25]. Высокие показатели SOT и низкие показатели MCT могут указывать на отсутствие возрастных изменений компонентов постурального баланса, а также на низкий риск получения травм от падений, особенно у лиц 65 лет и старше [3, 25]. Последние данные исследований указывают, что пожилые работники более внимательны к технике безопасности, а работники 15–39 лет на 40 % чаще получают производственные травмы, чем пожилые [17]. Можно предположить, что уровень травматизма у людей 65 лет и старше, связанный со снижением компонентов постурального баланса, будет на таком же уровне, как и у лиц трудоспособного возраста.

Проведенное исследование позволяет развеять одно из основных заблуждений, которое присуще как работодателям, так и работающим предпенсионерам и которое гласит, что пожилые работники старше 64 лет имеют плохой постуральный баланс, следовательно, больше имеют шансов получить производственные травмы из-за падений на рабочем месте. Однако наши данные показывают, что у женщин и мужчин 65–69 лет удовлетворенность своим постуральным контролем будет определять способность и желание продолжать успешную и безопасную для здоровья трудовую деятельность, а также сохранять свой социальный и профессиональный статус, тем самым поддерживать высокий уровень благополучия и качества их жизни.

Выводы

У работающих людей 65–69 лет значения индекса функции равновесия в пробах 1–5, а также результирующей оценки равновесия всего SOT были выше, чем у неработающих лиц того же возраста. Полученные результаты указывают, что более эффективное поддержание статического и статодинамического равновесия, высокая результативность и функциональность постурального контроля находят отражение у мужчин и женщин 65–69 лет, продолжающих трудовую деятельность.

На основании сравнительного анализа показателей постуральной стратегии SOT у работающих и неработающих пожилых людей можно констатировать, что мужчины и женщины 65–69 лет, продолжающие работать, характеризуются наилучшей балансировкой и управлением центра тяжести при поддержании статического и статодинамического равновесия, а также быстрой способностью реагировать и противодействовать высоким колебаниям центра тяжести при удержании статодинамического баланса. Колебательные движения центра тяжести при статических и статодинамических задачах у пожилых людей отражают степень их физической активности и работоспособности.

По данным SOT, работающие люди 65–69 лет характеризуются более высокой степенью участия соматосенсорной, зрительной и вестибулярной информации в контроле над балансом. При этом у них сохраняется способность сенсорных систем к избыточному функционированию. Все это будет указывать на отсутствие у них выраженных возрастных изменений в сенсорном обеспечении постурального контроля, низкую вероятность травматизма от падений, особенно на рабочем месте, а также на сохранение быстрой адаптации к физическим и социально-психологическим факторам окружающей среды.

Работающие мужчины и женщины, по данным теста Motor Control Test, характеризуются низкой латентностью скоординированных моторных реакций, что указывает на более результативный нейромышечный контроль баланса и эффективный процесс зрительно-моторной координации, сохранение способности к выполнению более точных и плавных движений.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. *Гудков А.Б., Дёмин А.В., Грибанов А.В.* Характеристика постурального контроля у женщин пожилого возраста с синдромом падений // Успехи геронтол. 2015. Т. 28, № 3. С. 513–520.

2. *Гудков А.Б., Дёмин А.В., Попова О.Н. и др.* Характеристика постурального баланса у женщин, переживших пожар в пожилом возрасте // Мед.-биол. и социально-психол. проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2018. № 4. С. 68–75. https://doi.org/10.25016/2541-7487-2018-0-4-68-75

3. *Гудков А.Б., Чащин В.П., Дёмин А.В. и др.* Оценка качества жизни и постурального баланса у женщин старших возрастных групп, продолжающих работу в своей профессии // Мед. труда и промышленная экология. 2019. № 8. С. 473–478. https://doi.org/ 10.31089/1026-9428-2019-59-8-473-478

4. *Дёмин А.В., Ильницкий А.Н., Кореневич К.С.* Особенности постурального работающих женщин 60–69 лет // Науч. результаты исследований. 2022. Т. 8, № 3. С 382–397. https://doi.org/10.18413/2658-6533-2022-8-3-0-9

5. *Barbieri F.A., Vitório R.* Locomotion and Posture in Older Adults: The Role of Aging and Movement Disorder. Berlin: Springer International Publishing, 2017.

6. *Bataller-Cervero A.V., Cimarras-Otal C., Roche-Seruendo L.E. et al.* Static Balance Modification during the Workday in Assembly Chain Workers with and without Current Low Back Pain // Int. J. Environm. Res. Publ. Hlth. 2020. Vol. 17, № 20. 7385. https://doi.org/10.3390/ijerph17207385

7. *Bryant E.C., Trew M.E., Bruce A.M. et al.* Gender differences in balance performance at the time of retirement // Clin. Biomech. (Bristol, Avon). 2005. Vol. 20, № 3. P. 330–335. https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2004.11.006

8. *Classen S., Wang Y., Crizzle A.M. et al.* Gender differences among older drivers in a comprehensive driving evaluation // Accid. Analys. Prevent. 2013. Vol. 61. P. 146–152. https://doi.org/10.1016/j.aap.2012.10.010

9. *Demou E., Bhaskar A., Xu T. et al.* Health, lifestyle and employment beyond state-pension age // BMC Publ. Hlth. 2017. Vol. 17. P. 971. https://doi.org/10.1186/s12889-017-4957-5

10. *Doumas M., Morsanyi K., Young W.R.* Cognitively and socially induced stress affects postural control // Exp. Brain Res. 2018. Vol. 236, № 1. P. 305–314. https://doi.org/10.1007/s00221-017-5128-8

11. *Ellmers T.J., Cocks A.J., Young W.R.* Exploring attentional focus of older adult fallers during heightened postural threat // Psychol. Res. 2020. Vol. 84, № 7. P. 1877–1889. https://doi.org/10.1007/s00426-019-01190-6

12. *Farrow A., Reynolds F.* Health and safety of the older worker // Occupat. Med. (Oxford, Engl.). 2012. Vol. 62, № 1. P. 4–11. https://doi.org/10.1093/occmed/kqr148

13. *Faude O., Donath L., Bopp M. et al.* Neuromuscular training in construction workers: a longitudinal controlled pilot study // Int. Arch. Occupat. Environm. Hlth. 2015. Vol. 88, № 6. P. 697–705. https://doi.org/10.1007/s00420-014-0994-x

14. *Hämmig O.* Work- and stress-related musculoskeletal and sleep disorders among health professionals: a cross-sectional

study in a hospital setting in Switzerland // BMC Musculoskelet. Disord. 2020. Vol. 21, № 1. P. 319. https://doi.org/10.1186/s12891-020-03327-w

15. *He F., Lin J., Li F. et al.* Physical Work and Exercise Reduce the Risk of Cognitive Impairment in Older Adults: A Population-based Longitudinal Study // Curr. Alzheimer Res. 2021. Vol. 18, № 8. P. 638–645. https://doi.org/10.2174/1567205018666211118100451

16. *Hoonakker P., Van Duivenbooden C.* Monitoring working conditions and health of older workers in Dutch construction industry // Amer. J. Industrial Med. 2010. Vol. 53, № 6. P. 641–653. https://doi.org/10.1002/ajim.20838

17. *Johansson M.K., Rissanen R.* Interventions for return to work following work-related injuries among young adults: A systematic literature review // Work. 2021. Vol. 69, № 3. P. 795–806. https://doi.org/10.3233/WOR-205028

18. *Johnson K.J., Zaback M., Tokuno C.D. et al.* Repeated exposure to the threat of perturbation induces emotional, cognitive, and postural adaptations in young and older adults // Exp. Geront. 2019. Vol. 122. P. 109–115. https://doi.org/10.1016/j.exger.2019.04.015

19. *Kenny G.P., Yardley J.E., Martineau L. et. al.* Physical work capacity in older adults: implications for the aging worker // Amer. J. Industrial Med. 2008. Vol. 51, № 8. P. 610–625. https://doi.org/10.1002/ajim.20600

20. *Liaw M.Y., Chen C.L., Pei Y.C. et al.* Comparison of the static and dynamic balance performance in young, middle-aged, and elderly healthy people // Chang Gung Med. J. 2009. Vol. 32, № 3. P. 297–304.

21. *Lord S.R., Sherrington C., Naganathan V.* Falls in Older People Risk Factors, Strategies for Prevention and Implications for Practice, 3rd Edition. Cambridge: Cambridge University Press, 2021.

22. *Mussina A., Suleimenov B., Sembayev Z. et al.* The ageing rate of workers engaged in chrome ore processing // Work. 2019. Vol. 64, № 3. P. 421–426. https://doi.org/10.3233/WOR-193004

23. *Nakamura K., Kitamura K., Oshiki R. et al.* Prolonged occupational activity and 6-year changes in postural sway in elderly women // J. Musculoskelet. Neuronal Interact. 2015. Vol. 15, № 1. P. 78–82.

24. *Naumanen P.* The health promotion model as assessed by ageing workers // J. clin. Nursing. 2006. Vol. 15, № 2. P. 219–226. https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2006.01255.x

25. *NeuroCom International.* Balance Manager Systems. Clinical Operations Guide. NeuroCom International, Inc., a division of Natus: Clackamas (OR), 2011.

26. *Nylén P., Favero F., Glimne S. et al.* Vision, light and aging: a literature overview on older-age workers // Work: J. Prevention, Assessment, Rehab. 2014. Vol. 47, № 3. P. 399–412. https://doi.org/10.3233/WOR-141832

27. *Padula R.S., Comper M.L.C., Moraes S. A. et al.* The work ability index and functional capacity among older workers // Brazil. J. Phys. Ther. 2013. Vol. 17, № 4. P. 382–391. https://doi.org/10.1590/s1413-35552013005000107

28. *Shephard R., Noreau L.* Vieillissement et technologie: la condition physique dans une société post-industrialisée [Aging and technology: physical condition in a post-industrial society] // Canad. J. Publ. Hlth. 1990. Vol. 81, № 5. P. 386–391.

29. *Shumway-Cook A., Woollacott M.H.* Motor Control: Translating Research into Clinical Practice, 4th Ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2011.

30. *Spirduso W., Francis K.L., MacRae P.G.* Yaslanmanin Fiziksel Boyutlari. Çankaya/Ankara. Turkish: Nobel Akademik Yayincilik, 2017.

31. *Stenholm S., Pulakka A., Kawachi I. et al.* Changes in physical activity during transition to retirement: a cohort study // Int. J. Behav. Nutrit. Phys. Activity. 2016. Vol. 13, № 51. https://doi.org/10.1186/s12966-016-0375-9

32. *Viviani C.A., Bravo G., Lavallière M. et al.* Productivity in older versus younger workers: A systematic literature review // Work. 2021. Vol. 68, № 3. P. 577–618. https://doi.org/10.3233/wor-203396

Поступила в редакцию 12.03.2023
После доработки 31.05.2023
Принята к публикации 27.06.2023

Adv. geront. 2023. Vol. 36. № 4. P. 501–510

N.V. Blokhina [1], A.V. Dyomin [1], A.N. Ilnitski [2], R.Z. Shamratov [2]

CONTINUING WORK AFTER 64 YEARS OF AGE AND POSTURAL BALANCE

[1] M.V. Lomonosov Northern Arctic Federal University, 13 korp. 1 Severodvinskaya str., Arkhangelsk 163002, e-mail: adi81@yandex.ru; [2] Academy of Postgraduate Education, Federal Research and Clinical Center of the Federal Medical-Biological Agency, 91 Volokolamskoye shosse, Moscow, 125371

The objective of this study was to assess the components of postural balance among working and non-working men and women aged 65–69. A total of 120 people within the age range of 65–69 were screened. The first group included 30 female and 30 male patients who continued working beyond retirement. The second group comprised 30 women and 30 men who had ceased working by the time of the examination. For comprehensive assessment of postural balance components the computer complex of dynamic postrography «Smart Equitest Balance Manager» was used. Sensory Organization Test (SOT) and Motor Control Test (MCT) were conducted. An analysis of SOT and MCT results showed that compared to non-workers aged 65–69, working men and women of the same age range demonstrated more effective maintenance of static and static-dynamic balance, increased postural control performance, including neuromuscular control of balance, as well as optimal balancing and centre of gravity control while maintaining static and static-dynamic balance. The reduced participation of somatosensory, visual and vestibular information in postural control and visual-motor coordination will negatively impact the ability of people over 64 to continue working.

Key words: *computer posturography, Sensory Organization Test, Motor Control Test, center of gravity, maintaining static and static-dynamic balance, working and non-working men and women aged 65–69*

© С.В. Булгакова, Е.В. Тренева, Д.П. Курмаев, 2023
УДК 612.766.1-053.9

Успехи геронтол. 2023. Т. 36. № 4. С. 511–516
doi: 10.34922/AE.2023.36.4.008

С.В. Булгакова, Е.В. Тренева, Д.П. Курмаев

ФАКТОРЫ РИСКА НИЗКОЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ У ЛЮДЕЙ 80 ЛЕТ И СТАРШЕ

Самарский государственный медицинский университет, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89, e-mail: geriatry@mail.ru

В мире продолжается глобальное постарение населения, поэтому продление функциональной и когнитивной независимости у людей пожилого, старческого возраста и долгожителей является приоритетной целью систем здравоохранения всех государств. Цель исследования — выявление факторов риска низкой функциональной активности у людей старческого возраста. В исследование были включены 122 человека 80 лет и старше (средний возраст — 84,74±2,98 года). У всех участников проводили сбор жалоб, анамнеза, определяли антропометрические показатели, силу хвата кисти, функциональную активность с помощью батареи тестов SPPB, состав тела. Выявлено, что мужчины 80 лет и старше демонстрировали лучшие функциональные показатели, чем женщины. Пол, возраст и число принимаемых лекарственных препаратов явились значимыми предикторами функциональной активности. Пациенты 80 лет и старше с нормальной функциональной активностью обладали лучшими антропометрическими показателями, составом тела, силой хвата кисти. Депрессия и остеоартрит чаще встречались у людей старческого возраста с низкой функциональной активностью.

Ключевые слова: пожилой возраст, старческий возраст, состав тела, биоимпедансный анализ, жировая масса, мышечная масса, антропометрия, функциональная активность

Большим достижением систем здравоохранения различных стран стало увеличение продолжительности жизни и, как следствие, постарение мировой популяции. Так, в 2030 г. число людей 60 лет и старше увеличится до 1,4 млрд против 1 млрд в 2020 г. и будет составлять по числу $^1/_6$ жителей планеты. К 2050 г. численность населения 60 лет и старше удвоится, составив 2,1 млрд. Кроме того, ожидается, что за период с 2020 г. по 2050 г. численность населения 80 лет и старше вырастет втрое и достигнет 426 млн [13]. Параллельно с увеличением продолжительности жизни, числа людей пожилого и старческого возраста, распространенности возраст-ассоциированных заболеваний странам необходимо пересмотреть подход систем здравоохранения к пациентам гериатрического профиля.

Процессам старения подвергаются все органы и ткани. Так, с возрастом часто наблюдается снижение мышечной массы [1] и увеличение жировой массы [4], что приводит к развитию саркопении [8], саркопенического ожирения [5, 17]. В то же время, снижение физической активности, связанное с потерей мышечных массы и силы, увеличивает риск повышения жировой массы тела [4, 17]. D.C.K. Gomes и соавт. показали, что высокая распространенность (48,7 %) ожирения отмечается у пожилых бразильцев 60–79 лет [14]. У мужчин, как правило, саркопеническое ожирение развивается в связи с возрастным снижением уровня тестостерона, гормона, положительно влияющего на мышечные массу, силу и функцию. Дефицит эстрогенов у женщин в постменопаузе приводит к развитию висцерального ожирения, что напрямую влияет на антропометрические показатели, такие как соотношение талии и бедер [2].

Изменения в составе тела в результате старения связаны с прогрессирующей потерей мышечной функции и, как следствие, развивается снижение работоспособности [4, 5], ухудшается качество жизни [7, 8]. Исследование N.N. Hairi и соавт. показало, что у мужчин 70 лет и старше с функциональными ограничениями была более низкая безжировая масса тела (как в верхней, так и в нижней части тела), более высокая жировая масса и общее процентное содержание жира, а также низкая сила кистей рук и четырехглавой мышцы [16].

Важным фактором риска развития саркопении у гериатрических пациентов является мальнутриция [6] и наличие сопутствующих заболеваний опорно-двигательной системы [3]. Кроме того, полипрагмазия, распространенная при старении, также может влиять на функциональные показатели. Известно, что использование пяти или более лекарственных препаратов является предиктором низкой функциональной работоспособности у пожилых людей и связано с более низкой скоростью ходьбы и худшими показателями тестов на подвижность [20]. Физическая активность пожилых людей может зависеть от пола. F. Guede-Rojas и соавт. показали, что пожилые мужчины превосходят женщин

по двум функциональным тестам: 2-минутному шаговому и тесту sit-and-reach [15]. G.G. Tangen и соавт. обнаружили более высокие показатели мышечной силы, тестов равновесия и выносливости у пожилых мужчин по сравнению с женщинами. Эти результаты показывают, что у мужчин с возрастом лучше сохраняется функциональная активность по сравнению с женщинами [27].

Безусловно, изучение функциональных способностей у людей пожилого и старческого возраста не является новым направлением исследований, в то же время взаимосвязь антропометрических показателей [ИМТ, окружность талии (ОТ), отношение окружности талии к росту (ОТР)], состава тела с показателями функциональной активности остается у этой категории до конца не изученной. Цель исследования — выявление факторов риска низкой функциональной активности у людей старческого возраста.

Материалы и методы

В исследование вошли 122 человека 80 лет и старше (средний возраст — 84,74±2,98 года), подписавших добровольное информированное согласие. Критерии исключения: наличие нарушений зрения и слуха, не компенсируемые очками, слуховым аппаратом; когнитивные нарушения, препятствующие участию в исследовании; невозможность стоять прямо; наличие физических недостатков, препятствующих самостоятельной ходьбе (например, ампутация нижних конечностей, гемиплегия, последствия ОНМК); острые инфекционные, соматические заболевания.

У всех участников проводили сбор жалоб, анамнеза, определяли антропометрические показатели [рост, массу тела, вычисляли ИМТ как отношение массы тела (кг) к показателю роста в квадрате ($м^2$); ОТ; ОТР как показатель висцерального ожирения]; силу хвата кисти (с помощью кистевого динамометра «ДК-50», Россия); функциональную активность с помощью батареи тестов SPPB (The Short Physical Performance Battery), включающую тесты на равновесие (тандем, семитандем, тесты Ромберга), скорость ходьбы, пятикратное вставание со стула. Каждый подтест оценивается по шкале 0–4 балла с совокупной оценкой до 12. По числу баллов все участники были разделены на две группы: 1-я (n=65) — низкая функциональная активность (<7 баллов); 2-я (n=57) — нормальная функциональная активность (>7 баллов) [10]. Состав тела исследовали с помощью биоимпедансного анализа аппаратом «АВС-02» («Медасс», Россия). Определяли процентное содержание жировой и мышечной ткани в организме, вычисляли аппендикулярную скелетно-мышечную массу (appendicular lean mass, ALM).

Линейность непрерывных переменных по отношению к зависимой переменной (функциональные показатели — SPPB) оценивали с помощью процедуры Бокса—Тидвелла, и все непрерывные независимые переменные были линейно связаны с зависимой переменной. Был проведен U-тест Манна—Уитни, чтобы определить различия в исходных характеристиках между низкофункциональными и высокофункциональными группами. Также был проведен тест χ^2, чтобы определить, существует ли связь между функциональными группами, антропометрическими показателями, составом тела и полом пациентов. Модель логистической регрессии была статистически значимой (χ^2=31,68; ρ=0,001) и объяснила 39 % дисперсии функциональных показателей [по критерию Найджелкерка (Nagelkerke) R^2]; модель правильно классифицировала 69,7 % случаев. Чувствительность составила 72,7 %, специфичность — 66,7 %, положительное прогностическое значение — 68,08 % и отрицательное прогностическое значение — 71,42 %. Площадь под ROC-кривой составила 0,83 (95 % ДИ 0,74–0,91), что явилось приемлемым уровнем различения. Биномиальную логистическую регрессию использовали для проверки влияния ряда показателей состава тела, а также пола (женщины и мужчины) для вероятности того, что участники будут иметь высокие функциональные показатели на основе классификации SPPB (0 — низкие функциональные показатели; 1 — высокие функциональные показатели). Статистические анализы были проведены с использованием программного пакета SPSS 21.0 («SPSS Inc.», США). Показатели ρ<0,05 считали статистически значимыми.

Результаты и обсуждение

Как видно из данных *табл. 1*, из 122 участников исследования 78 (63,9 %) были женщины, мужчин — 44 (36,1 %). В 1-й группе было в 3 раза больше женщин (ρ<0,001). Для 2-й группы были характерны достоверно более низкие значения ОТР (ρ=0,003), доли жировой массы (ρ=0,043), число принимаемых препаратов (ρ=0,003), высокие ALM (ρ=0,001), сила хвата кисти (ρ<0,001), статический баланс (ρ<0,001), скорость ходьбы (ρ<0,001), пятикратное вставание со стула (ρ<0,001) по сравнению с 1-й группой. Кроме

того, в 1-й группе чаще встречалась депрессия (p=0,024) и остеоартрит (p=0,005).

Логистический регрессионный анализ показал, что пол, возраст и число принимаемых лекарственных препаратов были значимыми предикторами функциональной активности (*табл. 2*). Участники мужского пола имели отношение шансов (ОШ) 5,21 и более высокие функциональные показатели по сравнению с женщинами (p=0,021). Кроме того, на каждую единицу снижения возраста отношение шансов иметь более высокие функциональные показатели увеличивались в 1,26 раза (1/0,789), а с каждой единицей снижения числа препаратов отношение шансов иметь более высокие функциональные показатели увеличивались в 1,30 раза (1/0,767).

Наше исследование показало, что люди 80 лет и старше, отнесенные к группе с нормальной функциональной активностью, обладали лучшими антропометрическими показателями [более низкие показатели ОТР (p=0,003) и доли жировой массы (p=0,043), более высокая ALM (p=0,001)] и силой хвата кисти (p<0,001) по сравнению с группой с низкими функциональными возможностями. Кроме того, нами отмечена более высокая функциональная активность у мужчин старческого возраста, чем у женщин (p=0,005).

Наши результаты подтверждают наличие гендерного разрыва в функциональных способностях пожилых людей, обнаруженное D.S. Fernandes и соавт. [12]. Подобные данные были получены V.R. Santos и соавт., показавшие, что пожилые женщины в Бразилии имели более высокую долю низкой функциональной работоспособности при измерении SPPB [25]. Проспективное обсервационное когортное исследование с участием более чем 500 пожилых бельгийцев обнаружило, что мужчины набрали более высокие баллы по тестам SPPB и силу хвата кисти по сравнению с женщинами [18].

Низкая функциональная активность женщин пожилого и старческого возраста может быть связана с их социальными и физиологическими особенностями. Такое социальное явление, как феминизация старения, показывает, что для женщин характерна более высокая ожидаемая продолжительность жизни и связанный с этим более длительный морбидный анамнез и функциональную зависимость [12]. По данным научной литературы, мужчины более физиологически подготовлены к процессу старения, так как они имеют возможность сохранять или восстанавливать мышечные массу и силу с помощью физических упражнений

Таблица 1

Основные характеристики участников исследования

Показатель	1-я группа, n=65	2-я группа, n=57	p
Пол, n (%)			
мужчины	16 (24,6)	28 (49,1)	**0,005**
женщины	49 (75,4)	29 (50,9)	**0,005**
Возраст (M±SD), лет	84,94±4,41	84,56±2,82	0,581
Рост (M±SD), см	1,71±0,10	1,76±0,07	**0,002**
Масса тела (M±SD), кг	77,57±12,69	80,74±11,12	0,148
ИМТ (M±SD), кг/м^2	25,80±7,15	25,46±3,95	0,854
Окружность талии (M±SD), см	96,04±11,26	93,06±10,83	0,141
Отношение окружности талии к росту, M±SD	0,61±0,08	0,57±0,06	**0,003**
Доля жировой массы (M±SD), %	35,21±10,16	31,66±8,87	**0,043**
ALM (M±SD), кг	17,77±3,23	19,81±4,68	**0,001**
Сила хвата кисти (M±SD), кг	18,28±6,35	24,40±8,12	**<0,001**
Статический баланс (M±SD), баллы	2,52±1,22	3,60±0,74	**<0,001**
Скорость ходьбы (M±SD), баллы	2,26±1,1	3,90±0,31	**<0,001**
Пятикратное вставание со стула (M±SD), баллы	0,82±0,56	2,38±0,86	**<0,001**
SPPB (M±SD), баллы	5,62±2,18	9,83±0,86	**<0,001**
Число принимаемых препаратов (M±SD), шт.	5,27±3,31	3,61±2,56	**0,003**
ИБС, n (%)	12 (18,5)	13 (22,8)	0,559
Артериальная гипертензия, n (%)	36 (55,4)	37 (64,9)	0,288
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	15 (23,1)	8 (14)	0,202
Онкологическое заболевание, n (%)	9 (13,8)	7 (12,3)	0,807
Остеоартрит, n (%)	45 (69,2)	25 (43,9)	**0,005**
Хронический бронхит, n (%)	7 (10,8)	5 (8,8)	0,713
Депрессия, n (%)	19 (29,2)	7 (12,3)	**0,024**
Остеопороз, n (%)	18 (27,7)	14 (24,6)	0,699

Примечание. Здесь и в табл. 2: полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия, p<0,05.

Таблица 2

Логистический регрессионный анализ взаимосвязи показателей функциональной активности с антропометрическими параметрами, составом тела, полом, возрастом, числом лекарственных препаратов

Переменная	Отношение шансов	95 % ДИ для отношения шансов		*p*
		нижнее значение	верхнее значение	
Окружность талии, см	1,039	0,180	5,991	0,966
ИМТ, кг/м^2	0,476	0,109	2,076	0,323
Отношение окружности талии к росту	0,905	0,185	4,424	0,902
Доля жировой массы, %	2,555	0,603	10,829	0,203
Пол, мужчины	5,213	1,287	21,11	**0,021**
Возраст, лет	0,789	0,664	0,937	**0,007**
Число принимаемых лекарственных препаратов	0,767	0,631	0,932	**0,008**

по сравнению с женщинами, что связано со специфическими для пола возрастными изменениями половых гормонов [28].

У женщин в период постменопаузы дефицит эстрогенов приводит к увеличению массы тела и развитию висцерального ожирения, а также снижению безжировой и мышечной массы. Снижение мышечной массы приводит к более низкой скорости основного обмена и прогрессивному снижению общего расхода энергии, что также способствует увеличению количества жировой ткани [15, 17].

Гендерное различие в реакции на старение, а также бóльшая продолжительность жизни женщин подчеркивают проблемы, с которыми сталкиваются системы здравоохранения и социальной защиты, когда имеют дело с охраной здоровья и уходом за стареющими женщинами. В связи с этим, необходима разработка профилактических и лечебно-диагностических мер на популяционном и индивидуальном уровне, направленных на своевременную профилактику развития возраст-ассоциированных заболеваний [11].

S. Ozkok и соавт. в исследовании с участием 392 пожилых показали, что участники, принимающие пять или более лекарственных препаратов, имели худшие функциональные показатели (низкий тест SPPB) [20]. Исследование, изучающее влияние приема статинов на функциональные показатели у пожилых людей, показало значительное снижение силы хвата кисти и скорости ходьбы по сравнению с теми, кто не принимал их. Однако при множественном регрессионном анализе связь между статинами и показателями функциональной активности не подтвердилась [29].

Однако функциональные показатели, по-видимому, в большей степени связаны с числом одновременно принимаемых препаратов. K.A. Volaklis и соавт. обнаружили сильную двунаправленную связь между полипрагмазией и физической работоспособностью и подчеркнули, что у людей пожилого и старческого возраста вероятность взаимодействий лекарственных препаратов выше, чем у молодых, что приводит к отрицательным функциональным результатам [30].

V.R. Santos и соавт. сообщают, что избыток жировой массы у людей старческого возраста связан со снижением функциональных показателей в тестах на равновесие, скорости ходьбы и силы нижних конечностей, что подтверждается нашим исследованием [25]. В то же время, J. Sallinen и соавт. показали связь между массой жировой ткани и функциональными показателями у участников 60–79 лет, но не обнаружили ее у людей старше 80 лет [24]. Эти результаты могут подтверждать теорию о том, что последствия избыточного отложения жировой ткани для организма особенно пагубны для функциональных возможностей у людей пожилого возраста, поскольку жировые накопления имеют тенденцию к уменьшению в более старшем возрасте, потенциально смягчая свое вредное воздействие [17, 24].

Таким образом, приведенные выше исследования подтверждают данные о том, что пожилые люди с высокими функциональными показателями имеют более низкий процент жировой ткани. В нашем исследовании участники с нормальной функциональной активностью в дополнение к более низкой доле жировой массы имели более низкое значение ОТР. Средний показатель ОТР для этой группы был близок к пороговому значению избыточной массы тела (0,57±0,06 при норме <0,55). По данным научной литературы, ОТР является ценным антропометрическим показателем, хорошо известным предиктором ожирения для обоих полов [9]. Однако можно утверждать, что ИМТ и ОТ обладают большей диагностической ценностью для

диагностики абдоминального ожирения, чем ОТР у пожилых людей [25]. Учитывая, что взаимосвязь ОТР и функциональной активности у людей 80 лет и старше плохо изучена, исследования в этой области приобретают большое значение.

Внедрение методов изучения состава тела (биоимпедансный анализ, DEXA) позволило достоверно выявлять саркопеническое ожирение. Так, A.C. Rossini-Venturini и соавт. обнаружили положительную связь индекса скелетных мышц голени с показателями функциональной активности (SPPB) у людей старческого возраста [23]. F.A. Patino-Villada и соавт. продемонстрировали, что испанские мужчины и женщины 70 лет и старше с нормальным ALM показали лучшие результаты мышечной силы, скорости ходьбы, равновесия [21]. A.C. Rossini-Venturini и соавт. не обнаружили связь между количеством жировой массы и функциональной активностью. Это может говорить о том, что мышечная масса является, по-видимому, более важным фактором для поддержания функциональной активности [23]. В то же время, прирост мышечной силы, функциональных возможностей, изменение состава тела, вызванные тренировками с отягощениями, у пожилых женщин с саркопеническим ожирением меньше, чем у женщин без него [26]. В связи с этим, дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение реального эффекта упражнений с отягощениями у женщин пожилого и старческого возраста с саркопеническим ожирением, а также взаимосвязи мышечной и жировой ткани и функциональной активности.

Наша работа показала высокую распространенность остеоартрита в группе с низкой функциональной активностью, хотя встречается он и у людей с нормальной функциональной активностью (ρ=0,005).

Согласно данным научной литературы, остеоартрит является вторым по распространенности заболеванием у людей пожилого и старческого возраста в США, а средние затраты на эту патологию превышают 450 млрд долларов в год, что свидетельствует о высокой потребности в лечении и реабилитации этих пациентов [19]. В то же время доказано, что активный образ жизни, физические упражнения, реабилитационные комплексы являются лечебно-профилактическими мерами, направленными на поддержку функции суставов [22].

Выводы

Низкая функциональная активность чаще встречается у женщин.

Пол, возраст и число принимаемых лекарственных препаратов являются значимыми предикторами функциональной активности у людей 80 лет и старше.

Люди 80 лет и старше с нормальной функциональной активностью обладают лучшими антропометрическими показателями — более низкие отношение окружности талии к росту (ρ=0,003) и доля жировой массы (ρ=0,043), более высокая аппендикулярная скелетно-мышечная масса (ρ=0,001) и более высокая сила хвата кисти (ρ<0,001) по сравнению с группой с низкими функциональными возможностями.

Депрессия (ρ=0,024) и остеоартрит (ρ=0,005) чаще встречается у людей 80 лет и старше с низкой функциональной активностью.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. *Белопасов В.В., Белопасова А.В., Веселова Д.К.* Инволюционные формы патологии скелетной мускулатуры // Мед. алфавит. 2022. № 32. С. 17–24. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-32-17-24

2. *Булгакова С.В., Тренева Е.В., Захарова Н.О., Николаева А.В.* Эндокринная система и старение организма человека // Клин. геронтол. 2020. Т. 26, № 7–8. С. 51–56. https://doi.org/10.26347/1607-2499202007-08051-056

3. *Добровольская О.В., Феклистов А.Ю., Ефремова А.О. и др.* Остеопороз и саркопения у женщин с ревматоидным артритом // Соврем. ревматол. 2020. Т. 14, № 2. С. 84–89. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-2-84-89

4. *Иванникова Е.В., Дудинская Е.Н., Онучина Ю.С.* Метаболизм мышечной ткани у лиц пожилого возраста // Рос. журн. гериат. мед. 2022. № 2 (10). С. 96–102. https://doi.org/10.37586/2686-8636-2-2022-96-102

5. *Курмаев Д.П., Булгакова С.В., Тренева Е.В.* Саркопеническое ожирение — актуальная проблема современной гериатрии // Рос. журн. гериат. мед. 2022. № 4. С. 228–235. https://doi.org/10.37586/2686-8636-4-2022-228-235

6. *Новикова Т.В., Пасечник И.Н., Рыбинцев В.Ю.* Саркопения и нутритивная поддержка больных пожилого и старческого возраста // Леч. врач. 2021. № 12. С. 62–66. https://doi.org/10.51793/OS.2021.24.12.009

7. *Сафонова Ю.А., Зоткин Е.Г., Торопцова Н.В.* Качество жизни и синдром усталости у пожилых пациентов с саркопенией // Соврем. ревматол. 2021. Т. 15, № 6. С. 41–47. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-6-41-47

8. *Сафонова Ю.А., Торопцова Н.В.* Частота и факторы риска саркопении у людей старших возрастных групп // Клиницист. 2022. Т. 16, № 2. С. 40–47. https://doi.org/10.17650/1818-8338-2022-16-2-K661

9. *Corrêa M.M., Facchini L.A., Thumé E. et al.* The ability of waist-to-height ratio to identify health risk // Rev. Saude Publ. 2019. Vol. 53, № 66. https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2019053000895

10. *Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J. et al.* Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis // Age Ageing. 2019. Vol. 48. P. 16–31. https://doi.org/10.1093/ageing/afy169

11. *Davidson P.M., Digiacomo M., McGrath S.J.* The feminization of aging: how will this impact on health outcomes and services? // HIth Care Women Int. 2011. Vol. 32, № 12. P. 1031–1045. https://doi.org/10.1080/07399332.2011.610539

12. *Fernandes D.S., Gonçalves L.H.T., Ferreira A.M.R., Santos M.I.P.O.* Functional capacity assessment of long-lived older

adults from Amazonas // Rev. Bras. Enferm. 2019. Vol. 72 (Suppl. 2). P. 49–55. https://doi.org/10.1590/0034-7167-2017-0798

13. *Fulmer T., Reuben D., Auerbach J. et al.* Actualizing better health and health care for older adults // Hlth Affairs (Project Hope). Vol. 40, № 2. P. 219–225. https://doi.org/10.1377/hlthaff.2020.01470

14. *Gomes D.C.K., Sichieri R., Junior E.V. et al.* Trends in obesity prevalence among Brazilian adults from 2002 to 2013 by educational level // BMC Publ. Hlth. 2019. Vol. 19, № 1. P. 965. https://doi.org/10.1186/s12889-019-7289-9

15. *Guede-Rojas F., Jerez-Mayorga D., Ulloa-Díaz D. et al.* Relationship between anthropometric nutritional status and functional capacity in older adults living in the community // Rev. Med. Chile. 2020. Vol. 148, № 1. P. 69–77. https://doi.org/10.4067/S0034-98872020000100069

16. *Hairi N.N., Cumming R.G., Naganathan V. et al.* Loss of muscle strength, mass (sarcopenia), and quality (specific force) and its relationship with functional limitation and physical disability: the Concord Health and Ageing in Men Project // J. Amer. Geriat. Soc. 2010. Vol. 58, № 11. P. 2055–2062. https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2010.03145.x

17. *Koliaki C., Liatis S., Dalamaga M., Kokkinos A.* Sarcopenic Obesity: Epidemiologic Evidence, Pathophysiology, and Therapeutic Perspectives // Curr. Obes. Rep. 2019. Vol. 8, № 4. P. 458–471. https://doi.org/10.1007/s13679-019-00359-9

18. *Legrand D., Adriaensen W., Vaes B. et al.* The relationship between grip strength and muscle mass (MM), inflammatory biomarkers and physical performance in community-dwelling very old persons // Arch. Geront. Geriat. 2013. Vol. 57, № 3. P. 345–351. https://doi.org/10.1016/j.archger.2013.06.003

19. *Lo J., Chan L., Flynn S.* A Systematic Review of the Incidence, Prevalence, Costs, and Activity and Work Limitations of Amputation, Osteoarthritis, Rheumatoid Arthritis, Back Pain, Multiple Sclerosis, Spinal Cord Injury, Stroke, and Traumatic Brain Injury in the United States: A 2019 Update // Arch. Phys. Med. Rehab. 2021. Vol. 102, № 1. P. 115–131. https://doi.org/10.1016/j.apmr.2020.04.001

20. *Ozkok S., Aydin C.O., Sacar D.E. et al.* Associations between polypharmacy and physical performance measures in older adults // Arch. Geront. Geriat. 2022. Vol. 98. P. 104553. https://doi.org/10.1016/j.archger.2021.104553

21. *Patino-Villada F.A., Gonzalez-Bernal J.J., Gonzalez-Santos J. et al.* Relationship of body composition with the strength and functional capacity of people over 70 years // Int. J. Environm. Res. Publ. Hlth. 2020. Vol. 17, № 21. P. 7767. https://doi.org/10.3390/ijerph17217767

22. *Ravalli S., Castrogiovanni P., Musumeci G.* Exercise as medicine to be prescribed in osteoarthritis // Wld J. Orthop. 2019. Vol. 10, № 7. P. 262–267. https://doi.org/10.5312/wjo.v10.i7.262

23. *Rossini-Venturini A.C., Abdalla P.P., Fassini P.G. et al.* Association between classic and specific bioimpedance vector analysis and sarcopenia in older adults: a cross-sectional study // BMC Sports Sci. Med. Rehab. 2022. Vol. 14, № 1. P. 170. https://doi.org/10.1186/s13102-022-00559-2

24. *Sallinen J., Stenholm S., Rantanen T. et al.* Effect of age on the association between body fat percentage and maximal walking speed // J. Nutr. Hlth Aging. 2011. Vol. 15, № 6. P. 427–432. https://doi.org/10.1007/s12603-010-0140-8

25. *Santos V.R., Christofaro D.G.D., Gomes I.C. et al.* Factors associated with mobility of the oldest old // Fisioter. Mov. 2017. Vol. 30. P. 69–76. https://doi.org/10.1590/1980-5918.030.001.AO07

26. *Stoever K., Heber A., Eichberg S. et al.* Influences of Resistance Training on Physical Function in Older, Obese Men and Women With Sarcopenia // J. Geriat. Phys. Ther. 2018. Vol. 41, № 1. P. 20–27. https://doi.org/10.1519/JPT.0000000000000105

27. *Tangen G.G., Robinson H.S.* Measuring physical performance in highly active older adults: associations with age and gender? // Aging Clin. Exp. Res. 2020. Vol. 32, № 2. P. 229–237. https://doi.org/10.1007/s40520-019-01190-x

28. *Tracy B.L., Ivey F.M., Hurlbut D. et al.* Muscle quality. II. Effects of strength training in 65- to 75-yr-old men and women // J. Appl. Physiol. (1985). 1999. Vol. 86, № 1. P. 195–201. https://doi.org/10.1152/jappl.1999.86.1.195

29. *Van der Ploeg M.A., Poortvliet R.K., Van Blijswijk S.C. et al.* Statin Use and Self-Reported Hindering Muscle Complaints in Older Persons: A Population Based Study // PLoS One. 2016. Vol. 11, № 12. P. e0166857. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166857

30. *Volaklis K.A., Thorand B., Peters A. et al.* Physical activity, muscular strength, and polypharmacy among older multimorbid persons: Results from the KORA-Age study // Scand. J. Med. Sci. Sports. 2018. Vol. 28, № 2. P. 604–612. https://doi.org/10.1111/sms.12884

Поступила в редакцию 03.04.2023
После доработки 24.05.2023
Принята к публикации 29.05.2023

Adv. geront. 2023. Vol. 36. № 4. P. 511–516

S.V. Bulgakova, E.V. Treneva, D.P. Kurmaev

RISK FACTORS FOR LOW FUNCTIONAL ACTIVITY IN PEOPLE 80 YEARS AND OLDER

Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya str., Samara 443099, e-mail: geriatry@mail.ru

The global aging of the population continues in the world, therefore, the extension of functional and cognitive independence in the elderly, senile and centenarians is a priority goal of the healthcare systems of all states. The aim of the study was to identify risk factors for low functional activity in senile people. The study included 122 people aged 80 years and older (mean age 84,74±2,98 years). Complaints were collected from all participants; history; anthropometric indicators, handgrip strength, functional activity using the SPPB battery of tests, body composition were determined. It was found that men aged 80 years and older showed better functional performance than women. Gender, age, and the number of drugs taken were significant predictors of functional activity. Patients at the age of 80 years and older with normal functional activity had better anthropometric parameters, body composition, and hand grip strength. Depression and osteoarthritis were more common in older people with low functional activity.

Key words: *elderly age, senile age, body composition, bioimpedance analysis, fat mass, muscle mass, anthropometry, functional activity*

© Коллектив авторов, 2023
УДК 616.8-009.17-053.9(048)

Успехи геронтол. 2023. Т. 36. № 4. С. 517–524
doi: 10.34922/AE.2023.36.4.009

А.Ю. Щербук [1], В.В. Донсков [1], Ан.Ю. Щербук [2], Е.В. Черепанова [1], Д.Ю. Мадай [1], Ю.А. Щербук [1]

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О СИНДРОМЕ ПАДЕНИЙ ЛЮДЕЙ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА (*обзор литературы*)

[1] Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9, e-mail: 9361661@gmail.com; [2] Российский биотехнологический университет, Медицинский институт непрерывного образования, 125080, Москва, Волоколамское шоссе, 11

В обзорной статье проанализированы научные публикации, посвященные актуальной проблеме современного общества — синдрому падений людей пожилого и старческого возраста. Продемонстрирована многофакторность синдрома падений, которую необходимо учитывать при проведении диагностических и лечебных мероприятий. Полученная информация позволила выделить наиболее значимые состояния и заболевания, ведущие к увеличению частоты синдрома падений. В работе систематизированы сведения о его причинах и профилактике, диагностике и комплексном лечении пациентов пожилого и старческого возраста. Обращено особое внимание на пострадавших пожилого и старческого возраста с травматическими повреждениями.

Ключевые слова: синдром падений, пожилой и старческий возраст, гериатрия

В связи с мировой тенденцией изменения демографической ситуации — постоянного увеличения доли лиц пожилого и старческого возраста в общей популяции, вопросы гериатрии как одной из медицинских специальностей становятся наиболее актуальными. В ряду проблем, которые приходится решать гериатрам и всем специалистам, принимающим участие в лечении пациентов пожилого и старческого возраста, одной из наиболее серьезных является синдром падений, приводящий к возникновению черепно-мозговых травм (ЧМТ), переломов костей конечностей, таза, позвоночника, повреждению мягких тканей [17, 22]. Несмотря на снижение частоты ЧМТ у населения планеты в целом, этот показатель у людей пожилого и старческого возраста продолжает расти, что связано с нарушениями равновесия и падениями вследствие острых и хронических прогрессирующих сосудистых и воспалительных заболеваний (церебральный атеросклероз, церебральный васкулит, гидроцефалия, сосудистые мальформации, инсульт, эпилепсия, болезнь Паркинсона, нейросифилис, болезнь Меньера), а также доброкачественных и злокачественных новообразований головного мозга, снижения зрения, дефицита внимания, старческой деменции, астении, депрессии, недостаточности питания (мальнутриции), гипогликемии, нарушений сердечного ритма, саркопении, ортостатических реакций, а также неконтролируемого приема лекарственных препаратов. Описанный в литературе синдром падений, ежегодно выявляющийся у 30 % популяции старше 65 лет, а к 80 годам — в 80 % случаев, является одним из ключевых в гериатрической медицине, что обусловлено высокой частотой связанных с ним травматических повреждений, приводящих к инвалидизации и значительным трудностям в самообслуживании [2, 3, 10, 12, 15, 18, 22, 27, 28, 39, 42, 44, 46, 56, 65–69].

Эпидемиология и причины синдрома падений у людей пожилого и старческого возраста

Синдром падений у лиц пожилого и старческого возраста является одним из главных гериатрических синдромов, ведущих к тяжелым травмам. По данным ВОЗ, у лиц пожилого и старческого возраста ежегодно происходит 37,3 млн падений, которые имеют достаточно тяжелые последствия, требующие медицинской помощи. Случайные падения у лиц пожилого и старческого возраста все чаще становятся причиной тяжелой ЧМТ. В связи с этим, в настоящее время особое внимание уделяется высокой частоте гериатрической ЧМТ, возрастающему уровню связанной с ней госпитальной смертности, составляющей, по данным различных авторов, 3,8–8,2 %. Данная проблематика является социально значимой, поскольку синдром падений становится наиболее частым и основным фактором, угрожающим независимости пожилых

людей и снижению качества их жизни [10, 13, 22, 40, 53, 62].

У лиц пожилого и старческого возраста в результате падений в 10—20 % случаев выявляются переломы проксимальных отделов бедренной и плечевой костей, дистального отдела предплечья, костей таза, позвонков; повреждения мягких тканей, хроническая субдуральная гематома, пневмония. У пациентов, пролежавших на земле после падения 6 ч и более, возрастает летальность. В США ежегодно регистрируют примерно 9 500 летальных исходов, обусловленных падениями, и около 20 тыс. случаев переломов бедра [22].

По оценкам экспертов, 33 % лиц 65 лет и старше имеют анамнез падений, при этом 50 % из них падают более одного раза в год. Распространенность синдрома падений зависит от условий пребывания людей пожилого и старческого возраста: она выше более чем в 10 раз у находящихся в домах престарелых и больницах, чем у проживающих дома [19, 30]. На этой проблеме сделан акцент в работе М.А. Ясенской [41], указывающей, что приблизительно 50 % пожилых людей в домах престарелых переносят падения однократно в течение года, а 40 % падают чаще одного раза в год. Среди людей 85 лет и старше 20 % летальных исходов связано с синдромом падений в домах престарелых.

Синдром падений людей пожилого и старческого возраста является растущей проблемой, вызывающей высокий уровень травматизма, обращения за медицинской помощью и смертности. Стратегии оценки и вмешательства обычно сложны из-за многофакторной природы падений. Оптимальные подходы включают междисциплинарное сотрудничество в оценке риска падений, внимание к сопутствующим заболеваниям и снижение опасностей окружающей среды [49]. Клинические рекомендации «Падения у пациентов пожилого и старческого возраста» (2020) Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Российской ассоциации по остеопорозу особенно актуальны с связи с тем, что синдром падений у людей старших возрастных групп в настоящее время является одним из ведущих гериатрических синдромов, во многом определяющих дальнейший прогноз пациента и его способность к независимому, автономному самообслуживанию. Падения в пожилом и старческом возрасте являются многофакторным синдромом, тесно связанным с другими гериатрическими синдромами. Развитию падений способствуют многообразные биологические, клинические, поведенческие и социально-экономические факторы [16, 23].

К наиболее распространенным факторам риска падений относится патология костно-мышечной системы, включающая остеоартрит, саркопению, остеопению, остеопороз и хронический болевой синдром. Все пациенты имеют отягощенный гериатрический статус, включающий в среднем семь гериатрических синдромов. Среди факторов риска падений наиболее распространенными оказались состояния, ассоциированные с патологией костно-мышечной системы: хроническая боль (84,7 %), гиподинамия (56,1 %), нарушения баланса (60,2 %) и походки (35,9 %), использование вспомогательных средств при передвижении (30,4 %), ортопедическая патология (9,7 %) и дефицит витамина *D* (86,1 %). Среди нозологических форм превалировал остеоартрит (75,8 %) [20].

Нарушение походки является основной причиной функциональных расстройств и заболеваемости у пожилых людей, приводящих к ограничению их трудоспособности, пребывания и общения в социальной среде. Большинство нарушений походки у пожилых людей имеет неврологические компоненты [40, 54]. Вследствие уменьшения общей адаптивности головного мозга, замедления нейродинамических и когнитивных процессов, а также изменений опорно-двигательного аппарата в процессе старения, снижения двигательной активности, вынужденного длительного пребывания в постели происходит ухудшение внимания, реакции, нарушается координация движений, что ведет к увеличению риска падений, травматических повреждений и инвалидизации [13, 58].

Падения и старческая астения — взаимосвязанные гериатрические синдромы. С нарастанием тяжести гериатрического статуса увеличивалась распространенность падений, достигая 57 % у пациентов со старческой астенией. Результаты комплексной гериатрической оценки демонстрируют, что у людей пожилого и старческого возраста при уровне АД ниже нормы отмечается более высокая распространенность старческой астении и хуже показатели функционального статуса. Это становится важным прогностическим фактором в отношении появления синдрома падений [1, 35, 45]. Старческую астению выявляли у 31,8 %, преастению — у 54,5 % пациентов 60 лет и старше, а наличие положительной корреляции старческой астении и падений свидетельствует о необходимости пристального внимания к этой категории пациентов, поскольку они находятся в группе высокого риска падений и последующих осложнений [17]. Старческая депрессия повышает вероятность син-

дрома падений, а увеличение числа падений или продолжающиеся случаи множественных падений в значительной степени ведут к более выраженным депрессивным симптомам [48].

Различные коморбидные состояния у людей пожилого и старческого возраста повышают частоту падений. Болезнь Паркинсона ведет к дискоординации процессов стояния, нарушает устойчивость при ходьбе вследствие того, что тело человека в процессе движения опережает ноги. Именно из-за этих рефлекторных нарушений «устойчивости» случаются падения пациентов [28, 38]. К последствиям ОНМК относят атаксию — нарушение координации движений, которое влияет на вероятность падений. Атаксия проявляется нарушением равновесия и ходьбы в виде пошатывания и дискоординации движений [47].

Ревматоидный артрит повышает риск падений у лиц пожилого возраста. В публикации О.А. Никитинской и соавт. на основе логистического регрессионного анализа, представленного в виде отношения шансов, доказано, что предшествующие в течение 12 мес падения у пациентов с ревматоидным артритом повышали риск повторных падений в 65 раз (95 % ДИ 8,33–504,6; ρ=0,032) [21].

Сахарный диабет 2-го типа ведет к увеличению частоты падений. Исполнительная функция и отсроченная память, две когнитивные области, которые влияют на гликемический контроль и течение заболевания у больных сахарным диабетом, связаны с повышенным риском падения [10, 43]. Нарушения остроты зрения, размеров полей зрения, катаракта и глаукома повышают риск падений и усугубляют социальную изоляцию. Ношение мультифокальных линз людьми пожилого и старческого возраста вызывает нарушение восприятия пространства, что, в свою очередь, препятствует своевременному обнаружению ими преград на своем пути. В настоящее время нарушения зрения недооцениваются и не всегда диагностируются [64].

Одним из частых коморбидных состояний у лиц пожилого и старческого возраста, увеличивающих риск падений, является артериальная гипертензия. Это один из самых распространенных факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов старших возрастных групп. Пациенты с синдромом падений имеют достоверно более высокие цифры систолического, диастолического и пульсового АД. В 25,7 % случаев отмечали цифры АД вне целевых значений. В 12,2 % наблюдений пациенты нерегулярно получали гипотензивную терапию. При этом для больных с гипертонической болезнью низкое АД является предиктором высокого риска падений и худшего прогноза [4, 6, 33]. Ортостатическая гипотензия часто сосуществует с гипертонической болезнью. Поскольку с возрастом чувствительность барорефлекса ухудшается и утрачивается способность снижения АД в положении лежа, при переходе пациента в вертикальное положение нередко отмечают ортостатическую гипотензию, приводящую к внезапному падению. Это подчеркивает важность проведения ортостатической пробы у людей пожилого и старческого возраста с гипертензией и риском падений [51, 55].

В настоящее время значительно увеличилось число больных пожилого и старческого возраста с систолической хронической сосудистой недостаточностью. Распространенность синдрома падений у пациентов 65 лет и старше с данной патологией и выявление его предикторов являются весьма актуальной проблемой. Риск падений достоверно коррелирует со степенью гипертрофии ЛЖ и выраженностью нарушений диастолической функции [5]. Фибрилляция предсердий — один из факторов риска падений в пожилом возрасте. «Скрытая» фибрилляция предсердий, как и ранее диагностированная, является независимым фактором возможных падений. Проведение скрининга фибрилляций предсердий позволяет выявлять большее число пожилых пациентов, находящихся в группе риска [31].

Мышечная слабость, нарушение походки и равновесия, а также когнитивные расстройства, сопутствующие течению злокачественных новообразований и радиохимиотерапевтическому лечению, потенциируют развитие синдрома падений у пациентов пожилого и старческого возраста [64].

Саркопения ведет к прогрессирующему снижению мышечной силы и массы, что является фактором риска падений у людей пожилого и старческого возраста. Риск саркопении выше у пациентов, испытывающих страх падений [26, 69]. Недостаточность питания в пожилом и старческом возрасте усугубляет наличие заболеваний нервной системы и служит причиной снижения мышечной и костной массы, нарастания ограничений двигательной активности. Нарушения питания могут стать причиной развития или прогрессирования различных гериатрических синдромов (падения, недержание мочи, когнитивные расстройства, депрессия и т. д.). У лиц пожилого и старческого возраста нарушение питания часто приводит к развитию анемии. Кроме того, анемия может быть связана с другими гериатрическими синдромами,

такими как дефицит витамина *D* и железодефицитная анемия [14, 34].

Лекарственно-индуцированные падения у пациентов пожилого и старческого возраста возрастают на фоне полипрагмазии в результате сочетанного применения лекарственных средств, отнесенных к высоко опасным в связи с риском падений [9]. Последний у пациентов пожилого и старческого возраста существенно возрастает при приеме кардиологических лекарственных средств, препаратов бензодиазепинового ряда, психотропных препаратов, антигипертензивных и антиаритмических средств, диуретиков и седативных лекарств и в случаях их сочетаний. Наблюдается значительное повышение риска падений при одновременном назначении более четырех различных препаратов вне зависимости от их типа. При параллельном применении четырех или более препаратов выявляется девятикратное повышение риска нарушений когнитивных функций [36, 37]. Антихолинергические лекарственные средства у пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями в условиях полипрагмазии способны нарушать когнитивные способности и приводить к падению [8]. Петлевые диуретики достоверно ассоциировались с повышением частоты падений, в то время как бета-блокаторы вели к снижению риска падений. Наперстянка и дигоксин увеличивали частоту падений, а статины — снижали. Определенные свойства лекарств, такие как селективность бета-блокаторов, могут влиять на риск падений [50]. На сегодняшний день серьезной проблемой остается недостаточная осведомленность врачей всех специальностей об опасности для пациентов пожилого и старческого возраста приема трёх и более лекарственных препаратов. Поэтому необходима консультация врача-гериатра для коррекции терапии и уменьшения риска побочных явлений полипрагмазии [11].

Практически все пациенты пожилого и старческого возраста переживают страх падений, который прежде всего обусловлен тревогой. В связи с этим, многие из них существенно ограничивают свою физическую активность. Чем больше люди пожилого и старческого возраста думают о вероятности падения, тем чаще они планируют движения при ходьбе, сопровождая их визуальным поиском, и тем выше становится вероятность реальных падений даже на ровной поверхности. Такое планирование негативно влияет на безопасность, поскольку возможные ограничения ведут к большим пошаговым ошибкам [52, 59, 61]. Недостаточно изучены факторы, трансформирующие страх падения из нормальной адаптивной реакции в дезадаптивную, которая может изменить влияние на риск падения. Ограниченная способность к объективному суждению увеличивает вероятность страха падения у людей пожилого и старческого возраста и усугубляет влияние страха на увеличение риска падения [22].

Профилактика и лечение падений

Профилактика падений у лиц пожилого и старческого возраста является стратегической задачей гериатрической службы. Рекомендуется направлять пациентов на консультацию к врачу-гериатру для многофакторной оценки риска падений, проведения комплекса лабораторных и инструментальных исследований для выявления состояний, являющихся потенциальными факторами риска. Дифференцированные индивидуальные меры профилактики падений необходимо направить на коррекцию выявленных изменений, проведение немедикаментозных и медикаментозных мероприятий. Индивидуальный план профилактики падений разрабатывает врач первичного звена — участковый терапевт, семейный врач, врач общей практики совместно с врачом-гериатром. Для коррекции выявленных коморбидных состояний целесообразно прибегать к консультации соответствующих специалистов: кардиолога, офтальмолога, невролога, уролога, сурдолога, ортопеда-травматолога, ревматолога и др. Оценка риска падений и составление индивидуальных программ их профилактики позволяет значительно снизить частоту падений в пожилом и старческом возрасте [16, 24, 32]. Своевременное выявление предрасполагающей соматической патологии и профилактика факторов риска может помочь снизить количество падений и уберечь пациентов от грозных осложнений. Данная задача является одной из наиболее важных в гериатрии, так как качество жизни после травм, полученных вследствие падений, существенно ниже, чем в целом у людей той же возрастной категории [40].

Американское гериатрическое общество рекомендует ежегодно проводить скрининг падений и нестабильности у людей пожилого и старческого возраста. Он включает лечение заболеваний, повышающих риск падений, коррекцию ортопедических проблем и дефицита зрения, оптимизацию медикаментозного лечения, использование компенсаторных средств, адаптацию к домашней среде и обучение пожилых людей и членов их семей. В работе J. Blackwood доказано, что сахарный диабет явля-

ется предиктором падений как у всех лиц 65 лет и старше (ОШ=1,06; 95 % ДИ, 1,02–1,09), так и в отдельных подгруппах [43].

Коррекция зрения позволяет снизить риск падений на 46,7 %, хорошее питание (по данным самооценки) — на 55,3 %, коррекция синдрома недержания мочи — на 55,8 %, улучшение уровня когнитивных функций — на 73,3 %, употребление двух и более овощей и фруктов в день — на 66 %. Индивидуальный анализ факторов риска падений и составление программ профилактики падений позволяет в 9 раз снизить частоту падений в течение первого года [32].

Профилактика двигательных нарушений с помощью немедикаментозных методов с использованием физических тренировок, включающих аэробные нагрузки, должна обязательно использоваться в работе с людьми пожилого и старческого возраста. К сожалению, исследований в области разработки и реализации программ профилактики двигательных нарушений в гериатрической практике недостаточно. В первую очередь это касается ходьбы и силовых занятий как общедоступного и универсального вида физической культуры. Скандинавскую ходьбу, как самостоятельный вид тренировки, так и в сочетании с гантелями и занятиями на тренажерах, можно использовать для повышения двигательной активности. Кроме того, сочетанные тренировки способствуют профилактике синдрома падений, что достигается улучшением показателей устойчивости в большей мере, чем при изолированном применении скандинавской ходьбы [7, 25, 57].

В литературе рекомендуются специальные физические упражнения с тренировкой равновесия в щадящем двигательном режиме, занятия гимнастикой для увеличения силы мышц ног; упражнения для мышц глаз с их движениями вверх, вниз и в стороны, сжиманием и разжиманием век; вращение головы во фронтальной плоскости при фиксированном взгляде; регулярные прогулки, ходьба на свежем воздухе; нормализация психологического климата в семье; нормализация режима дня; полноценный сон не менее 8 ч/сут, соблюдение режима труда и отдыха; правильное питание с минимальным количеством консервантов и искусственных добавок, достаточным количеством витамина *D*, антиоксидантов, отказ от вредных привычек; лечение соматических заболеваний, включая сердечно-сосудистые нарушения; устранение неблагоприятных факторов окружающей среды (плохое освещение, скользкая и неровная поверхность и т. п.) [29].

Когнитивно-моторная тренировка улучшает постуральную устойчивость и функциональные показатели повседневной жизни. Данный вид тренировки получил широкое распространение в реабилитации пациентов пожилого и старческого возраста с нарушениями равновесия, и все чаще для его реализации применяются системы виртуальной реальности. Использование 3D-технологий для имитации виртуальной реальности представляет собой новый подход к улучшению приверженности пациентов пожилого и старческого возраста к физической активности. Существует предположение, что виртуальная среда способствует улучшению реакции на быструю смену обстановки, а также модулирует различные характеристики внимания, пространственно-временно́й памяти, что благоприятно сказывается на постуральных функциях [13].

У людей пожилого и старческого возраста, получающих помощь по предотвращению падений, домашние программы упражнений по восстановлению силы и равновесия значительно снижают частоту последующих падений. Эти результаты поддерживают использование домашних программ физических упражнений для вторичной профилактики падений [60].

Ранняя диагностика и лечение пациентов пожилого и старческого возраста с хронической патологией в качестве мер профилактики повышенного риска падений позволяют снизить частоту возникновения синдрома падений. Согласно клиническим рекомендациям «Падения у пациентов пожилого и старческого возраста» от 2020 г., риск падений оценивают по алгоритму: вначале с помощью опросника о наличии риска падений, затем с помощью функционального теста «Встань и иди». Возрастание частоты синдрома падений и потребности в уходе за людьми пожилого и старческого возраста после обусловленных падениями тяжелых травм оказывает отрицательное влияние на качество жизни пострадавших и увеличивает финансовое бремя системы здравоохранения [47, 63].

Заключение

Таким образом, вследствие старения населения РФ частота синдрома падений у лиц пожилого и старческого возраста, сопровождающихся тяжелыми травматическими повреждениями, продолжает расти, становясь актуальной медико-социальной и финансово-экономической проблемой для системы здравоохранения и общества в целом. Многочисленные исследования демонстрируют многофакторность синдрома падений, которую необходимо учитывать при проведении диагности-

ческих и лечебных мер. Информация, полученная в результате сбора и анализа доступного научного материала, позволяет выделить наиболее значимые состояния и заболевания, ведущие к увеличению частоты синдрома падений у пациентов пожилого и старческого возраста, наметить профилактические и лечебные мероприятия, позволяющие повысить качество и продолжительность их жизни, а также использовать полученные данные в работе практикующих врачей.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. *Богданова Т.А.* Многофакторные вмешательства для предотвращения падений у людей пожилого и старческого возраста // Рос. семейный врач. 2021. Т. 25, № 3. С. 27–34.

2. *Вознюк И.А., Заславский Д.В., Бичун Е.А. и др*. Неотложная неврология: мезенхимальный и паренхиматозный нейросифилис (диагностический алгоритм): Методические рекомендации для врачей. СПб., 2018.

3. *Елисеев Ю.В*. Ишемический инсульт, вызванный менинговаскулярным сифилисом // Альманах клин. мед. 2015. № 39. С. 136–139.

4. *Зарудский А.А., Кулакова Е.П., Марковская А.Е. и др*. Факторы риска падений у пациентов с артериальной гипертензией в возрасте 55 лет и старше // Кардиология. 2018. Т. 58, № S9. С. 58–64. https://doi.org/10.18087/cardio.2476

5. *Зарудский А.А., Прощаев К.И., Перуцкая Е.А. и др*. Синдром падений у пациентов 65 лет и старше с систолической хронической сердечной недостаточностью // Успехи геронтол. 2020. Т. 33, № 6. С. 1103–1106. https://doi.org/10.34922/AE.2020.33.6.011

6. *Зеленкова К.С., Шван Л.Ю., Губарева И.В., Гасанова Д.Ф.Е.* Особенности гериартрических синдромов у пациентов с артериальной гипертензией разных возрастных групп // Уральский мед. журн. 2020. Т. 190, № 8. С. 15–20.

7. *Ивко К.О*. Сочетанные аэробно-анаэробные нагрузки в профилактике двигательных расстройств у людей пожилого возраста // Электронный науч. журн. «Геронтология». 2019. № 3. http://gerontology.su/magazines?text=342

8. *Ильина Е.С., Бордовский С.П., Польшина Н.И. и др.* Роль применения лекарственных средств с антихолинергическими свойствами в развитии падений у пациентов старческого возраста // Мед.-соц. экспертиза и реабилитация. 2018. Т. 21, № 1–2. С. 89–93. https://doi.org/10.18821/1560-9537-2018-21-1-89-93

9. *Ильина Е.С., Шалыгин В.А., Иващенко Д.В. и др*. Падения у коморбидных пациентов старческого возраста при сочетанном применении психотропных и кардиологических лекарственных средств // Нервно-мышечные болезни. 2019. Т. 9, № 1. С. 67–74. https://doi.org/10.17650/2222-8721-2019-9-1-67-74

10. *Ильницкий А.Н., Совенко Г.Н., Бахмутова Ю.В. и др*. Падения при сахарном диабете 2 типа в пожилом возрасте: нейроиммуноэндокринные изменения // Науч. ведомости Белгородского государственного университета. 2011. Т. 16, № 1. С. 37–40.

11. *Караева Е.В*. Зависимость увеличения риска падений от количества принимаемых препаратов у больных пожилого и старческого возраста // Рос. семейный врач. 2018. Т. 22, № 1. С. 32–35. https://doi.org/10.17816/RFD2018132-35

12. *Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Легенько М.С. и др*. Нейросифилис с постепенно нарастающей мозжечковой атаксией и ишемическими инсультами // Нерв. болезни. 2019. № 1. С. 28–33.

13. *Клочков А.С., Хижникова А.Е., Фукс А.А. и др*. Реабилитация пожилых пациентов с риском падения: значение психофизиологичексих показателей и когнитивномоторных тренировок с применением виртуальной реальности // Анналы клин. и экспериментальной неврол. 2020. Т. 14, № 4. С. 66–74. https://doi.org/10.25692/ACEN.2020.4.9

14. *Колоколов О.В., Салина Е.А., Колоколова А.М*. Боль, падения, ограничение двигательной активности и недостаточность питания как взаимосвязанные факторы риска инвалидизации лиц пожилого возраста: возможности коррекции // Рос. мед. журн. 2020. Т. 28, № 8. С. 30–36.

15. *Комкина Н.Г., Назаренко Н.В., Назаренко Т.В*. Церебральный ишемический инсульт как манифестация раннего нейросифилиса // Бюл. сибирской мед. 2010. № 4. С. 117–122.

16. *Крючкова О.Н., Ицкова Е.А., Лутай Ю.А. и др*. Падения у пациентов пожилого и старческого возраста: Совместные клинические рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу и Российской ассоциации геронтологов и гериатров // Крымский тер. журн. 2022. № 1. С. 21–26.

17. *Ларина В.Н., Кудина Е.В., Халатова Е.А. и др*. Профилактика последствий и рисков падений в пожилом возрасте // Прикладные информационные аспекты мед. 2019. Т. 22, № 1. С. 106–110.

18. *Ларина В.Н., Самкова И.А., Кудина Е.В*. Страх падения как один из факторов риска — значимость и методы оценки // Архивъ внутр. мед.. 2021. Т. 11, № 6 (62). С. 433–441. https://doi.org/10.20514/2226-6704-2021-11-6-433-441

19. *Маховская Т.Г., Щербина О.А., Васичкин С.В. и др*. Постуральные нарушения пожилых пациентов неврологического генеза: патогенез и особенности диагностики (обзор литературы) // Acta Biomed. Scientif. (East Siberian Biomed. J.). 2022. Т. 7, № 2. С. 125–133.

20. *Наумов А.В., Ховасова Н.О., Мороз В.И., Ткачева О.Н*. Падения и патология костно-мышечной системы в старших возрастных группах // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. 2020. Т. 120, № 2. С. 7–14. https://doi.org/10.17116/jnevro20201200217

21. *Никитинская О.А., Добровольская О.В., Торопцова Н.В., Феклистов А.Ю.* Частота и факторы риска падений у пациентов с ревматоидным артритом // Доктор.Ру. 2021. Т. 20, № 7. С. 12–18.

22. *Пономарева И.П.* Синдром падений // Мед. сестра. 2014. № 5. С. 14–17.

23. *Путилина М.В., Теплова Н.В., Громова О.А. и др*. Двигательные расстройства у пациентов пожилого возраста с хроническими заболеваниями опорно-двигательного аппарата (локомотивным синдромом) // Неврол., нейропсихиат., психосом. 2021. Т. 13, № 2. С. 130–136. https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-2-130-136

24. *Ройтберг Г.Е., Шархун О.О., Сластникова И.Д.* Профилактика падений у пациентов пожилого возраста в работе врача общей практики // Леч. дело. 2021. № 4. С. 24–31.

25. *Сафонова Ю.А., Зоткин Е.Г., Клиценко О.А.* Прогнозирование риска падений и переломов с помощью стабилометрического исследования у людей старше 65 лет // Успехи геронтол. 2018. Т. 31, № 4. С. 517–524.

26. *Сафонова Ю.А.* Саркопения как фактор риска падений и переломов // Клиницист. 2019. Т. 13, № 3–4. С. 22–28. https://doi.org/10.17650/1818-8338-2019-13-3-4-22-28

27. *Соминов А.Б., Лебедев И.А., Древаль О.Н. и др*. Распространенность и структура черепно-мозговой травмы в ряде субъектов Российской федерации // Уральский мед. журн. 2020. Т. 193, № 10. С. 156–159.

28. *Скрипкина Н.А., Левин О.С.* Нарушения ходьбы при болезни Паркинсона // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2015. Т. 115 (6-2). С. 54–60.

29. *Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Розанов А.В. и др*. Комплекс мер, направленный на профилактику падений и переломов у лиц пожилого и старческого возраста. М., 2021.

30. *Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Меркушева Л.И. и др*. Гериатрический синдром падений у коморбидных пациентов: «парадокс» нормотензии в пожилом возрасте // Consilium medicum. 2022. Т. 24, № 1. С. 49–52.

31. *Турушева А.В., Фролова Е.В., Петросян Ю.М., Думбадзе Р.Д.* «Скрытая» фибрилляция предсердий как фактор риска падений в пожилом и старческом возрасте // Успехи геронтол. 2021. Т. 34, № 1. С. 117–121. https://doi.org/10.34922/AE.2021.34.1.016

32. *Турушева А.В., Богданова Т.А., Фролова Е.В. и др.* Эпидемиология падений в Санкт-Петербурге (по материалам исследований кафедры семейной медицины) // Рос. журн. гериат. мед. 2022. Т. 10, № 2. С. 106–114. https://doi.org/10.37586/2686-8636-2-2022-106-114.

33. *Ховасова Н.О., Наумов А.В., Ткачева О.Н., Мороз В.И.* Факторы риска падений у пациентов с артериальной гипертензией // Системные гипертензии. 2019. Т. 16, № 4. С. 45–51. https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.4.190649

34. *Ховасова Н.О., Наумов А.В., Ткачева О.Н.* Анемия у лиц пожилого возраста: влияние на физический, функциональный статус и прогноз // Успехи геронтол. 2020. Т. 33, № 3. С. 501–506. https://doi.org/10.34922/AE.2020.33.3.011

35. *Ховасова Н.О., Наумов А.В., Ткачева О.Н., Мороз В.И.* Гериатрический портрет пациента с синдромом падений // Рос. журн. гериат. мед. 2021. № 3. С. 344–350. https://doi.org/10.37586/2686-8636-3-2021-336-342

36. *Шалыгин В.А., Синицина И.И., Савельева В.А. и др.* Клинико-фармакологические подходы к прогнозированию риска падений у пожилых // Клин. фармакол. и тер. 2020. Т. 29, № 1. С. 75–79.

37. *Шарашкина Н.В., Рунихина Н.К.* Превентивные технологии в гериатрии: фокус на падения // Рос. журн. гериат. мед. 2021. № 2. С. 196–200. https://doi.org/10.37586/2686-8636-2-2021-186-190

38. *Шпилева С.А.* Факторы возникновения падений пациентов с болезнью Паркинсона // В кн.: Аспирантские чтения-2019: Материалы всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвященной 100-летию Самарского гос. мед. ун-та. Самара, 2019. С. 146–148.

39. *Щепилов В.В., Стадниченко В.М.* Предрасполагающие факторы синдрома гипомобильности и риска переломов у людей старших возрастных групп // Электронный науч. журн. «Геронтология». 2021. № 3. http://gerontology.su/magazines?text=390

40. *Щербина О.А., Васичкин С.В., Гарманова А.А.* Нарушения ходьбы и равновесия у пациентов пожилого возраста // Вестн. неврол., психиат. и нейрохир. 2019. № 9. С. 57–63.

41. *Ясенская М.А.* Падения у пожилых. Риски падений. Профилактика падений // Электронный науч. журн. «Геронтология». 2018. № 3. http://gerontology.su/magazines?text=279

42. *Berková M., Berka Z.* Falls: a significant cause of morbidity and mortality in elderly people // Vnitr. Lek. 2018. Vol. 64, № 11. P. 1076–1083.

43. *Blackwood J.* Cognitive Function and Falls in Older Adults With Type 2 Diabetes Mellitus // J. Geriat. Phys. Ther. 2019. Vol. 42, № 4. E91–E96. https://doi.org/10.1519/JPT.0000000000000209

44. *Chauhan A.V., Guralnik J., dosReis S. et al.* Repetitive Traumatic Brain Injury Among Older Adults // J. Head Trauma Rehab. 2021. Vol. 26, № 10. P. 1097. https://doi.org/10.1097/HTR.0000000000000719

45. *Canada B., Stephan Y., Sutin A.R., Terracciano A.* Personality and falls among older adults: evidence from a longitudinal cohort // J. Geront. B. Psychol. Sci. Soc. Sci. 2020. Vol. 75, № 9. P. 1905–1910. https://doi.org/10.1093/geronb/gbz040

46. *Carpenter C.R., Cameron A., Ganz D.A., Liu S.* Older Adult Falls in Emergency Medicine: 2019 Update // Clin. Geriat. Med. 2019. Vol. 35, № 2. P. 205–219. https://doi.org/10.1016/j.cger.2019.01.009

47. *Chen I.H., Liang P.J., Chiu V.J., Lee S.C.* Trunk Muscle Activation Patterns During Standing Turns in Patients with Stroke: An Electromyographic Analysis // Front. Neurol. 2021. Vol. 12. 769975. https://doi.org/10.3389/fneur.2021.769975

48. *Choi N.G., Gell N.M., DiNitto D.M. et al.* Depression and activity-limiting fall worry among older adults: longitudinal reciprocal relationships // Int. Psychogeriat. 2020. Vol. 32, № 4. P. 495–504. https://doi.org/10.1017/S1041610219000838

49. *Cuevas-Trisan R.* Balance Problems and Fall Risks in the Elderly // Clin. Geriat. Med. 2019. Vol. 35, № 2. P. 173–183. https://doi.org/10.1016/j.cger.2019.01.008

50. *De Vries M., Seppala L.J., Daams J.G. et al.* Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis: I. Cardiovascular Drugs / EUGMS Task and Finish Group on Fall-Risk-Increasing Drugs // J. Amer. Med. Dir. Ass. 2018. Vol. 19, № 4. P. 371. e1-371.e9. https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.12.013

51. *Donoghue O.A., O'Connell M.D.L., Bourke R., Kenny R.A.* Is orthostatic hypotension and co-existing supine and seated hypertension associated with future falls in community-dwelling older adults? Results from The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA) // PLoS One. 2021. Vol. 16, № 5. e0252212. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252212

52. *Ellmers T.J., Cocks A.J., Young W.R.* Evidence of a Link Between Fall-Related Anxiety and High-Risk Patterns of Visual Search in Older Adults During Adaptive Locomotion // J. Geront. A Biol. Sci. Med. Sci. 2020. Vol. 75, № 5. P. 961–967. https://doi.org/10.1093/gerona/glz176

53. *Eom K.S.* Epidemiology and Outcomes of Traumatic Brain Injury in Elderly Population: A Multicenter Analysis Using Korean Neuro-Trauma Data Bank System 2010-2014 // J. Korean Neurosurg. Soc. 2019. Vol. 62, № 2. P. 243–255. https://doi.org/10.3340/jkns.2018.0017

54. *Hatton A.L., Rome K.* Falls, Footwear, and Podiatric Interventions in Older Adults // Clin. Geriat. Med. 2019. Vol. 35, № 2. P. 161–171. https://doi.org/10.1016/j.cger.2018.12.001

55. *Hohtari-Kivimäki U., Salminen M., Vahlberg T., Kivelä S.L.* Orthostatic Hypotension is a Risk Factor for Falls Among Older Adults: 3-Year Follow-Up // J. Amer. Med. Dir. Ass. 2021. Vol. 22, № 11. P. 2325–2330. https://doi.org/10.1016/j.jamda.2021.07.010

56. *Hosomi S., Sobue T., Kitamura T. et al.* Nationwide improvements in geriatric mortality due to traumatic brain injury in Japan // BMC Emerg. Med. 2022. Vol. 22, № 1. P. 24. https://doi.org/10.1186/s12873-022-00577-w

57. *Lee J.* The association between physical activity and risk of falling in older adults: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies // Geriat. Nurs. 2020. Vol. 41, № 6. P. 747–753. https://doi.org/10.1016/j.gerinurse.2020.05.005

58. *Li F., Harmer P.* Prevalence of Falls, Physical Perforrmance, and Dual-Task Cost While Walking in Older Adults at High Risk of Falling with and Without Cognitive Impairment // Clin. Interv. Aging. 2020. Vol. 15. P. 945–952. https://doi.org/10.2147/CIA.S254764

59. *Li Q., Mpofu E., Yin C., Turner K.W.* Perception of Falls and Confidence in Self-Management of Falls among Older Adults // Int. J. Environm. Res. Publ. Hlth. 2019. Vol. 16, № 24. P. 5054. https://doi.org/10.3390/ijerph16245054

60. *Liu-Ambrose T., Davis J.C., Falck R.S. et al.* Exercise, Processing Speed, and Subsequent Falls: A Secondary Analysis of a 12-Month Randomized Controlled Trial // J. Geront. A Biol. Sci. Med. Sci. 2021. Vol. 76, № 4. P. 675–682. https://doi.org/10.1093/gerona/glaa239

61. *McKay M.A., Todd-Magel C., Copel L.* Factors associated with the risk for falls in PACE participants // Geriat. Nurs. 2020. Vol. 41, № 5. P. 571–578. https://doi.org/10.1016/j.gerinurse.2020.03.002

62. *Moreland B., Kakara R., Henry A.* Trends in Nonfatal Falls and Fall-Related Injuries Among Adults Aged ≥65 Years — United States, 2012–2018 // MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep. 2020. Vol. 69, № 27. P. 875–881. https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6927a5

63. *Morris R., Lewis A.* Falls and Cancer // Clin. Oncol. (R Coll Radiol). 2020. Vol. 32, № 9. P. 569–578. https://doi.org/10.1016/j.clon.2020.03.011

64. *Nguyen T., Combs E.M., Wright P.J., Corbett C.F.* Reducing Fall Risks Among Visually Impaired Older Adults // Home Hlthc. Now. 2021. Vol. 39, № 4. P. 186–193. https://doi.org/10.1097/NHH.0000000000000995

65. *Skaansar O., Tverdal C., Rønning P.A. et al.* Traumatic brain injury-the effects of patient age on treatment intensity and mortality // Helseth. E. BMC Neurol. 2020. Vol. 20, № 1. P. 376. https://doi.org/10.1186/s12883-020-01943-6

66. *Trevisan C., Zanforlini B.M., Maggi S. et al.* Judgment Capacity, Fear of Falling, and the Risk of Falls in Community-Dwelling Older Adults: The Progetto Veneto Anziani Longitudinal Study // Rejuvenat. Res. 2020. Vol. 23, № 3. P. 237–244. https://doi.org/10.1089/rej.2019. 2197

67. *Tso S., Saha A., Cusimano M.D.* The Traumatic Brain Injury Model Systems National Database: A Review of Published Research // Neurotrauma Rep. 2021. Vol. 2, № 1. P. 149–164. https://doi.org/10.1089/neur.2020.0047

68. *Yokobori S., Saito K., Sasaki K. et al.* Treatment of Geriatric Traumatic Brain Injury: A Nationwide Cohort Study // J. Nippon Med. Sch. 2021. Vol. 88, № 3. P. 194–203. https://doi.org/10.1272/jnms.JNMS.2021_88-404

69. *Zhang X., Huang P., Dou Q. et al.* Falls among older adults with sarcopenia dwelling in nursing home or community: A meta-analysis // Clin. Nutr. 2020. Vol. 39, № 1. P. 33–39. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.01.002

Поступила в редакцию 18.11.2022
После доработки 11.09.2023
Принята к публикации 26.09.2023

Adv. geront. 2023. Vol. 36. № 4. P. 517–524

A.Yu. Shcherbuk [1], V.V. Donskov [1], An.Yu. Shcherbuk [2], E.V. Cherepanova [1], D.Yu. Maday [1], Yu.A. Shcherbuk [1]

MODERN VIEW OF PEOPLE FALLING SYNDROME ELDERLY AND SENIAL AGE (*literature review*)

[1] Saint-Petersburg State University, 7–9 Universitetskaya embankment, St. Petersburg 199034, e-mail: 9361661@gmail.com; [2] Russian Biotechnological University, Medical Institute of Continuing Education, 11 Volokolamsk highway, Moscow 125080

The review article analyzes scientific publications devoted to the actual problem of modern society — the syndrome of falls in elderly and senile people. The multifactorial nature of falls is demonstrated, which must be taken into account when carrying out diagnostic and therapeutic measures. The information obtained made it possible to identify the most significant conditions and diseases leading to an increase in the frequency of falls. The paper systematizes information about the causes of falls and the prevention of falls, diagnosis and complex treatment of elderly and senile patients. Attention is drawn to the victims of elderly and senile age with traumatic injuries.

Key words: *fall syndrome, elderly and senile age, geriatrics*

© Коллектив авторов, 2023
УДК 616.28-008.185-072.7-053.9

Успехи геронтол. 2023. Т. 36. № 4. С. 525–531
doi: 10.34922/AE.2023.36.4.010

Л.Е. Голованова [1, 2, 3], М.Ю. Бобошко [4], Е.С. Лаптева [2], Е.А. Огородникова [5]

АУДИОЛОГИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ В КОМПЛЕКСНОЙ ГЕРИАТРИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ ПАЦИЕНТОВ

[1] Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи, 190013, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, 9, e-mail: lgolovanova@inbox.ru; [2] Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; [3] Городской гериатрический медико-социальный центр, Городской сурдологический центр, 190103, Санкт-Петербург, Рижский пр., 21; [4] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8; [5] Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6

Цель исследования — изучение целесообразности включения аудиологического тестирования в систему комплексной гериатрической оценки (КГО) пациентов. Представлены результаты обследования 988 человек пожилого и старческого возраста (средний возраст — 77±7,4 года), каждому из которых была проведена КГО и оценка слуха путем заполнения скрининговой анкеты для пожилых с нарушениями слуха (Hearing Handicap Inventory for the Elderly, Screening version — HHIE-S). Все пациенты были разделены на две группы: 1-я — 780 стационарных пациентов, проходивших медико-социальную реабилитацию в разных отделениях Санкт-Петербургского городского гериатрического центра; 2-я — 208 амбулаторных пациентов, из которых 81 дополнительно было проведено аудиологическое обследование, включавшее осмотр ЛОР-органов и тональную пороговую аудиометрию для определения степени снижения слуховой функции. Выявлена корреляция состояния слуха и когнитивного статуса пациентов по результатам краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE), а также индекса старческой астении (FI). Результаты работы свидетельствуют о необходимости включения скрининговой анкеты HHIE-S в систему КГО для раннего выявления тугоухости, своевременной коррекции слуха и профилактики когнитивных расстройств.

Ключевые слова: синдром старческой астении, нарушения слуха у пожилых, комплексная гериатрическая оценка, раннее выявление нарушений слуха у пожилых, когнитивные нарушения у пожилых

Старение организма человека является физиологическим этапом жизни и обусловлено накоплением молекулярных и клеточных повреждений, при котором происходит постепенное снижение физиологического резерва организма. При неблагоприятном варианте развития этого процесса у пожилых людей может развиться синдром старческой астении — ключевой гериатрический синдром, характеризующийся возраст-ассоциированным снижением функций многих систем организма, приводящий к повышенной уязвимости организма пожилого человека к воздействию эндо- и экзогенных факторов, с высоким риском развития неблагоприятных исходов для здоровья, потери автономности и смерти. Синдром старческой астении тесно связан с другими гериатрическими синдромами и полиморбидностью, может быть потенциально обратим и влияет на тактику ведения пациента [9]. Наиболее значимыми признаками старческой астении с точки зрения клинической картины, кроме непреднамеренного снижения массы тела, падений, являются деменция, зависимость от посторонней помощи, значительное ограничение мобильности [8].

Диагностика синдрома старческой астении базируется на комплексной гериатрической оценке (КГО) — многомерном междисциплинарном диагностическом процессе, включающем оценку физического и психоэмоционального статуса, функциональных возможностей и социальных проблем пожилого человека с целью разработки плана лечения и наблюдения, направленного на восстановление или поддержание уровня его функциональной активности [14]. Основными задачами КГО являются: определение основных проблем, ухудшающих функциональный статус и качество жизни пациента; определение степени тяжести старческой астении; разработка плана мер, направленных на устранение или компенсацию этих проблем. КГО может проводиться амбулаторно в гериатрическом кабинете, стационарно в гериатрическом отделении, на дому у пациента. В ее проведении участвует мультидисциплинарная команда, в состав которой входят врач-гериатр, медицинская сестра, подго-

товленная для работы в гериатрии, другие специалисты (например, диетолог, реабилитолог и др.). Она проводится на первичном приеме, а в дальнейшем не реже 1 раза в год (пациентам 90 лет и старше — не реже 2 раз в год). Набор шкал и тестов, проводимых в рамках КГО, может меняться в зависимости от места его проведения (домашний визит, амбулаторный прием или стационар) и состояния пациента. КГО рекомендуется проводить пациентам в стабильном состоянии, не имеющим острых заболеваний и оценивать следующие домены: физическое здоровье, функциональный статус, когнитивные функции, эмоциональное состояние, социальный статус и оценка потребности в социальной помощи, а также учитывать результаты и выполнять комплекс лабораторных и инструментальных исследований. По результатам КГО, опроса пациента и физикального осмотра врач-гериатр выносит заключение, содержащее не только развернутый клинический диагноз, но и оценку способности к самообслуживанию, социального статуса, прогноза заболеваний и социальной зависимости, формирует индивидуальный план диагностических и реабилитационных мер с учетом всех выявленных нарушений [1, 7, 9].

Известно, что с увеличением продолжительности жизни растет число людей с возрастными изменениями слуховой системы. По данным ВОЗ на начало 2023 г., более 5% населения Земли (430 млн человек) нуждаются в реабилитации для решения проблемы инвалидизирующей потери слуха, а более 25% лиц старше 60 лет страдают от проблем со слухом. Возрастная тугоухость (пресбиакузис) является наиболее распространенным сенсорным нарушением у пожилых людей [3, 5]. Из-за старения населения быстро увеличивается и число лиц с деменцией. В наши дни в мире насчитывается около 50 млн людей с деменцией, и ежегодный прирост новых случаев заболевания составляет почти 10 млн. При этом в некоторых странах (США, Великобритания, Швеция, Нидерланды, Канада) сообщается о неожиданном снижении заболеваемости или распространенности возрастной деменции, что указывает на возможность снижения риска развития деменции у последующих поколений на фоне повышения уровня образования и воздействия других защитных факторов [4, 13]. Наиболее значимым модифицируемым фактором риска развития деменции у лиц старших возрастных групп является тугоухость, на долю которой приходится 9% от всех факторов риска (65% занимают немодифицируемые факторы риска развития деменции; 8% — низкий уровень образования; 5% — курение; 4% — депрессия; 3% — низкая физическая активность; 2% — социальная изоляция; 2% — артериальная гипертензия; 1% — сахарный диабет; 1% — ожирение). Своевременная коррекция нарушений слуха может стать одним из эффективных средств задержки снижения когнитивных функций у таких пациентов, способствуя также снижению риска развития старческой астении [10, 11].

Цель исследования — изучение целесообразности включения аудиологического тестирования в систему КГО пациентов.

Материалы и методы

Были обследованы 988 пациентов пожилого и старческого возраста, которые обратились в Городской гериатрический центр Санкт-Петербурга. Распределение испытуемых по возрасту и полу представлено в *табл. 1*. С учетом небольшого числа долгожителей (5% от всех испытуемых), результаты их обследований при последующем анализе объединялись с результатами пациентов старческого возраста.

В зависимости от канала обращения было выделено две группы пациентов: 1-я — 780 человек (средний возраст — 77,8±7,5 лет, 81% женщин), проходивших медико-социальную реабилита-

Таблица 1

Распределение обследованных лиц по возрасту и полу

Возраст, лет	Число испытуемых	Доля в группе, %	Средний возраст (M±SD), лет	Женщины, *n* (%)	Мужчины, *n* (%)
60–74 (пожилой)	353	36	69±3,6	271 (77)	82 (23)
75–89 (старческий)	583	59	81±3,5	484 (83)	99 (17)
90–99 (долгожители)	52	5	92±2,2	45 (87)	7 (13)
75–99 (старческий и долгожители)	635	64	82±4,5	529 (83)	106 (17)
60–99 (все испытуемые)	988	100	77±7,4	800 (81)	189 (19)

цию в стационарных отделениях Гериатрического центра; 2-я — 208 человек (средний возраст — 76±6,9 года, 80 % женщин), которые обратились в поликлинику Гериатрического центра амбулаторно.

Всем пациентам обеих групп была проведена КГО в соответствии с распоряжением Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга № 601-р от 15.11.2019 г. «О маршрутизации пациентов в Санкт-Петербурге при подозрении или выявлении старческой астении» и Методическими рекомендациями по организации КГО [1]. Последняя содержала следующие этапы: 1) опросник «Возраст не помеха»; 2) оценка физических данных (определение ИМТ и силы сжатия кисти по результатам динамометрии); 3) оценка функции скелетных мышц при помощи краткой батареи тестов физического функционирования (the Short Physical Performance Battery, SPPB); 4) определение индекса активности в повседневной жизни (индекс Бартел); 5) краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE); 6) расчет индекса старческой астении (Frailty index, FI).

Дополнительно к КГО все пациенты заполняли скрининговую форму экспресс-опросника о состоянии слуха (Hearing Handicap Inventory for the Elderly, Screening version — HHIE-S), которая состоит из 10 вопросов (5 — эмоциональной подшкалы и 5 — социально-ситуационной подшкалы). Ранее было установлено, что опросник HHIE-S демонстрирует высокую взаимосвязь состояния слуха и оценки качества жизни [6, 12]. Общая сумма баллов в анкете HHIE-S колеблется от 0 до 40: чем больше число баллов, тем больше выражены эмоциональные и социальные проблемы в связи с патологией слуха. Если сумма баллов попадает в диапазон 0—8 баллов — у пациентов нет затруднений; 10—24 — есть средние затруднения, необходимо пройти исследование слуха и консультацию врача-сурдолога для решения вопроса о необходимости слуховой реабилитации; 26—40 — есть значительные затруднения, необходимо обратиться к врачу-сурдологу для разработки программы слухоречевой реабилитации [6, 15]. Вопросы HHIE-S просты и понятны любому пациенту, что позволяет заполнить анкету самостоятельно или при помощи среднего и младшего медицинского персонала, заполнение анкеты занимает не более 5 мин и не требует какого-либо специального оборудования.

Из 208 пациентов 2-й группы 81 человек 60—89 лет (средний возраст — 77±6,7 года, 84 % женщин), помимо КГО и HHIE-S, прошли дополнительное аудиологическое обследование в условиях Городского сурдологического центра (структурное подразделение Санкт-Петербургского городского гериатрического центра). Наряду с осмотром ЛОР-органов, всем этим пациентам была выполнена тональная пороговая аудиометрия в стандартном диапазоне частот по воздушной и костной проводимости по общепринятой методике; при оценке степени тугоухости использовали международную классификацию [2]. Остальным 127 амбулаторным пациентам 60—91 года (средний возраст — 75,4±7 лет, 78 % женщин) аудиологическое обследование не проводили.

Для статистического анализа параметров распределения использовали стандартные показатели: объем выборки, среднее значение, стандартное отклонение, частота (%) встречаемости. Для оценки достоверности различий по частоте встречаемости использовали φ-критерий Фишера, для оценки взаимосвязи данных выборки — коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r).

Результаты и обсуждение

Полученные результаты КГО показали, что у 60 % пациентов из общей группы обследования (n=988) наблюдали выраженную старческую астению (данные FI), 71 % демонстрировали снижение когнитивной функции от уровня преддеменции до тяжелой деменции (данные MMSE), 53 % сообщали о наличии затруднений средней и значительной степени, связанных с состоянием слуха (данные HHIE-S).

Была также проанализирована возрастная динамика показателей КГО и слуха и степень их корреляции. Данные КГО и опроса о состоянии слуха (анкета HHIE-S) в 1-й группе (n=780) для лиц пожилого (n=266) и старческого (n=514) возраста, включая долгожителей, представлены в *табл. 2*.

Результаты сравнения показали, что наиболее выраженную и значимую (p<0,01, φ-критерий Фишера) возрастную динамику показателей наблюдали в оценках состояния слуха (пациентов пожилого возраста, указавших, что у них «нет затруднений», было на 27,2 % меньше, чем старческого), MMSE-теста (пациентов пожилого возраста, у которых «нет нарушений когнитивных функций», было на 19,2 % меньше, чем старческого) и итогового показателя КГО — индекса старческой астении (лиц с «выраженной старческой астенией» было на 21,4 % больше среди пациентов старческого возраста). При этом проявление вза-

Таблица 2

Результаты комплексной гериатрической оценки и экспресс-опросника о состоянии слуха HHIE-S у лиц пожилого и старческого возраста 1-й группы, *n*=780

Направление и шкала (категория) оценки		% в подгруппах	
		пожилого возраста	старческого возраста*
Верификация диагноза старческой астении по опроснику «Возраст не помеха»	Нет астении	0,4	0
	Преастения	18,8	8,2
	Астения	80,8	91,8
ИМТ	Выраженный дефицит массы тела	0,4	1,1
	Дефицит	1,2	1,5
	Норма	17,8	32,5
	Избыточная	41,7	34,6
	Ожирение I степени	25,1	22,4
	II	9,7	5,9
	III	4,0	2,0
Сила сжатия кисти	Слабость отсутствует	26,9	19,2
	Наличие слабости	73,1	80,8
Оценка функции скелетных мышц (SPPB)	Низкая мышечная функция / высокий риск падений	55,6	73,5
	Промежуточное состояние мышечной функции	30,1	17,5
	Высокая мышечная функция	14,3	9,0
Индекс активности в повседневной жизни (индекс Бартел)	Полная зависимость от посторонней помощи	5,6	15,1
	Выраженная зависимость	16,2	31,7
	Умеренная	42,9	40,5
	Лёгкая	20,7	8,0
	Независим в повседневной жизни	14,7	4,7
Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE-тест)	Нет нарушения когнитивных функций	30,5	11,3
	Преддементные когнитивные нарушения	42,1	27,6
	Деменция лёгкой степени выраженности	19,2	33,3
	умеренной степени	7,5	23,5
	тяжёлая	0,8	4,3
Индекс старческой астении (Frailty Index)	Отсутствие старческой астении	4,7	0,6
	Умеренно выраженная	41,8	24,5
	Выраженная	53,5	74,9
Экспресс-опросник о состоянии слуха (HHIE-S)	Нет затруднений	71,4	44,2
	Есть	21,4	39,3
	Выраженные	7,1	16,5

* Лица старческого возраста и долгожители.

имосвязи с возрастом для результатов анкетирования по HHIE-S нашло отражение в значимости коэффициента корреляции Спирмена (r=0,447), соответствующего умеренной силе при высоком уровне достоверности (ρ<0,001). Проверка корреляции с возрастом и оценками состояния слуха была проведена для всех показателей КГО (*табл. 3*).

Совокупность полученных данных подтверждает проявление значимой умеренной связи и с возрастом, и с оценками слуха для большинства показателей КГО. Важно, что в их число вошли отмеченные ранее результаты MMSE-теста и итогового индекса старческой астении (FI), продемонстрировавшие наиболее выраженное изменение показателей в старческом возрасте (см. табл. 2).

Во 2-й группе (n=208) также была выявлена возрастная динамика показателей КГО и оценок слуха (HHIE-S). Значимые возрастные различия в этой группе продемонстрировали показатели опросника «Возраст не помеха», MMSE-теста, итогового индекса старческой астении (FI) и состояния слуха по анкете HHIE-S (*рис. 1*).

Выраженные возрастные изменения проявились и по данным аудиометрии у пациентов, прошедших

Таблица 3

Коэффициенты корреляции Спирмена для показателей комплексной гериатрической оценки (КГО), возраста и состояния слуха у пациентов 1-й группы, *n*=780

Категория КГО	Возраст	Достоверность	Слух (HHIE-S)	Достоверность
Опросник «Возраст не помеха»	*r*=0,549	0,001	*r*=0,468	0,001
ИМТ	*r*=0,025	Не значимо	*r*=0,08	0,05
Сила сжатия кисти	*r*=0,414	0,001	*r*=0,384	0,001
Sppb	*r*=0,158	0,005	*r*=0,157	0,005
Индекс Бартел	*r*=–0,097	0,05	*r*=–0,017	Не значимо
MMSE	*r*=0,459	0,001	*r*=0,338	0,001
Индекс старческой астении (FI)	*r*=0,466	0,001	*r*=0,384	0,001

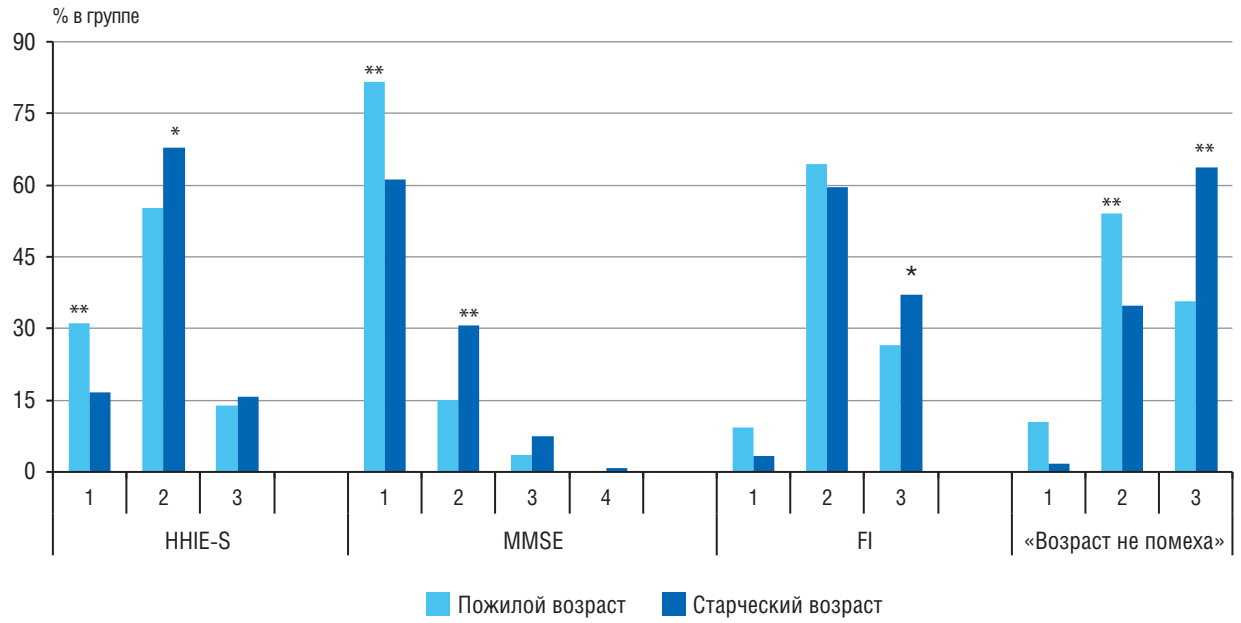


Рис. 1. Результаты оценки слуха по анкете HHIE-S и показатели комплексной гериатрической оценки у лиц пожилого и старческого возраста во 2-й группе (n=208).

*По оси абсцисс — оценки слуха по анкете HHIE-S (1 — нет затруднений со слухом; 2 — есть средние затруднения; 3 — есть значительные затруднения); данные MMSE-теста (1 — нет нарушения когнитивных функций; 2 — преддементные когнитивные нарушения; 3 — деменция лёгкой степени выраженности; 4 — деменция умеренной степени выраженности); показатели Frailty index (1 — отсутствие старческой астении; 2 — умеренно выраженная старческая астения; 3 — выраженная старческая астения) и опросника «Возраст не помеха» (1 — нет астении; 2 — преастения; 3 — астения). По оси ординат — доля соответствующих оценок в группе (%). Уровень значимости изменений (ф-критерий Фишера): * 0,05; ** 0,01*

дополнительное аудиологическое обследование (*n*=81). Наибольшее увеличение доли пациентов с III–IV степенью тугоухости (33 %) наблюдали в старческом возрасте. При этом была обнаружена умеренная и значимая взаимосвязь оценок слуха по опроснику HHIE-S и по степени тугоухости (данные аудиометрии) с возрастом (*r*=0,327, ρ<0,005 и *r*=0,43, ρ<0,001 соответственно), а также с большинством показателей КГО (кроме ИМТ и индекса Бартел). При этом корреляция степени тугоухости (диагноз на основе аудиометрии) и оценок опросника HHIE-S также была значимой на высоком уровне достоверности (ρ<0,001) для правого (*r*=0,375) и левого (*r*=0,372) уха.

Сходные результаты были получены и у остальных амбулаторных пациентов (*n*=127). Умеренная и значимая корреляция проявилась для оценок слуха по экспресс-опроснику HHIE-S с возрастом пациентов (*r*=0,36, ρ<0,001), с состоянием когнитивных функций по данным MMSE-теста (*r*=0,418, ρ<0,001) и показателями индекса старческой астении FI (*r*=0,346, ρ<0,001).

Таким образом, коэффициенты корреляции с высоким уровнем значимости были получены

Таблица 4

Коэффициенты корреляции Спирмена для показателей комплексной гериатрической оценки, возраста и состояния слуха у пациентов 1-й и 2-й групп

Категория оценки	Возраст		Слух (анкета HHIE-S)	
	1-я группа, *n*=208	2-я группа, *n*=780	1-я группа, *n*=208	2-я группа, *n*=780
MMSE-тест	*r*=0,471*	*r*=0,459*	*r*=0,351*	*r*=0,338*
Индекс старческой астении (Frailty Index)	*r*=0,367*	*r*=0,466*	*r*=0,306*	*r*=0,384*
HHIE-S (слух)	*r*=0,361*	*r*=0,447*	–	–

* Уровень значимости коэффициента корреляции Спирмена $p \leq 0{,}001$.

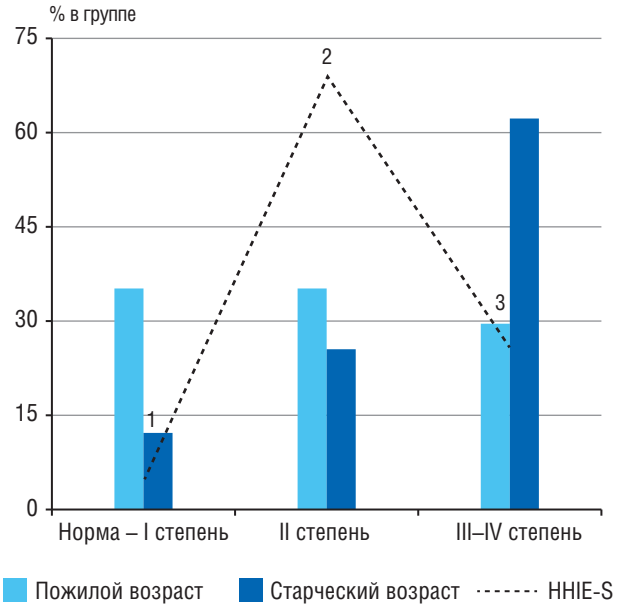


Рис. 2. Показатели аудиометрии и оценки состояния слуха по анкете HHIE-S в группе, прошедшей аудиологическое обследование (n=81).

По оси абсцисс — градации нарушений слуха; по оси ординат — частота (%) их встречаемости в группе. Светлые столбцы — данные аудиометрии у пациентов пожилого возраста (n=27), темные столбцы — у пациентов старческого возраста (n=54); пунктирная линия — результаты анкеты HHIE-S у лиц старческого возраста по категориям (1 — нет затруднений со слухом; 2 — затруднения умеренной степени; 3 — выраженные затруднения)

для показателей возраста, КГО и оценок состояния слуха по опроснику HHIE-S в обеих группах (*табл. 4*).

В целом полученные результаты указывают на наличие корреляции данных аудиометрии и оценок по анкете HHIE-S, хотя, как и в предыдущих исследованиях [6], нами было отмечено ослабление прямой зависимости оценок по анкете HHIE-S от степени тугоухости у пациентов пожилого и особенно старческого возраста (*рис. 2*).

С учетом результатов комплексной оценки слуха по данным аудиометрии и анкеты HHIE-S (см. рис. 2), можно сделать вывод о необходимости направления всех пациентов с затруднениями, выявленными по анкете HHIE-S (оценки 10–40), на консультацию к сурдологу-оториноларингологу. При этом первоочередного внимания требуют пациенты со значительными затруднениями по анкете HHIE-S (оценки 26–40), которым требуется аудиологическое обследование для подбора слухового аппарата и других технических средств реабилитации. При средних затруднениях по анкете HHIE-S (оценки 10–24) вопрос о необходимости консультации сурдолога-оториноларинголога должен решаться индивидуально. В перспективе всем пациентам старше 60 лет целесообразно рекомендовать проведение тональной пороговой аудиометрии. Учитывая то, что аудиологическое обследование в условиях районных поликлиник, как правило, невозможно, а проводится только в сурдологическом центре, использование доступной методики, не требующей специального оборудования, но позволяющей проводить отбор пациентов, нуждающихся в специализированной помощи, является обоснованным.

Заключение

При сравнении результатов обследования лиц пожилого и старческого возраста установлено, что возрастным изменениям наиболее подвержены показатели слуха, состояния когнитивных функций и старческой астении. Выявлена значимая корреляция состояния слуха, возраста пациента, его когнитивного (MMSE) и физиологического (FI) статуса по показателям комплексной гериатрической оценки. Результаты проведенного анализа свидетельствуют о целесообразности оценки слуховой функции в системе комплексной гериатрической оценки для обеспечения ранней коррекции слуха и профилактики когнитивных расстройств. При этом выявление слуховых нарушений у пациентов в системе комплексной гериатрической оценки может быть успешно осуществлено методом анкетирования с использованием специализированного

экспресс-опросника HHIE-S. Последующая адекватная индивидуальная маршрутизация обследуемых с проблемами слуха и ранняя компенсация слухового дефицита позволят обеспечить сохранение социальной активности и независимости лиц пожилого и старческого возраста, предотвращая развитие основного гериатрического синдрома — синдрома старческой астении, а также снижение когнитивного статуса и проявление возрастной деменции.

Авторы выражают благодарность НЦМУ Павловский центр «Интегративная физиология — медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям стрессоустойчивости» за поддержку и помощь при обработке и анализе материалов исследования.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. *Баранюк Т.В., Советкина Н.В.* Методические рекомендации по организации проведения комплексной гериатрической оценки. СПб.: Городской гериатрический центр, 2019.

2. *Бобошко М.Ю., Савенко И.В., Гарбарук Е.С. и др.* Практическая сурдология. СПб.: Диалог, 2021.

3. *Всемирная организация здравоохранения.* Глухота и потеря слуха. https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/deafness-and-hearing-loss

4. *Всемирная организация здравоохранения.* Деменция. https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/dementia

5. *Голованова Л.Е., Бобошко М.Ю., Квасов Е.А., Лаптева Е.С.* Тугоухость у взрослого населения старших возрастных групп // Успехи геронтол. 2019. Т. 32, № 1–2. С. 166–173.

6. *Голованова Л.Е., Огородникова Е.А., Лаптева Е.С., Бобошко М.Ю.* Возрастные аспекты качества жизни пациентов с нарушениями слуха // Успехи геронтол. 2020. Т. 33, № 5. С. 885–892.

7. *Клинические рекомендации:* Старческая астения. Российская ассоциация геронтологов и гериатров, 2020. https://rgnkc.ru/images/metod_materials/KR_SA.pdf

8. *Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Остапенко В.С. и др.* Валидация опросника для скрининга синдрома старческой астении в амбулаторной практике // Успехи геронтол. 2017. Т. 30, № 2. С. 236–242.

9. *Фархутдинова Л.М.* Об основах комплексной гериатрической оценки // Архивъ внутренней мед. 2019. Т. 9, № 4. С. 245–252. https://doi.org/10.20514/2226-6704-2019-9-4-245-252

10. *Cuoco S., Cappiello A., Scarpa A. et al.* Neuropsychological profile of hearing-impaired patients and the effect of hearing aid on cognitive functions: an exploratory study // Sci. Rep. 2021. Vol. 11, № 1. P. 9384. https://doi.org/10.1038/s41598-021-88487-y

11. *Fu X., Liu B., Wang S. et al.* The relationship between hearing loss and cognitive impairment in a Chinese elderly population: the baseline analysis // Front. Neurosci. 2021. Vol. 26, № 15. P. 749273. https://doi.org/10.3389/fnins.2021.749273

12. *Hyams A.V., Hay-McCutcheon M., Scogin F.* Hearing and quality of life in older adults // J. clin. Psychol. 2018. Vol. 74, № 10. P. 1874–1883. https://doi.org/10.1002/jclp.22648

13. *Livingston G., Sommerlad A., Orgeta V. et. al.* Dementia prevention, intervention, and care // Lancet. 2017. Vol. 390, № 10113. P. 2673–2734. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31363-6

14. *Ramani L., Furmedge D.S., Reddy S.P.* Comprehensive geriatric assessment // Brit. J. Hosp. Med. (Lond). 2014. Vol. 75. Suppl. 8. P. 122–125. https://doi.org/10.12968/hmed.2014.75.sup8.c122

15. *Ventry I.M., Weinstein B.E.* The hearing handicap inventory for the elderly: a new tool // Ear Hear. 1982. Vol. 3, № 3. P. 128–134.

Поступила в редакцию 12.05.2023
После доработки 19.06.2023
Принята к публикации 27.06.2023

Adv. geront. 2023. Vol. 36. № 4. P. 525–531

L.E. Golovanova [1, 2, 3], M. Yu.Boboshko [4], E.S. Lapteva [2], E.A. Ogorodnikova [5]

AUDIOLOGICAL TESTING IN COMPLEX GERIATRIC ASSESSMENT OF PATIENTS

[1] Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, 9 Bronnitskaya str., St. Petersburg 190013, e-mail: lgolovanova@inbox.ru; [2] I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41 Kirochnaya str., St. Petersburg 191015; [3] Saint-Petersburg Geriatric Medico-social Center, Municipal Audiology Center, 21 Rizhskii av., St. Petersburg 190103; [4] I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, 6–8 L. Tolstoy str., St. Petersburg 197022; [5] I.P. Pavlov Institute of Physiology RAS, nab. Makarova, 6, St. Petersburg 199034

The aim of the study is to evaluate the advantage of including audiological testing in the system of comprehensive geriatric assessment (CGA) of patients. The results of a survey of 988 elderly and senile people (average age 77±7,4 years) are presented, each of whom underwent a CGA and hearing assessment by filling out a questionnaire Hearing Handicap Inventory for the Elderly, Screening version (HHIE-S). All patients were divided into two groups: the first group included 780 inpatient patients undergoing medical and social rehabilitation in different departments of the Saint-Petersburg City Geriatric Center. The second group included 208 outpatient patients, of whom 81 additionally underwent an audiological examination, which included ENT examination and pure tone audiometry to determine the degree of hearing loss. A correlation was revealed between the hearing state and the cognitive status of patients according to the results of the Mini-Mental State Examination (MMSE) questionnaire, as well as the senile asthenia index. The results of the work indicate the need to include the HHIE-S questionnaire in the system of comprehensive geriatric assessment for early detection and correction of hearing loss, and prevention of cognitive disorders.

Key words: *Frailty syndrome, hearing impairment in the elderly, comprehensive geriatric assessment, early detection of hearing loss in the elderly, cognitive impairment in the elderly*

© Коллектив авторов, 2023
УДК 616-099-053.9

Успехи геронтол. 2023. Т. 36. № 4. С. 532–538
doi: 10.34922/AE.2023.36.4.011

А.Ю. Симонова [1, 2, 3], К.К. Ильяшенко [1, 3], М.В. Белова [1, 2], М.М. Поцхверия [1, 2], М.В. Карева [1, 2], Л.Р. Асанова [1], А.Е. Клюев [1]

СТРУКТУРНЫЙ АНАЛИЗ ОСТРЫХ ХИМИЧЕСКИХ ОТРАВЛЕНИЙ У ЛИЦ СТАРШЕ 60 ЛЕТ

[1] НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, 107045, Москва, Большая Сухаревская пл., 3, e-mail: SimonovaAU@sklif.mos.ru; 2 ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; [3] Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины им. Ю.М. Лопухина, 119435, Москва ул. Малая Пироговская, 1а

Население развитых стран стареет. Наряду с увеличением доли лиц старше 60 лет, возрастает и их количество среди пациентов с острыми отравлениями химической этиологии. Цель работы — анализ структуры острых отравлений у лиц пожилого и старческого возраста за период 2020–2022 гг. В рамках ретроспективного когортного исследования проведен анализ данных пациентов 60 лет и старше с острыми отравлениями химической этиологии в период 2020–2022 гг. Установлено, что удельный вес пациентов пожилого и старческого возраста в общей структуре острых отравлений составляет в среднем 3,5%, из них самую многочисленную группу — лица 60–74 лет (60,2%), из них женщины — 64,5%, мужчины — 35,5%. Выявлено, что в 61,5% случаев причиной отравления являлся суицид, 38,5% отравлений носили случайный характер. В структуре острых отравлений у пациентов пожилого и старческого возраста лидируют психофармакологические препараты — 34,1%, разъедающие вещества — 15,9%, средства, действующие на сердечно-сосудистую систему, — 12,7%. Эти же токсиканты являются основной этиологической причиной летального исхода. У пациентов старше 60 лет отмечается высокая летальность — 13,2–22,3%. Острые химические отравления у пациентов старше 60 лет представляют актуальную медицинскую проблему на современном этапе в связи со значительной частотой возникновения и высокой летальностью и требуют детального изучения для повышения эффективности лечения.

Ключевые слова: острое отравление, токсикология, пожилой и старческий возраст, геронтология, острое отравление химической этиологии

Население развитых стран стареет [18]. Согласно данным World Population Ageing, в 2017 г. в мире насчитывалось 962 млн человек 60 лет и старше [19]. По прогнозу, к 2030 г. число пожилых людей превысит число детей до 10 лет (1,41 и 1,35 млрд соответственно), а к 2050 г. численность людей 60 лет и старше превысит число подростков и молодежи 10—24 лет (2,1 и 2 млрд соответственно) [19]. По данным отчета ООН «Мировые демографические перспективы: пересмотренное издание 2019 года», к 2050 г. каждый шестой человек в мире будет старше 65 лет (16% населения) по сравнению с каждым 11-м в 2019 г. (9% населения). Также ожидается, что к 2050 г. возраст каждого четвертого жителя Европы и Северной Америки будет 65 лет и старше [23].

Вступление в пожилой возраст во многом меняет статус человека, отношение к нему в обществе. К сожалению, очень часто люди старшего возраста сталкиваются с пренебрежительным, осуждающим отношением со стороны молодых. Их воспринимают как надоедливых, больных, не имеющих социальной значимости, незаслуженно претендующих на ограниченные социальные блага [9].

Самая главная проблема пожилых людей и общества, в котором они живут, — это прогрессирующее ухудшение состояния здоровья и возрастающие в связи с этим материальные затраты на обеспечение лечебно-диагностического процесса [9].

В связи с существующими социальными, экономическими и медицинскими проблемами люди пожилого и старческого возраста нередко совершают суицидальные попытки, в том числе используя лекарства и другие химические вещества.

Среди больных, получающих медицинскую помощь по поводу острого отравления химической этиологии, пациенты пожилого и старческого возраста составляют значительную часть в различных регионах РФ, рядом авторов отмечено их увеличение в настоящем столетии [3, 4, 7, 11, 13, 22].

Цель работы — анализ структуры острых отравлений у лиц пожилого и старческого возраста за период 2020—2022 гг.

Материалы и методы

В рамках ретроспективного когортного исследования проведен анализ данных пациентов

60 лет и старше с острыми отравлениями химической этиологии, находившихся на лечении в отделении острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств НИИ СП им. Н.В. Склифосовского в период 2020–2022 гг.

Статистическая обработка материала выполнена с помощью программы IBM SPSS Statistics 26.0. Нормальность распределения данных оценивали с помощью теста Шапиро–Уилка ($n \leqslant 50$). В связи с тем, что распределение было ненормальным, определяли медиану (Me), 25-й и 75-й процентили в виде Me (Q1; Q3). Уровень значимости был принят $p<0,05$. Сравнение категориальных данных проводили с помощью критерия χ^2.

Результаты и обсуждение

Анализ полученных данных показал, что всего были госпитализированы в 2020 г. 2 866 пациентов с острыми отравлениями, в 2021 и 2022 гг. — 2 767 и 3 185 соответственно. Из результатов, представленных в *табл. 1*, следует, что в 2020 и 2022 г. доля лиц геронтологического возраста была одинаковой, а в 2021 г. отмечено статистически не значимое ее увеличение до 15 % от общего количества госпитализированных больных. В указанные сроки число женщин преобладало над показателями у мужчин в 1,5–2,1 раза. Наибольшая летальность зарегистрирована в 2021 г. — 22,3 %, наименьшая в 2022 г. — 13,2 %.

Распределение пострадавших по возрасту, согласно классификации ВОЗ, показало, что самую многочисленную группу составили пациенты пожилого возраста (60–74 года) — 60,2 %, лица старческого возраста (75–89 лет) — 34,7 %, долгожители (90 лет и старше) — 5,1 % (*рис. 1*).

Распределение больных по причине отравлений показало, что в 61 % случаев они носили суицидальный характер; случайные отравления — самолечение, ошибочный прием, несчастные случаи в быту, употребление с целью опьянения — наблюдали у 39 % пациентов (*рис. 2*).

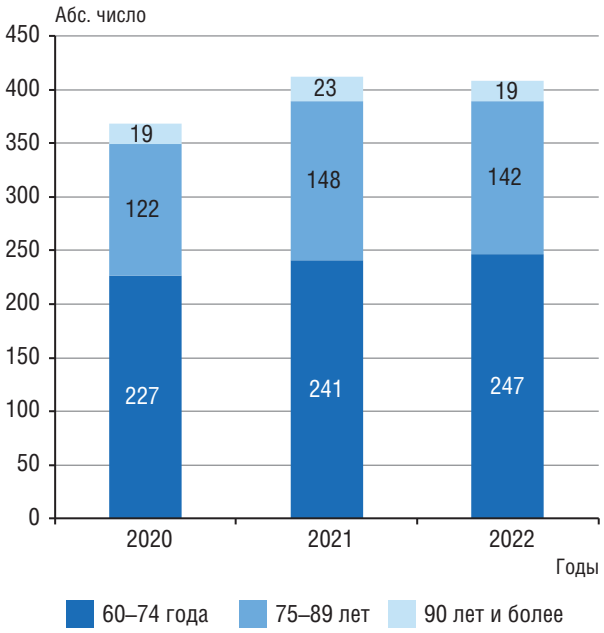


Рис. 1. Распределение больных по возрастным группам в 2020–2022 гг.

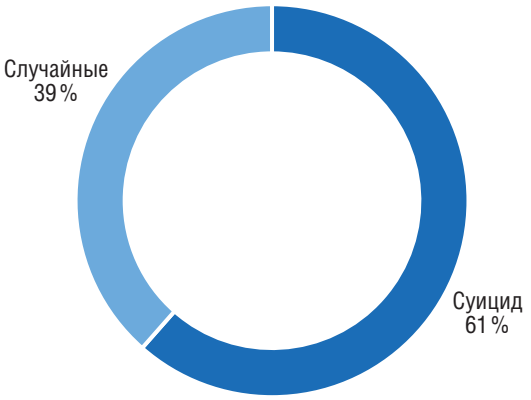


Рис. 2. Распределение пациентов по причине отравлений в 2020–2022 гг.

В *табл. 2* продемонстрирована структура отравлений по нозологическим группам у лиц старше 60 лет. Лидирующую позицию в структуре острых отравлений за исследуемый период занимают препараты психофармакологического дей-

Таблица 1

Распределение пациентов старше 60 лет с отравлениями по годам, гендерному различию и числу летальных исходов

Показатель	2020 г.		2021 г.		2022 г.	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Общее число госпитализированных больных старше 60 лет	368	12,8 от общего числа пациентов	412	15 от общего числа пациентов	408	12,8 от общего числа пациентов
Мужчины	145	39,4	146	35,4	131	32,1
Женщины	223	60,6	266	64,6	277	67,9
Общее число умерших пациентов старше 60 лет	69	18,7	92	22,3	54	13,2

Таблица 2

Структура острых отравлений по нозологическим группам согласно МКБ-10 у лиц старше 60 лет за период 2020–2022 гг., абс. число (%)

Нозологическая группа	Код по МКБ-10	2020 г.	2021 г.	2022 г.
Гормоны, их синтетические заменители и антагонисты, не классифицируемые в других рубриках, в том числе пероральные гипогликемические препараты	T38	4 (1,1)	8 (2)	7 (1,7)
Аналгезирующие, жаропонижающие и противоревматические средства	T39	5 (1,3)	12 (2,9)	4 (0,1)**
Наркотики и психодислептики, в том числе опиаты, включая героин, метадон и его алкалоиды, психодислептики (галлюциногены) — природные и синтетические каннабиноиды и др.	T40	3 (0,8)	2 (0,5)	2 (0,5)
Противосудорожные, седативные, снотворные и противопаркинсонические, в том числе барбитураты, транквилизаторы, в том числе бензодиазепины	T42; T43	132 (35,8)	125 (30,3)	149 (36,5)
Психотропные средства, не классифицируемые в других рубриках, в том числе амитриптилин, фенотиазины, производные амфетамина, метамфетамина, экстази, клозапин (лепонекс)				
Препараты системного действия и гематологические агенты, в том числе противоаллергические, витамины, антикоагулянты	T45	6 (1,6)	7 (1,7)	10 (2,4)
Средства, действующие на сердечно-сосудистую систему	T46	34 (9,2)	44 (10,7)	73 (17,9) *, **
Препараты местного действия, влияющие преимущественно на кожу и слизистую оболочку	T49	5 (1,3)	1 (0,2)	4 (0,1)
Алкоголь, в том числе этиловый спирт, метиловый спирт	T51	28 (7,6)	20 (4,8)	20 (4,9)
Разъедающие вещества, в том числе кислоты, щелочи	T54	67 (18,2)	65 (15,8)	57 (14)
Мыла и детергенты, в том числе моющие средства, дезинфицирующие средства	T55	–	1 (0,2)	2 (0,5)
Оксид углерода	T58	15 (4,1)	27 (6,5)	19 (4,6)
Токсическое действие других ядовитых веществ, содержащихся в съеденных пищевых продуктах	T62	17 (4,6)	12 (2,9)	10 (2,4)
Контакт с ядовитыми животными, в том числе укус змеи	T63	4 (1,1)	5 (1,2)	2 (0,5)
Прочие	T38; T41; T44; T47; T48; T50; T52; T53; T56; T57; T59; T60; T62; T65 и др.	33 (9)	52 (12,6)	29 (7,1)
Непрофильные	–	15 (4,1)	31 (7,5)	20 (4,9)
Всего	–	368	412	408

* Различия статистически значимы между показателями 2020 и 2022 г.; ** различия статистически значимы между показателями 2021 и 2022 г.

ствия (противосудорожные, седативные, снотворные, противопаркинсонические и другие — Т42, Т43 по МКБ-10), составляя в среднем 34,1 %. Обращает на себя внимание увеличение числа пациентов с отравлениями средствами, действующими на сердечно-сосудистую систему (Т46), — 17,9 % пациентов в 2022 г. против 9,2 % в 2020 г. (p=0,001), а также незначительное снижение числа отравлений разъедающими веществами (Т54 по МКБ-10) — 14 % в 2022 г. против 18,2 % в 2020 г. Снижение числа отравлений спиртами отмечали в 2021 г., которое сохранялось и в 2022 г. Незначительным является количество отравлений парацетамолом из группы Т39, гипогликемическими препаратами (Т38 по МКБ-10), наркотиками (Т40 по МКБ-10). Отравление оксидом углерода (Т58 по МКБ-10) обусловило 5,1 % госпитализаций в период 2020–2022 гг. от общего числа отравлений. Токсическое действие ядовитых веществ, содержащихся в съеденных пищевых продуктах (Т62 по МКБ-10), явилось причиной госпитализации в 3,3 % за указанный период.

Рис. 3 демонстрирует, что летальность у обследуемого контингента больных за обозначенный период различалась: наиболее высокие значения отмечены в 2021 г., в 2022 г. произошло их снижение в 1,7 раза. При сравнении показателей выявлено статистически значимое отличие между 2020 и 2022 г. (p=0,035) и 2021 и 2022 г. (p=0,0007). Более детальное изучение этого параметра показало, что самая высокая летальность имела место в группе долгожителей — 29,5 %, у лиц старческого возраста она составила 23,8 %, а в пожилом возрасте — 13,8 %. Из изложенного следует, что у больных старше 90 лет летальность более чем в 2 раза выше, чем в группе лиц пожилого возраста.

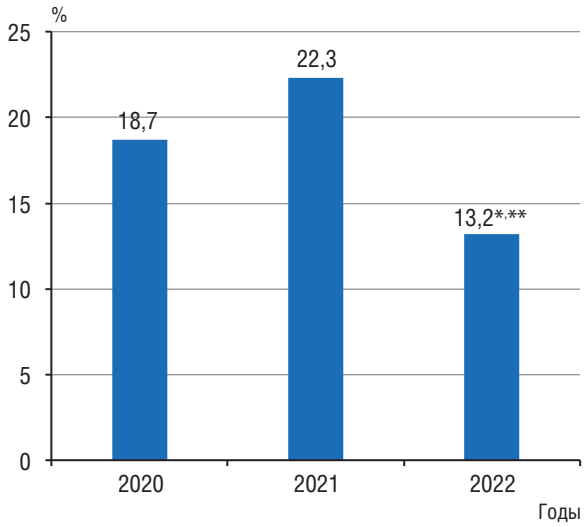


Рис. 3. Показатели летальности при острых отравлениях у лиц старше 60 лет.

** Различия статистически значимы между показателями 2020 и 2022 г.; ** различия статистически значимы между показателями 2021 и 2022 г.*

Как видно из данных *табл. 3*, среди этиологических причин летальности первое место в 2020 и 2022 гг. занимают препараты психофармакологического действия, при этом в 2021 г. на этой позиции расположились отравления разъедающими веществами. На третьем месте стабильно находятся случаи отравления средствами, действующими на сердечно-сосудистую систему. В единичных случаях летальные исходы были обусловлены отравлением спиртами и угарным газом. Статистически значимых отличий между показателями не выявлено.

При анализе данных установлено, что в 20,1 % случаев пациенты были исходно госпитализированы в диагностическую палату приемного отделения для пациентов с острыми отравлениями, затем в отделение острых отравлений после подтверждения диагноза, 47,5 % пациентов в связи с необходи-

Таблица 3

Этиологические причины смертельных исходов при острых отравлениях у лиц старше 60 лет в 2020–2022 гг., абс. число (%)

Причина	2020 г.	2021 г.	2022 г.
Препараты психофармакологического действия	25 (36,2)	22 (24)	13 (24)
Разъедающие вещества (кислоты и щелочи)	17 (24,6)	24 (26,1)	10 (18,5)
Средства, действующие на сердечно-сосудистую систему	7 (10,1)	10 (10,8)	5 (9,2)
Спирты	–	1 (1,1)	4 (7,4)*
Угарный газ	1 (1,4)	3 (3,2)	3 (5,5)
Другие	6 (8,7)	6 (6,5)	2 (3,7)
Непрофильные	13 (18,8)	26 (28,3)	17 (31,5)
Всего	69 (100)	92 (100)	54 (100)

* Различия статистически значимы между показателями 2021 и 2022 г.

мостью реанимационных мер — в отделение реанимации и интенсивной терапии для экстренной детоксикации, 28,3 % пострадавших госпитализированы в отделение острых отравлений. В остальных случаях пациенты были переведены в отделение острых отравлений из других непрофильных отделений. Медиана срока лечения в стационаре пациентов с острыми отравлениями старше 60 лет составила 5 (2; 10) сут.

Старение — закономерно развивающийся разрушительный биологический процесс ограничения адаптации организма [6, 9]. Это процесс длительный, плавный, не существует четкой границы, которая отделяет старость от среднего возраста [5]. На него влияет много факторов — образ жизни, окружающая среда, генетика, хронические заболевания и др. [5]. Известно, что с возрастом происходит снижение физиологических резервов, развитие специфических гериатрических синдромов, таких как старческая астения, кахексия, саркопения. Для лиц старшего возраста характерны полипрагмазия, когнитивная дисфункция, полиморбидность, снижение обменных процессов, уменьшение реактивности организма [6]. Это обусловливает высокий риск развития различных осложнений и неблагоприятного исхода у пациентов старше 60 лет.

В нашем исследовании было продемонстрировано, что удельный вес гериатрических пациентов среди всех госпитализированных с острыми отравлениями составляет в среднем 13,5 %, при этом в подавляющем большинстве больные в возрастной категории 60–74 года (60,2 %). Преобладали женщины — 64,5 %, мужчины составили 35,5 %. Согласно данным других авторов, в преобладающем большинстве среди пациентов старшего возраста были мужчины [15–17, 20].

Пожилой возраст характеризуется кризисом, во время которого человек сталкивается с множеством потерь и с необходимостью постоянно приспосабливаться к ним, имея уже слабые адаптивные механизмы. Лица пожилого возраста очень часто реагируют на утраты депрессивным состоянием, приводящим нередко к суицидам [1, 2, 8, 12]. Психические заболевания представляют собой наиболее важный фактор суицидального риска в позднем возрасте. Согласно данным научной литературы, около 10–25 % лиц старше 60 лет страдают различными психическими расстройствами. Большую роль в развитии, течении и исходе играют такие факторы, как многообразные и структурные изменения органов и систем, обусловленные старением; психологическое старение, изменение характера в процессе инволюции, появление или нарастание тревожной мнительности, пессимистическая окраска эмоционального фона, депрессия; социально-психологическая ситуация — прекращение профессиональной деятельности, потеря близких, развитие тяжелых соматических заболеваний [19]. Это увеличивает вероятность преднамеренного отравления с суицидальной целью с возрастом. Согласно исследованию K. Hawton, причинами суицида у лиц старшей возрастной группы являются в 46 % случаев соматические заболевания, социальная изоляция — в 33,5 %, семейные конфликты с родственниками — в 29,4 % или с супругом(-ой) — в 25,9 %, утрата близких — в 16,7 % [14].

В нашем исследовании суициды зарегистрированы в 61 % случаев, случайные отравления наблюдали у 39 % пациентов. Известно, что риск непреднамеренных отравлений у лиц старшего возраста выше, чем у молодых. Пожилые люди принимают большое количество лекарственных препаратов [5]. Z. Öztürk указал, согласно результатам проведенного эпидемиологического исследования, что в среднем пациенты пожилого и старческого возраста принимают 6,2 лекарства [21]. Это может приводить к увеличению частоты ошибок применения лекарственных препаратов, возникновению побочных явлений или передозировке. Снижение зрения, интеллектуальные и сенсорные нарушения также могут приводить к ошибочному приему.

Анализ данных показал, что в структуре острых отравлений у лиц старшего возраста лидируют препараты психофармакологического действия, средства, действующие на сердечно-сосудистую систему, разъедающие вещества. Ранее К.К. Ильяшенко и соавт. при анализе ведущих нозологических форм у лиц старшего возраста были получены аналогичные данные [7].

Летальность лиц старшего возраста составила 13,2 % в 2022 г., что ниже в 1,7 раза по сравнению с 2021 г. Общая летальность была в 8,2 раза выше в группе 60 лет и старше по сравнению со средним возрастом. Согласно данным научной литературы, общая летальность в токсикологических центрах РФ в среднем составляет 2,7 % [10]. В исследовании W. Mühlberg было установлено, что летальность пожилых больных при острых отравлениях была в 9 раз выше. Продолжительность пребывания в стационаре также была больше, чем у лиц до 60 лет [3,6±5 дней против 1,3±2,1 сут (ρ<0,001) у пациентов с острыми отравлениями лекарствами; 2,3±2,2 против 0,8±1,1 сут (ρ<0,001) у пациентов с сочетанными отравлениями] [20].

При этом данные исследования S. Hong показали, что летальность пациентов с острыми отравлениями составила 3,3 %, что статистически значимо выше в 6,6 раза, чем у лиц до 60 лет. При этом не было обнаружено различий между группами в продолжительности стационарного лечения [15].

Согласно Y.H. Hu, летальность в группе лиц старшего возраста составила 9,6 %. При этом её рост наблюдали с увеличением возраста [16]. В нашем исследовании получены аналогичные данные: летальность варьировала от 13,8 % в группе 60–74 лет до 29,5 % в группе 90 лет и выше. Медиана срока лечения в стационаре пациентов с острыми отравлениями старше 60 лет составила 5 (2; 10) сут.

Выводы

Установлено, что удельный вес пациентов геронтологического возраста в общей структуре острых отравлений составляет в среднем 13,5 %, из них самую многочисленную группу — лица 60–74 лет (60,2 %), из них женщины — 64,5 %, мужчины — 35,5 %. Выявлено, что в 61,5 % случаев причиной отравления являлся суицид, 38,5 % случаев отравлений носили случайный характер.

В структуре острых отравлений у пациентов гериатрического возраста лидируют психофармакологические препараты — 34,1 %, разъедающие вещества — 15,9 %, средства, действующие на сердечно-сосудистую систему, — 12,7 %. Эти же токсиканты являются основной этиологической причиной летального исхода. У пациентов старше 60 лет отмечается высокая летальность — 13,2–22,3 %.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. *Артемисова Т.А.* Суицид как проявление кризиса у пожилых людей // Актуальные исследования. 2020. № 18 (21). С. 99–102.

2. *Биткова Е.Е., Ильяшенко К.К., Хватов В.Б., Симонова А.Ю.* Возрастные изменения гемореологического статуса // Журн. им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2015. № 4. С. 27–29.

3. *Вишневецкий М.К., Терехин Г.А.* Структурный анализ острых отравлений в Пермском крае в 2002–2011 гг. // В сб.: Эффективность состояния и организация токсикологической службы Уральского Федерального округа в совершенствовании оказания помощи больным с острыми отравлениями: Тезисы докл. 2-й научн. конф. Уральского федерального округа по клинической токсикологии с междунар. участием (Екатеринбург, 19–20 сентября 2013 г.). Екатеринбург, 2013. С. 22–24.

4. *Гладченко Ю.Л., Бухарцева Н.В., Арустамян А.В., Парфенов Л.Л.* Актуальная медико-социальная проблема в Астраханской области — острые химические отравления // В сб.: Эффективность состояния и организация токсикологической службы Уральского Федерального округа в совершенствовании оказания помощи больным с острыми отравлениями: Тезисы докл. 2-й научн. конф. Уральского федерального округа по клинической токсикологии с междунар. участием (Екатеринбург, 19–20 сентября 2013 г.). Екатеринбург, 2013. С. 30–32.

5. *Заболотских И.Б., Проценко Д.Н.* (ред.) Интенсивная терапия: Национальное рук. (в 2-х т.). Т. 1. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020.

6. *Заболотских И.Б., Горобец Е.С., Григорьев Е.В. и др.* Периоперационное ведение пациентов пожилого и старческого возраста: Методические рекомендации // Вестн. интенсив. тер. им. А.И. Салтанова. 2022. № 3. С. 7–26. https://doi.org/10.21320/1818-474X-2022-3-7-26

7. *Ильяшенко К.К., Симонова А.Ю., Белова М.В.* Структурный анализ острых экзотоксикозов в пожилом и старческом возрасте // Токсикол. вестн. 2017. № 1. С. 10–14. https://doi.org/10.36946/0869-7922-2017-1-10-14

8. *Ильяшенко К.К., Белова М.В., Симонова А.Ю. и др.* Апоптоз клеток крови у геронтологических больных с острыми отравлениями психофармакологическими препаратами // Журн. им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2017. Т. 6, № 3. С. 210–215. https://doi.org/10.23934/2223-9022-2017-6-3-210-215

9. *Лазебник Л.Б., Верткин А.Л., Конев Ю.В. и др.* Старение. Профессиональный врачебный подход: Национальное рук. М.: Эксмо, 2014.

10. *Лужников Е.А.* (ред.) Медицинская токсикология: Национальное рук. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.

11. *Салдан И.П., Карпова Е.Н., Ушаков А.А.* Острые отравления химической этиологии в разрезе социальных и возрастных групп населения (на основе социально- гигиенического паспорта Алтайского края // В сб.: Эффективность состояния и организация токсикологической службы Уральского Федерального округа в совершенствовании оказания помощи больным с острыми отравлениями: Тезисы докл. 2-й научн. конф. Уральского федерального округа по клинической токсикологии с междунар. участием (Екатеринбург, 19–20 сентября 2013 г.). Екатеринбург, 2013. С. 68–73.

12. *Симонова А.Ю., Рожков П.Г., Белова М.В. и др.* Анализ токсикологической ситуации в Москве в первые три месяца пандемии COVID-19 // Токсикол. вестн. 2021. Т. 29, № 5. С. 49–57. https://doi.org/10.36946/0869-7922-2021-29-5-49-57

13. *Anh N.T., Viet Anh P.T., Xuan D.T., Huyen V.T.T.* Characteristics of elderly with acute poisoning at Vietnam Poison Control Center // Tạp Chí Y Dược lâm Sàng 108. 2021. Vol. 15 (TA). P. 22–26. https://doi.org/10.52389/ydls.v15iTA.734

14. *De Leo D., Padoani W., Scocco P. et al.* Attempted and completed suicide in older subjects: results from the WHO/EURO Multicentre Study of Suicidal Behaviour // Int. J. Geriat. Psychiat. 2001. Vol. 16, № 3. P. 300–310. https://doi.org/10.1002/gps.337

15. *Hong S., Lee W.J., Kim D.H. et al.* Elderly patients visiting the emergency department for deliberate self-poisoning: do they present a more severe poisoning severity score than the nonelderly patients in the initial 24 h? // Aging Clin. Exp. Res. 2019. Vol. 31, № 8. P. 1139–1146. https://doi.org/ 10.1007/s40520-018-1053-3

16. *Hu Y.H., Chou H.L., Lu W.H. et al.* Features and prognostic factors for elderly with acute poisoning in the emergency department // J. chin. Med. Ass. 2010. Vol. 73, № 2. P. 78–87. https://doi.org/10.1016/S1726-4901(10)70006-X

17. *Karbakhsh M., Zandi N.S.* Pattern of poisoning in the elderly: An experience from Tehran // Clin. Toxicol. (Phila). 2008. Vol. 46, № 3. P. 211–217. https://doi.org/10.1080/15563650701638982

18. *Keating N.* A research framework for the United Nations Decade of Healthy Ageing (2021–2030) // Europ. J. Ageing. 2022. Vol. 19. P. 775–787. https://doi.org/10.1007/s10433-021-00679-7

19. *McNicoll G.* World Population Ageing 1950–2050. New York: United Nations, 2002.

20. *Mühlberg W., Becher K., Heppner H.J. et al.* Acute poisoning in old and very old patients: a longitudinal retrospective study of 5883 patients in a toxicological intensive care unit // J. Geront. Geriat. 2005. Vol. 38, № 3. P. 182–189. https://doi.org/10.1007/s00391-005-0309-7

21. *Öztürk Z., Uğraş K.G.* Drug use and polypharmacy in elderly patients // Tepecik Eğit. Hast. Derg. 2017. Vol. 27, № 2. P. 103–108. https://doi.org/10.5222/terh.2017.103

22. *Puiguriguer Ferrando J., Miralles Corrales S., Frontera Juan G. et al.* Poisoning among the elderly // Revista Clín. Española (English Ed.). 2021. Vol. 221, № 8. P. 441–447. https://doi.org/10.1016/j.rceng.2020.08.004

23. *United Nations.* Population Division. World Population Prospects 2019. https://www.un.org/development/desa/pd/news/world-population-prospects-2019-0 [Accessed 04 April 2023].

Поступила в редакцию 23.05.2023
После доработки 20.06.2023
Принята к публикации 27.06.2023

Adv. geront. 2023. Vol. 36. № 4. P. 532–538

A.Yu. Simonova [1, 2, 3], K.K. Ilyashenko [1, 3], M.V. Belova [1, 2], M.M. Potskhveriya [1, 2], M.V. Kareva [1, 2], L.R. Asanova [1], A.E. Kluev [1]

STRUCTURAL ANALYSIS OF ACUTE CHEMICAL POISONING IN PERSONS OVER 60 YEARS OF AGE

[1] N.V. Sklifosovskii Research Institute of Emergency Medicine, 3, Bolshaya Sukharevskaya squ., Moscow 107045, e-mail: SimonovaAU@sklif.mos.ru; [2] Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1 bldg. 1 Barrikadnaya str., Moscow 125993; [3] Y.M. Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency, 1a Malaya Pirogovskaya str., Moscow 119435

The population of developed countries is aging. Along with an increase in the proportion of people over 60 years of age among the population, their number is also increasing among patients with acute poisoning of chemical etiology. Analysis of the structure of acute poisoning in elderly and senile people for the period 2020–2022. It has been established that the proportion of patients of gerontological age in the overall structure of acute poisonings averages 13,5%, of which the largest group is persons aged 60–74 years (60,2%), women — 64,5%, men — 35,5%. It was found that in 61,5% of cases the cause of poisoning was suicide, 38,5% of poisonings were random. In the structure of acute poisoning in geriatric patients, psychopharmacological drugs are in the lead — 34,1%, corrosive substances — 15,9%, drugs acting on the cardiovascular system — 12,7%. These same toxicants are the main etiological cause of death. Patients over 60 years of age have a high mortality rate from 13,2 to 22,3%. Acute chemical poisoning in patients over 60 years of age is an urgent medical problem at the present stage, due to a significant incidence and high mortality, and require detailed study in order to improve the effectiveness of their treatment.

Key words: *acute poisoning, toxicology, elderly and senile age, gerontology, acute poisoning of chemical etiology*

© Е.М. Степанова, 2023
УДК 612.392.6-055.1-053(571.65-25)

Успехи геронтол. 2023. Т. 36. № 4. С. 539–546
doi: 10.34922/AE.2023.36.4.012

Е.М. Степанова

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭЛЕМЕНТНОГО ПРОФИЛЯ ОРГАНИЗМА МУЖЧИН МАГАДАНА НА ФОНЕ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ РАЗНОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ

Научно-исследовательский центр «Арктика» Дальневосточного отделения РАН, 685000, Магадан, пр. Карла Маркса, 24, e-mail: at-evgenia@mail.ru

Цель исследования — анализ минералограммы у мужчин молодого, среднего и пожилого возраста с разной степенью физической активности, проживающих в Магадане. Были обследованы 235 мужчин 18–44 лет, 130 мужчин 45–59 лет и 100 мужчин 60–74 лет с разной степенью интенсивности физической активности. Содержание 25 макро- и микроэлементов определяли в волосах спектрометрическими методами на приборах «Optima 2000 DV» и «NexION 300D» («Perkin Elmer», США). Анализ полученных данных показал, что в организме мужчин, независимо от степени физической активности и возраста, выявлен дисбаланс макро- и микроэлементов «северного» типа с выраженной дефицитной концентрацией основных эссенциальных химических элементов — *Ca*, *Mg*, *Co*, *Se*. В организме мужчин 60–74 лет также снижается концентрация в волосах *Cr*, *V*, *Si*. В молодом возрасте у физически активных мужчин значимо выше концентрация *Co*, *K*, *P* и ниже — *Cr*, *Li*, *V*, *I*, *Cd* и *Pb*, в зрелом возрасте — выше уровень *P* и ниже *Co*, *Fe*, *Mn*, *Al*, *Pb*, *Sn*, в пожилом возрасте снижается концентрация в волосах *As*, *Be*, *Si*. Суммарная частота дефицита концентрации химических элементов, независимо от степени интенсивности физической активности, наибольшая — в молодом возрасте и во всех возрастных группах лиц с низкой физической активностью. Полученные результаты позволяют рекомендовать занятия умеренной физической активностью в список обязательных профилактических мер не только с позиции поддержания тонуса, метаболизма, тренировки сердечной мышцы и сосудов, но и как естественно-физиологический корректор дисбаланса биоэлементов в организме.

Ключевые слова: макро- и микроэлементы, дисбаланс, возрастные особенности, физическая активность, Магадан

Увеличение продолжительности жизни человека, снижение заболеваемости, профилактика преждевременного старения — важнейшие задачи профилактической медицины. Нарастает необходимость своевременной фиксации возрастных нарушений здоровья и незамедлительного принятия профилактических мер по предупреждению возрастзависимых заболеваний [19, 25].

Знания в области биологии старения человека, профилактики преждевременного старения позволяют решать задачи сохранения здоровья, поддержания активного долголетия и продолжения трудовой деятельности пожилого человека, а также формирования нового жизненного стереотипа [2].

Современная медико-биологическая наука определяет старение как многофакторный процесс, сопровождающийся возрастной деградацией обменных процессов и понижением биоэнергетики, которые в комплексе приводят к формированию возрастной патологии и ассоциируются с сердечно-сосудистыми, эндокринными, нейродегенеративными, иммунодефицитными, онкологическими заболеваниями [3, 13, 14, 18].

Одной из особенностей физиологии лиц старших возрастных групп является дисбаланс микроэлементного статуса и нарушение минерального обмена. Данные о возрастных изменениях содержания химических элементов в организме человека неоднозначны и не всегда поддерживают точку зрения о генерализованном изменении их уровня. Анализ научной литературы свидетельствует о разнонаправленных возрастных перестройках физиологической системы микроэлементов, приводящих в пожилом возрасте не только к дефициту, но и к избытку определенных элементов [5, 7–9, 15, 20–22].

Исследования в области медицинской элементологии показывают, что, начиная с 46–55 лет, происходит прогрессивное снижение содержания многих ключевых эссенциальных элементов (*Ca*, *Mg*, *Se*, *Zn*, *Cr*, *Cu*), достигающих минимальных значений у лиц старше 65 лет. Параллельно развитию дефицита эссенциальных микроэлементов, в организме лиц пожилого возраста происходит кумуляция токсичных элементов (*Pb*, *Cd*, *Hg*, *Al*, *As*), которая, по-видимому, носит общебиологический характер [1] и является причиной интоксикации и развития

патологических процессов. Подобное явление описано не только в отношении человека, но характерно и для лабораторных животных, что показано для *Al, Cd, Pb, Mo* в органах лабораторных крыс. Вместе с тем, достоверных изменений уровня эссенциальных элементов (*Fe, Mg, Zn, S*) у лабораторных животных при старении не выявлено [12].

По мнению некоторых исследователей, дефицит эссенциальных микроэлементов в организме старых людей является следствием хронических болезней, приводящих к экскреции элементов, и касается, в частности, *Zn, Cu, Fe, Se, Cr* [20]. В то же время, существует точка зрения, что нарушение микроэлементного гомеостаза является запрограммированным процессом, и именно дисбаланс микроэлементов служит одним из триггеров возрастной патологии. Учитывая дозозависимые свойства эссенциальных и токсичных элементов, изменение их физиологического уровня через «поломку» в металлолигандных комплексах приводит к нарушению обменных процессов и запускает биохимические механизмы старения.

В рамках настоящей работы научный интерес представляют не только возрастзависимые элементные трансформации в организме, но и как изменяется элементный статус у мужчин на фоне физической активности разной степени интенсивности, что определило цель исследования — анализ минералограммы у мужчин молодого, среднего и пожилого возраста с разной степенью физической активности.

Материалы и методы

Всего были обследованы 465 мужчин из числа уроженцев-европеоидов, постоянных жителей Магадана. Объем выборки в каждой группе, средний возраст, антропометрические характеристики представлены в *табл. 1*. По всем этим параметрам группы были соотносимы, статистически значимых различий выявлено не было. Критерием отбора в группы исследования, помимо возрастного аспекта, явилась предварительная оценка физической активности участников [24]. В 1-ю включали лиц с низкой физической активностью (НФА), или гиподинамией, — недостаточным количеством физических нагрузок средней или высокой интенсивности относительно рекомендуемого ВОЗ уровня. Во 2-ю были включены лица с высокой физической активностью (ВФА), которая состояла из передвижений (ходьба пешком, езда на велосипеде), профессиональной деятельности, домашних дел, игр, состязаний, спортивных или плановых занятий в рамках ежедневной активности, семьи и сообщества, активности в период досуга. Мужчины занимались физической активностью средней и высокой интенсивности не менее 150 мин/нед (наряду с ежедневной бытовой активностью, тренировки в условиях спортивных залов разной спортивной направленности 2–3 раза/нед продолжительностью не менее 60 мин), или выполняли упражнения по аэробике высокой интенсивности не менее 75 мин/нед, или эквивалентный объем физической активности средней и высокой интенсивности.

Протокол обследования был одобрен комиссией по биоэтике ФГБУН «Институт биологических проблем Севера Дальневосточного отделения РАН» (этический протокол № 001/020). Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации (2013), Федеральным законом от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», Федеральным законом от 27.07.2006 г. № 152-ФЗ «О персональных данных». У всех обследуемых было получено письменное информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Из него были исключены лица, принимавшие лекарственные средства с содержанием макро- и/или микроэлементов, моно- или комплексные биологически активные добавки к пище с содержанием макро- и/или мик-

Таблица 1

Характеристика обследованного контингента, M±σ

Возраст, лет	Абс. число	Средний возраст, лет	Масса тела, кг	Рост, см	ИМТ, кг/м^2
1-я группа					
18–44 (молодой)	127	27,26±7,98	76,92±13,53	179,10±7,10	23,96±3,92
45–59 (зрелый)	70	51,57±4,07	90,17±9,15	177,42±5,82	28,78±3,78
60–74 (пожилой)	50	67,43±5,58	79,49±18,17	172,22±9,34	26,68±5,20
2-я группа					
18–44 (молодой)	108	22,91±6,46	76,82±14	179,03±8,42	23,89±3,57
45–59 (зрелый)	60	51,41±4,43	90,47±15,20	174,22±20,87	28,34±5,05
60–74 (пожилой)	50	67,14±5,29	83,73±12,75	172,62±5,90	27,98±3,58

роэлементов, имеющие в анамнезе диабет, артериальную гипертензию, заболевания щитовидной железы.

Забор волос осуществляли на базе Научно-исследовательского центра «Арктика» Дальневосточного отделения РАН. Волосы состригали с затылочной части головы на всю длину в количестве не менее 0,1 г. В образцах волос оценивали содержание 25 макро- и микроэлементов: алюминия (*Al*), мышьяка (*As*), бора (*B*), бериллия (*Be*), кальция (*Ca*), кадмия (*Cd*), кобальта (*Co*), хрома (*Cr*), меди (*Cu*), железа (*Fe*), ртути (*Hg*), йода (*I*), калия (*K*), лития (*Li*), магния (*Mg*), марганца (*Mn*), натрия (*Na*), никеля (*Ni*), фосфора (*P*), свинца (*Pb*), селена (*Se*), кремния (*Si*), олова (*Sn*), ванадия (*V*), цинка (*Zn*). Аналитическое исследование проведено методами атомной эмиссионной спектрометрии (АЭС-ИСП) и масс-спектрометрии (МС-ИСП) с индуктивно связанной аргоновой плазмой согласно МУК 4.1.1482-03, МУК 4.1.1483-03 на приборах «Optima 2000 DV» и «NexION 300D» («Perkin Elmer», США) в ООО «Микронутриенты» (Москва).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием IBMSPSS Statistics 21.0 (США). Характер распределения массива значений концентрации химических элементов определяли методом Колмогорова—Смирнова. Для установления различий между двумя независимыми выборками по количественным показателям, распределение которых отличалось от нормального, применяли критерий Манна—Уитни (U). Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принимали при $p<0,05$. Параметры описательной статистики для количественных показателей приведены в виде медианы (*Me*) и интерквартильной широты (25-й; 75-й процентиль). При оценке полученных величин содержания макро- и микроэлементов в биосубстратах у мужчин анализируемых групп использовали диапазоны, предлагаемые А.В. Скальным и соавт., как соответствующие средним значениям концентрации химических элементов в популяции (референсным значениям) в качестве верхней и нижней границ физиологической нормы [16, 23].

Результаты и обсуждение

Абсолютные значения концентрации макро- и микроэлементов в волосах мужчин с разной степенью интенсивности физической активности представлены в *табл. 2, 3*.

Анализ полученных значений концентрации макро- и микроэлементов показал, что в организме мужчин, независимо от степени физической активности и возраста, выявлен дисбаланс макро- и микроэлементов с характерными чертами «северного» типа [4, 6, 10, 11, 17], с выраженной дефицитной концентрацией основных эссенциальных химических элементов — *Ca, Mg, Co, Se*.

В группах исследования четко прослеживаются возрастзависимые трансформации: у пожилых мужчин, независимо от степени интенсивности физической активности, снижается концентрация в волосах *Cr, V, Si*.

При сравнении медианы концентрации макро- и микроэлементов в одном возрастном диапазоне, но в зависимости от режима двигательной активности, выявлено следующее. Наименьшее число статистически значимых различий — у пожилых мужчин с НФА: медиана концентрации в волосах только *As* (p=0,015), *Be* (p=0,002) и *Si* (p=0,037) была выше по сравнению с мужчинами с ВФА. В группе мужчин зрелого возраста с НФА ниже уровень в волосах *P* (p=0,004), выше — *Co* (p=0,003), *Fe* (p=0,011), *Mn* (p=0,003), *Al* (p=0,009), *Pb* (p=0,0001), *Sn* (p=0,044). В молодом возрасте у мужчин с НФА значимо ниже содержание *Co* (p=0,001), *K* (p=0,005), *P* (p=0,014) и выше *Cr* (p=0,0001), *Li* (p=0,0001), *V* (p=0,0001), *I* (p=0,005), *Cd* (p=0,015), *Pb* (p=0,003).

Сравнивая медианы концентрации в волосах у обследуемых лиц с аналогичными значениями концентрации химических элементов в образцах волос жителей различных регионов России, Украины, Литвы, Хорватии и Македонии, можно говорить о том, что независимо от степени интенсивности физических нагрузок у мужчин Магадана концентрация в волосах эссенциальных макроэлементов *Ca* и *Mg* ниже принятых референсных интервалов [16, 23], что еще раз указывает на региональную североспецифическую особенность минерального обмена у северян. В волосах мужчин, независимо от степени интенсивности физической активности, также ниже нижней границы референсного интервала концентрация в волосах *Co* и *Se*. Концентрация *K, Na* и *Fe* выше верхней границы референсного диапазона в зрелом возрасте у мужчин с НФА, а *P* — ниже в зрелом и пожилом.

Частота дефицита элементов наибольшая у молодых мужчин с НФА: макроэлементов *Ca* — у 79 человек, *K* — у 58, *Mg* — у 72, *Na* — у 47; микроэлементов *Co* — у 111 человек, *Cu* — у 69, *Fe* — у 22, *I* — у 85, *Mn* — у 18, *Si* — у 24, *V* — у 19. Дефицит *Cr* наибольший в пожилом возрасте и составляет 30 % выборки (15 человек), дефицит *Se* и *Zn* наибольший в группе мужчин зрелого возраста и составляет 44 % (30 человек) и 20 % (14 человек) соответственно.

Таблица 2

Концентрация макро- и микроэлементов в волосах мужчин на фоне низкой физической активности, мкг/г сухой массы [Me (25–75 процентиль)]

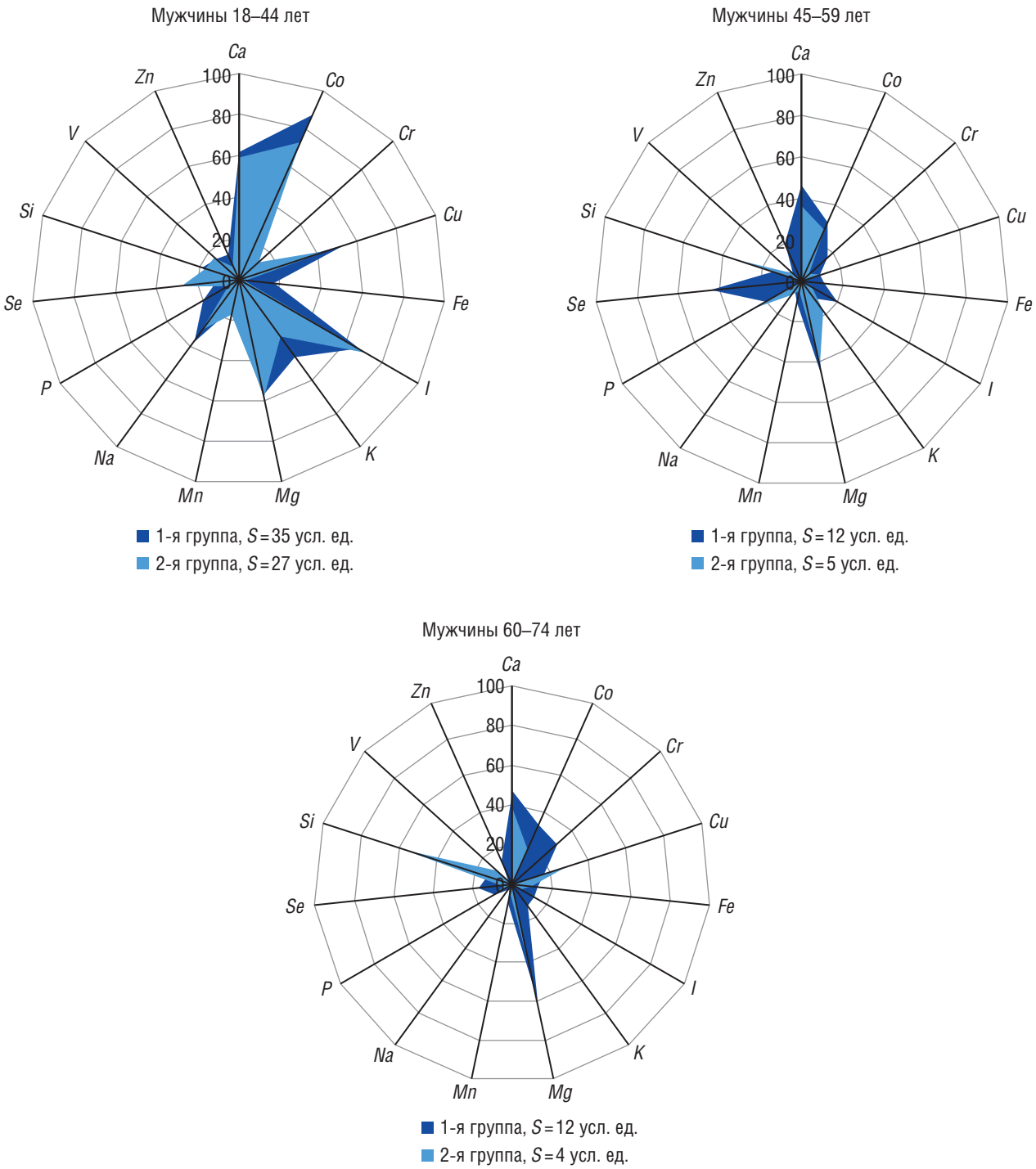
МЭ	Возрастная группа, лет			*p*			Референсные значения [16, 23]	
	18–44 (1)	45–59 (2)	60–74 (3)	1–2	2–3	1–3	1, 2	3
Макроэлементы								
Ca	237,87 (181,80; 314,50)	302,60 (227,90; 368)	239,50 (181,08; 336,78)	**0,007**	0,058	0,784	494–1619	354–1122
K	78,30 (41,31; 174,80)	189,49 (78,69; 366,80)	241,30 (113,03; 442,25)	**0,000**	0,608	**0,000**	29–159	52–433
Mg	24,90 (18,60; 33,69)	28,09 (21,07; 57,99)	23,88 (18,50; 33,55)	0,087	0,124	0,789	39–137	32–113
Na	175,30 (67,90; 404,43)	488 (210,00; 768,20)	354,50 (226,98; 1 007,23)	**0,000**	0,823	**0,000**	73–331	138–739
P	159,68 (139,68; 179,22)	160,80 (145,30; 186)	161,17 (142,28; 185,97)	0,312	0,969	0,260	135–181	128–160
Эссенциальные и условно-эссенциальные микроэлементы								
As	0,047 (0,034; 0,090)	0,105 (0,045; 0,434)	0,085 (0,044; 0,653)	**0,001**	0,727	**0,002**	0,00–0,56	0,00–0,98
B	0,76 (0,43; 1,45)	1,03 (0,66; 3,94)	1,70 (0,98; 2,42)	0,072	0,692	**0,004**	Нет данных	
Be	0,003 (0,0002; 0,003)	0,004 (0,001; 0,01)	0,003 (0,001; 0,01)	**0,000**	0,179	**0,027**	Нет данных	
Co	0,006 (0,003; 0,010)	0,025 (0,010; 0,106)	0,014 (0,004; 0,106)	**0,000**	**0,000**	**0,005**	0,04–0,16	0,02–0,10
Cr	0,519 (0,295; 0,898)	0,550 (0,250; 0,806)	0,256 (0,154; 0,523)	0,943	**0,008**	**0,000**	0,32–0,96	0,20–0,60
Cu	9,91 (8,55; 11,61)	9,89 (8,58; 15,39)	10,45 (8,38; 12,65)	0,117	0,461	0,464	9–14	9–12
Fe	13,83 (10,90; 20,25)	25,54 (17,30; 41,56)	21,81 (10,90; 32,04)	**0,000**	0,202	**0,036**	11–24	12–25
I	0,30 (0,19; 0,73)	0,47 (0,20; 1,54)	0,54 (0,38; 0,96)	0,345	0,395	**0,010**	Нет данных	
Li	0,012 (0,005; 0,020)	0,012 (0,010; 0,031)	0,027 (0,009; 0,042)	0,154	0,472	**0,017**	0,00–0,02	0,00–0,04
Mn	0,31 (0,22; 0,48)	0,71 (0,42; 1,68)	0,51 (0,30; 0,87)	**0,000**	**0,029**	**0,004**	0,32–1,13	0,31–1,29
Ni	0,14 (0,10; 0,23)	0,29 (0,18; 0,43)	0,22 (0,12; 0,43)	**0,000**	0,414	**0,033**	0,14–0,53	0,14–0,51
Se	0,46 (0,34; 0,52)	0,57 (0,40; 0,93)	0,56 (0,41; 1,17)	**0,001**	0,963	**0,001**	0,69–2,20	0,77–2,51
Si	29,74 (15,40; 45,15)	15,69 (12,90; 29,47)	14,09 (11,29; 19,02)	**0,015**	0,087	**0,000**	11–37	9–25
V	0,057 (0,014; 0,159)	0,042 (0,009; 0,155)	0,024 (0,011; 0,053)	0,545	0,426	**0,034**	Нет данных	
Zn	188 (163,60; 218,81)	188 (142,00; 208,60)	195,30 (175,75; 218,47)	0,191	0,211	0,507	155–206	145–196
Токсичные элементы								
Al	5,13 (3,33; 9,98)	11,15 (5,64; 24,99)	8,74 (4,13; 12,07)	**0,000**	0,104	**0,000**	6–18	7–20
Cd	0,012 (0,006; 0,021)	0,050 (0,010; 0,090)	0,014 (0,006; 0,112)	**0,000**	0,121	0,367	0,02–0,12	0,02–0,13
Hg	0,23 (0,12; 0,59)	0,64 (0,43; 1,20)	0,48 (0,34; 0,72)	**0,000**	0,074	**0,015**	Нет данных	
Pb	0,30 (0,17; 0,57)	1,52 (0,69; 5,79)	0,94 (0,50; 1,42)	**0,000**	**0,016**	**0,000**	0,38–1,40	0,50–1,67
Sn	0,08 (0,05; 0,12)	0,13 (0,06; 0,172)	0,10 (0,04; 0,21)	**0,016**	0,607	0,282	Нет данных	

Примечание. Здесь и в табл. 3: МЭ — макро- и микроэлементы; полужирным шрифтом выделены статистически значимые величины.

Таблица 3

Концентрация макро- и микроэлементов в волосах мужчин на фоне высокой физической активности, мкг/г сухой массы [Me (25–75 процентиль)]

МЭ	Возрастная группа, лет			*p*			Референсные значения [16, 23]	
	18–44 (1)	45–59 (2)	60–74 (3)	1–2	2–3	1–3	1, 2	3
Макроэлементы								
Ca	234,75 (168,17; 299,86)	248,50 (214,50; 344,75)	229 (158; 304,50)	0,072	0,206	0,942	494–1619	354–1122
K	140,50 (52,28; 272,18)	138,00 (44,75; 465,50)	128 (78,50; 321)	0,644	0,894	0,730	29–159	52–433
Mg	22,49 (16,48; 30,67)	27,51 (19,00; 38,46)	22 (19; 31)	0,101	0,243	0,904	39–137	32–113
Na	201,59 (70,43; 430,25)	261,50 (106,75; 929,85)	285 (222; 837)	0,209	0,362	**0,010**	73–331	138–739
P	165,03 (146,24; 194,75)	188,50 (168,50; 231,75)	173 (140,50; 230)	**0,011**	0,319	0,547	135–181	128–160
Эссенциальные и условно-эссенциальные микроэлементы								
As	0,035 (0,025; 0,042)	0,054 (0,038; 0,083)	0,048 (0,034; 0,079)	**0,000**	0,671	**0,005**	0,00–0,56	0,00–0,98
B	0,74 (0,35; 1,23)	1,17 (0,62; 2,28)	0,77 (0,57; 1,68)	**0,017**	0,265	0,243	Нет данных	
Be	0,002 (0,0002; 0,0006)	0,001 (0,0002; 0,0017)	0,001 (0,0003; 0,0018)	**0,010**	0,472	0,071	Нет данных	
Co	0,008 (0,005; 0,012)	0,009 (0,006; 0,014)	0,008 (0,006; 0,012)	0,256	0,496	0,774	0,04–0,16	0,02–0,10
Cr	0,213 (0,117; 0,358)	0,409 (0,153; 0,606)	0,191 (0,161; 0,328)	**0,017**	**0,004**	0,995	0,32–0,96	0,20–0,60
Cu	9,97 (8,88; 12,37)	12,00 (10,85; 14,92)	11 (8,65; 12,50)	**0,016**	0,065	0,891	9–14	9–12
Fe	15,48 (11,58; 22,30)	15,50 (10,68; 22,98)	15 (7,95; 28)	0,816	0,662	0,421	11–24	12–25
I	0,21 (0,14; 0,57)	0,50 (0,31; 1,96)	0,63 (0,42; 1,53)	**0,001**	0,680	**0,000**	Нет данных	
Li	0,006 (0,003; 0,010)	0,018 (0,012; 0,049)	0,021 (0,017; 0,035)	0,000	0,422	**0,000**	0,00–0,02	0,00–0,04
Mn	0,29 (0,22; 0,47)	0,44 (0,27; 0,66)	0,44 (0,29; 0,88)	**0,025**	0,725	**0,015**	0,32–1,13	0,31–1,29
Ni	0,15 (0,10; 0,22)	0,18 (0,14; 0,28)	0,16 (0,13; 0,34)	0,133	0,752	0,176	0,14–0,53	0,14–0,51
Se	0,44 (0,23; 0,83)	0,45 (0,21; 0,87)	0,51 (0,27; 0,97)	0,928	0,489	0,380	0,69–2,20	0,77–2,51
Si	24,95 (16,41; 43,37)	17,47 (12,50; 24,18)	11,00 (10,00; 16,50)	**0,003**	**0,005**	**0,000**	11–37	9–25
V	0,024 (0,009; 0,055)	0,015 (0,009; 0,031)	0,015 (0,009; 0,023)	**0,018**	0,610	**0,045**	Нет данных	
Zn	181 (161,09; 208,50)	198,50 (166,00; 251,25)	206,00 (184,00; 248,5)	0,125	0,671	**0,010**	155–206	145–196
Токсичные элементы								
Al	5,48 (3,74; 7,92)	5,91 (3,78; 9,10)	6,10 (3; 9,55)	0,585	0,827	0,733	6–18	7–20
Cd	0,016 (0,009; 0,030)	0,021 (0,009; 0,047)	0,020 (0,012; 0,048)	0,602	0,636	0,225	0,02–0,12	0,02–0,13
Hg	0,28 (0,15; 0,49)	0,59 (0,26; 0,73)	0,58 (0,39; 0,89)	**0,002**	0,466	**0,000**	Нет данных	
Pb	0,43 (0,23; 0,83)	0,45 (0,21; 0,87)	0,51 (0,27; 0,97)	0,928	0,489	0,380	0,38–1,40	0,50–1,67
Sn	0,066 (0,050; 0,109)	0,089 (0,056; 0,116)	0,063 (0,053; 0,114)	0,225	0,601	0,685	Нет данных	



Частота выявленного дефицита концентрации макро- и микроэлементов в организме мужчин с разной степенью интенсивности физической активности, проживающих в Магадане, %.

S (усл. ед.^{2}) — суммарная площадь дефицита химических элементов в обследуемой группе, рассчитанная путем сложения площадей треугольников, длина сторон которых равна показателю частоты выявленного нарушения (%), принятая за условную единицу

В группе мужчин с ВФА наибольшая частота дефицита выявлена также в молодом возрасте: *Ca* — у 64 человек, *K* — у 37, *Mg* — у 63, *Na* — у 32, *Co* — у 79, *Cu* — у 50, *Cr* — у 14, *I* — у 77, *Mn* — у 18, *Se* — у 30, *V* — у 17, *Zn* — у 8. У 10 % (5 человек) пожилых отмечен дефицит *Fe*, у 27 % (16 человек) лиц зрелого возраста — *P*.

Для визуализации степени дисбаланса в элементном профиле обследованных лиц построены лепестковые диаграммы с расчётом общих площадей фигур, отражающих суммарную величину отклонения в группе (*рисунок*).

Очевидно, что суммарная частота дефицита концентрации химических элементов наибольшая

в группе лиц с НФА, что при оценке минерального обмена у лиц с повышенными физическими нагрузками говорит об успешном адаптационном динамическом механизме, обеспечивающем адекватную работу функциональных систем организма в ответ на физическое напряжение.

Элементные трансформации различаются в группах лиц с разным режимом физической активности. У мужчин с НФА с возрастом увеличивается медиана концентрации макроэлементов *K* (избыток в волосах у 16 человек зрелого и у 10 человек пожилого возраста), *Na* (у 30 и 9 человек соответственно), *P* (у 2 и 9 человек соответственно) и микроэлементов *As* (у 6 и 10 человек соответственно), *Fe* (у 14 и 9 человек соответственно), *Mn* (у 14 и 2 человека соответственно), *Pb* (у 22 и 2 человек соответственно), *Si* (у 12 и 2 человек соответственно), что согласуется с данными исследований Е.А. Луговой и соавт. [1]. В группе лиц с ВФН выраженного избытка концентрации в волосах выявлено не было, незначительный наблюдали в единичных случаях. Это позволяет нам включать занятия умеренной физической активностью в список обязательных профилактических мер не только с позиции поддержания тонуса, метаболизма, тренировки сердечной мышцы и сосудов, но и как естественно-физиологический корректор дисбаланса биоэлементов в организме.

В целом, независимо от степени интенсивности физической активности мужского населения Магадана, в молодом возрасте элементная система подвижна и стремится к постоянному равновесию, часто отвечает на факторы риска развития дисэлементозов изменением концентрации химических элементов в организме, и чаще всего — в сторону понижения. В старших возрастных группах биоэлементная система, вероятно, уже адаптирована с оптимальным и сбалансированным уровнем содержания элементов в организме, организм не испытывает сверхповышенных физических, физиологических и психоэмоциональных нагрузок, благодаря чему остро выраженного гипоэлементоза мы не наблюдали, по-крайней мере в группе обследуемых лиц, описываемых в настоящем исследовании.

Выводы

Независимо от характера и степени интенсивности физических нагрузок, элементный статус у мужчин Магадана характеризуется северным дефицитом эссенциальных *Ca*, *Mg*, *Co*, *Se*. В организме пожилых мужчин снижается концентрация в волосах *Cr*, *V*, *Si*.

Выявлены статистически значимые различия концентрации макро- и микроэлементов в зависимости от степени интенсивности физической активности. В молодом возрасте у мужчин с высокой физической активностью значимо выше концентрация жизненно необходимых *Co*, *K*, *P* и ниже — *Cr*, *Li*, *V*, *I*, в зрелом возрасте — выше уровень в волосах *P* и ниже *Co*, *Fe*, *Mn*, *Al*, *Pb*, *Sn*, в пожилом возрасте снижается концентрация в волосах *As*, *Be*, *Si*.

В группе лиц с высокой физической активностью наибольшее число элементов, концентрация которых отличается от среднероссийских показателей, — в молодом возрасте, в то время как в группе с низкой физической активностью отклонение от среднероссийских значений содержания в волосах химических элементов ярче выражено в зрелом возрасте и у пожилых мужчин.

Суммарная частота дефицита концентрации химических элементов, независимо от степени интенсивности физической активности, наибольшая в молодом возрасте и во всех возрастных группах у лиц с низкой физической активностью.

В группе лиц с низкой физической активностью с возрастом увеличивается медиана концентрации *K*, *P*, *As*, *Fe*, *Mn*, *Pb*, *Si*, что отражается накоплением в волосах элементов. В группе физически активных мужчин выраженного избытка концентрации в волосах не выявлено, незначительные наблюдали в единичных случаях.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. *Аверьянова А.А., Луговая Е.А.* Возрастные изменения функциональных резервов организма мужчин-европеоидов уроженцев севера // Успехи геронтол. 2021. Т. 34, № 6. С. 814–822. https://doi.org/10.34922/AE.2021.34.6.001

2. *Агранович Н.В., Агранович В.О., Кульнева М.С.* Повышение качества жизни пожилых людей путем пролонгирования активного образа жизни // Архивъ внутренней мед. 2012. Т. 2, № 4. С. 65–67. https://doi.org/10.20514/2226-6704-2012-0-2-65-67

3. *Анисимов В.Н., Михальский А.И., Новосельцев В.Н.* Основные принципы построения многостадийной, многоуровневой математической модели старения // Успехи геронтол. 2010. Т. 23, № 2. С. 163–167.

4. *Виноградова И.А., Варганова Д.В., Матвеева Ю.П. и др.* Распространенность дефицита кальция в волосах у жителей разного пола и возраста, проживающих в условиях Европейского Севера // Успехи геронтол. 2023. Т. 36, № 1. С. 109–114. https://doi.org/10.34922/AE.2023.36.1.014

5. *Горбачев А.Л., Луговая Е.А.* Возрастные перестройки микроэлементной системы человека как биохимический механизм старения // Северо-Восточный науч. журн. 2010. № 1. С. 54–62.

6. *Горбачев А.Л., Луговая Е.А., Степанова Е.М.* Микроэлементный профиль людей старческого возраста Европейского и Азиатского Севера России // Гигиена и санитария. 2016. Т. 95, № 5. С. 432–439. https://doi.org/10.18821/0016-9900-2016-95-5

7. *Жарылкасынова Г.Ж., Болтаев К.Ж., Дустова Н.К., Якубов Ш.Н.* Микроэлементный статус у лиц пожилого возраста // Микроэлементы в мед. 2011. Т. 12, № 3–4. С. 27–34.

8. *Журавская Э.Я., Латынцева Л.Д., Никитин Ю.П.* Особенности микроэлементного статуса у лиц старческого возраста // Бюл. СО РАМН. 2011. Т. 31, № 5. С. 64–67.

9. *Луговая Е.А., Горбачев А.Л., Ефимова А.В.* Возрастные перестройки элементного статуса жителей Магадана // Успехи геронтол. 2003. № 12. С. 103–110.

10. *Луговая Е.А., Максимов А.Л.* Элементный профиль организма жителей Северо-Востока России // Вопр. биол., мед. и фарм. химии. 2012. № 6. С. 17–21.

11. *Луговая Е.А., Степанова Е.М.* Структура элементного дисбаланса в организме жителей г. Магадана // Здоровье населения и среда обитания. 2015. № 2. С. 4–6.

12. *Максимова И.А., Клименко Л.Л., Протасова О.В.* Макро- и микроэлементный баланс в тканях различных органов экспериментальных животных при физиологическом и ускоренном (радиационном) старении // Успехи геронтол. 2008. Т. 21, № 2. С. 218–225.

13. *Новосельцев В.Н., Новосельцева Ж.А.* Здоровье, гомеостаз и долголетие // Успехи геронтол. 2011. № 24. С. 553–562.

14. *Пристром М.С., Пристром С.Л., Семененков И.И.* Старение физиологическое и преждевременное. Современный взгляд на проблему // Междунар. обзоры: клин. практика и здоровье. 2017. № 5–6. С. 40–64.

15. *Поворинская О.А., Карпенко О.М.* Макро- и микроэлементный статус пациентов старших возрастных групп // Бюл. экспер. биол. и мед. 2009. Т. 147, № 4. С. 456–458.

16. *Скальный А.В.* Референтные значения концентраций химических элементов в волосах, полученные методом ИСП-АЭС (АНО Центр биотической медицины) // Микроэлементы в мед. 2003. Т. 4, № 1. С. 55–56.

17. *Степанова Е.М., Луговая Е.А.* Содержание химических элементов в биосредах организма юношей — жителей Крайнего Севера — на фоне повышенных физических нагрузок // Экология человека. 2022. Т. 29, № 10. С. 111–121. https://doi.org/10.17816/humeco108758

18. *Трубицын А.Г.* Объединенная теория старения // Успехи геронтол. 2012. Т. 25, № 4. С. 563–581.

19. *Bachmann M.C., Bellalta S., Basoalto R. et al.* The Chal lenge by Multiple Environmental and Biological Factors Induce Infl ammation in Aging: Their Role in the Promotion of Chronic Disease // Front. Immunol. 2020. Vol. 14, № 11. P. 570083. https://doi.org/10.3389/fi mmu.2020.570083

20. *Ekmekciogly C.* The role of trace elements for the health of elderly individuals // Nahrung. 2001. № 45 (5). P. 309–316.

21. *Ferry M.* Les deficits vitaminiques et mineraux lors du vieillissement // Rev. Geriat. 1998. № 23 (3). P. 241–246.

22. *Saiki M.* Trace Elements contents in serum of healthy elderly population of metropolitan Sao Paulo area in Brasill // J. Trace Elements Med. Biol. 2007. № 21. P. 70–73.

23. *Skalny A.V., Skalnaya M.G., Tinkov A.A. et al.* Reference values of hair toxic trace elements content in occupationally non-exposed Russian population // Environm. Toxicol. Pharmacol. 2015. Vol. 40, № 1. P. 18–21. https://doi.org/10.1016/j.etap.2015.05.004

24. *WHO Library* Cataloguing-in-Publication Data Global recommendations on physical activity for health. 1. Exercise. 2. Life style. 3. Health promotion. 4. Chronic disease — prevention and control. 5. National health programs. I. World Health Organization. https://minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/016/375/original/9789244599976_rus.pdf?1389768711

25. *Wick G., Jansen-Dürr P., Berger P. et al.* Diseases of aging // Vaccine. 2000. Vol. 25/ № 18 (16). P. 1567–1583. https://doi.org/10.1016/s0264-410x(99)00489-2

Поступила в редакцию 12.05.2023
После доработки 24.05.2023
Принята к публикации 29.05.2023

Adv. geront. 2023. Vol. 36. № 4. P. 539–546

E.M. Stepanova

THE STUDY OF ELEMENTAL PICTURE IN RELIANCE ON AGE AND INTENSITY OF PHYSICAL ACTIVITY IN MALE INHABITANTS OF MAGADAN CITY

Scientific Research Center «Arktika» Far Eastern Branch of RAS, 24 Karl Marks, Magadan 685000, e-mail: at-evgenia@mail.ru

The study aimed at analyzing the mineral picture of young, middle-aged and elderly men of the city of Magadan having physical activity of a different intensity. The survey involved 235 men aged 18–44, 130 men at the age of 45–59, and 100 men 60–74 years old whose lifestyle varied with the intensity of physical activity. Hair samples were used to assess the content of 25 macro- and microelements (ME) with spectrometric methods on «Optima 2000 DV» and «NexION 300D units» («Perkin Elmer», USA). The analysis showed the so called northern type of ME imbalance experienced by all the examinees regardless of the age and intensity of physical activity with pronounced deficit in essential elements — *Ca, Mg, Co*, and *Se*. In case of men 60–74 years old age, we also observed lowered concentrations of *Cr, V*, and *Si*. At a younger age, physically active men exhibited significantly higher concentrations of *Co, K*, and *P* with lower variables of *Cr, Li, V, I, Cd* and *Pb*. The middle-aged subjects were high in *P* and low in *Co, Fe, Mn, Al, Pb*, and *Sn*. As for the elderly males, they tended to show reduced concentrations of *As*, *Be*, and *Si*. The total frequency of elemental deficiency was characteristic of all the age groups with low physical activity, and it was greatest at a younger age regardless of the intensity of physical activity. In addition to preventive measures on maintaining tone, metabolism, training of the heart muscle and blood vessels, the recommended physical activity should be of at least a moderate intensity as a natural physiological corrector to achieve the body bio elemental balance.

Key words: *macro- and microelements, imbalance, age characteristics, physical activity, Magadan*

© Коллектив авторов, 2023
УДК 616.379-008.64-084-053.9

Успехи геронтол. 2023. Т. 36. № 4. С. 547–554
doi: 10.34922/AE.2023.36.4.013

О.В. Косарева, С.В. Булгакова, Ю.А. Долгих, Л.А. Шаронова, Е.В. Тренева, Д.П. Курмаев

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-го ТИПА У ПОЖИЛЫХ

Самарский государственный медицинский университет, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89, e-mail: geriatry@mail.ru

Сахарный диабет 2-го типа является распространенным хроническим метаболическим возраст-ассоциированным заболеванием. Среди лиц с сахарным диабетом 2-го типа преобладают пожилые пациенты старше 65 лет. Данная патология развивается у 70% пациентов с преддиабетом в течение жизни. В статье представлены данные по распространенности сахарного диабета 2-го типа и преддиабета в РФ. Отражено влияние образа жизни и старения на прогрессирование нарушений углеводного обмена. Представлены исследования, доказывающие возможность предотвращения перехода преддиабета в диабет. Рассматриваются различные методы профилактики сахарного диабета 2-го типа, включающие изменение образа жизни, применение лекарственных препаратов и метаболическую хирургию у пациентов с преддиабетом. Особое внимание в статье уделено эффективности и возможности в целом применения этих методов профилактики у лиц пожилого возраста.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, преддиабет, пожилой возраст, ожирение, образ жизни, бариатрическая хирургия

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) — нарушение углеводного обмена, вызванное преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее [10]. СД2 является распространенным метаболическим заболеванием. Как правило, развитие СД2 ассоциировано с такими составляющими метаболического синдрома, как дислипидемия, артериальная гипертензия, неалкогольная жировая болезнь печени. Развитие СД2 является результатом сочетания генетических факторов, факторов окружающей среды и индивидуальных особенностей обмена веществ.

По данным Федерального регистра больных сахарным диабетом в РФ, на 01.01.2022 на учете состояли более 4,45 млн с СД2. Однако эта цифра не отражает истинное количество больных, так как реальное число намного больше из-за поздней диагностики данного заболевания. Об этом свидетельствует исследование NATION, проведенное в 2013–2015 гг. в восьми федеральных округах России. В ходе данного исследования СД2 был диагностирован у 5,4% участников. Из них 46% (2,5% от общего числа участников) ранее уже имели установленный диагноз, а у 54% участников СД2 был выявлен впервые (2,9% всей выборки) [9].

Распространенность СД2 увеличивается с возрастом. Среди лиц с СД2 преобладают пациенты старшей возрастной группы: 60,5% всех больных — старше 65 лет, пик распространенности приходится на возраст 65–69 лет, а доля пациентов старше 80 лет составляет 14,3%. СД2 возникает у пожилых людей в результате сложного взаимодействия генетических факторов, образа жизни и старения. С возрастом происходит снижение функции β-клеток и секреции инсулина на фоне инсулинорезистентности (снижение мышечной массы и преобладание висцерального ожирения), что приводит к прогрессированию преддиабета и СД2. Имеющаяся глюкозотоксичность усиливает резистентность к инсулину и еще больше ухудшает функцию β-клеток поджелудочной железы. Таким образом, гипергликемия при СД2 может привести к дальнейшему ухудшению возрастных нарушений функции β-клеток [32]. Генетическая предрасположенность к СД2 является полигенной. Полногеномные крупномасштабные исследования выявили около 70 локусов, влияющих на предрасположенность к СД2. Эти генетические аллели влияют на риск развития СД2 в первую очередь из-за нарушения функции β-клеток поджелудочной железы и снижения действия инсулина у пожилых пациентов. Связь между старением, метаболическими нарушениями, дисфункцией β-клеток приводит к прогрессированию нарушений углеводного обмена и развитию СД2 [31].

СД2 развивается у 25% пациентов с преддиабетом в течение 3–5 лет, а в течение жизни преддиабет трансформируется в СД2 примерно у 70% пациентов [20, 29, 37]. Риск перехода преддиабета в СД2 выше при показателях гликемии, близких к диагностическим для манифестного

СД. У лиц с сочетанием значений глюкозы плазмы натощак 6,1–6,9 ммоль/л и гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) 6–6,4 % кумулятивная частота развития СД2 в течение 5 лет может составлять до 100 % [10].

Согласно данным эпидемиологического исследования NATION, распространенность преддиабета в российской популяции составляет 19,3 % у лиц в возрасте 20–79 лет по уровню HbA_{1c} 5,7–6,4 %. В группе лиц с избыточной массой тела и ожирением распространенность преддиабета составила 18,6 и 33,1 % соответственно [9].

Среди пожилых пациентов (средний возраст — 75,6 года), по данным когортного исследования ARIC, распространенность преддиабета составила 15–44 %. Показатель распространенности зависел от используемого определения преддиабета по уровню HbA_{1c}. В течение 6,5-летнего периода наблюдения переход от преддиабета в СД2 был низким и составил 3–9 %. Регрессия к нормогликемии (13 %) и смерть (19 %) были более частыми. У лиц с исходным HbA_{1c} ниже 5,7 % преддиабет был диагностирован у 17 % пациентов. Эти данные свидетельствуют о том, что преддиабет в пожилом возрасте не может быть надежным диагностическим критерием для прогнозирования развития и прогрессирования нарушений углеводного обмена [41].

Подобные результаты были получены и в исследовании SNAC-K (Шведское национальное исследование по проблемам старения и ухода в Кунгсхольмене), в котором 36 % обследуемых (средний возраст — 76,6 года) исходно имели преддиабет. В ходе 12-летнего наблюдения 42 % пожилых людей с преддиабетом оставались стабильными, около 22 % пациентов с преддиабетом вернулись к нормогликемии, смертность составила 23 %, а прогрессирование до СД2 составило лишь 13 % [43].

Учитывая высокую распространенность преддиабета и СД2 в популяции, необходима активная профилактика нарушений углеводного обмена. Скрининг преддиабета и СД2 имеет большое значения для предупреждения долгосрочных последствий СД2, способствующих ухудшению качества жизни, увеличению инвалидизации и смертности. Данные крупных исследований доказали необходимость и эффективность профилактики СД2 для предотвращения перехода преддиабета в диабет.

В России вопросы профилактики и лечения нарушений углеводного обмена изучаются с конца XIX в. В 1923 г. профессор В.Д. Шервинский основал Государственный институт органотерапевтических препаратов, в 1925 г. ставший Институтом экспериментальной эндокринологии, сейчас — Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Минздрава России (НМИЦ эндокринологии). В.Д. Шервинский подчеркивал тесную связь и взаимовлияние нервной и гуморальной регуляции, гипоталамо-гипофизарных взаимоотношений, важную роль нервной системы в изменении реактивности органов и тканей, в том числе при сахарном диабете [7]. Основателем ленинградской школы клинической эндокринологии был академик АМН СССР В.Г. Баранов (1899–1988), внесший огромный вклад в разработку патогенеза сахарного диабета. Им была исследована и подтверждена роль ожирения в развитии СД2, влияние генетической предрасположенности на риск развития данных патологических состояний, создана система лечения больных с ожирением субкалорийной диетой с ограничением количества углеводов и жиров. Классическая теория о гиперинсулинемии на ранних стадиях СД2 и инсулинорезистентности периферических тканей также была сформулирована В.Г. Барановым [8, 14]. Неоспоримый вклад в развитие отечественной эндокринологии внес В.М. Дильман — эндокринолог, онкоэндокринолог, геронтолог. Владимир Михайлович был одним из первых исследователей, доказавших влияние избыточной массы тела, нарушенной толерантности к глюкозе, гиперинсулинемии, инсулинорезистентности, гиперлипидемии на формирование и развитие некоторых форм кардиоваскулярной патологии, появление злокачественных новообразований [6]. В настоящее время продолжаются исследования влияния генетических факторов, механизмов старения, образа жизни, медикаментозной терапии на развитие нарушений углеводного обмена и мер их профилактики [13, 43, 54].

Вмешательства в образ жизни

Изменения образа жизни по сравнению с плацебо для предотвращения или замедления прогрессирования преддиабета в СД2 оценивали в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях [20, 37, 38, 48, 49]. Вмешательства в образ жизни включали нормализацию питания и увеличение физической активности для снижения массы тела и предотвращения прогрессирования нарушений углеводного обмена. Последующие исследования также показали, что вмешательство в образ жизни снижает скорость прогрессирования до СД2 через несколько лет после начала применения профилактических программ [34, 35, 50, 51].

В Национальной программе профилактики диабета США (NDPP) 3 200 участников были распределены в группы для планового ухода, лечения метформином или интенсивного изменения образа жизни с длительными физическими нагрузками не менее 150 мин/нед для снижения массы тела в среднем на 7 %. Результаты исследования показали, что заболеваемость СД2 снизилась на 58 % в группе изменения образа жизни, на 31 % — в группе метформина и на 17 % — в группе обычного ухода через 2,8 года наблюдения. В исследовании также сообщается о снижении заболеваемости диабетом на 34 % в течение 10 лет и на 27 % в течение 15 лет в исходной группе NDPP [30].

В Финляндии в рамках исследования по профилактике диабета СД2 (Finnish DPS) также изучали роль индивидуального изменения образа жизни [50]. Цели лечения включали снижение массы тела не менее чем на 5 % по сравнению с исходным уровнем, коррекцию питания (общее содержание жиров <30 % и насыщенные жиры <10 % от общего количества калорий, потребление пищевых волокон 15 г/1 000 ккал) и физическую активность не менее 4 ч/нед. В исследовании приняли участие более 500 человек [49], а контроль образа жизни в данном исследовании проводили нутрициологи и диетологи. В течение 7-летнего исследования снижение относительного риска развития СД2 составило 43 % в группе изменения образа жизни. Медиана наблюдения в течение 9 лет после первоначального исследования показала снижение относительного риска развития СД2 на 38 % [34].

В Китае в исследовании Da Qing было проанализировано влияние диеты, физических упражнений или влияние сочетания этих факторов у более 500 мужчин и женщин с преддиабетом. В конце 30-летнего наблюдения у пациентов, изменивших образ жизни, заболеваемость СД2 была на 39 % ниже, чем в контрольной группе, а начало СД2 было отсрочено в среднем на 3–6 лет [26, 35, 37].

Результаты исследований ARIC и SNAC-K также подтверждают снижение риска развития СД2 на фоне улучшения образа жизни у лиц старше 75 лет. Однако должны учитываться индивидуальные особенности состояния сердечно-сосудистой, костно-мышечной систем, естественные процессы старения у пожилых пациентов [41, 43].

В целом данные исследования показывают, что вмешательство в образ жизни успешно предотвращает развитие СД2 и его последствия. Нормализация массы тела в первую очередь способствует снижению инсулинорезистентности. В то же время, нет доказательств того, что активное изменение образа жизни со снижением массы тела могут предотвратить влияние старения на β-клетки [31]. Также программы по изменению образа жизни должны ориентироваться на пациентов с исходным преобладанием нарушений секреции инсулина, нарушений конверсии проинсулина в инсулин натощак, на наличие неалкогольной жировой болезни печени (учитываются различные фенотипы риска развития СД2). Данной группе пациентов необходимо более раннее назначение медикаментозной терапии для снижения риска прогрессирования нарушений углеводного обмена [13, 54]. Таким образом, изменение образа жизни может отсрочить, но не полностью предотвратить окончательное развитие гипергликемии, особенно у пожилых пациентов [31].

Таким образом, рекомендации по изменению образа жизни, учитывая данные клинических исследований, для пациентов с преддиабетом с целью предотвращения развития СД2 могут включать: снижение массы тела на 5–7 % от исходной в течение 6 мес, ограничение энергетической ценности рациона, а также регулярную физическую активность суммарной продолжительностью не менее 150 мин/нед.

Медикаментозная терапия

Для предотвращения или замедления развития СД2 применяют также и лекарственные препараты, многие из которых в различных исследованиях показали снижение уровня заболеваемости сахарным диабетом [45].

В России с конца 70-х гг. В.М. Дильманом доказана эффективность использования бигуанидов — метформина и фенформина для нормализации метаболических нарушений и, как следствие, улучшения иммунологических тестов, замедления развития возрастной патологии, включая СД2 и онкологическую заболеваемость [6].

В РФ для медикаментозной профилактики зарегистрированы два препарата — метформин и акарбоза. На сегодняшний день метформин является наиболее изученным препаратом для групп риска развития СД2 [13, 23, 38, 39, 42, 47, 55]. По результатам исследования DPP, прием метформина в течение 3 лет снижал риск развития СД2 на 31 % [30]. Профилактический эффект сохранялся при продлении наблюдения в исследовании DPPOS (оценку проводили через 10 и 15 лет после рандомизации в DPP) и показал снижение риска на 18 % по сравнению с плацебо. Метаанализ

Zhi Sheng, проведенный на основании 32 исследований, также подтвердил снижение риска СД2 при приеме метформина и метформина в сочетании с изменением образа жизни на 27 и 38 % у пациентов с преддиабетом [44]. Отмечено, что профилактическая эффективность метформина выше у лиц моложе 60 лет, у пациентов с ожирением (ИМТ $\geqslant$35 кг/м^2), у женщин с гестационным сахарным диабетом в анамнезе, у больных с уровнем гликемии натощак 6,1–6,9 ммоль/л или HbA_{1c} 6–6,4 % [15, 30, 40]. Также хорошо изучены дополнительные преимущества метформина: снижение уровня глюкозы, ЛПНП и триглицеридов в плазме натощак, повышение уровня холестерина ЛПВП, умеренная потеря массы тела [40, 42, 46, 51]. Для профилактики СД2 может быть назначена как обычная форма метформина, так и форма пролонгированного высвобождения [1, 2, 10].

Ингибиторы α-глюкозидазы также применяют для профилактики СД2. Они ингибируют ферменты, расщепляющие углеводы до простых сахаров. Исследование STOP-NIDDM по предотвращению СД2 показало, что применение акарбозы снижает частоту новых случаев заболевания на 35 % за 3,3 года. Кроме того, акарбоза также значительно увеличивала вероятность того, что нарушенная толерантность к глюкозе вернется к нормальной (p<0,001) [15].

Тиазолидиндионы (троглитазон, розиглитазон и пиоглитазон) — группа сахароснижающих средств, непосредственно влияющих на инсулинорезистентность. Они представляют собой селективные агонисты рецепторного аппарата PPAR-γ – синтетических лигандов ядерных γ-рецепторов, относящихся к семейству транскрипционных факторов, которые контролируют экспрессию генов. Троглитазон, первый доступный препарат в этом классе, как было показано в исследовании Troglitazone in the Prevention of Diabetes [17], снижал впервые выявленный СД2 на 65 % у латиноамериканских женщин с гестационным диабетом в анамнезе. Это исследование было прекращено досрочно, когда троглитазон был изъят из продажи ввиду гепатотоксичности.

Розиглитазон имеет выраженное клиническое значение в снижении заболеваемости СД2 на 50,5 % по сравнению с 30,3 % в группе плацебо [19]. Применение розиглитазона сопровождается побочными эффектами, такими как увеличение массы тела и задержка жидкости, что приводит к отекам или усугублению сердечной недостаточности. Оценка составной конечной точки основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE) показала, что отношение риска развития инфаркта миокарда, инсульта и смерти вследствие сердечно-сосудистых заболеваний составило 1,4.

В то же время, в этих же исследованиях было показано, что применение пиоглитазона снижает частоту сердечной недостаточности при впервые возникшем СД2 и продолжает оказывать положительный эффект даже после его отмены [53]. По данным обследования 109 пациентов с нарушением толерантности к глюкозе и с СД2 отмечено положительное влияние пиоглитазона на атерогенные фракции липидов крови. На фоне терапии пиоглитазоном наблюдали снижение уровня холестерина, ЛПНП и триглицеридов у всех обследуемых пациентов. Проведенное исследование демонстрирует влияние полиморфизма гена PPAR-γ rs1801282 на результаты применения пиоглитазона у пациентов с метаболическим синдромом. Максимальная степень снижения уровня триглицеридов зафиксирована у пациентов — носителей полиморфного аллеля rs1801282 в сравнении с «диким» генотипом [12]. Применение пиоглитазона снизило число случаев перехода преддиабета в СД2 на 52–72 % (результаты шести больших проспективных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований). Пиоглитазон достоверно снижает риск наступления комбинированной конечной точки смертности от всех причин, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта у пациентов с СД2 и высоким кардиоваскулярным риском. Является эффективным средством для профилактики СД2 у лиц пожилого возраста [3].

Инкретины [ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1)] снижают уровень глюкозы, влияя на инкретиновую ось глюкозы в ЖКТ. По данным C.W. Le Roux и соавт., лираглутид в дозе 3 мг/сут, назначаемый для снижения массы тела, эффективен в уменьшении частоты развития новых случаев СД2 на 66 % после 3 лет лечения [33]. К сожалению, в настоящий момент нет убедительных доказательств эффективности применения иДПП-4 и аГПП-1 для профилактики СД2. Данных представленных исследований недостаточно, чтобы сделать вывод о том, что эти препараты вызывают клинически значимое снижение заболеваемости СД2 и могут быть включены в клинические рекомендации [27, 33, 45].

Снижение массы тела является основной целью лечения большинства хронических заболеваний. Различные фармакологические и хирургические

подходы к лечению ожирения также оказались полезными для профилактики СД2 [18, 19, 24, 25, 34–37, 45, 50, 52]. Согласно Национальным клиническим рекомендациям, в настоящее время на территории РФ, кроме лираглутида, зарегистрированы орлистат, сибутрамин + микрокристаллическая целлюлоза, сибутрамин + метформин (фиксированная комбинация). Орлистат — специфический ингибитор желудочно-кишечных липаз длительного действия. Исследования показали, что он вызывает большую потерю массы тела, чем плацебо (6,7 кг против 3,8 кг), и снижает кумулятивную заболеваемость СД2 (3 % против 7,6 % для плацебо). При этом сочетание орлистата с интенсивным вмешательством в образ жизни продемонстрировало лучшую эффективность. Так, в ряде исследований было показано, что в течение 4 лет наблюдений для этой комбинации кумулятивная заболеваемость СД2 составила 6,2 % по сравнению с 9 % для изменения образа жизни плюс плацебо [28, 52].

Сибутрамин обладает анорексигенным свойством посредством усиления чувства насыщения и уменьшения аппетита, ингибирует обратный захват серотонина и норадреналина, а также увеличивает термогенез, оказывая влияние на бурую жировую ткань. Препараты, содержащие сибутрамин, в настоящее время имеют широкую доказательную базу [11]. По результатам Всероссийской наблюдательной программы «Весна», у 44 % пациентов отмечено снижение массы тела, 11,6 % добились своего «идеального веса». В результате снижения массы тела улучшились показатели жирового и углеводного обмена (7–15 %), что способствует профилактике осложнений сердечно-сосудистых заболеваний и СД2 у пациентов с ожирением [4]. Также показано, что комбинированное применение сибутрамина и метформина в течение 6 мес приводит к нормализации значений гликемии у 93,2 % пациентов [5].

Таким образом, применение медикаментозной терапии приводит к достоверному улучшению гликемического профиля, предотвращает переход преддиабета в диабет у лиц молодого и среднего возраста. У пожилых пациентов применение лекарственных препаратов требует индивидуального подхода, а у лиц старше 75 лет эффективность фармакологического вмешательства сомнительна [41, 43].

Метаболическая хирургия

Бариатрическая хирургия может быть одним из эффективных методов лечения пациентов с ожирением и высоким риском развития СД2. В исследовании коррекции образа жизни по сравнению с хирургическим лечением у взрослых с ожирением и риском развития СД2, бариатрическая операция была более эффективна, а ее преимущества сохранялись дольше [45]. Частота СД2 составила 28,4 случая на 1 000 человеко-лет в контрольной группе (вмешательство в образ жизни) по сравнению с 6,8 случая на 1 000 человеко-лет в группе метаболической хирургии со снижением относительного риска на 78 %. Также необходимо отметить, что когорта пациентов в группе метаболической хирургии имела более высокий средний ИМТ и частоту возникновения риска СД2 на исходном уровне [45]. Хотя метаболическая хирургия может быть наиболее эффективным способом предотвращения развития СД2 у лиц из группы риска, ее преимущества несколько компенсируются потенциальными серьезными побочными эффектами во время и после операции, а также необходимостью длительного наблюдения за дефицитом питательных веществ, витаминов и микроэлементов. Оперативное лечение ограничено у пациентов пожилого возраста, учитывая наличие сопутствующей патологии, и должно рассматриваться индивидуально.

Рекомендации по профилактике диабета

Учитывая длительное бессимптомное течение преддиабета и СД2, необходимо выявлять группы риска и проводить скрининг нарушений углеводного обмена. При отсутствии скрининга установление диагноза может отдаляться на 7–9 лет от начала заболевания. Согласно клиническим рекомендациям СД2 у взрослых, Алгоритмам специализированной медицинской помощи, больным сахарным диабетом рекомендуется тестирование всех взрослых с избыточной массой тела или ожирением (ИМТ $\geqslant$25 кг/м^2 для европеоидной расы или ИМТ $\geqslant$23 кг/м^2 для азиатской популяции) или имеющих по крайней мере один из следующих факторов риска: родственник первой степени родства с СД2, сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, артериальная гипертензия (>140/90 мм рт. ст.), дислипидемия (уровень холестерина ЛПВП <0,9 ммоль/л или уровень триглицеридов >2,82 ммоль/л), отсутствие физической активности, синдром поликистозных яичников. Кроме того, все взрослые старше 45 лет должны проходить скрининг на диабет или преддиабет [1, 8, 9, 11].

Все лица с факторами риска развития нарушений углеводного обмена должны проходить

скрининг с интервалом в 3 года, если результаты анализов в норме. Для пациентов с преддиабетом, согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов, ADA, AACE, необходим ежегодный скрининг на диабет [1, 10, 15, 21]. Для лиц с преддиабетом, согласно результатам выше приведенных исследований, самым эффективным является интенсивное изменение образа жизни по образцу NDPP для достижения и поддержания потери массы тела на 7 % от исходной и увеличения физической активности умеренной интенсивности как минимум до 150 мин/нед [16]. Метформин, как препарат выбора, следует назначать для профилактики диабета лицам с преддиабетом, особенно лицам с ИМТ ⩾35 кг/м^2, лицам моложе 60 лет и женщинам с гестационным диабетом в анамнезе. Кроме изменения образа жизни, применения лекарственных препаратов для борьбы с ожирением, преддиабетом и диабетом, метаболическая хирургия также играет определенную роль в профилактике СД2 [10, 21, 22].

У пожилых пациентов профилактика нарушений углеводного обмена требует индивидуального подхода. Активный скрининг у пожилых пациентов старше 75 лет не всегда показан, учитывая очень низкие показатели прогрессирования диабета у лиц с преддиабетом [41]. Согласно приведенным исследованиям, изменение образа жизни показало наилучшие результаты у лиц старше 65 лет, но имеет ограничения у пациентов старше 75 лет, учитывая наличие сопутствующей патологии, низкой ожидаемой продолжительности жизни [41]. Также необходимо учитывать наличие изолированной гипергликемии натощак до активного вмешательства в образ жизни и как можно раньше интенсифицировать медикаментозную терапию [13, 54]. Медикаментозная терапия и метаболическая хирургия у пожилых пациентов рассматривается исходя из каждого конкретного случая.

Заключение

Данные приведенных исследований подтверждают необходимость профилактики сахарного диабета 2-го типа, в том числе и у пожилых пациентов. Доказательства являются убедительными для интенсивного изменения образа жизни, применения лекарственных препаратов и метаболической хирургии. Для пациентов пожилого и старческого возраста активный скрининг и назначение профилактических мер носит индивидуальный характер, учитывая потенциальные риски. Следовательно, врачи всех специальностей, особенно первичного звена, должны иметь практические знания о том, как проводить скрининг диабета и преддиабета, знать какие вмешательства могут отдалить возникновение нарушений углеводного обмена и впервые развившийся сахарный диабет 2-го типа, а также индивидуально подходить к пациентам пожилого возраста.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. *Алгоритмы* специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (10-й выпуск) / Под ред. И.И. Дедова и др. // Сахарный диабет. 2021. Т. 24, № S1. С. 1–148. https://doi.org/10.14341/DM12802

2. *Аметов А.С., Барыкина И.Н., Бондарь И.А. и др.* Приверженность пациентов терапии метформином пролонгированного действия (Глюкофаж® Лонг) в условиях реальной клинической практики в Российской Федерации // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2017. № 4. С. 52–63. https://doi.org/10.24411/2304-9529-2017-00054

3. *Аметов А.С., Пьяных О.П., Вовк П.С.* Перспективы применения пиоглитазона в профилактике и терапии сахарного диабета 2 типа и его осложнений // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2022. Т. 11, № 2. С. 56–63. https://doi.org/10.33029/2304-9529-2022-11-2-56-63

4. *Аметов А.С.* Эффективное лечение ожирения — путь борьбы с эпидемией diabetus mellitus // Мед. совет. 2013. № 2–2. С. 78–83. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2013-2-2-78-83

5. *Аметов А.С., Пьяных О.П., Невольникова А.О.* Современные возможности управления метаболическим здоровьем у пациентов с ожирением и нарушениями углеводного обмена // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9, № 1. С. 17–26. https://doi.org/10.33029/2304-9529-2020-9-1-17-26

6. *Берштейн Л.М.* Владимир Михайлович Дильман: теоретик и практик медицины (к 90-летию со дня рождения) // Сахарный диабет. 2015. Т. 18, № 2. С. 96–98. https://doi.org/10.14341/DM2015296-98

7. *Бородулин В.И., Пашков К.А., Поддубный М.В. и др.* Василий Дмитриевич Шервинский (1850–1941) и медицина России в первой трети XX века // История мед. 2017. Т. 4, № 2. С. 174–183. https://doi.org/10.17720/2409-5583.t4.2.2017.05e

8. *Вербовой А.Ф., Долгих Ю.А., Вербовая Н.И., Галкин Р.А.* Эндокринология: прошлое, настоящее и будущее // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2022. Т. 11, № 3. С. 37–46. https://doi.org/10.33029/2304-9529-2022-11-3-37-46

9. *Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р.* Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // Сахарный диабет. 2016. Т. 19, № 2. С. 104–112. https://doi.org/10.14341/DM2004116-17

10. *Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др.* Сахарный диабет 2 типа у взрослых // Сахарный диабет. 2020. Т. 23, № S2. С. 4–102. https://doi.org/10.14341/DM12507

11. *Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А. и др.* Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний» // Ожирение и метаболизм. 2021. Т. 18, № 1. С. 5–99. https://doi.org/10.14341/omet12714

12. *Еременко Т.В., Котова С.М., Ворохобина Н.В. и др.* Влияние тиазолидиндионов на дислипидемию у пациентов с метаболическим синдромом в зависимости от полиморфизма гена PPAR-gamma rs1801282 // Вестн. СЗГМУ им. И.И. Мечникова. 2018. Т. 10, № 4. С. 37–42. https://doi.org/10.17816/mechnikov201810437-42

13. *Мисникова И.В.* Новые возможности медикаментозной профилактики сахарного диабета // Рос. мед. журн. 2019. Т. 8, № 1. С. 17–20. https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/

Novye_vozmoghnosti_medikamentoznoy_profilaktiki_saharnogo_diabeta/#ixzz807tqeZG2

14. *Патракеева Е.М.* Василий Гаврилович Баранов (1899–1988). К 115-летию со дня рождения великого ученого // Сахарный диабет. 2014. Т. 17, № 1. С. 89–92. https://doi.org/10.14341/DM2014189-92

15. *American Diabetes Association.* 3. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020 // Diabet. Care. 2020. Vol. 43. Suppl. 1. P. S32–S36. https://doi.org/10.2337/dc20-S003

16. *American Diabetes Association*. 5. Prevention or delay of type 2 diabetes: standards of medical care in diabetes-2018 // Diabet. Care. 2018. Vol. 41. Suppl. 1. P. 51–54. https://doi.org/10.2337/dc18-S005

17. *Buchanan T.A., Xiang A.H., Peters R.K. et al.* Preservation of pancreatic β-cell function and prevention of T2DM by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women // Diabetes. 2002. Vol. 51, № 9. P. 2796–2803. https://doi.org/10.2337/diabetes.51.9.2796

18. *Chiasson J.L., Josse R.G., Gomis R. et al.* Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial // Lancet. 2002. Vol. 359, № 9323. P. 2072–2077. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08905-5

19. *De Fronzo R.A., Tripathy D., Schwenke D. et al.* Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance // New Engl. J. Med. 2011. Vol. 364, № 12. P. 1104–1115. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1010949

20. *Eriksson J., Lindstrom J., Valle T. et al*. Prevention of type II diabetes in subjects with impaired glucose tolerance: the Diabetes Prevention Study (DPS) in Finland // Diabetologia. 1999. Vol. 42, № 7. P. 793–801. https://doi.org/10.1007/s001250051229

21. *Garber A.J., Abrahamson M.J., Barzilay J.I. et al.* Consensus statement by the AACE and ACE on the comprehensive T2DM management algorithm — 2018 executive summary // Endocr. Pract. 2018. Vol. 24, № 1. P. 91–120. https://doi.org/10.4158/CS-2017-0153

22. *Garber A.J., Handelsman Y., Einhorn D. et al.* Diagnosis and management of prediabetes in the continuum of hyperglycemia: when do the risks of diabetes begin? a consensus statement from the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists // Endocr. Pract. 2008. Vol. 14, № 37. P. 933–946. https://doi.org/10.4158/EP.14.7.933

23. *Garber A.J., Handelsman Y., Grunberger G. et al.* Consensus Statement by The American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm — 2020 Executive Summary // Endocr. Pract. 2020. Vol. 26, № 1. P. 107–139. https://doi.org/10.4158/CS-2019-0472

24. *Garvey W.T., Ryan D.H., Henry R. et al.* Prevention of type 2 diabetes in subjects with prediabetes and metabolic syndrome treated with phentermine and topiramate extended release // Diabet. Care. 2014. Vol. 37, № 4. P. 912–921. https://doi.org/10.2337/dc13-1518

25. *Gerstein H.C., Yusuf S., Bosch J. et al.* DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial // Lancet. 2006. Vol. 368, № 9541. P. 1096–1105. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69420-8

26. *Gong Q., Zhang P., Wang J. et al.* Morbidity and mortality after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30-year results of the Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study // Lancet Diabet. Endocr. 2019. Vol. 7, № 6. P. 452–461. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30093-2

27. *Hemmingsen B., Sonne D.P., Metzendorf M.I., Richter B.* Dipeptidyl-peptidase (DPP)-4 inhibitors and glucagon-like peptide (GLP)-1 analogues for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in people at increased risk for the development of type 2 diabetes mellitus // Cochrane Database Syst. Rev. 2017. Vol. 5. CD012204. https://doi.org/10.1002/14651858.cd012204.pub2

28. *Heymsfield S.B., Segal K.R., Hauptman J. et al.* Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults // Arch. intern. Med. 2000. Vol. 160, № 9. P. 1321–1326. https://doi.org/10.1001/archinte.160.9.1321

29. *Hostalek U.* Global epidemiology of prediabetes – present and future perspectives // Clin. Diabet. Endocr. 2019. Vol. 5. Article № 5. P. 1–5. https://doi.org/10.1186/s40842-019-0080-0

30. *Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E. et al.* Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin // New Engl. J. Med. 2002. Vol. 346, № 6. P. 393–403. https://doi.org/10.1056/NEJMoa012512

31. *Lee P.G., Halter J.B.* The Pathophysiology of Hyperglycemia in Older Adults: Clinical Considerations // Diabet. Care. 2017. Vol. 40, № 4. P. 444–452. https://doi.org/10.2337/dc16-1732

32. *LeRoith D., Biessels G.J., Braithwaite S.S. et al.* Treatment of Diabetes in Older Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // J. clin. Endocr. Metab. 2019. Vol. 104, № 5. P. 1520–1574. https://doi.org/10.1210/jc.2019-00198

33. *Le Roux C.W., Astrup A., Fujioka K. et al.* 3 Years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial // Lancet. 2017. Vol. 389, № 10077. P. 1399–1409. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30069-7

34. *Lindström J., Peltonen M., Eriksson J.G. et al.* Improved lifestyle and decreased diabetes risk over 13 years: long-term follow-up of the randomised Finnish Diabetes Prevention Study (DPS) // Diabetologia. 2012. Vol. 56, № 2. P. 284–293. https://doi.org/10.1007/s00125-012-2752-5

35. *Li G., Zhang P., Wang J. et al.* The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study // Lancet. 2008. Vol. 371, № 9626. P. 1783–1789. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(08)60766-7.33

36. *Li G., Zhang P., Wang J. et al.* Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: a 23-year follow-up study // Lancet Diabet. Endocr. 2014. Vol. 2, № 6. P. 474–480. https://doi.org/10.1016/s2213-8587(14)70057-9

37. *Pan X.R., Li G.W., Hu Y.H. et al.* Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and Diabetes Study // Diabet. Care. 1997. Vol. 20, № 4. P. 537–544. https://doi.org/10.2337/diacare.20.4.537

38. *Paulweber B., Valensi P., Lindström J. et al.* A European evidencebased guideline for the prevention of type 2 diabetes // Horm. Metab. Res. 2010. Suppl. 1. P. 3–36. https://doi.org/10.1055/s-0029-1240928

39. *Prebtani A.P.H., Bajaj H.S., Goldenberg R., Mullan Y.* Reducing the Risk of Developing Diabetes. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee // Canad. J. Diabet. 2018. Vol. 42. Suppl. 1. P. S20–S26. https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.10.033

40. *Ratner R.E., Christophi C.A., Metzger B.E. et al.* Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions // J. clin. Endocr. Metab. 2008. Vol. 93, № 12. P. 4774–4779. https://doi.org/10.1210/jc.2008-0772

41. *Rooney M.R., Rawlings A.M., Pankow J.S. et al.* Risk of Progression to Diabetes Among Older Adults with Prediabetes // J.A.M.A. Intern. Med. 2021. Vol. 181, № 4. P. 511–519. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.8774

42. *Salpeter S.R., Buckley N.S., Kahn J.A., Salpeter E.E.* Meta-analysis: metformin treatment in persons at risk for diabetes mellitus // Amer. J. Med. 2008. Vol. 121, № 2. P. 149–157. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2007.09.016

43. *Shang Y., Marseglia A., Fratiglioni L. et al.* Natural history of prediabetes in older adults from a population-based longitudinal

study // J. Intern. Med. 2019. Vol. 286, № 3. P. 26–340. https://doi.org/10.1111/joim.12920

44. *Sheng Z., Cao J.Y., Pang Y.C. et al.* Effects of Lifestyle Modification and Anti-diabetic Medicine on Prediabetes Progress: A Systematic Review and Meta-Analysis // Front. Endocr. (Lausanne). 2019. Vol. 10. P. 455. https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00455

45. *Sjöström L., Lindroos A.K., Peltonen M. et al.* Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery // New Engl. J. Med. 2004. Vol. 351, № 26. P. 2683–2693. https://doi.org/10.1056/nejmoa035622

46. *Souza C.F., Gross J.L., Gerchman F., Leitão C.B.* Pré-diabetes: diagnóstico, avaliação de complicações crônicas e tratamento [Prediabetes: diagnosis, evaluation of chronic complications, and treatment] // Arq. Bras. Endocr. Metab. 2012. Vol. 56 № 5. P. 275–284. https://doi.org/10.1590/s0004-27302012000500001

47. *Tabák A.G., Herder C., Rathmann W. et al.* Prediabetes: a high-risk state for diabetes development // Lancet. 2012. Vol. 16, № 379 (9833). P. 2279–2290. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60283-9

48. *The Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group.* The Diabetes Prevention Program (DPP): description of lifestyle intervention // Diabet. Care. 2002. Vol. 25, № 12. P. 2165–2171. https://doi.org/10.2337/diacare.25.12.2165

49. *The Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group.* Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin // New Engl. J. Med. 2002. Vol. 346, № 6. P. 393–403. https://doi.org/10.1056/NEJMoa012512

50. *The Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group.* The 10-year cost-effectiveness of lifestyle intervention or metformin for diabetes prevention: an intent-to-treat analysis of the DPP/DPPOS // Diabet. Care. 2012. Vol. 35, № 4. P. 723–730. https://doi.org/10.2337/dc11-1468

51. *The Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group.* Effects of withdrawal from metformin on the development of diabetes in the Diabetes Prevention Program // Diabet. Care. 2003. Vol. 26, № 4. P. 977–980. https://doi.org/10.2337/diacare.26.4.977

52. *Torgerson J.S., Hauptman J., Boldrin M.N., Sjostrom L.* XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients // Diabet. Care. 2004. Vol. 27, № 1. P. 155–161. https://doi.org/10.2337/diacare.27.1.155

53. *Tripathy D., Schwenke D.C., Banerji M. et al.* Diabetes incidence and glucose tolerance after termination of pioglitazone therapy: results from ACT NOW // J. clin. Endocr. Metab. 2016. Vol. 101, № 5. P. 2056–2062. https://doi.org/10.1210/jc.2015-4202

54. *Wagner R., Heni M., Tabák A.G. et al.* Pathophysiology-based subphenotyping of individuals at elevated risk for type 2 diabetes // Nat. Med. 2021. Vol. 27, № 1. P. 49–57. https://doi.org/10.1038/s41591-020-1116-9

55. *Weber M.B., Hassan S., Quarells R., Shah M.* Prevention of Type 2 Diabetes // Endocr. Metab. clin. North Amer. 2021. Vol. 50, № 3. P. 387–400. https://doi.org/10.1016/j.ecl.2021.05.003

Поступила в редакцию 01.03.2023
После доработки 10.05.2023
Принята к публикации 14.07.2023

Adv. geront. 2023. Vol. 36. № 4. P. 547–554

O.V. Kosareva, S.V. Bulgakova, Yu.A. Dolgikh, L.A. Sharonova, E.V. Treneva, D.P. Kurmaev

MODERN APPROACH TO THE PREVENTION OF TYPE 2 DIABETES IN THE ELDERLY

Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya str., Samara 443099, e-mail: geriatry@mail.ru

Type 2 diabetes mellitus is a common chronic metabolic age-associated disease. Elderly patients over 65 years of age predominate among those with type 2 diabetes. 70% of patients with prediabetes develop type 2 diabetes during their lifetime. The article presents data on the prevalence of type 2 diabetes mellitus and prediabetes in the Russian Federation. It also reflects information about the impact of lifestyle and aging on the progression of carbohydrate metabolism disorders. The paper presents studies that prove the possibility of preventing the transition of prediabetes to diabetes. Various methods of preventing type 2 diabetes mellitus, including lifestyle changes, medications, and metabolic surgery in patients with prediabetes, are being considered. Particular attention is paid to the effectiveness and possibility of using these methods of prevention in the elderly in general.

Key words: *type 2 diabetes mellitus, prediabetes, old age, obesity, lifestyle, bariatric surgery*

© Коллектив авторов, 2023
УДК 611.018:612.67

Успехи геронтол. 2023. Т. 36. № 4. С. 555–568
doi: 10.34922/AE.2023.36.4.014

А.Г. Голубев, Е.А. Губарева, В.Н. Анисимов, Е.И. Федорос

ПОЛИФЕНОЛЫ ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ ПРОТИВ ВОЗРАСТНЫХ НАРУШЕНИЙ ТКАНЕВОГО ГОМЕОСТАЗА*

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, e-mail: gubareva1984@gmail.com

Возрастные нарушения тканевого гомеостаза могут приводить к избыточной пролиферации клеток в виде опухолей и к разрастанию внеклеточного вещества в виде фиброзов. Снижает смертность и от того, и от другого, по эпидемиологическим данным, повышение содержания полифенолов (ПФ) в диете, включая флавоноиды, стильбены, лигнаны, куркуминоиды. То есть самые разные по структуре ПФ однонаправленно влияют на противоположные стороны баланса в тканевом гомеостазе: численность клеток, способных к пролиферации, и количество межклеточного вещества, не способного к ней. Общими для фиброзов и злокачественного роста являются трансформация фибробластов в миофибробласты (МФ) и эпителиально- и эндотелиально-мезенхимальные переходы клеток (ЭМП и ЭндМП) со сдвигом соотношения между клетками в сторону МФ. Усиленная способность МФ секретировать коллаген способствует фиброзу неопухолевой ткани, а ЭМП способствуют злокачественной прогрессии. На эти процессы влияют не сами ПФ, действуя на разные стерически соответствующие мишени, а продукты окисления ПФ, которые химически все являются сильными электрофилами. Связываясь с SH-группами цистеинов белка KEAP1 в комплексе с белком NRF2, они высвобождают NRF2, более всего известный как транскрипционный активатор генов, вовлеченных в антиоксидантную защиту. В настоящем обзоре внимание обращено на способность NRF2 препятствовать действию трансформирующего фактора роста-β1, которое усиливает превращение фибробластов в МФ и способствует ЭМП и ЭндМП, то есть повышает фенотипическую нестабильность клеток. Таким образом, действие ПФ против и канцерогенеза, и фиброзов может включать стабилизацию фенотипического состояния клеток, что может вносить вклад и в геропротекторное действие ПФ.

Ключевые слова: онкогенез, фиброз, старение, полифенолы, NRF2, фенотипическая стабильность

Происходящие при старении нарушения в организме затрагивают тканевый гомеостаз — поддержание нормального соотношения между компонентами тканей, включая сплошные эпи- или эндотелиальные клеточные слои на внеклеточных базальных мембранах и более или менее плотные массы мезенхимальных клеток во внеклеточном матриксе. В крайних случаях такие нарушения могут принимать формы опухолевого роста, в том числе злокачественного [4], и разрастания внеклеточного вещества в виде фиброзов [65].

И те, и другие нарушения могут вызываться внешними факторами — механическими, химическими, радиационными, но при старении повышается и частота нарушений без очевидных причин, примером чему может быть идиопатический фиброз легких. Примечательно, что заболеваемость таким фиброзом растет по экспоненте [60], как и онкологическая заболеваемость и общая смертность, причем примерно с таким же периодом удвоения около 7 лет.

К причинам наблюдаемого в настоящее время увеличения числа нарушений тканевого гомеостаза относят изменения в характере питания, обусловленные сдвигом к использованию глубоко обработанных продуктов, лишенных множества природных соединений, содержащихся в исходных продуктах [34]. В число таких соединений входят вторичные метаболиты растений полифенолы.

В эпидемиологических исследованиях установлено, что потребление продуктов, обогащенных полифенолами, связано со снижением риска как опухолевых заболеваний, так и фиброзов, а также смертности от всех причин, включая сердечно-сосудистые заболевания [53, 87]. Повышение смертности с возрастом считается главным популяционным признаком старения и главным фактором, ограничивающим среднюю продолжительность жизни. Известна способность полифенолов увеличивать продолжительность жизни экспериментальных животных [2].

* Работа поддержана грантом РНФ № 22-25-20177 и грантом РНФ (Санкт-Петербургский научный фонд) № 50/2022. Статья печатается в авторской редакции.

Возникает вопрос, как один и тот же фактор, в данном случае содержание полифенолов в пище, может однонаправленно влиять на такие разные с виду патологические изменения, как, с одной стороны, рост клеточных масс в виде злокачественных опухолей и, с другой, разрастание внеклеточного вещества.

При ближайшем рассмотрении, однако, между этими двумя патологическими явлениями можно найти много общего. Внеклеточное вещество не способно к самостоятельной пролиферации, его разрастание может быть обусловлено только увеличением численности и/или нарушением функций (характера дифференцировки) клеток, которые его производят, а это — признаки опухолевого роста. Известно также, что фиброз является фактором онкологического риска, а солидным опухолям свойственно высокое содержание и жесткость межклеточного матрикса, что, собственно, и делает опухоль солидной [26, 56]. Развитию фиброзов и раковых опухолей способствует эпигенетическая нестабильность клеток, в частности в форме эпителиально-мезенхимальных переходов (ЭМП) [3, 25].

Вопрос о том, каким образом содержащиеся в продуктах питания полифенолы могут влиять на общие стороны развития фиброзов и злокачественных новообразований при старении, будет рассмотрен ниже.

Структура и биологические свойства полифенолов

К полифенолам относят соединения, содержащие несколько бензольных колец с одной (фенол) и более чем одной ОН-группой, причем кольца не конденсированы, а связаны через линкеры различной структуры. Часто полифенолы представляют собой крупные полимерные молекулы, которые в кишечнике разлагаются на моно- или олигомеры. База данных о содержании полифенолов в пищевых продуктах Phenol-Explorer 3.0 [62] содержит более 500 исходных соединений и множество их производных, образующихся в организме человека и животных. Примеры показаны на *рис. 1.*

Из числа представленных на рис. 1 полифенолов, флавоноиды содержатся в овощах, фруктах, ягодах, бобовых, специях, чае. Содержание лигнанов в продуктах питания (злаки, орехи, семена) обычно низкое; исключение составляют семена льна и кунжута, в которых содержание лигнанов много выше, чем в других источниках [55]. Из стильбенов наиболее известен ресвератрол, содержащийся в красном винограде и, соответственно, вине. Также стильбеноиды (например, пицеатаннол и пиносильвин) содержатся в различных частях хвойных растений. Об основных пищевых источниках куркумина и розмариновой кислоты можно судить по названиям этих полифенолов.

В растениях полифенолы выполняют функции эндогенных антиоксидантов и защиты от неблагоприятных факторов среды и сигнальные функции не только в этих же растениях или для других растений, но и для микроорганизмов и животных, отпугивая или привлекая их вкусом, запахом, цветом [73, 79]. Попадая с пищей в организм человека, эти соединения не становятся субстратами энергетических и биосинтетических процессов, не служат для синтеза других молекул (как незаменимые аминокислоты) и не включаются в состав активных центров ферментов или в качестве медиаторов в метаболические цепи (как витамины и микроэлементы). Метаболизм этих ксенобиотиков и продуктов, образуемых из них микрофлорой, сводится к модификациям (глюкуронирование, сульфатирование), направляющим их на экскрецию [43]. Тем не менее, в эпидемиологических исследованиях установлено, что потребление продуктов, обогащенных полифенолами, сопровождается снижением смертности от всех причин, в том числе от сердечно-сосудистых заболеваний, опухолей и фиброзов [53, 71, 87]. Полифенолы разных классов, включая флавоноиды [46, 66, 72] и лигнаны [11, 28], способны противодействовать раковым и фибротическим нарушениям тканевого гомеостаза в эксперименте.

Принято связывать пользу от полифенолов с их антиоксидантной активностью. Полифенолы, наряду с витаминами *C* и *E* и каротиноидами, действительно вносят основной вклад в антиоксидантную емкость пищевых продуктов [8, 63]. Однако прямое антиоксидантное действие полифенолов состоит в том, что они окислительный стресс «принимают на себя» и при этом сами окисляются, как правило до хинонов. Химия таких процессов подробно рассмотрена в разделе 3.1 фундаментального обзора [59], где отмечено, что «… фактически судьба таких потенциально токсичных хиноноидных соединений в биологических системах часто остается без внимания, что удивительно, если учитывать, что эти высокоактивные окислители могут быть результатом “защитного” антиоксидантного действия исходных фенольных соединений».

Процесс окисления полифенолов, содержащихся в куске какой-либо пищи, начинается с момента образования контакта между ранее изолированной внутренней его частью и кислородом при пережевывании, дополняется в кишечнике действием

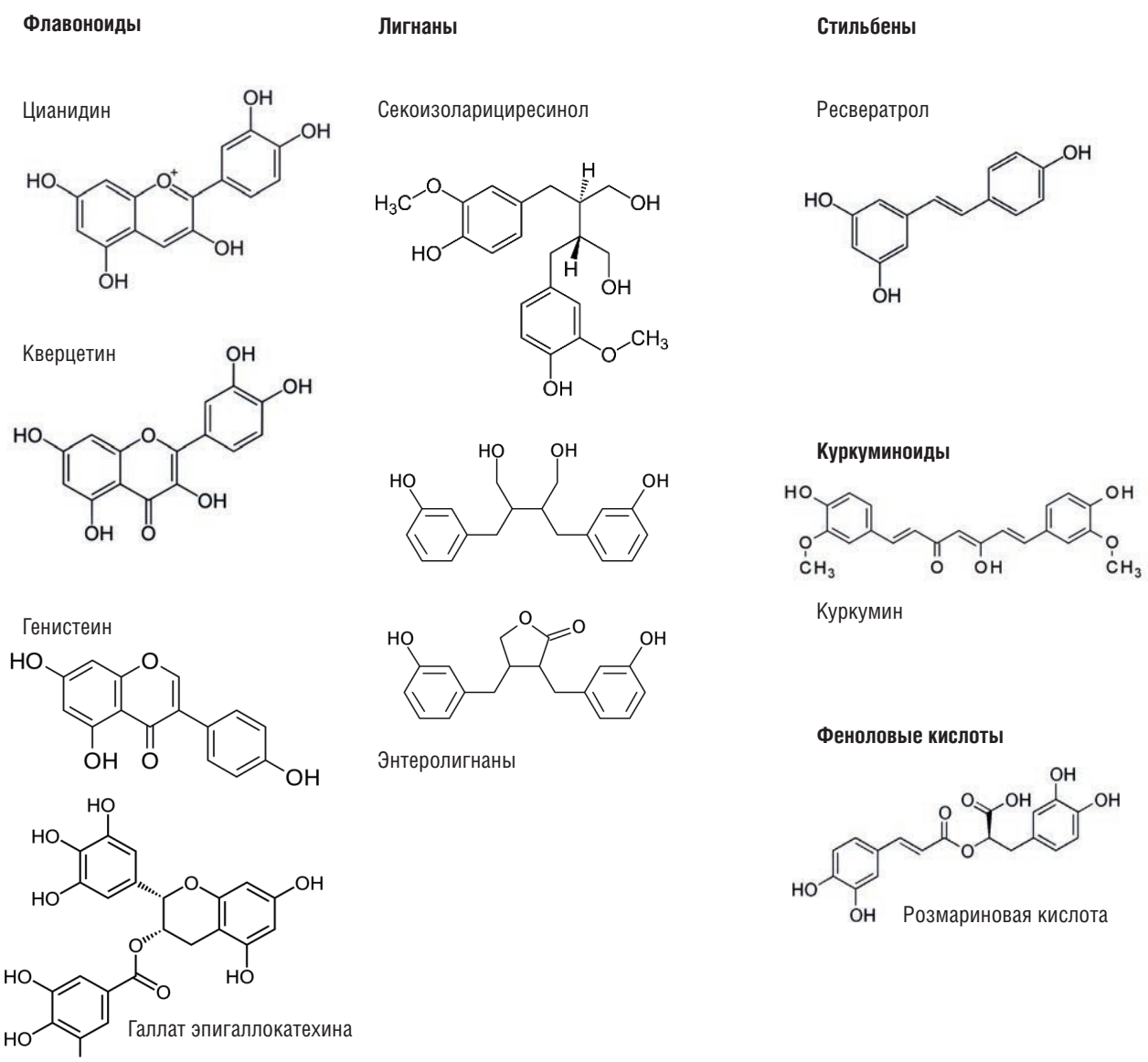


Рис. 1. Примеры некоторых из числа самых известных природных полифенолов (см. также [40, 60, 61])

микрофлоры и продолжается на всем пути до попадания того, что в результате получается, в клетку. А получаются в результате хиноны, которые антиоксидантной активностью уже не обладают. Эта реальная ситуация радикально отличается от условий эксперимента *in vitro*, когда полифенол добавляют в бесклеточную систему или культуру клеток. В этих случаях полифенолы имеют возможность взаимодействовать с белками или клетками, например фибробластами, в своем исходном состоянии. Но в организме до фибробластов доходит уже не то же самое, что в пробирке. При парентеральном введении полифенолы как таковые могут действовать на клетки эндотелия сосудов, а могут ли на клетки паренхимы — вопрос, на который однозначного ответа нет.

Мишенями окисленных полифенолов могут быть, при слабой зависимости от стерических соответствий, практически любые белки, имеющие нуклеофильные группы, такие как у цистеина (-SH), лизина (-NH_2), аргинина (гуанидин), гуанина (имидазол), химическая активность которых определяет их роль в активных центрах ряда ферментов [30]. Важно, что стойкие ковалентные аддукты окисленных полифенолов к белкам могут, в отличие от обратимого образования нековалентных комплексов, основанного на стерических соответствиях, даже при минимальных стационарных концентрациях источников их образования накапливаться до уровней достаточных, чтобы производить эффекты.

Специализирован же на химическом взаимодействии с электрофилами для передачи сигнала об их уровне на транскрипционные системы регуляции состояния клеток белок KEAP1 с его многочисленными SH-группами цистеинов [9].

Взаимодействовать с ними способны и продукты окисления полифенолов, как это показано, например, для комплекса производных лигнина BP-Cx-1 [52]. Модифицированный такими продуктами KEAP отсоединяется от белка NRF2. Свободный NRF2 является транскрипционным фактором, связывающимся с сайтом ARE (antioxidant response element), который содержится в промоторах/энхансерах генов, кодирующих ферменты защиты от окислительного стресса и его вредоносных продуктов. Крайне обобщенная схема таких взаимоотношений показана на *рис. 2*. Соответственно, действие продуктов окисления полифенолов приводит к усилению антиоксидантной защиты, включая повышение экспрессии СОД, каталазы, пероксидаз, метионинредуктазы…, — этот список можно продолжать долго (см. например [54]). Показано, к примеру, что продукты окисления кверцетина и кампферола, имеющие по два электрофильных карбонила, а не один, как у исходных соединений, и не имеющие собственной антиоксидантной активности, повышают антиоксидантную активность клеток в большей степени, чем исходные полифенолы, будучи более сильными активаторами NRF2 [76].

Все это может означать, что действие сложных смесей полифенолов, содержащихся в природных продуктах, не может сводиться к сочетанию специфических эффектов каждого компонента, количество которого, реально достигающее потенциальных специфических мишеней, просто слишком мало, чтобы значимо повлиять на них, а вот суммарное действие продуктов окисления разных полифенолов, создающих совокупный электрофильный стресс, сходящийся к одному белку (см. рис. 2), может быть вполне значительным. В таком случае специфические эффекты могут лишь модифицировать основной в зависимости от пути введения, распределения по органам и тканям и т. д.

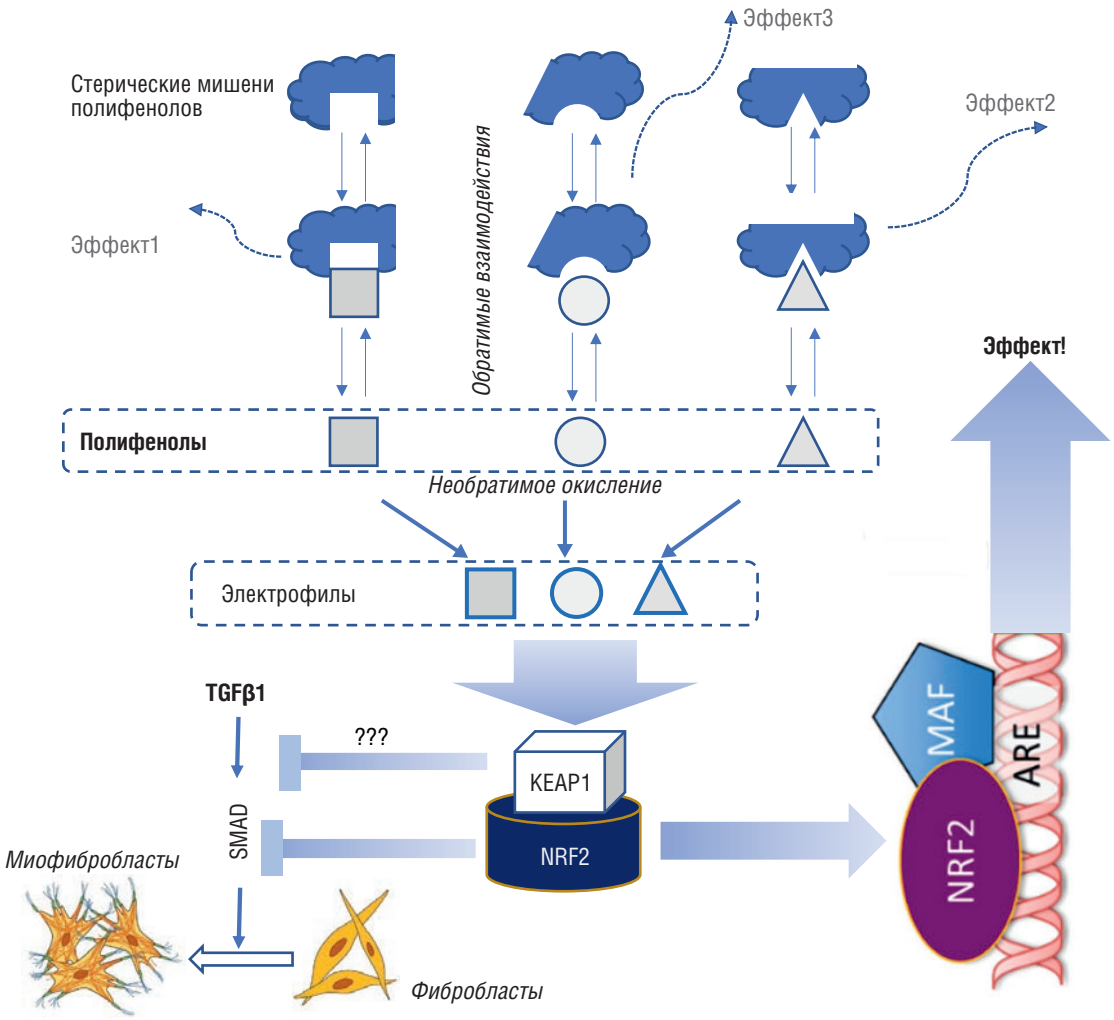


Рис. 2. Эффекты полифенолов, обусловленные их стерическими соответствиями с возможными мишенями (транзиторные эффекты 1–3) и опосредованные диссоциацией комплекса KEAP1-NRF2 (стойкий эффект! и возможное ингибирование действия TGFβ1 на фибробласты)

Полифенолы против рака

Противоопухолевая активность найдена у гораздо большего числа полифенолов, чем перечислено в *таблице*, где флавоноиды, проходящие доклинические и клинические испытания [58], дополнены лигнанами.

Во всех учтенных в обзоре [58] испытаниях проверяли не способность полифенолов излечивать рак, но только снижение вероятности онкологических проблем при наличии факторов риска, включая возможность рецидивов после лечения, а также снижение побочных эффектов терапии. В большинстве случаев испытания не вышли за пределы фазы I и/или результаты еще неизвестны. Но надо думать, что испытания проводят с теми агентами, относительно которых получены наиболее надежные доклинические подтверждения наличия желательной активности. И во всех таких случаях на разных моделях выявлены также способности подавлять фиброз, препятствовать ЭМП и повышать активность NRF2. Ссылки, приведенные в соответствующих графах таблицы, далеко не исчерпывают подтверждения этих способностей, но полные перечни сделали бы список литературы непомерным.

Возникают такие вопросы: коль скоро известно, что в ткани фиброз является фактором риска возникновения опухолей, а в опухоли коррелирует с неблагоприятным прогнозом, какой вклад в проверяемую в испытаниях активность полифенолов вносит именно подавление фиброза? Участвуют ли NRF2 и ЭМП только в антифибротических эффектах, опосредованных действием полифенолов на фибробласты, ассоциированные с опухолями, или они вносят самостоятельный вклад в противоопухолевую активность, опосредованную действием на раковые клетки, и тогда на какие именно (стволовые или имеющие ту или иную степень аномальной дифференцировки)? Или же оба варианта являются аспектами общего действия полифенолов на самые разные клетки?

Относительно того, что способность действовать и против фиброза, и против канцерогенеза специфична для полифенолов, а не для любых противораковых средств, важно отметить, что цитостатические и цитотоксические противораковые средства, а также радиационная терапия, наоборот, усиливают фиброз и в тканях, и в опухолях. Именно это и может быть стимулом для применения полифенолов в качестве адъювантных средств с целью подавления нежелательных эффектов основной терапии. При этом возможным остается дополнение ее противоопухолевого действия или усиление его, поскольку способность полифенолов ингибировать

Свидетельства влияния полифенолов, проходящих доклинические и клинические испытания в онкологии [60], на фиброз и факторы его патогенеза (в ячейках указаны ссылки на подтверждающие публикации, цитированные в самой таблице, а не в общем списке литературы)

Полифенол(ы)	Подавление фиброза	Подавление EMT	Стимуляция NRF2
Цианидин	Ma, Lyu et al. (2022)	Ouanouki, Lamy et al. (2017)	Ma, Lyu et al. (2022)
Катехины	Tsai, Chang et al. (2019)	Sicard, Dao et al. (2021)	Tsai, Ka et al. (2011)
Гесперидин	Han, Gong et al. (2023)	Liang, Zhang et al. (2023)	Gur, Kandemir et al. (2022)
Апигенин	Chen and Zhao (2016)	Qin, Zhao et al. (2016)	Zhang, Wang et al. (2020)
Лютеолин	Chen, Peng et al. (2010)	Chen, Zhu et al. (2022)	Chen, Zhu et al. (2022)
Кверцетин	Sellarés and Rojas (2019)	Takano, Deguchi et al. (2020)	Luo, Weng et al. (2022)
Генистеин	Ning, Chen et al. (2020)	Yang, Jiang et al. (2022)	Bai and Wang (2019)
Дайдзеин	Soumyakrishnan et al. (2014)	–	Zeng, Yu et al. (2021)
Лигнаны*	Pan, Ma et al. (2020)	Mottaghi and Abbaszadeh (2022)	Chen, Zhang et al. (2017)

* Противораковая активность лигнанов рассмотрена в работах (Thompson, 1998; Amawi, Ashby et al., 2017; Mueed, Deng et al., 2023).

Примечание. Ссылки: Amawi et al. 2017. Nutrients 9(8):911; Ávila–Gálvez et al. 2019. Molec. Nutr. Food Res. 63(9):e1801239; Bai and Wang. 2019. Environm. Toxicol 34(5):645–51; Bracone et al. 2021. Clin. Nutr. 40(4):2068–77; Chen, Peng et al. 2010. J. Agric. Food Chem. 58:11653–61; Chen and Zhao. 2016. Exp. Ther. Med. 11(1):230–4; Chen, Zhu et al. 2022. Oxid. Med. Cell Longev (2022):2265725; Chen, Zhang et al. 2017. Drug Design Develop. Ther. 11:2179–91; Gur et al. 2022. Chem Biol. Interact. 365:110073; Han et al. 2023. Phytomedicine. 112:154680; Liang et al. 2023. Oncol. Lett. 25:30; Luo et al. 2022. Redox Biol. 57:102511; Ma et al. 2022. J. Funct Foods 92:105034; Mottaghi and Abbaszadeh 2022. Nutrit. Cancer 74(3):761–78; Mueed et al. 2023. Food Funct. 14:2286–303; Ning et al. 2020. Front Pharmacol. 11:579265; Ouanouki et al. 2017. Molec. Carcinogen. 56:1088–99; Pan et al. 2020. Evidence–Based Complement Altern. Med. (2020):7171498; Qin et al. 2016. Oncotarget 7:41421–31; Sellarés and Rojas 2019. Amer. J. Respir. Cell Molec. Biol. 60:3–4; Sicard et al. 2021. Nutrit. Cancer 73:169–80; Soumyakrishnan et al. 2014. Biochimie. 103:23–36; Takano et al. 2020. Drug Metab. Pharmacokinet. 35:522–26; Thompson. 1998. Baillière's Clin. Endocr. Metab. 12:691–705; Tsai, Chang et al. 2019. Int. J. Molec. Sci. 20(8):1958; Tsai, Ka et al. 2011. Free Rad. Biol. Med. 51:744–54; Yang et al. 2022. Biology (Basel). 11(10); Zeng et al. 2021. J. Thorac. Dis. 13:6897–910; Zhang et al. 2020. Cell Stress Chaperon. 25:277–85.

канцерогенез продемонстрирована и на культивируемых клетках. Однако возможность использовать полифенолы в качестве самостоятельных терапевтических средств против рака не рассматривается, для чего также должны быть причины.

Из указанных в таблице активностей наиболее однозначной выглядит польза того, что относится к фиброзу и ЭМП, а наименее — относящееся к NRF2, поскольку повышение уровня/активности этого белка в ряде случаев коррелирует с неблагоприятным прогнозом [78]. Но ведь именно NRF2 может быть первичной и, во всяком случае, одной из основных точек приложения действия полифенолов в клетках на молекулярном уровне (см. ниже). Поэтому надо разобраться с этим противоречием.

NRF2

Комплекс белка NRF2 с белком KEAP1 находится в центре внимания в литературе по молекулярным механизмам действия полифенолов, но ни NRF2, ни KEAP1 не значатся среди сотен белков, составляющих базирующийся на стерических соответствиях «интерактом» полифенолов вообще и флавоноидов в частности [38]. Как отмечено выше (раздел «Структура и биологические свойства полифенолов»), взаимодействуют с KEAP1 продукты окисления полифенолов, причем значение имеют не столько их специфические стерические характеристики, хотя они и могут влиять как на само взаимодействие, так и на его последствия, сколько их общие химические свойства, включая в первую очередь выраженную электрофильность [30]. К тому же достигают свои мишени не сами полифенолы, а продукты их окисления кишечной микрофлорой, цитохромами и просто кислородом (аутоокисление). Общим эффектом самых разных продуктов окисления полифенола является опосредованное системой KEAP1-NRF2 усиление противодействия окислительному стрессу (см. рис. 2).

Роль окислительного стресса как фактора онкологических проблем (например, [41, 75, 81]), фиброзов [5, 17] и старения вообще [22] обсуждается настолько широко, что к имеющимся публикациям нет смысла добавлять еще что-либо. Мнение авторов по этому вопросу изложено в обзоре [22].

Новый аспект этой проблематики связан с тем, что, как оказалось, ARE есть у генов, вовлеченных в изменение эпигенетического состояния клеток, включая их дифференцировку, происходящую в ряде случаев при участии NRF2 [48]. В этой связи привлекают внимание сообщения о том, что активация NRF2 сопровождается увеличением стабильности некоторых эпигенетических состояний клеток [16, 29, 80], как это наблюдалось и в экспериментах с некоторыми конкретными полифенолами [14]. Между тем, известно, что нарушения эпигенетической (фенотипической) стабильности клеток организма происходят при старении вообще [42], и обратимые эпигенетические переходы являются ключевым фактором злокачественной прогрессии и метастазирования [1]. В этой связи важно, что фиброзная ткань производится миофибробластами [31], в которые могут превращаться не только фибробласты, но и экто- и эндодермальные клетки в результате ЭМП и эндотелиально-мезенхимальных переходов (ЭндМП) [25, 84]. Такие переходы требуют достаточно высокой степени эпигенетической нестабильности (пластичности), которая является ключевым фактором метастазирования. В опухоли приобретать признаки миофибробластов способны ассоциированные с ней и составляющие значительную часть ее массы фибробласты [56]. Список мишеней NRF2 все более пополняется еще и включением генов, продукты которых принимают участие в регуляции пролиферации и дифференцировке клеток [48], — именно тех процессов, которые нарушаются при стойких патологических изменениях тканевого гомеостаза. Эта сторона функциональной роли NRF2 как медиатора действия полифенолов на организм до сих пор привлекала сравнительно мало внимания, в отличие от антиоксидантной защиты.

Нельзя, конечно, игнорировать то, что АФК и модифицированные ими макромолекулы влияют на дифференцировку и пролиферацию клеток [71]. Но исследования, направленные на выяснение той стороны влияния NRF2 и KEAP1 на эти процессы, которая не связана с антиоксидантными последствиями их действия, далеко не столь многочисленны. Они и станут предметом дальнейшего рассмотрения. Однако осторожность, аналогичную той, что уместна касательно антиоксидантных эффектов (раздел «Структура и биологические свойства полифенолов»), надо соблюдать и в отношении бесчисленных данных (см. обзор [11]) о способности полифенолов взаимодействовать в бесклеточных системах или в клеточных культурах с белками, считающимися важными для развития каких-либо нарушений тканевого гомеостаза. Отсутствуют доказательства, что такие взаимодействия возможны в сколько-нибудь значимой степени при попадании полифенолов в организм с пищей.

Появившиеся к настоящему времени обзоры избавляют от необходимости давать многочислен-

ные ссылки на оригинальные работы. Так, в обзоре [85] приведено много свидетельств участия NRF2 и, соответственно, ARE в регуляции генов, непосредственно вовлеченных в процессы дифференцировки эмбриональных и тканевых стволовых клеток, гистогенеза, пролиферации клеток, в нескольких сигнальных и метаболических путях, апоптозе, клеточном старении (сенесценции). Картину, которая может сложиться из приведенных данных, едва ли можно назвать внятной, тем более что мыши с нуль-мутацией по NRF2 жизнеспособны, как это ни удивительно, хотя и, что уже не так удивительно, не без проблем. Отчасти объяснением тут может быть то, что в большинстве случаев транскрипционные факторы, действующие на ARE, модулируют активность генов, не будучи необходимыми для нее.

За пределами рассмотрения в указанном обзоре осталась тема ЭМП и, более широко, эпигенетической нестабильности клеток, несмотря на ее возрастающее значение для понимания нормального гистогенеза и тканевого гомеостаза и их нарушений, могущих принимать форму фиброза и злокачественного роста. Ниже представлена попытка восполнить этот дефицит.

Эпителиально-мезенхимальные переходы

Свидетельства влияния полифенолов на ЭМП, полученные с начала 2000-х гг., рассмотрены в обзоре [3]. В качестве возможных молекулярных мишеней отмечены рецепторы факторов, индуцирующих или подавляющих ЭМП (TNF, TGF, Wnt, EGF…) и цитоплазматические белки соответствующих сигнальных путей (NF-B, β-катенин…). Но NRF2/KEAP1 остались вне внимания. Позже появились и другие публикации в том же ключе [69]. Между тем, еще в 2013 г. было показано, что ЭМП у клеток рака мочевого пузыря подавляет сульфорафан, классический активатор NRF2 [68]. Впрочем, и у этих авторов NRF2 отсутствует в предложенном ими механизме действия сульфорафана. Последний оказался способным подавлять ЭМП и при индуцированном блеомицином фиброзе легких у мышей [37].

В этой связи привлекает внимание работа [61], по результатам которой NRF2 был сочтен ключевым для подавления ЭМП в модели заживления поврежденного эпителия. Исследование было проведено на клетках линии, выделенной из плевральной эффузии пациентки с инвазивной карциномой молочной железы и обычно используемой как модель поздней стадии опухоли. Клетки были трансфецированы плазмидой с геном NRF2, соединенным с геном желтого флюоресцирующего белка (YFP). В монослое клеток делали повреждение или же выращивали монослой вокруг препятствия, которое затем удаляли, в результате чего клетки оставались без контактного ингибирования со стороны свободного места, но повреждения готового монослоя не было. В обоих случаях свободное место заполнялось клетками, но при ослаблении контактного ингибирования монослой прорастал в него сплошь своим краем, как это происходит при нормальном морфогенезе. При повреждении наблюдали отсоединение единичных клеток от монослоя и их активную миграцию в место, свободное от клеток. При этом происходили увеличение продукции АФК, усиление флюоресценции от слитного NRF2-YFP в ядре и снижение экспрессии Е-кадгерина в сочетании с повышением экспрессии виментина, что считается признаком сдвига эпителиальных клеток к мезенхимальному фенотипу. Активатор NRF2 сульфорафан ослаблял отсоединение клеток от монослоя и их миграцию, снижение уровня экспрессии Е-кадгерина и повышение экспрессии виментина. Снижение экспрессии NRF2 интерферирующими РНК сопровождалось обратным эффектом. В целом эти и другие наблюдения привели к выводу, что NRF2 препятствует ЭМП при повреждении эпителиального слоя, благодаря чему служит элементом отрицательных обратных связей в регуляции ЭМП в поврежденной ткани. Авторы также предположили, что активацией NRF2 можно препятствовать метастазированию остаточных клеток после хирургического удаления первичного очага и развитию фиброза поврежденных тканей.

Казалось бы, NRF2 стабилизирует эпидермальный фенотип, и к его стабилизации должны приводить активаторы NRF2. Но дальнейшие исследования показали, что NRF2, возможно препятствуя достижению мезенхимального состояния, стабилизирует еще и промежуточные состояния на пути от эпителиального к мезенхимальному [29, 80].

Вся последовательность событий на пути от одного фенотипического состояния клеток к другому получила название «палигеноз» [83]. На первом его этапе деградация белков, свойственных прежнему состоянию, обеспечивается ингибированием белкового комплекса mTORC1, центрального регулятора соотношения между катаболическими и анаболическими процессами в клетке. На втором этапе для наработки белков, нужных в новом

состоянии, требуется активация mTORC1, ингибирующего аутофагию. NRF2 препятствует такой активации. Смысл этого в том, что mTORC1 отвлекает ресурсы от защитных функций. Но молекулярные механизмы здесь далеко не ясны и обсуждаться не будут.

В общем можно предположить, что NRF2 в ходе фенотипического перехода клетки препятствует ее выходу в конечное состояние из промежуточных. Такие промежуточные состояния свойственны трансформированным клеткам при метастазировании, когда фиксированные в эпителиальных слоях клетки карциномы спонтанно приобретают более или менее мезенхимальный фенотип, подвижные мезенхимальные клетки отделяются от первичного очага и, попав в новое место, могут оказываться фиксированными в нем в результате спонтанного возвращения в эпителиальное состояние. У нормальных клеток такие переходы однонаправленны, и их обеспечивают упорядоченные последовательности внутриклеточных молекулярных событий, которые запускаются в определенных обстоятельствах конкретными сигналами. Но у трансформированных клеток с дестабилизированным фенотипом они происходят спонтанно, растянуты во времени и события происходят в случайном порядке, так что формируются разные варианты смешанных фенотипов, некоторые из которых могут оказываться более жизнеспособными или стабилизированными в условиях, меняющихся при миграции между разными тканями или в результате терапевтических воздействий (см. обзор [1]). Кроме того, пребывание клеток в таких неустойчивых промежуточных состояниях повышает вероятность переходов в стволовое и/или сенесцентное состояние, причем NRF2 играет свою роль и в таких переходах [18].

Таким образом оказывается, что влияние NRF2 на эпигенетическую стабильность клеток карцином играет неоднозначную роль в разных аспектах взаимодействия опухоли с исходной тканью, равно как и действие NRF2 на защитные механизмы клеток. С одной стороны, NRF2 препятствует развитию патологических состояний клеток, в том числе злокачественной трансформации, а с другой — способствует жизнеспособности патологически измененных, в том числе трансформированных, клеток. Действительно, прогрессия ряда опухолей включает повышение активности NRF2 в результате мутаций в генах NRF2 и/или KEAP1 или протеинкиназ, мишенями которых являются белки NRF2 или KEAP1. Повышенная активность NRF2 в таких случаях связана с неблагоприятным прогнозом, а само это явление квалифицируется как физическая зависимость опухолей от NRF2 (NRF2 addiction) [33, 57]. Но если по вопросу о способности полифенолов как активаторов NRF2 снижать риск возникновения злокачественных опухолей некоторый консенсус имеется (с конкретными оговорками по специальным случаям), то в вопросе о влиянии полифенолов на прогрессию опухолей консенсуса нет. Возможно потому, что, кроме NRF2, здесь свою особую роль играет KEAP1 из-за способности взаимодействовать с другими мишенями, не только с NRF2, причем усиление экспрессии NRF2 может приводить к снижению уровня свободного KEAP1 [36].

Еще одной причиной противоречий может быть то обстоятельство, что полифенолы могут влиять не только на собственно клетки опухоли, но и на ассоциированные с опухолью фибробласты, а также на ее взаимодействия с кровеносной и иммунной системами.

(Мио)фибробласты

Следует отметить, что до настоящего времени ведутся дискуссии о том, какие клетки вообще надо считать фибробластами, откуда они берутся в тканях и каково эмбриональное происхождение резидентных фибробластов, постоянно присутствующих в соединительнотканных компонентах любых органов [40]. Такие фибробласты при повреждении нормальной ткани трансформируются в миофибробласты, имеющие повышенное содержание гладкомышечного актина-α и благодаря этому участвующие в стягивании раны, а также обладающие усиленной способностью секретировать белки соединительной ткани, необходимые для заживления раны. Одним из факторов повреждения ткани может быть растущая опухоль. Тканевые миофибробласты, включаясь в ее состав, оказываются вовлеченными в ее прогрессию, определяя морфологические и механические свойства и принимая участие во взаимодействии с иммунной системой.

В научной литературе фигурирует особая категория фибробластов, называемая «ассоциированные с опухолью фибробласты». Появляется все больше свидетельств общности свойств ассоциированных с опухолью фибробластов и миофибробластов [49]. Один из аспектов этой общности состоит в том, что их источниками являются не только собственно фибробласты, но и эпителиальные клетки (в результате ЭМП) и эндотелиальные клетки кровеносной системы (в результате

ЭндМП). В разных тканях преобладают разные источники образования миофибробластов. В том отношении, что «миофибробластоидное» состояние могут приобретать клетки разных гистологических типов и оно устойчиво к апоптозу, это состояние схоже с сенесцентным, вероятность перехода в которое у клеток разных типов также возрастает при повреждении тканей. Содержание обоих типов клеток в тканях растет при старении [10]. Ведущим стимулом превращения клеток в миофибробласты является трансформирующий ростовой фактор-β1 (TGFβ1), неизменно присутствующий в разных вариантах секреторного «коктейля», продуцируемого сенесцентными клетками (senescence-associated secretory phenotype — SASP).

Описаны многочисленные фенотипические варианты ассоциированных с опухолью фибробластов и тканевых миофибробластов. Может ли быть так, что, подобно стволовым, эпителиальным и мезенхимальным опухолевым клеткам, это не отдельные субпопуляции, а особые состояния клеток одной популяции, между которыми возможны переходы, а разные количественные соотношения зависят от динамики таких переходов? Возможность переходов нераковых клеток между разными фенотипическими состояниями, включая относимые к разным гистологическим типам, означает, что фенотипическая (эпигенетическая) нестабильность (пластичность) у злокачественно трансформированных клеток — это не уникальное их свойство, а перманентно действующий (неконтролируемый) вариант того, что у нормальных клеток может деблокироваться или блокироваться в зависимости от ситуации.

Какое место тут занимает NRF-KEAP1 и факторы диссоциации этого комплекса, в том числе полифенолы?

Одним из твердо установленных фактов, если не единственным твердым фактом по вопросу о происхождении миофибробластов, является то, что переход самых разных клеток в это фенотипическое состояние стимулирует TGFβ1. Медиаторами действия TGFβ1 являются белки группы SMAD, среди мишеней которых значатся белки SNAIL, задействованные в ЭМП. Свидетельства того, что NRF2 подавляет эффекты SMAD при том, что молекулярные детали этой способности остаются не выясненными, содержатся во вводной части статьи [12], где приведены экспериментальные свидетельства того, что это действие свободного NRF2 дополняется действием свободного KEAP1, который после отсоединения от NRF2 может непосредственно связывать SMAD2/3. То есть подавлять эффекты TGFβ1 должно всё, что вызывает диссоциацию комплекса NRF2-KEAP1, а значит и продукты окисления полифенолов.

В такое видение ситуации вписывается ряд разрозненных данных, полученных в немногочисленных работах, где исследованы отдельные проявления взаимодействий между сигнальными путями, проходящими через NRF2 и TGFβ-SMAD при переходах разных типов клеток в мезенхимальное (миофибробластоидное?) состояние.

Впервые связь между накоплением NRF2 в ядре (в данном случае под влиянием сульфорафана) и подавлением превращения фибробластов в миофибробласты при действии TGFβ1 была продемонстрирована на клетках, выделенных из биоптатов легких больных фиброзом и здоровых лиц [6], причем среди первых доля миофибробластов была выше уже исходно.

Показано [88], что индуцированный блеомицином фиброз легких быстрее развивается у мышей NRF2-/- и что у мышей дикого типа он усиливается при ингибировании экспрессии NRF2 интерферирующими РНК. Сульфорафан снижает тяжесть фиброза легкого, и это сочетается со снижением активности транскрипционного фактора SNAIL, необходимого для индукции ЭМП действием TGF-β.

Относимый к классу лигнанов активный компонент экстракта лимонника шизандрин (schizandrin B) при лечении экспериментального фиброза печени у мышей активирует NRF2 и ингибирует сигнальный путь от TGF-β через SMAD [15].

Полифенол из китайского шалфея — сальвиановая кислота ингибирует индуцированный действием TGFβ1 ЭндМП клеток эндотелия легочной артерии [16].

Индуцированный действием TGFβ1 переход фибробластов фетального легкого в миофибробласты подавляется активацией NRF2 мелатонином [39] (возможно, продуктами его взаимодействия с АФК).

Дифференцировка фибробластов NIH-3T3 в миофибробласты при действии TGFβ1 сопровождалась повышением уровня свободного NRF2, а обработка клеток антоцианом из аронии приводила к дальнейшему повышению этого уровня и ингибированию дифференцировки [44].

Практически во всех таких случаях отмечена связь наблюдаемых эффектов с усилением окислительного стресса при действии TGFβ1 и с его ослаблением при активации NRF2. Но причинно-

следственные отношения тут остаются неясными. Одним из эффектов TGFβ1 действительно является индукция НАДФН-оксидаз, особенно NOX4, генерирующих супероксид, из которого образуется пероксид водорода. В ответ на возникающий окислительный стресс происходит активация NRF2 (см. например [47]). Популярная интерпретация этого явления состоит в том, что в опухолях тем самым повышается устойчивость к действию терапевтических индукторов окислительного стресса.

Может, оно и так. Но на первичных культурах кожных фибробластов человека показано, что их превращение в миофибробласты при действии TGFβ1 не блокируется интерферирующими РНК против экспрессии NOX4 [70], то есть NOX4 тут ни при чем.

В совокупности, если убрать за скобки окислительный стресс, вышеприведенные данные о подавлении эффектов TGFβ1 активацией NRF2 выглядят как проявления отрицательных регуляторных связей в распределении клеточных ресурсов между, с одной стороны, ресурсоемкими переходами клеток между фенотипическими состояниями для достижения наиболее соответствующего данным условиям и/или потребностям ткани/органа/организма и, с другой, ресурсоемкой защитой от окислительного/электрофильного стресса для сохранения жизнеспособности клеток. В какой-то мере этот баланс похож на тот, что положен в основу представлений о «расходуемой соме», которые включены в современные представления о природе старения (см. обзор [22]): ресурсы организма распределяются между самообслуживанием и самовоспроизведением, поэтому возможности самообслуживания для противодействия факторам старения всегда ограничены. Клеткам же в определенном фенотипическом состоянии для сохранения собственной идентичности требуется активация защитных механизмов и подавление механизмов, способствующих переходу клеток в иное фенотипическое состояние. NRF2 способствует сохранению стабильности клеточного состава тканей, не только повышая жизнеспособность клеток, но и препятствуя их переходам в иные фенотипические состояния.

Приводятся данные в пользу того, что фиброз является следствием сниженной способности миофибробластов к обратной дифференцировке в фибробласты [32]. С позиций, допускающих существование обратимых переходов некоторых типов нормальных клеток между разными фенотипическими состояниями (а фибробласты, как видно, более способны к таким переходам, чем клетки эпителиальные), такая ситуация соответствует сдвигу соотношения между фибробластами и миофибробластами в общей популяции, состоящей из этих клеток, в пользу миофибробластов, а полифенолы смещают это равновесие в пользу фибробластов. Важным параметром при этом является время релаксации: если оно длительное в сравнении со временем наблюдения, то переходы могут выглядеть как однонаправленные.

Старение

Общим фактором риска развития как злокачественных опухолей [21], так и фиброза [51] является сахарный диабет 2-го типа, заболеваемость которым повышена в старших возрастных группах. Для повышения риска онкологических проблем достаточно просто снижения толерантности к глюкозе и, соответственно, усиления экспозиции клеток ее действию до уровня, пусть даже не доходящего до свойственного диабету. О связи между толерантностью к глюкозе в физиологических пределах и риском фиброза прямых данных нет. Можно упомянуть разве что связь между субклиническим снижением толерантности к глюкозе и повышением риска смерти от цирроза печени [20].

При старении толерантность к глюкозе снижается, но и без этого с возрастом происходит накопление гликированного коллагена в межклеточном матриксе любых тканей [86]. Такой коллаген, с одной стороны, хуже взаимодействует с рецепторами, посредством которых регулируется соотношение между внеклеточным матриксом и клетками, то есть он может восприниматься как признак повреждения ткани. Поперечное сшивание коллагена продуктами гликирования увеличивают его жесткость. На скелетных мышцах показано, что увеличение жесткости коллагена у старых мышей сопровождается приобретением фиброгенного фенотипа фибробластами [77]. Гликированный коллаген активирует рецепторы, исходно идентифицированные по способности связывать продукты гликирования (RAGE). В настоящее время RAGE считают рецептором белка HMGB1 и нескольких белков S100, которые составляют то, что получило название «молекулярный паттерн повреждения» (Damage-Associated Molecular Pattern, DAMP), и высвобождаются при повреждении клеток [67].

Впервые усиление ЭМП при активации RAGE было продемонстрировано более 20 лет назад на клетках проксимальных трубочек почки, причем этот эффект блокировался антителами к TGFβ1 [50]. На модели индуцированного блеомицином

фиброза легких у крыс показано, что ингибитор гликирования аминогуанидин ослаблял тяжесть фиброза и снижал уровень TFGβ1 и фосфорилирование SMAD [13]. Из еще нескольких наблюдений, подтверждающих такие соотношения, можно привести исследование влияния аминогуанидина на развитие фиброза сердца у крыс со стрептозотоциновым диабетом [45]. Имеются данные о прямом противодействии полифенолов связыванию RAGE с рецепторами. В профилактическом плане может быть важным и то, что полифенолы разными путями препятствуют накоплению продуктов гликирования в тканях [24]. Но в терапевтическом плане важнее, что полифенолы, как видно выше, могут через NRF2 препятствовать действию TGF1β.

Еще одним общим фактором фиброза и злокачественной трансформации может быть то, что значится среди ключевых признаков (hallmarks) старения как «нестабильность генома» [42] и выражается, в частности, в повышении «транскрипционного шума». Одним из его показателей считают разброс уровней транскрипции конкретного гена, определяемых по мРНК в отдельных клетках. Есть мнение, что увеличение этого разброса при старении относится не к определенному фенотипу клеток, а к увеличению фенотипического разнообразия клеток, причисляемых к одному типу, в определенной ткани [27]. Но это не отменяет логику изложенного ниже.

При старении усиливается гликирование гистонов и транскрипционных факторов [7, 35]. В крайних случаях это может приводить к прекращения транскрипции каких-либо генов или, наоборот, индукции тех, которые не должны экспрессироваться в клетках данного типа, что может повышать их фенотипическую нестабильность. Некоторые авторы идут столь далеко, что характеризуют определенные транскрипционные факторы как стабилизаторы фенотипического состояния клеток и относят NRF2 к их числу [64]. Независимо от обоснованности причисления белков с самыми разными мишенями к одному ряду, можно полагать (см. раздел «Эпителиально-мезенхимальные переходы»), что активаторы NRF2 действительно препятствуют реализации тех фенотипических изменений, которые осуществляются через сигнальные пути, задействованные в эффектах TGFβ1, включая дифференцировку фибробластов в миофибробласты.

Гликирование наряду с другими неферментативными модификациями макромолекул могут стимулировать переходы клеток в сенесцентное состояние [9]. Количество сенесцентных клеток в тканях при старении растет, и одним из компонентов их секретома является TGFβ1, действию которого препятствует NRF2.

Заключение

Эволюционное становление метаболических особенностей человеческого организма происходило в условиях, когда в организм с пищей поступали многие продукты, необходимые для жизнедеятельности, но не являющиеся источниками энергии и/или строительным материалом. К их числу относятся, например, витамины, постоянно поступавшие с растительной пищей. По этой причине не было нужды в собственной громоздкой ферментативной машинерии, необходимой для сложного синтеза витаминов. Сейчас их недостаток, обусловленный тем, что основное количество калорий поступает с глубоко переработанными пищевыми продуктами, можно компенсировать специальными пищевыми добавками. А полифенолы, казалось бы, вообще не нужны людям ни для чего — ни в качестве источников энергии, ни в качестве строительных блоков (таких как незаменимые аминокислоты или белки, которые их содержат), ни в составе ферментов или коферментов, как некоторые витамины. Тем не менее, дефицит полифенолов в пище повышает заболеваемость и, стало быть, снижает жизнеспособность. Причиной тут может быть эволюционно заданная настроенность метаболизма на постоянное поступление полифенолов в организм, а их отсутствие тогда сопровождается расстройствами, о которых шла речь выше.

Переводя в практическую плоскость то, что было сказано выше относительно молекулярных механизмов способности полифенолов препятствовать повышению риска как фиброзов, так и злокачественных опухолей при старении, можно отметить следующее.

Понимание того, как действуют на организм пищевые продукты питания, обогащенные полифенолами (типа «средиземноморской диеты»), может мотивировать к соблюдению адекватных режимов питания и к разработке пищевых добавок, помогающих снизить риск развития как злокачественных новообразований, как и фиброзов. Ввиду установленной роли фиброза в патогенезе сердечной недостаточности [23] и атеросклероза [74], можно полагать, что польза от полифенолов и в этом плане во многом определяется не их прямыми антиоксидантными эффектами, а действием продуктов их окисления на NRF2. Применение форсированных режимов употребления полифенолов и других акти-

ваторов NRF2 при лечении фиброза может способствовать замедлению его развития и повышению качества жизни больных. Состояние дел по этой части рассмотрено в обзоре [82]. Что касается опухолей, то двоякая роль NRF2 в их развитии — снижение риска инициации и способствование прогрессии — принуждает относиться скептически к рекомендациям использовать полифенолы для терапии, однако они могут оказаться целесообразными для снижения риска рецидивов и ослабления нежелательных последствий химио- или радиотерапии, в том числе фиброзов, после ее проведения.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. *Голубев А.Г., Анисимов В.Н.* Системные факторы противодействия вкладу обратимых переходов злокачественных клеток между фенотипическими состояниями в резистентность к терапии // Вопр. онкол. 2022. Т. 68, № 6. С. 708–716.

2. *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.

3. *Amawi H., Ashby C.R., Temesgen S. et al.* Polyphenolic Nutrients in Cancer Chemoprevention and Metastasis: Role of the Epithelial-to-Mesenchymal (EMT) Pathway // Nutrients. 2017. Vol. 9, № 8. P. 911. https://doi.org/10.3390/nu9080911

4. *Anisimov V.N.* Biology of Aging and Cancer // Cancer Control. 2007. Vol. 14, № 1. P. 23–31.

5. *Antar S.A., Ashour N.A., Marawan M.E., Al-Karmalawy A.A.* Fibrosis: Types, Effects, Markers, Mechanisms for Disease Progression, and Its Relation with Oxidative Stress, Immunity, and Inflammation // Int. J. Molec. Sci. 2023.Vol. 24. № 4. P. 4004.

6. *Artaud-Macari E., Goven D., Brayer S. et al.* Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 nuclear translocation induces myofibroblastic dedifferentiation in idiopathic pulmonary fibrosis // Antioxid. Redox Signal. 2013. Vol. 18, № 1. P. 66–79.

7. *Baldensperger T., Eggen M., Kappen J. et al.* Comprehensive analysis of posttranslational protein modifications in aging of subcellular compartments // Sci. Rep. 2020. Vol. 10, № 1. P. 75968. https://doi.org/10.1038/s41598-020-64265-0

8. *Benzie I.F.F., Choi S.-W.* Antioxidants in Food: Content, Measurement, Significance, Action, Cautions, Caveats, and Research Needs // Adv. Food Nutr. Res. 2014. Vol. 71. P. 1–53.

9. *Bertelli P. M. Pedrini E., Hughes D. et al.* Long-term high glucose exposure induces premature senescence in retinal endothelial cells // Front. Physiol. 2022. Vol. 13. P. 911. https://doi.org/10.3390/nu9080911

10. *Calcinotto A., Kohli J., Zagato E. et al.* Cellular Senescence: Aging, Cancer, and Injury // Physiol. Rev. 2019. Vol. 99, № 2. P. 1047–1078.

11. *Cháirez-Ramírez M.H., De La Cruz-López K.G., García-Carrancá A.* Polyphenols as Antitumor Agents Targeting Key Players in Cancer-Driving Signaling Pathways // Front. Pharmacol. 2021. Vol. 12. P. 710304. https://doi.org/10.3389/fphar.2021.710304

12. *Chen F., Xiao M., Lou D. et al.* A novel crosstalk between Nrf2 and Smad2/3 bridged by two nuanced Keap1 isoforms // bioRxiv. 2022. http://sci-hub.tw/10.1101/2022.11.22.517594

13. *Chen L., Wang T., Wang X. et al.* Blockade of advanced glycation end product formation attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats // Resp. Res. 2009. Vol. 10, № 1. P. 55. https://doi.org/10.1186/1465-9921-10-55

14. *Chen L., Zhu Y., Zhou J. et al.* Luteolin Alleviates Epithelial-Mesenchymal Transformation Induced by Oxidative Injury in ARPE-19 Cell via Nrf2 and AKT/GSK-3 β Pathway // Oxid. Med. Cell. Longev. 2022. Vol. 2022. https://doi.org/10.1155/2022/2265725

15. *Chen Q.S., Zhang H., Cao Y. et al.* Schisandrin B attenuates CCl4-induced liver fibrosis in rats by regulation of Nrf2-ARE and TGF-&beta/Smad signaling pathways // Drug Des. Devel. Ther. 2017. Vol. 11. P. 2179–2191. https://doi.org/10.2147/DDDT.S137507

16. *Chen Y., Yuan T., Zhang H. et al.* Activation of Nrf2 Attenuates Pulmonary Vascular Remodeling via Inhibiting Endothelial-to-Mesenchymal Transition: An Insight from a Plant Polyphenol // Int. J. Biol. Sci. 2017. Vol. 13, № 8. P. 1067–1081.

17. *Choi J.-H.H., Kim Y., Cho M.* Therapeutic effects of TMF and catechol in pulmonary fibrosis: in vitro and in vivo analysis // Appl. Biol. Chem. 2023. Vol. 66, № 1. P. 9.

18. *Dai X., Yan X., Wintergerst K.A. et al.* Nrf2: Redox and Metabolic Regulator of Stem Cell State and Function // Trends Molec. Med. 2020. Vol. 26, № 2. P. 185–200.

19. *Forman H.J., Davies K.J., Ursini F.* How do nutritional antioxidants really work: nucleophilic tone and para-hormesis versus free radical scavenging in vivo // Free Radic. Biol. Med. 2014. Vol. 66. P. 24–35.

20. *García-Compeán D., Jáquez-Quintana J.O., Lavalle-González F.J. et al.* Subclinical abnormal glucose tolerance is a predictor of death in liver cirrhosis // Wld J. Gastroenterol. 2014. Vol. 20, № 22. P. 7011–7018.

21. *Golubev A.G., Anisimov V.N.* Aging and cancer: Is glucose a mediator between them? // Oncotarget. 2019. Vol. 10, № 63. P. 6758.

22. *Golubev A., Hanson A.D., Gladyshev V.N.* A tale of two concepts: Harmonizing the free radical and antagonistic pleiotropy theories of aging // Antiox. Redox Signal. 2017. Vol. 29, № 10. P. 1003–1017.

23. *González A., Schelbert E.B., Díez J., Butler J.* Myocardial Interstitial Fibrosis in Heart Failure: Biological and Translational Perspectives // J. Amer. Coll. Cardiol. 2018. Vol. 71, № 15. P. 1696–1706.

24. *González I., Morales M. A., Rojas A.* Polyphenols and AGEs/RAGE axis. Trends and challenges // Food Res. Int. 2020. Vol. 129. P. 108843. https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.108843

25. *Di Gregorio J., Robuffo I., Spalletta S. et al.* The Epithelial-to-Mesenchymal Transition as a Possible Therapeutic Target in Fibrotic Disorders // Front. Cell Dev. Biol. 2020. Vol. 8. P. 607483. https://doi.org/10.3389/fcell.2020.607483

26. *Hauge A., Rofstad E.K.* Antifibrotic therapy to normalize the tumor microenvironment // J. Transl. Med. 2020. Vol. 18, № 1. P. 207.

27. *Ibáñez-Solé O., Ascensión A.M., Araúzo-Bravo M.J., Izeta A.* Lack of evidence for increased transcriptional noise in aged tissues // Elife. 2022. Vol. 11. P. 80380. https://doi.org/10.7554/eLife.80380

28. *Jang W.Y., Kim M.-Y.Y., Cho J.Y.* Antioxidant, Anti-Inflammatory, Anti-Menopausal, and Anti-Cancer Effects of Lignans and Their Metabolites // Int. J. molec. Sci. 2022. Vol. 23, № 24. P. 15482.

29. *Jia W., Jolly M.K., Levine H.* NRF2-dependent Epigenetic Regulation can Promote the Hybrid Epithelial/Mesenchymal Phenotype // Front. Cell Dev. Biol. 2022. Vol. 9. P. 828250.

30. *Joyner P.M.* Protein Adducts and Protein Oxidation as Molecular Mechanisms of Flavonoid Bioactivity // Molecules. 2021. Vol. 26, № 16. P. 5102. https://doi.org/10.3390/molecules26165102

31. *Jun J.-I., Lau L.F.* Resolution of organ fibrosis // J. Clin. Invest. 2018. Vol. 128, № 1. P. 97–107.

32. *Kato K., Logsdon N.J., Shin Y.J. et al.* Impaired Myofibroblast Dedifferentiation Contributes to Nonresolving Fibrosis in Aging // Amer. J. Resp. Cell Molec. Biol. 2020. Vol. 62, № 5. P. 633–644.

33. *Kitamura H., Motohashi H.* NRF2 addiction in cancer cells // Cancer Sci. 2018. Vol. 109, № 4. P. 900–911.

34. *Kliemann N., Rauber F., Bertazzi L.R. et al.* Food processing and cancer risk in Europe: results from the prospective EPIC cohort study // Lancet Planet. Heal. 2023. Vol. 7, № 3. P. e219–e232. https://doi.org/10.1016/S2542-5196(23)00021-9

35. *Knörlein A., Xiao Y., David Y.* Leveraging histone glycation for cancer diagnostics and therapeutics // Trends Cancer. 2023. Vol. 9, № 5. P. 410–420. https://doi.org/10.1016/j.trecan.2023.01.005

36. *Kopacz A., Rojo A.I., Patibandla C. et al.* Overlooked and valuable facts to know in the NRF2/KEAP1 field // Free Radic. Biol. Med. 2022. Vol. 192. P. 37–49.

37. *Kyung S.Y., Kim D.Y., Yoon J.Y. et al.* Sulforaphane attenuates pulmonary fibrosis by inhibiting the epithelial-mesenchymal transition // BMC Pharmacol. Toxicol. 2018. Vol. 19, № 1. P. 13. https://doi.org/10.1186/s40360-018-0204-7

38. *Lacroix S., KlicicBadoux J., Scott-Boyer M.-P. et al.* A computationally driven analysis of the polyphenol-protein interactome // Sci. Rep. 2018. Vol L. 8. № 1. P. 2232. https://doi.org/10.1038/s41598-018-20625-5

39. *Lan Y.J, Cheng M.H., Ji H.M. et al.* Melatonin ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis via activating NRF2 and inhibiting galectin-3 expression // Acta Pharmacol. Sin. 2023. Vol. 44, № 5. P. 1029–1037. https://doi.org/10.1038/s41401-022-01018-x

40. *Lendahl U., Muhl L., Betsholtz C.* Identification, discrimination and heterogeneity of fibroblasts // Nat. Commun. 2022. Vol. 13, № 1. P. 3409. https://doi.org/10.1038/s41467-022-30633-9

41. *Li L., Jin P., Guan Y. et al.* Exploiting Polyphenol-Mediated Redox Reorientation in Cancer Therapy // Pharmaceuticals. 2022. Vol. 15, № 12. P. 1540.

42. *López-Otín C., Pietrocola F., Roiz-Valle D. et al.* Meta-hallmarks of aging and cancer // Cell Metab. 2023. Vol. 35, № 1. P. 12–35.

43. *Luca S.V., Macovei I., Bujor A. et al.* Bioactivity of dietary polyphenols: The role of metabolites // Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 2020. Vol. 60, № 4. P. 626–659.

44. *Ma C., Lyu M., Deng C. et al.* Cyanidin-3-galactoside ameliorates silica-induced pulmonary fibrosis by inhibiting fibroblast differentiation via Nrf2/p38/Akt/NOX4 // J. Funct. Foods. 2022. Vol. 92. P. 105034.

45. *Magdaleno F., Blajszczak C., Charles-Nino C. et al.* Aminoguanidine reduces diabetes-associated cardiac fibrosis // Exp. Ther. Med. 2019. Vol. 18, № 4. P. 3125–3138. https://doi.org/10.3892/etm.2019.7921

46. *Maleki Dana P., Sadoughi F., Asemi Z., Yousefi B. et al.* The role of polyphenols in overcoming cancer drug resistance: a comprehensive review // Cell. Molec. Biol. Lett. 2022. Vol. 27, № 1. P. 1. https://doi.org/10.1186/s11658-021-00301-9

47. *Mir S., Golden B.D.O., Griess B.J. et al.* Upregulation of Nox4 induces a pro-survival Nrf2 response in cancer-associated fibroblasts that promotes tumorigenesis and metastasis, in part via Birc5 induction // Breast Cancer Res. 2022. Vol. 24, № 1. P. 48. https://doi.org/10.1186/s13058-022-01548-6

48. *Murakami S., Motohashi H.* Roles of Nrf2 in cell proliferation and differentiation // Free Radic. Biol. Med. 2015. Vol. 88, № Pt B. P. 168–178.

49. *Nicolini G., Balzan S., Forini F.* Activated fibroblasts in cardiac and cancer fibrosis: An overview of analogies and new potential therapeutic options // Life Sci. 2023. Vol. 321. P. 121575.

50. *Oldfield M. D., Bach L.A., Forbes J.M. et al.* Advanced glycation end products cause epithelial-myofibroblast transdifferentiation via the receptor for advanced glycation end products (RAGE) // J. Clin. Invest. 2001. Vol. 108, № 12. P. 1853–1863.

51. *Onursal C., Dick E., Angelidis I. et al.* Collagen Biosynthesis, Processing, and Maturation in Lung Ageing // Front. Med. 2021. Vol. 8. P. 593874. https://doi.org/10.3389/fmed.2021.593874

52. *Orlov A., Semenov S., Rukhovich G. et al.* Hepatoprotective Activity of Lignin-Derived Polyphenols Dereplicated Using High-Resolution Mass Spectrometry, In Vivo Experiments, and Deep Learning // Int. J. Molec. Sci. 2022. Vol. 23, № 24. P. 16025.

53. *Pandey K. B., Rizvi S.I.* Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease // Oxid. Med. Cell Longev. 2009. Vol. 2, № 5. P. 270–278.

54. *Panieri E., Buha A., Telkoparan-Akillilar P. et al.* Potential Applications of NRF2 Modulators in Cancer Therapy // Antioxidants. 2020. Vol. 9, № 3. P. 193.

55. *Peterson J., Dwyer J., Adlercreutz H. et al.* Dietary lignans: physiology and potential for cardiovascular disease risk reduction // Nutr. Rev. 2010. Vol. 68, № 10. P. 571.

56. *Piersma B., Hayward M.K., Weaver V.M.* Fibrosis and cancer: A strained relationship // Biochim. Biophys. Acta. Rev. Cancer. 2020. Vol. 1873, № 2. P. 188356. https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2020.188356

57. *Pillai R. Hayashi M., Zavitsanou A.-M.M., Papagiannakopoulos T.* NRF2:KEAPing Tumors Protected // Cancer Discov. 2022. Vol. 12, № 3. P. 625–643.

58. *Ponte L., Pavan I., Mancini M. et al.* The Hallmarks of Flavonoids in Cancer // Molecules. 2021. Vol. 26, № 7. P. 2029.

59. *Quideau S., Deffieux D., Douat-Casassus C., Pouységu L.* Plant Polyphenols: Chemical Properties, Biological Activities, and Synthesis // Angew. Chemie Int. Ed. 2011. Vol. 50, № 3. P. 586–621.

60. *Raghu G., Weycker D., Edelsberg J. et al.* Incidence and Prevalence of Idiopathic Pulmonary Fibrosis // Amer. J. Resp. Crit. Care Med. 2006. Vol. 174, № 7. P. 810–816.

61. *Riahi R., Long M., Yang Y. et al.* Single cell gene expression analysis in injury-induced collective cell migration // Integr. Biol. 2013. Vol. 6, № 2. P. 192–202.

62. *Rothwell J.A., Perez-Jimenez J., Neveu V. et al.* Phenol-Explorer 3.0: a major update of the Phenol-Explorer database to incorporate data on the effects of food processing on polyphenol content // Database. 2013. Vol. 2013. bat070. https://doi.org/10.1093/database/bat070

63. *Sadowska-Bartosz I., Bartosz G.* Evaluation of The Antioxidant Capacity of Food Products: Methods, Applications and Limitations // Processes. 2022. Vol. 10, № 10. P. 2031.

64. *Saxena K., Subbalakshmi A.R., Kulkarni P. et al.* Cancer: More than a geneticist's Pandora's box // J. Biosci. 2022. Vol. 47, № 2. P. 21.

65. *Selman M., Pardo A.* Fibroageing: An ageing pathological feature driven by dysregulated extracellular matrix-cell mechanobiology // Ageing Res. Rev. 2021. Vol. 70. P. 101393.

66. *Semenov A.L., Tyndyk M.L., Von J.D. et al.* Effects of Isoflavone-Rich NADES Extract of Pueraria lobata Roots and Astaxanthin-Rich Phaffiarhodozyma Extract on Prostate Carcinogenesis in Rats // Plants. 2023. Vol. 12, № 3. P. 564. https://doi.org/10.3390/plants12030564

67. *Sessa L., Gatti E., Zeni F. et al.* The Receptor for Advanced Glycation End-products (RAGE) is only present in mammals, and belongs to a family of Cell Adhesion Molecules (CAMs) // PLoS One. 2014. Vol. 9, № 1. P. e86903. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086903

68. *Shan Y., Zhang L., Bao Y. et al.* Epithelial-mesenchymal transition, a novel target of sulforaphane via COX-2/MMP2, 9/Snail, ZEB1 and miR-200c/ZEB1 pathways in human bladder cancer cells // J. Nutr. Biochem. 2013. Vol. 24, № 6. P. 1062–1069.

69. *Sicard A.A., Dao T., Suarez N.G., Annabi B.* Diet-Derived Gallated Catechins Prevent TGF-β-Mediated Epithelial-Mesenchymal Transition, Cell Migration and Vasculogenic Mimicry in Chemosensitive ES-2 Ovarian Cancer Cells // Nutr. Cancer. 2021. Vol. 73, № 1. P. 169–180.

70. *Siedlar A.M., Seredenina T., Faivre A. et al.* NADPH oxidase 4 is dispensable for skin myofibroblast differentiation and wound healing // Redox Biol. 2023. Vol. 60. P. 102609.

71. *Sies H., Jones D.P.* Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents // Nat. Rev. Molec. Cell Biol. 2020. Vol. 21, № 7. P. 363–383.

72. *Singh S., Awasthi M., Pandey V.P., Dwivedi U.N.* Plant derived anti-cancerous secondary metabolites as multipronged inhibitor of COX, Topo, and aromatase: molecular modeling and dynamics simulation analyses // J. Biomol. Struct. Dyn. 2017. Vol. 35, № 14. P. 3082–3097.

73. *Singh S., Kaur I., Kariyat R.* The Multifunctional Roles of Polyphenols in Plant-Herbivore Interactions // Int. J. Molec. Sci. 2021. Vol. 22, № 3. P. 1442. https://doi.org/10.3390/ijms22031442

74. *Singh S., Torzewski M.* Fibroblasts and Their Pathological Functions in the Fibrosis of Aortic Valve Sclerosis and Atherosclerosis // Biomolecules. 2019. Vol. 9, № 9. P. 472.

75. *Slika H., Mansour H., Wehbe N. et al.* Therapeutic potential of flavonoids in cancer: ROS-mediated mechanisms // Biomed. Pharmacother. 2022. Vol. 146. P. 112442.

76. *Speisky H., Arias-Santé M. F., Fuentes J.* Oxidation of Quercetin and Kaempferol Markedly Amplifies Their Antioxidant, Cytoprotective, and Anti-Inflammatory Properties // Antioxidants (Basel, Switzerland). 2023. Vol. 12, № 1. P. 155. https://doi.org/10.3390/antiox12010155

77. *Stearns-Reider K.M., D'Amore A., Beezhold K. et al.* Aging of the skeletal muscle extracellular matrix drives a stem cell fibrogenic conversion // Aging Cell. 2017. Vol. 16, № 3. P. 518–528.

78. *Suraweera T.L., Rupasinghe H., Dellaire G., Xu Z. et al.* Regulation of Nrf2/ARE Pathway by Dietary Flavonoids: A Friend or Foe for Cancer Management? // Antioxidants (Basel). 2020. Vol. 9, № 10. P. 973. https://doi.org/10.3390/antiox9100973

79. *Vibhakar C., Sheena A., Rohan V.P., Jigna G.T.* Physiological Function of Phenolic Compounds in Plant Defense System // In: Phenolic Compounds / Ed. F.A. Badria. Rijeka: IntechOpen, 2021. Ch. 10. https://doi.org/10.5772/intechopen.101131

80. *Vilchez Mercedes S.A., Bocci F., Ahmed M. et al.* Nrf2 Modulates the Hybrid Epithelial/Mesenchymal Phenotype and Notch Signaling During Collective Cancer Migration // Front. molec. Biosci. 2022. Vol. 9. P. 807324. https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.807324

81. *Wang R., Liang L., Matsumoto M. et al.* Reactive Oxygen Species and NRF2 Signaling, Friends or Foes in Cancer? // Biomolecules. 2023. Vol. 13, № 2. P. 353. https://doi.org/10.3390/biom13020353

82. *Wang Y., Wei J., Deng H. et al.* The Role of Nrf2 in Pulmonary Fibrosis: Molecular Mechanisms and Treatment Approaches // Antioxidants. 2022. Vol. 11, № 9. P. 1685.

83. *Willet S.G., Lewis M.A., Miao Z. et al.* Regenerative proliferation of differentiated cells by mTORC1-dependent paligenosis // EMBO J. 2018. Vol. 37, № 7. P. e98311. https://doi.org/10.15252/embj.201798311

84. *Xu Y., Kovacic J.C.* Endothelial to Mesenchymal Transition in Health and Disease // Annu. Rev. Physiol. 2023. Vol. 85. P. 245–267.

85. *Yagishita Y., Chartoumpekis D.V., Kensler T.W., Wakabayashi N.* NRF2 and the Moirai: Life and Death Decisions on Cell Fates // Antioxid. Redox Signal. 2023. Vol. 38, № 7–9. P. 684–708. https://doi.org/10.1089/ars.2022.0200

86. *Yin D.* The Essential Mechanisms of Aging: What Have We Learnt in Ten Years? // Curr. Top. Med. Chem. 2016. Vol. 16. P. 503–510.

87. *Zhou F., Gu K., Zhou Y.* Flavonoid intake is associated with lower all-cause and disease-specific mortality: The National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2010 and 2017–2018 // Front. Nutr. 2023. Vol. 10. P. 1046998.

88. *Zhou W., Mo X., Cui W. et al.* Nrf2 inhibits epithelial-mesenchymal transition by suppressing snail expression during pulmonary fibrosis // Sci. Rep. 2016. Vol. 6, № 1. P. 38646.

Поступила в редакцию 26.05.2023
После доработки 03.07.2023
Принята к публикации 07.07.2023

Adv. geront. 2023. Vol. 36. № 4. P. 555–568

A.G. Golubev, E.A. Gubareva, V.N. Anisimov, E.I. Fedoros

POLYPHENOLS OF NATURAL ORIGIN AGAINST AGE-RELATED DISORDERS OF TISSUE HOMEOSTASIS

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 68 Leningradskaya str., Pesochny, St. Petersburg 197758, e-mail: gubareva1984@gmail.com

Aging-related disorders of tissue homeostasis may lead to excessive cell proliferation in the form of cancer and to extracellular matrix expansion in the form of fibroses. Death rates attributed to both of the conditions are decreased, according to epidemiological evidence, upon increased dietary intakes of polyphenols, including flavonoids, stilbenes, lignans, and curcuminoids. That is, polyphenols, although they have very different structures, unidirectionally influence the two opposite sides of balance in tissue homeostasis: the cells, which are able, and the extracellular matrix, which is unable to proliferate. The common features of fibroses and cancer are the transformation of fibroblasts into myofibroblasts (MF) and the epithelial- and endothelial-to-mesenchymal transitions (EMT and EndMT), which shift cell proportions in tissues toward MF. The increased ability of MF to produce collagen promotes fibroses in non-cancerous tissues, and EMT and EndMT enhance cancer progression. These processes are influenced by not polyphenols themselves due to their interactions with different sterically suitable targets, but by polyphenol oxidation products, which are all highly electrophilic. By binding to the SH-groups of the KEAP1 protein complexed with the NRF2 protein, they release NRF2, which is generally known as a transcription factor involved in activating the genes implicated in cell antioxidant defenses. In the present review, attention is drawn to the published data about NRF2 ability to attenuate TGFβ1 signaling, which promotes fibroblasts conversion into MF and enhances EMP and EndMP, that is increases the phenotypic instability of cells. Thus, the anticarcinogenic and antifibrotic effects of polyphenols may both involve cell phenotype stabilization, which may contribute to the geroprotector effects of polyphenols.

Key words: *oncogenesis, fibrosis, aging, polyphenols, NRF2, phenotypic stability*

© Е.А. Луговая, К.И. Агеенко, 2023
УДК 612.392.6-053.9(571.65-25)

Успехи геронтол. 2023. Т. 36. № 4. С. 569–576
doi: 10.34922/AE.2023.36.4.015

Е.А. Луговая, К.И. Агеенко

БИОЭЛЕМЕНТНЫЙ СТАТУС ЖИТЕЛЕЙ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП МАГАДАНА

Научно-исследовательский центр «Арктика» Дальневосточного отделения РАН, 685000, Магадан, пр. Карла Маркса, 24, e-mail: elena_plant@mail.ru

Цель работы — выявление типов биоэлементного статуса на основе выбора дискриминантных переменных в виде концентраций эссенциальных химических элементов у лиц старших возрастных групп. Методами атомно-эмиссионной спектрометрии и масс-спектрометрии в волосах 237 жителей 36–94 лет Магадана определяли содержание *Ca*, *Cu*, *Fe*, *K*, *Mg*, *Mn*, *Na*, *P* и *Zn*. С помощью кластерного и дискриминантного анализа достоверно (p=0,001) в качестве классифицирующих параметров установили концентрации *Ca*, *Mg*, *Mn* и *Zn*, которые позволили сегментировать массив обследованных по трем вариантам биоэлементного профиля — региональная норма (81,97% обследованных), избыток (16,87% обследованных) и гиперизбыток (0,84% обследованных). Биоэлементный профиль «региональная норма» преобладает во всех исследованных возрастных периодах независимо от пола, и его частота встречаемости увеличивается к старческому возрасту, что характеризует процессы изменения элементного статуса как «нормальное биоэлементное старение». Гиперизбыток встречается только у женщин 2-го зрелого возраста. Профиль «избыток» в большей степени характерен для женщин, у которых его частота встречаемости уменьшается с 33,9 до 4,8% при переходе от 2-го зрелого к старческому возрасту.

Ключевые слова: возраст, химические элементы, биоэлементный профиль организма, кластерный анализ, механизмы старения

Функциональные изменения организма человека в старости довольно многочисленны и чаще всего проявляются в заболеваниях сердечно-сосудистой системы, метаболических (атеросклероз, диабет) и нейродегенеративных заболеваниях (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона), а также при онкологии [23, 29, 32]. Не последнюю роль в их формировании играет возрастной элементный дисбаланс [3], имеющий также важное прогностическое и профилактическое значение, поскольку состояние здоровья организма человека в немалой степени зависит от обеспеченности эссенциальными биоэлементами [37].

Процесс старения сопряжен с дисбалансом макро- и микроэлементов, который приводит к снижению адаптивных возможностей человеческого организма [13, 18]. Возраст, безусловно, не является единственной причиной или условием подобного рода изменений. Кроме возраста, элементный дисгомеостаз обоснованно связывают с геохимическим своеобразием среды обитания, нерациональным питанием и нарушением всасывания элементов в ЖКТ [3, 8].

Наиболее значимыми теориями старения научным сообществом признаются свободнорадикальная, клеточного (репликативного) старения, теломерная, элевационная и теория расходуемой сомы [2]. Большинство перечисленных теорий описывают старение как результат трансформации генетического аппарата. По мнению В.П. Скулачёва и соавт., все предлагаемые механизмы возрастного угасания сводятся к двум подходам — старение как «результат работы специальной программы» и старение как «случайное накопление повреждений в организме» [22]. Ученые-биоэлементологи не дают однозначного ответа на вопрос как точно изменяется содержание биоэлементов в организме человека при старении. Есть достаточно работ, где описан возрастной дефицит и даже образование «элементных дыр» с критическим недостатком, ниже безопасно допустимого уровня, а часть исследователей говорят о накоплении токсичных элементов или тяжелых металлов, элементов-канцерогенов, элементов, приводящих к отложению солей в суставах, формированию камней в почках и желчном пузыре, атеросклеротическим бляшкам и т. п. [4, 7, 8, 33, 35, 39, 40].

Нарушения состояния здоровья, связанные с дисбалансом биоэлементов в организме, имеют общее название микроэлементозы, с чем в настоящее время можно соотнести и возрастзависимые заболевания. Природа дисбаланса может быть алиментарной, эндемической или патологической. В любом случае, изменения здоровья всегда связаны с изменением концентрации биоэлементов

в ткани, органе и отражаются в «биоэлементном портрете» всего организма. И изучение причинно-следственных связей между содержанием биоэлементов и функциональным состоянием организма, физическим развитием, репродуктивной функцией, возрастными и другими заболеваниями и даже старением является одной из актуальных задач возрастной физиологии и биоэлементологии.

Цель исследования — выявление вариантов биоэлементного профиля организма и их предикторов у жителей старших возрастных групп, проживающих в Магадане.

Материалы и методы

Для выявления вариантов биоэлементного профиля у лиц старших возрастных групп в волосах жителей Магадана определяли концентрации девяти химических элементов (*Ca*, *Cu*, *Fe*, *K*, *Mg*, *Mn*, *Na*, *P* и *Zn*). Выбор данных элементов связан с тем, что их значения чаще всего отклоняются от референсных среднероссийских показателей во всех возрастных группах [21]. Исследование проведено в 2020–2022 гг. Протокол обследования одобрен локальным этическим комитетом Научно-исследовательского центра «Арктика» Дальневосточного отделения РАН (заключение № 001/021 от 25.11.2021 г.). Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации (2013) и ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» от 21.11.2011 г. № 323, ФЗ от 27.07.2006 г. № 152 «О персональных данных». Забор волос предваряло добровольное информированное согласие обследованных.

Обследовали условно-здоровых людей, без официальных диагнозов. Особенностью исследования являлось то, что все добровольцы — это жители Магадана, европеоиды, длительно проживающие на Севере или уроженцы со своим сформированным так называемым «северным статусом». Именно такой контингент — достаточно удобная модель для изучения «нормального» процесса изменения содержания биоэлементов в организме в возрастном аспекте.

Образцы волос были взяты у 237 человек 36–94 лет. Распределение обследованных на группы в зависимости от возраста и пола проведено в соответствии с возрастной периодизацией, принятой на VII Всесоюзной конференции по проблемам возрастной морфологии, физиологии и биохимии (1965): 2-й зрелый возраст (мужчины — 36–60 лет, женщины — 36–55 лет); пожилой возраст (мужчины — 61–74 года, женщины — 56–74 года); старческий (мужчины — 75–90 лет, женщины — 75–90 лет). Доля мужчин составила 25 % (58 человек), доля женщин — 75 % (179 человек). Данные по биоэлементному профилю мужчин старше 75 лет получены только от одного обследованного (возраст — 84 года), что не позволило сформировать группу мужчин старческого возраста.

Обследованных разделили на три группы: 1-я — обследованные 2-го зрелого возраста [36 (15,19 % обследованных) мужчин, 59 (24,89 %) женщин, всего 95 (40,08 %) человек]; 2-я — обследованные пожилого возраста [22 (9,28 %) мужчины, 99 (41,77 %) женщин, всего 121 (51,05 %) человек]; 3-я — обследованные старческого возраста [мужчин — нет, 21 (8,87 %) женщина, всего 21 (8,87 %) человек].

Концентрации девяти макро- и микроэлементов в волосах жителей региона определены методами атомно-эмиссионной спектрометрии (АЭС-ИСП) и масс-спектрометрии (МС-ИСП) с индуктивно-связанной аргоновой плазмой на приборах «Optima 2000 DV» и «ELAN 9000» («Perkin Elmer Corp.», США) в ООО «Микронутриенты» (Москва). Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием пакета IBM SPSS Statistics 23. Выявление групп (кластеров) схожих объектов и значимых предикторных переменных при рассмотрении одноразмерных количественных параметров проведено с помощью двухэтапного кластерного анализа и иерархического кластерного анализа методом Уорда (Варда). В качестве меры расстояния в иерархическом кластерном анализе принят квадрат евклидова расстояния. Суждение об адекватности установленных кластеров сделано на основании дискриминантного анализа. Характер распределения количественных переменных определен с помощью теста Шапиро–Уилка. Для сравнения выборок использован непараметрический *U*-критерий Манна–Уитни. Содержание исследованных нами биоэлементов сопоставлено с региональными нормативами для Магадана, рассчитанными Е.А. Луговой и Е.М. Степановой [14], а также референсными значениями, предложенными А.В. Скальным [21] в качестве физиологической нормы.

Результаты и обсуждение

Наше исследование — выделение наиболее характерных типов биоэлементного профиля у лиц старших возрастных групп. Данный подход дает

ответ на вопросы о степени однородности популяции и функциональных стратегиях возрастной перестройки элементной системы.

В ходе двухэтапного кластерного анализа мы смогли оценить предикторные способности исследуемых нами биоэлементов. Наиболее значимыми для сегментации обследованных жителей региона оказались концентрации *Ca*, *Mg*, *Mn* и *Zn*.

Проведенный нами иерархический кластерный анализ методом Уорда (Варда) в соответствии с уровнем элементов-предикторов позволил сделать вывод о формировании трех биоэлементных кластеров, в том числе в зависимости от пола и возраста обследованного контингента. Данный вид кластеризации, проверенный и дополненный дискриминантным анализом, показал высокую точность разбивки на сегменты: 97,1% исходных и 96,2% перекрестно проверенных наблюдений сгруппированы правильно.

Выделенные кластеры (биоэлементные профили) различаются по содержанию элементов предикторов (*табл. 1*). Первый кластер составляют обследованные, имеющие концентрации *Ca*, *Mg*, *Mn* и *Zn*, соответствующие интервалу региональной нормы для Магаданской обл., установленному Е.А. Луговой и Е.М. Степановой [14]. Под региональной нормой авторы подразумевают значения концентраций биоэлементов магаданской популяции, принадлежащие интервалу 25–75 центиль всех полученных ими значений. Также к первому кластеру нами отнесены жители с I степенью дефицита и I степенью избытка по данным элементам. Такого рода отклонения от нормы можно считать соответствующими крайним значениям интервала нормы. Первый кластер обозначили как «региональная норма». «Ядро» второго кластера составляют обследованные со II, III и реже I степенью избытка *Ca*, *Mg*, *Mn* и *Zn*. Данный кластер назван «избыток». Третий кластер состоит исключительно из обследованных с IV степенью избытка сегментирующих элементов и обозначен как «гипериздыток». Особенностью установленных биоэлементных профилей является сочетанное действие элементов-предикторов.

Анализ средних значений концентрации *Ca*, *Mg*, *Mn* и *Zn* у жителей с биоэлементным профилем «региональная норма» подтвердил их соответствие, для большинства элементов-предикторов (*Mg*, *Mn* и *Zn*), нормативным значениям (*табл. 2*). Только уровень *Ca* у лиц, имеющих данный биоэлементный профиль, находится в зоне слабого дефицита. Для биоэлементного профиля «избыток» отмечены средние значения концентрации *Ca* и *Zn*, приближающиеся к верхней границе интервала нормы, незначительно избыточная концентрация *Mg* и сильно избыточный *Mn* (в 3,4 раза). Для биоэлементного профиля «гипериздыток» характерен многократный избыток среднего содержания всех четырех элементов-предикторов (3,4–14,4 раза). Согласно *U*-критерию Манна–Уитни, различия в содержании *Ca*, *Mg*, *Mn* и *Zn* достоверны между всеми кластерами (см. табл. 2).

Дискриминантный анализ на базе иерархической кластеризации выявил две канонических дискриминантных функции (КДФ). Для первой КДФ зафиксированы χ^2=521,139 при df=8 и ρ=0,001, для второй КДФ — χ^2=48,977 при df=3 и ρ=0,001. Исходя из полученных данных, можно сделать вывод о том, что разделение кластеров происходит по первой КДФ, которая описывает 96,6% изменчивости и имеет достоверные корреляции (ρ=0,001) со следующими показателями: [*Ca*] (структурный коэффициент 0,906, стандартизованный коэффициент 0,916), [*Mg*] (структурный коэффициент 0,544, стандартизованный коэффициент 0,321), [*Mn*] (структурный коэффициент –0,293, стандартизованный коэффициент –0,177), [*Zn*] (структурный коэффициент 0,278, стандартизованный коэффициент 0,166). Вторая КДФ описывает 3,4% изменчивости и, соответственно, не вносит существенного вклада в сегментацию. Выделенные в результате дискриминантного анализа дифференцирующие переменные полностью соответствуют зафиксированным предикторам в кластерном анализе.

Уровень *Ca* — ведущая дискриминантная переменная. Его структурный коэффициент корреляции с КДФ имеет максимально высокое значение, свидетельствующее о сильной положительной связи. Немаловажно и то, что интервалы концентрации *Ca* установленных биоэлементных профилей «не вторгаются» в область значений друг друга, в отличие от диапазонов содержания остальных элементов-предикторов (см. табл. 2). На втором месте по значимости находится уровень *Mg*, имеющий величину структурного коэффициента, соответствующую области умеренных положительных значений. Концентрации *Mn* и *Zn* имеют слабые корреляции с дискриминантной функцией и, таким образом, оказывают минимальное влияние на формирование выделенных кластеров.

Все установленные химические элементы-предикторы являются металлами, *s*- или *d*-элементами, а их ионы — кислотами Льюиса (электрофилами).

Таблица 1

Структура биоэлементных профилей

Биоэлементный профиль	«Ядро» профиля*			Максимальный уровень элемента в профиле			Минимальный уровень элемента в профиле		
	характер содержания элементов (формула)	элемент	% обследованных**	элемент	характер содержания элемента (формула)	% обследованных	элемент	характер содержания элемента (формула)	% обследованных
Региональная норма	Н+Д1+И1	*Ca*	88,8	*Ca*	Н	58,2	*Ca*	И2–И4	1,5 (И2)
		Mg	85,2	*Mg*		54,1	*Mg*		0,45 (И3, И4)
		Mn	82,1	*Mn*		51,0	*Mn*		1,35 (И3, И4)
		Zn	83,6	*Zn*		55,1	*Zn*		1,2 (И3)
Избыток	И2+И3(+И1)	*Ca*	80,0	*Ca*	И2, Н	55,1 (Н)	*Ca*	Д2, Д3, Н	2,5 (Н)
		Mg	62,5	*Mg*		42,5 (И2)	*Mg*		17,5 (Н)
		Mn	40,0	*Mn*		25,0 (И2)	*Mn*		2,5 (Д3)
		Zn	27,5	*Zn*		57,5 (Н)	*Zn*		2,5 (Д2)
Гиперизбыток	И4	*Ca*	100	*Ca*	И4	100	*Ca*	Нет	–
		Mg	100	*Mg*		100	*Mg*		
		Mn	50	*Mn*		50 (И4, И3)	*Mn*		
		Zn	100	*Zn*		100	*Zn*		

Примечание. Н — норма; Д — дефицит; И — избыток; 1–4 — степень дефицита или избытка.

* Обследованные, имеющие типичный для профиля характер содержания элементов; ** от объема профиля.

Таблица 2

Содержание элементов-предикторов в волосах жителей Магадана в зависимости от принадлежности к биоэлементному профилю, мкг/г

Предиктор	Параметр	Биоэлементные профили			*p*	Норма**, мкг/г	
		региональная норма	избыток	гиперизбыток		18–65 лет	>65 лет
Ca	M±m min–max	351,29±12,61 72,50–818,74	1407,29±70,10 883,70–2 466	5 543±1 088 4 455–6 631	p_{1-2}=0,001* p_{1-3}=0,001* p_{2-3}=0,002*	494–1619	354–1122
Mg	M±m min–max	41,72±2,21 5,36–269	167,42±15,48 33,44–558,40	807±359 448–1 166	p_{1-2}=0,001* p_{1-3}=0,001* p_{2-3}=0,005*	39–137	32–113
Mn	M±m min–max	0,93±0,07 0,09–5,76	3,85±0,78 0,18–28,79	16,24±7,93 8,31–24,18	p_{1-2}=0,001* p_{1-3}=0,001* p_{2-3}=0,028*	0,32–1,13	0,31–1,29
Zn	M±m min–max	181,87±3,11 52,71–339	198,76±17,10 85,39–740	836,80±427,20 409,60–1264,00	p_{1-2}=0,001* p_{1-3}=0,001* p_{2-3}=0,009*	155–206	145–196

* Достоверные различия (*U*-критерий Манна—Уитни); ** референсные значения по А.В. Скальному [21].

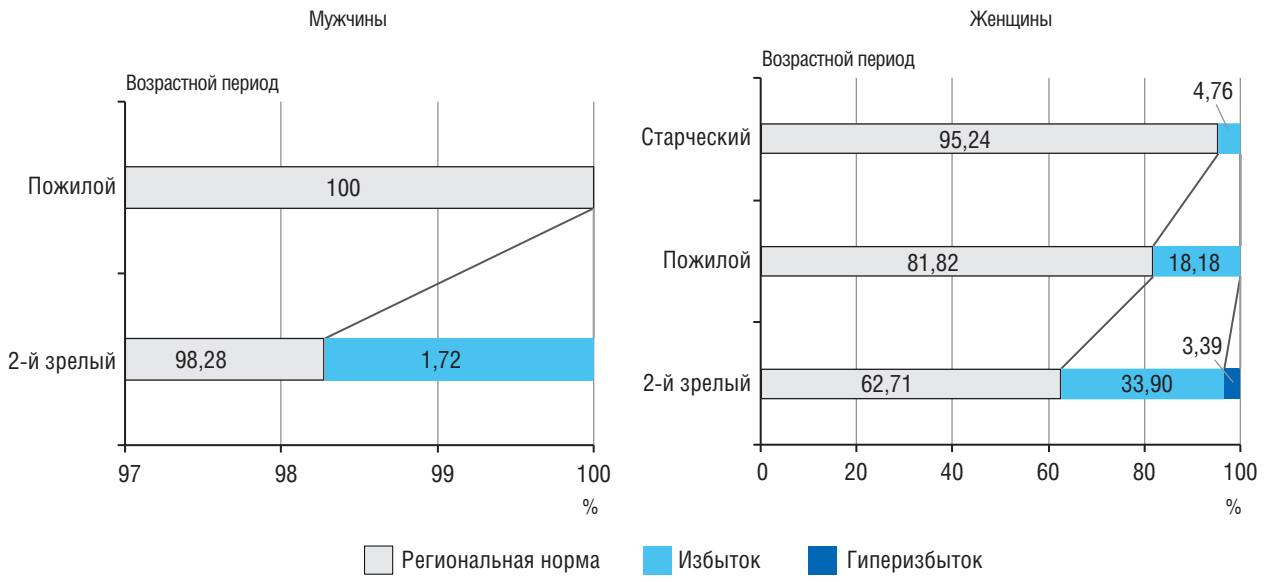
Катионы *Ca* и *Mg* имеют слабую или умеренную силу связывания с лигандами и высокую подвижность, в свою очередь катионы *Mn* и *Zn* прочно связываются с лигандами, демонстрируя широкий спектр координационных взаимодействий [30]. Перечисленные особенности позволяют элементам-предикторам регулировать сотни ферментов посредством участия в их структуре в качестве кофакторов или ограничиваясь созданием условий для катализа. *Ca*, *Mg*, *Mn* и *Zn* задействованы во множестве разноплановых биохимических процессов, реализующих функциональную активность сердечно-сосудистой, нервной, иммунной и опорно-двигательной систем, а также ферментативной антиоксидантной системы [12, 15, 17, 19, 25, 30–32].

Дисбаланс *Ca*, *Mg*, *Mn* и *Zn* в человеческом организме вызывает серьезные изменения, особо значимые для людей пожилого и старческого возраста. Так, например, эксперименты на миоцитах предсердий пожилого человека показали снижение тока Ca^{2+} и уменьшение его содержания в саркоплазматическом ретикулуме, что обусловлено уменьшением экспрессии ключевых белков, обеспечивающих поглощение Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуме [28]. Результатом уменьшения саркоплазматического пула Ca^{2+}, выступающего в данной ситуации в качестве вторичного посредника, может стать угнетение сократимости сердечной мускулатуры. Дефицит Ca^{2+} негативно сказывается и на скорости передачи нервных импульсов, а также приводит к двум основным костным заболеваниям — остеомаляции и остеопорозу [17]. При избыточном содержании кальция в организме у человека наблюдают причинные изменения для формирования почечнокаменной болезни и нефрокальциноза [5].

Mg «активизирует ферменты, регулирующие углеводный обмен, стимулирует образование белков, регулирует хранение и высвобождение энергии в АТФ» [11]. Нарушение гомеостаза *Mg* отражается на состоянии сосудистого тонуса, агрегации тромбоцитов, системы коагуляции, эндотелиальной функции, липидного обмена и проводящей системы сердца [16]. Дефицит *Mg* приводит к катаболизму белков, свободнорадикальному окислению, кальцификации стенок кровеносных сосудов, нарушениям опорно-двигательной системы [1, 3]. Сбой в синтезе белка из-за недостатка ионов Mg^{2+} связан с нарушением стабилизирующей структуру рибосомальной РНК функцией данного элемента. Рибосомальная РНК — основной компонент рибосом. Заметим, что у прокариот критическое понижение концентрации Mg^{2+}, менее 1 миллимоля, вызывает диссоциацию и развертывание 70S рибосом [24]. Е.Е. Аверин и соавт. отмечают блокирующую кальцификацию стенок кровеносных сосудов роль *Mg*, являющегося антагонистом *Ca* [1]. Гипермагниемия, по сравнению с гипомагниемией, — явление редкое и связано либо с тяжелой почечной недостаточностью, либо с причинами ятрогенного характера [27].

Избыток и дефицит *Mn* в равной степени негативно сказываются на ряде биохимических процессов. Избыточный *Mn*, как элемент с высокой комплексообразующей способностью, оказывает деструктивное действие на мембраны клеток — он связывает сульфгидрильные группы глутатиона и белков плазмы крови и тканей, чем инициирует ПОЛ [12]. В результате последнего происходит образование свободных радикалов, повреждающих различные структуры клетки и, в конце концов, приводящих клетку к гибели [38]. Дефицит *Mn* предполагает недостаточную активность фермента СОД (*Mn*-СОД), кофактором которого он является, что негативно сказывается на работе антиоксидантной системы и провоцирует канцерогенез [36]. В нормальном состоянии *Mn*-СОД, локализующаяся внутри митохондрий, защищает митохондриальный аппарат от оксидативного стресса [10]. Марганец может ускорять транскрипцию путем активации РНК-нуклеотидилтрансферазы, влиять на обмен мембранных фосфолипидов и иммунные механизмы [6]. Известно также, что *Mn* способен заменять *Zn*, *Fe* и *Co* в активных центрах металлоэнзимов, сохраняя при этом их биологическую функцию [26].

Ферменты, активируемые *Zn*, регулируют процессы роста и развития организма, синтез инсулина и тестостерона, нейтрализацию газов [12]. Функциональная активность лимфоцитов обеспечивается *Zn*-зависимой нуклеозидфосфорилазой, а ионы Zn^{2+} повышают продукцию гамма-интерферона, проявляющего противовирусные, иммунорегулирующие и противоопухолевые свойства [6]. Антиканцерогенное действие *Zn* обусловлено его участием в активации фермента *Cu-Zn*-СОД, входящего в группу ферментов антиоксидантной системы [15]. При старении в организме создаются условия для ускоренного выведения *Zn* (обедненный рацион, нарушение всасывания). Следствием возрастного недостатка элемента признаются артериальная гипертензия, вторичный иммунодефицит, атрофические изменения всех систем человеческого организма [17]. В случае обнаружения избытка цинка можно предполагать его избыточное поступление, вследствие чего формируется гипохромная анемия, риск гепатита, а также усиливается кан-



Частота встречаемости различных типов биоэлементных профилей у жителей Магадана в зависимости от пола и возраста

церогенез, при котором цинк выступает в качестве комутагена и коканцерогена [20].

Результаты кластерного анализа свидетельствуют о распределении практически всех мужчин (98,28 %) в биоэлементный профиль «региональная норма» (*рисунок, а*), который обеспечивает наиболее адекватное, по сравнению с другими зафиксированными биоэлементными профилями, функционирование органов и систем. Единственный обследованный мужчина старческого возраста также имеет концентрацию *Ca*, *Mg*, *Mn* и *Zn* в пределах региональных нормативов.

Для женщин (см. рисунок, *б*) характерно менее однородное, чем у мужчин, распределение по кластерам, особенно во 2-м зрелом возрасте. Профиль «региональная норма» у женщин 2-го зрелого возраста встречается в 62,71 % случаев, профиль «избыток» — в 33,90 % случаев, профиль «гиперизбыток» — в 3,39 % случаев. Женщины пожилого и старческого возраста имеют только два биоэлементных профиля — «региональная норма» (81,82 и 95,24 % соответственно) и «избыток» (18,18 и 4,76 %).

Согласно ранее приведенным данным научной литературы, выявленные элементы-предикторы необходимы для полноценного функционирования сердечно-сосудистой, нервной и опорно-двигательной систем (*Ca*, *Mg*), а также ферментов антиоксидантной защиты (*Mn*, *Zn*). Следовательно, дисбаланс (чаще дефицит) данных элементов способствует развитию лидирующих форм возрастзависимой патологии (заболеваний сердечно-сосудистой системы и онкопатологии), которые признаются таковыми как в общемировой практике, так и для магаданского региона [9, 29, 32].

Заслуживает внимания и тот факт, что оксидативный стресс, являющийся детерминантой во многих теориях старения [34], связан с состоянием антиоксидантной системы, важным звеном которой являются два из четырех элементов (*Mn*, *Zn*), рассматриваемых нами в качестве предикторов.

Заключение

Проведенное исследование показало, что магаданская популяция старших возрастных групп по характеру элементного статуса неоднородна и может быть разделена на три кластера (биоэлементных профиля) — «региональная норма», «избыток» и «гиперизбыток». Состоянию относительно устойчивого гомеостаза соответствует стратегия биоэлементного профиля «региональная норма», которая преобладает во всех возрастных периодах независимо от пола. Биоэлементный профиль «гиперизбыток», представляющий собой экстремальный вариант элементного дисбаланса, у лиц старческого возраста не зафиксирован. Ключевую роль в распределении обследованных по биоэлементным профилям играют *Ca*, *Mg*, *Mn* и *Zn*.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. *Аверин Е.Е., Никитин А.Э., Поздняк А.О. и др.* Практические аспекты диагностики и коррекции калий- и магний-дефицитных состояний. Мнение экспертов // Кардиология. 2020. Т. 60, № 2. С. 155–164. https://doi.org/10.18087/cardio.2020.2.n972

2. *Анисимов В.Н.* Молекулярные и физиологические механизмы старения (в 2 т.). СПб.: Наука, 2008. Т. 1.

3. *Варганова Д.В., Виноградова И.А., Луговая Е.А.* Элементный статус жителей старших возрастных групп Петрозаводска // Успехи геронтол. 2018. Т. 31, № 2. С. 178–183.

4. *Виноградова И.А., Варганова Д.В., Матвеева Ю.П. и др.* Распространенность дефицита кальция в волосах у жителей разного пола и возраста, проживающих в условиях Европейского Севера // Успехи геронтол. 2023. Т. 36. № 1. С. 109–114. https://doi.org/10.34922/AE.2023.36.1.014

5. *Воздействие* на организм человека опасных и вредных экологических факторов. Метрологические аспекты (в 2 т.). / Под ред. Л.К. Исаева. М.: ПАИМС, 1997. Т. 1.

6. *Гипаева Г.А., Гуриева З.С., Плиева Ж.Г., Чухрова М.Г.* Сравнительный анализ содержания эссенциальных микроэлементов в сыворотке крови здоровых и заболевших коронавирусной инфекцией // Междунар. науч.-исслед. журн. 2022. № 10 (124). С. 1–7. https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.124.3

7. *Горбачев А.Л., Луговая Е.А.* Возрастные перестройки микроэлементой системы человека как биохимический механизм старения // Северо-Восточный науч. журн. 2010. № 1 (5). С. 54–61.

8. *Горбачев А.Л., Луговая Е.А., Степанова Е.М.* Микроэлементный профиль людей старческого возраста Европейского и Азиатского Севера России // Гигиена и санитария. 2016. Т. 95, № 5. С. 432–439. https://doi.org/10.18821/0016-9900-2016-95-5-432-439

9. *Государственный доклад* «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Магаданской области в 2020 году». Подготовлен Управлением Федеральной службы по надзору прав потребителей и благополучия человека по Магаданской области. Магадан, 2021.

10. *Жестяников А.Л.* Дисбаланс некоторых макро- и микроэлементов как фактор риска заболеваний сердечно-сосудистой системы // Экология человека. 2005. № 9. С. 19–25.

11. *Зубрицкая Г.П., Венская Е.И., Скоробогатова А.С. и др.* Изменение элементного статуса крови у детей с железодефицитными анемиями в процессе терапии // В сб.: Труды международного симпозиума «Биогеохимические инновации в условиях коррекции техногенеза биосферы» (Тирасполь, ПГУ, 5–7 ноября 2020 г.). Тирасполь, 2020. С. 284–291.

12. *Корчина Т.Я., Корчин В.И., Лапенко В.В.* Элементный статус женщин фертильного возраста, проживающих на севере Тюменской области // Микроэлементы в мед. 2021. Т. 22, № 2. С. 50–58. https://doi.org/10.19112/2413-6174-2021-22-2-50-58

13. *Луговая Е.А., Горбачев А.Л., Ефимова А.В.* Возрастные перестройки элементного статуса жителей Магадана // Успехи геронтол. 2003. Вып. 12. С. 103–109.

14. *Луговая Е.А., Степанова Е.М.* Региональные показатели содержания макро- и микроэлементов в организме жителей г. Магадана: Научно-практические рекомендации. Магадан: Экспресс-полиграфия, 2019.

15. *Луговая Е.А., Агеенко К.И.* Содержание химических элементов-антиоксидантов в тканях доброкачественных и злокачественных опухолей // Казанский мед. журн. 2023. Т. 104, № 2. С. 216–223. https://doi.org/10.17816/KMJ112290

16. *Майлян Д.Э., Коломиец В.В.* Роль дефицита магния в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний: современное состояние проблемы // Рос. кардиол. журн. 2017. № 6. С. 167–172. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-167-172

17. *Оберлис Д., Харланд Б., Скальный А.* Биологическая роль макро- и микроэлементов у человека и животных. СПб.: Наука, 2008.

18. *Савко С.А., Гончаров А.П., Лобанов А.А. и др.* Элементный статус взрослого мужского населения Сахалинской области и Республики Саха (Якутия) // Микроэлементы в мед. 2022. Т. 23, № 4. С. 37–45. https://doi.org/10.19112/2413-6174-2022-23-4-37-45

19. *Сальникова Е.В.* Потребность человека в цинке и его источники // Микроэлементы в мед. 2016. Т. 17, № 4. С. 11–15. https://doi.org/10.19112/2413-6174-2016-17-4-11-15

20. *Скальный А.В.* Радиация. Микроэлементы. Антиоксиданты и иммунитет. М.: КМК, 2000.

21. *Скальный А.В.* Референтные значения концентрации химических элементов в волосах, полученные методом ИСП-АЭС (АНО Центр биотической медицины) // Микроэлементы в мед. 2003. Т. 4, № 1. С. 55–56.

22. *Скулачев В.П., Хольце С., Высоких М.Ю. и др.* Неотения, или продление молодости: от голых землекопов до «голых обезьян» (людей) // Биохимия. 2017. Т. 82. Вып. 10. С. 1389–1416.

23. *Юсупбеков А.А., Хайдакулов А.Т., Данилова Е.А.* Анализ содержания микроэлементов в волосах у больных раком молочной железы // Вопр. онкол. 2019. Т. 65, № 1. С. 110–113. https://doi.org/10.37469/0507-3758-2019-65-1-110-113

24. *Akanuma G.* Diverse relationships between metal ions and the ribosome // Biosci. Biotech. Biochem. 2021. Vol. 85, № 7. P. 1582–1593. https://doi.org/10.1093/bbb/zbab070

25. *Alghamdi M., Gutierrez J., Komarnytsky S.* Essential minerals and metabolic adaptation of immune cells // Nutrients. 2022. Vol. 15, № 1. P. 123. https://doi.org/10.3390/nu15010123

26. *Bako E., Boratko A., Erdodi F. et al.* Bioinorganic chemistry for medical students. Scriptum, University of Debrecen, Hungary, 2016.

27. *Gröber U., Schmidt J., Kisters K.* Magnesium in prevention and therapy // Nutrients. 2015. Vol. 7, № 9. P. 8199–8226. https://doi.org/10.3390/nu7095388

28. *Herraiz-Martínez A., Álvarez-García J., Llach A. et al.* Ageing is associated with deterioration of calcium homeostasis in isolated human right atrial myocytes // Cardiovasc. Res. 2015. Vol. 106, № 1. P. 76–86. https://doi.org/10.1093/cvr/cvv046

29. *Jaul E., Barron J.* Age-related diseases and clinical and public health implications for the 85 years old and over population // Front. Publ. Hlth. 2017. Vol. 5. P. 335. https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00335

30. *Jomova K., Makova M., Alomar S.Y. et al.* Essential metals in health and disease // Chem. Biol. Interact. 2022. Vol. 367. P. 110173. https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.110173

31. *Laur N., Kinscherf R., Pomytkin K. et al.* ICP-MS trace element analysis in serum and whole blood // PLoS One. 2020. Vol. 15, № 5. P. e0233357. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233357

32. *Madreiter-Sokolowski C.T., Thomas C., Ristow M.* Interrelation between ROS and Ca^{2+} in aging and age-related diseases // Redox Biol. 2020. Vol. 36. P. 101678. https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101678

33. *McClain C.J., McClain M., Barve S., Boosalis M.G.* Trace metals and the elderly // Clin. Geriat. Med. 2002. Vol. 18, № 4. P. 801–818. https://doi.org/10.1016/s0749-0690(02)00040-x

34. *Parmalee N.L., Aschner M.* Manganese and aging // Neurotoxicology. 2016. Vol. 56. P. 262–268. https://doi.org/10.1016/j.neuro.2016.06.006

35. *Rakic A., Milovanovich I.D., Trbovich A.M. et al.* Trace elements in different tissues in aging rats // J. Trace Elem. Med. Biol. 2020. Vol. 62. P. 126604. https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2020.126604

36. *Rodriguez-Tomas E., Baiges-Gaya G., Castane H. et al.* Trace elements under the spotlight: a powerful nutritional tool in cancer // J. Trace Elem. Med. Biol. 2021. Vol. 68. P. 126858. https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2021.126858

37. *Skalnaya M.G., Skalny A.V.* Essential trace elements in human health: a physician's view. Tomsk: Publishing House of Tomsk State University, 2018.

38. *Su L.J., Zhang J.H., Gomez H. et al.* Reactive oxygen species-induced lipid peroxidation in apoptosis, autophagy, and ferroptosis // Oxid. Med. Cell. Longev. 2019. Vol. 2019. Article ID 5080843. https://doi.org/10.1155/2019/5080843.

39. *Sun R., Wang J., Feng J., Cao B.* Zinc in cognitive impairment and aging // Biomolecules. 2022. Vol. 12, № 7. P. 1000. https://doi.org/10.3390/biom12071000

40. *Vaquero M.P.* Magnesium and trace elements in the elderly: intake, status and recommendations // J. Nutr. Hlth. Aging. 2002. Vol. 6, № 2. P. 147–153.

Поступила в редакцию 05.07.2023
После доработки 14.07.2023
Принята к публикации 20.07.2023

Adv. geront. 2023. Vol. 36. № 4. P. 569–576

E.A. Lugovaya, K.I. Ageenko

BIOELEMENT STATUS OF OLDER AGE RESIDENTS OF MAGADAN

Scientific Research Center «Arktika» Far Eastern Branch of RAS, 24 K. Marx pr., Magadan 685000,
e-mail: elena_plant@mail.ru

By choosing discriminant variables as concentrations of significant chemicals, this study identified types of mature people bioelement pictures. The inductively coupled plasma atomic emission spectrometry/mass spectrometry method was used to measure *Ca, Cu, Fe, K, Mg, Mn, Na, P* and *Zn* concentrations in hair samples of 237 residents of Magadan aged 36–94. By cluster and discriminant analysis the concentrations of *Ca, Mg, Mn* and *Zn* were reliably (p=0,001) set as classifying parameters, which made it possible to divide the examinees into three groups based on the following types of bioelement status: regional norm (81,97 % of the surveyed subjects), excess (16,87 %) and hyper excess (0,84 %). The status of regional norm proved to be mostly common in all the studied ages, regardless of gender. We could see the incidence of this bioelement type is growing to the extreme old age being characteristic of the changing element status as normal bioelement ageing. The status of hyper excess was only exhibited by women at their second adulthood. The status of bioelement excess is more common in women who reduce the chance of developing this condition from 33,9 to 4,8 % as they move from second adulthood to senile age.

Key words: *age, chemical elements, body bioelement picture, cluster analysis, aging mechanisms*

© Коллектив авторов, 2023
УДК 612.826.34:616.127-053

Успехи геронтол. 2023. Т. 36. № 4. С. 577–583
doi: 10.34922/AE.2023.36.4.016

К.П. Кравченко [1], Д.С. Медведев [1], С.Н. Морозкина [2], Д.В. Троцюк [3], С.В. Горнов [4], В.О. Полякова [2]

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ МЕЛАТОНИНА И ЕГО РЕЦЕПТОРОВ В ТКАНЯХ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

[1] Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; [2] Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2–4, e-mail: vopol@yandex.ru; [3] Санкт-Петербургский медико-социальный институт, 195271, Санкт-Петербург, Кондратьевский пр., 72 А; [4] Медицинский институт непрерывного образования Московского государственного университета пищевых производств, 125080, Москва, ул. Волоколамское шоссе, 11

В последние годы все большее внимание исследователей уделяется изучению дилатационной кардиомиопатии (ДКМП). Распространенность данного заболевания у лиц старших возрастных групп выше, чем считалось ранее, и течение заболевания ассоциировано с худшим прогнозом и трудностями лечения. Исследователями рассматриваются различные сигнальные молекулы, изменение экспрессии которых ассоциировано с повреждением миокарда и развитием ДКМП. Оценка изменений экспрессии мелатонина и его рецепторов при ДКМП требует дальнейшего изучения. Цель исследования — изучение возрастных особенностей экспрессии мелатонина и рецепторов к нему (MT1, MT2) в миокарде и их изменение в зависимости от наличия дилатационной кардиомиопатии. Иммуноцитохимическими и иммуногистохимическими методами оценивали экспрессию мелатонина и рецепторов к нему MT1, MT2 в аутопсийном материале миокарда и культурах кардиомиоцитов людей разного возраста с ДКМП и без сердечно-сосудистой патологии. В ходе исследования выявлены возраст-ассоциированные изменения экспрессии мелатонина и его рецепторов MT1 и MT2 в миокарде. У лиц с ДКМП всех возрастных групп отмечена более низкая экспрессия: мелатонина — в 1,6–1,7 раза в пожилом возрасте и в 3,2 раза в старческом; MT1 — в 1,8 и 2 раза соответственно; MT2 — в 1,4 и 4 раза соответственно. Выявлена взаимосвязь снижения экспрессии мелатонина и его рецепторов в тканях миокарда с возрастом и наличием ДКМП. Полученные данные позволяют уточнить возрастзависимые изменения мелатонина и рецепторов к нему, а также предположить их важную роль в развитии ДКМП, что требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: дилатационная кардиомиопатия, мелатонин, рецепторы к мелатонину, возрастные особенности

Сердечно-сосудистые заболевания занимают лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности у лиц старших возрастных групп. Такие заболевания, как ИБС, артериальная гипертензия, кардиомиопатии ассоциированы с ускоренным старением организма, ухудшением качества жизни. В последние годы все большее внимание исследователей уделяется изучению дилатационной кардиомиопатии (ДКМП). Распространенность данного заболевания у лиц старших возрастных групп выше, чем считалось ранее, и течение заболевания ассоциировано с худшим прогнозом и трудностями лечения [1, 11, 13]. В качестве ключевых патогенетических факторов при данном заболевании выделяются митохондриальная дисфункция, иммунное воспаление, снижение экспрессии основных кардиопротекторов, изменение экспрессии ламининов.

Исследователями рассматриваются различные генетические факторы, изменение экспрессии которых ассоциировано с повреждением миокарда и развитием ДКМП [5, 14]. В ряде работ показано положительное влияние мелатонина на профилактику и снижение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний; он рекомендован при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, метаболическом синдроме, легочной и артериальной гипертензии, гиперлипидемии, ожирении, ишемии-реперфузии миокарда, атеросклерозе и других сосудистых заболеваниях [8, 19]. Действуя через два мембранных рецептора, связанных с G-белком (MT1 и MT2), мелатонин модулирует нейрогенез, синаптические функции, нейрональный цитоскелет и экспрессию генов. Показана защитная роль мелатонина в отношении окислительного стресса посредством передачи сигналов мелатонина через MT1 в клетках

пигментного эпителия сетчатки [20]. MT2 является эндогенным защитным агентом в отношении кардиомиоцитов против повреждения миокарда при ишемии/реперфузии [7]. Оценка изменений экспрессии мелатонина и его рецепторов при ДКМП требует дальнейшего изучения.

Цель исследования — изучение возрастных особенностей экспрессии мелатонина и рецепторов к нему (MT1, MT2) в миокарде и их изменение в зависимости от наличия ДКМП.

Материалы и методы

Изменение экспрессии мелатонина и его рецепторов оценивали в материале, полученном при аутопсии миокарда, у лиц с ДКМП в трех возрастных группах — среднего (35 человек, средний возраст — 49,1±2,1 года), пожилого (35 человек, средний возраст — 69,2±1,7 года) и старческого (42 человека, средний возраст — 81,1±2,3 года) возраста; количество мужчин в каждой группе >80 %. В качестве контрольных групп были взяты результаты биопсии миокарда, полученные у лиц, не имевших сердечно-сосудистой патологии: 20 человек среднего возраста (средний возраст — 54,7±1,8 года), 25 — пожилого (средний возраст — 68,3±2,4 года), 18 — старческого (средний возраст — 78,3±1,5 года) возраста; количество мужчин составило >60 % пациентов в каждой возрастной группе. Материалы для исследования были получены на базе Городской многопрофильной больницы № 2 (Санкт-Петербург).

Диагноз дилатационной кардиомиопатии в медицинских картах пациентов, от которых был получен аутопсийный материал, был поставлен на основании проявлений признаков застойной сердечной недостаточности, тромбоэмболического синдрома, нарушений ритма сердца по данным клинической картины и объективного обследования (ЭКГ, фонокардиография, эхо-КГ, рентгенография, сцинтиграфия, МРТ). В группе пациентов старших возрастных групп исключались коронарный атеросклероз и пороки сердца.

Дополнительно было проведено исследование культур клеток миокарда. Ткань миокарда человека для создания культур (диаметр — 0,2 см, четыре фрагмента) была получена от трех пациентов мужского пола (средний возраст — 52,3±2,6 года) с ДКМП в ходе оперативного вмешательства (анулопластика митрального клапана), проведенного на базе Городской многопрофильной больницы № 2. В качестве контрольной была выбрана культура нормальных кардиомиоцитов человека (линия Girardi Heart), полученная из коллекции клеточных культур Института цитологии РАН (Санкт-Петербург). Среда для культивирования кардиомиоцитов состояла из 86,5 % EMEM, 10 % FBS, 1 % NEAA, 1,5 % HEPES, 1 % PES, L-глутамина. Все культуры выращивали до 3-го («молодые» культуры) и до 10-го («состаренные» культуры) пассажа. 10-й пассаж был выбран в качестве «состаренных» культур экспериментально, так как при последующих пересевах бóльшая часть клеток культуры вступала в апоптоз.

Статистическая обработка всех экспериментальных данных включала подсчет среднего арифметического, стандартного отклонения и доверительного интервала для каждой выборки и проводилась в Statistica 7.0. Для анализа вида распределения использовали критерий Шапиро—Уилка. Было установлено, что все выборки соответствуют нормальному распределению. Для проверки статистической однородности нескольких выборок были использованы непараметрические процедуры однофакторного дисперсионного анализа (критерий Крускалла—Уоллиса). Критический уровень достоверности нулевой гипотезы по критерию Стьюдента (об отсутствии различий) принимали равным 0,01.

Результаты и обсуждение

При исследовании материала, полученного при аутопсии миокарда, выявлено статистически значимое различие в группах пациентов пожилого и старческого и среднего возраста по уровню экспрессии мелатонина. Площадь экспрессии исследуемой сигнальной молекулы в миокарде людей среднего возраста была равна 11,54±0,35 %, в пожилом возрасте отмечена тенденция к снижению в 1,6 раза (7,09±0,17 %). У людей старческого возраста экспрессия мелатонина в миокарде была статистически значимо меньше в сравнении с лицами как среднего, так и пожилого возраста и составила 3,22±0,08 %. В материале, полученном при аутопсии у пациентов с ДКМП, площадь экспрессии мелатонина оказалась достоверно меньше, чем у лиц соответствующих возрастных групп без сердечно-сосудистой патологии, при этом сохранялась тенденция к возрастному уменьшению экспрессии мелатонина. У пациентов среднего и пожилого возраста отмечены схожие данные в виде снижения в 1,6—1,7 раза, у лиц старческого возраста наблюдали более выраженное уменьшение экспрессии — в 3,2 раза меньше, чем в соответствующей возрастной контрольной группе. Сводные данные

результатов оценки уровня экспрессии мелатонина у лиц различных возрастных групп в зависимости от наличия ДКМП представлены на *рис. 1.*

При оценке уровня экспрессии мелатонина в культурах кардиомиоцитов были получены следующие данные. В контрольной культуре кардиомиоцитов («молодая» культура) экспрессия мелатонина составила 9,58±0,43 %, в «состаренной» — 5,32±0,25 %. В культуре миокарда, полученной от пациентов с ДКМП, площадь экспрессии мелатонина была значимо меньше — в 2,5 раза в «молодой» и в 4,3 раза в «состаренной» культуре. При ДКМП в «состаренной» культуре площадь экспрессии мелатонина оказалась меньше в 3 раза по сравнению с показателем в «молодой» культуре. Полученные данные представлены на *рис. 2.*

Площадь экспрессии MT1 в миокарде людей среднего возраста составила 17,31±1,44 %, площадь экспрессии MT2 — 21,54±2,03 %. У лиц пожилого и старческого возраста экспрессия MT1 была ниже в 1,6 раза и 4 раза соответственно. В отношении экспрессии рецепторов MT2 отмечена сходная тенденция — снижение экспрессии, соответственно, в 1,5 и 3,3 раза в сравнении с группой среднего возраста.

В материале пациентов с ДКМП площадь экспрессии MT 1 и MT 2 была ниже, чем в контрольных группах соответствующего возраста. В отношении MT1 выявлено снижение в 1,2 раза у пациентов среднего возраста, в 1,8 раза — в пожилом возрасте и в 2 раза — в старческом. Сходная тенденция отмечена в отношении экспрессии MT2: снижение экспрессии в среднем и пожилом возрасте составило 1,3 и 1,4 раза соответственно при сравнении с лицами данных возрастных групп без ДКМП. В старческом возрасте отмечена наибольшая разница — экспрессия MT2 при ДКМП была меньше в 4 раза. При ДКМП показатель площади экспрессии MT1 был меньше в 2,5 раза в пожилом возрасте и в 6,7 раза в старческом по сравнению с результатом в группе среднего возраста; площадь экспрессии MT2 — в 1,7 и 10,4 раза ниже соответственно. Результаты оценки экспрессии MT1 и MT2 у лиц разных возрастных групп в зависимости от наличия ДКМП представлены на *рис. 3, 4.*

Экспрессия MT1 в «молодой» культуре миокарда составила 7,32±0,28 %, в «состаренной» отмечено уменьшение в 1,5 раза (4,87±0,22 %). Экспрессия MT2 в «молодой» культуре миокарда составила 6,57±0,28 %, в «состаренной» отмечена сходная динамика в виде снижения в 1,6 раза. При ДКМП в «состаренной» культуре» площадь экспрессии MT1 оказалась меньше в 4 раза по сравне-

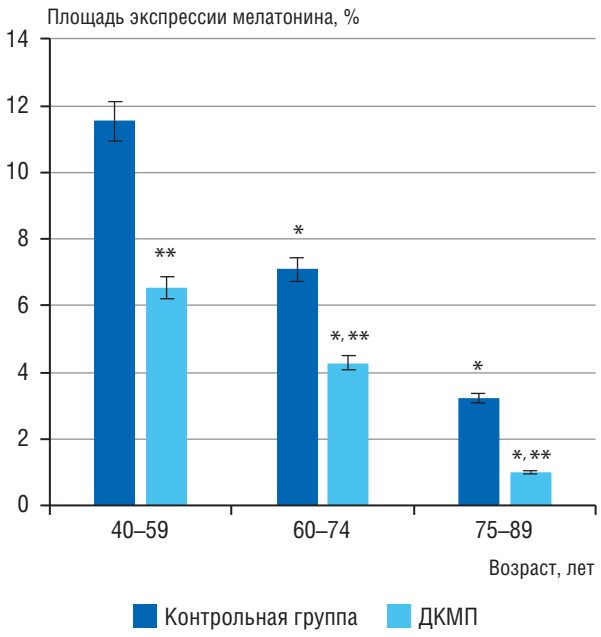


Рис. 1. Экспрессия мелатонина в аутопсийном материале миокарда в зависимости от наличия дилатационной кардиомиопатии (ДКМП).

** ρ<0,05 в сравнении с группой лиц среднего возраста; ** ρ<0,05 по сравнению с лицами соответствующей возрастной группы без сердечно-сосудистой патологии*

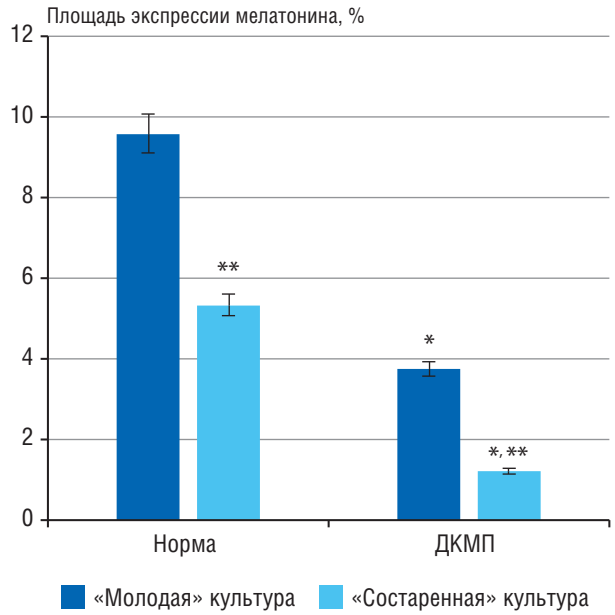


Рис. 2. Экспрессия мелатонина в культурах миокарда в зависимости от наличия дилатационной кардиомиопатии (ДКМП).

** ρ<0,05 по сравнению с соответствующим показателем в «молодой» культуре; ** ρ<0,05 по сравнению с соответствующим показателем в культуре клеток миокарда без ДКМП*

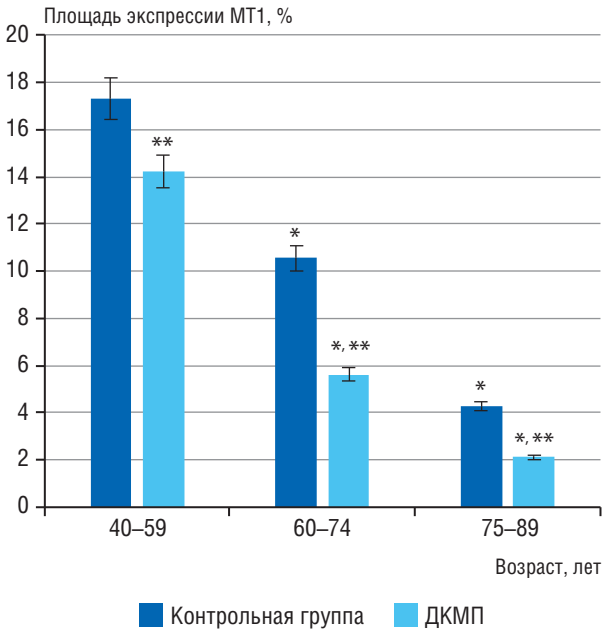


*Рис. 3. Экспрессия MT1 в аутопсийном материале миокарда у лиц разных возрастных групп в зависимости от наличия дилатационной кардиомиопатии (ДКМП). * $p<0,05$ по сравнению с группой среднего возраста; ** $p<0,05$ по сравнению с уровнем экспрессии в соответствующей возрастной группе без сердечно-сосудистой патологии*

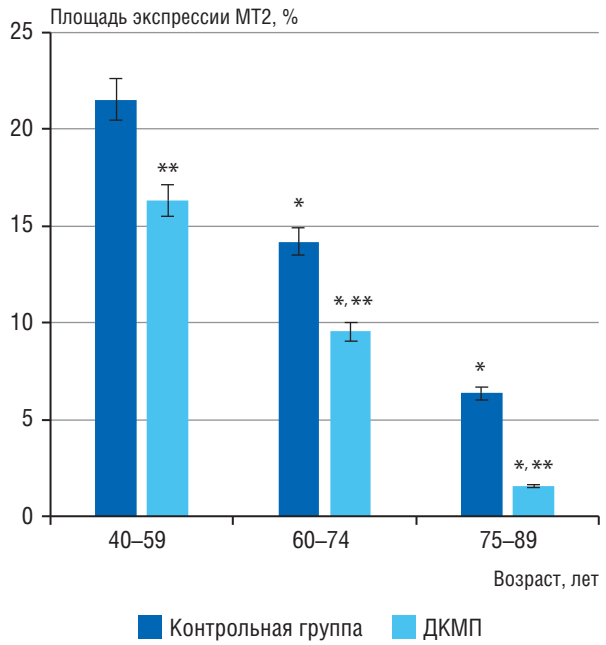


*Рис. 4. Экспрессия MT2 в аутопсийном материале миокарда у лиц разных возрастных групп в зависимости от наличия дилатационной кардиомиопатии (ДКМП). * $p<0,05$ по сравнению группой среднего возраста; ** $p<0,05$ по сравнению с уровнем экспрессии в соответствующей возрастной группе без сердечно-сосудистой патологии*

нию с показателем в «молодой» культуре с ДКМП. Площадь экспрессии MT2 оказалась меньше в 3,9 раза по сравнению с показателем в «молодой» культуре» с ДКМП.

В культурах клеток миокарда, полученных от пациентов с ДКМП, по сравнению с показателями в материалах соответствующего возраста в норме, площадь экспрессии MT1 снизилась в «молодых» культурах в 2 раза в отношении MT1 и в 1,6 раза — в отношении MT2. Экспрессия MT1 и MT2 в «состаренных» культурах клеток миокарда при ДКМП была ниже, соответственно, в 5,1 и 3,8 раза (*рис. 5, 6*).

В патогенезе формирования ДКМП выделяют несколько групп факторов, в ряде исследований подчеркивается значимость воздействия вирусных, токсических факторов на миокард, которые усиливают окислительный стресс кардиомиоцитов, приводя к их гибели и развитию ремоделирования миокарда [9, 10]. Мелатонин имеет широкий спектр эффектов с выраженным регулирующим влиянием на многие физиологические функции организма. Доказанные биологические эффекты мелатонина многообразны: снотворный, гипотермический, антиоксидантный, противоопухолевый, адаптогенный, синхронизационный, антидепрессантный, иммуномодулирующий [2, 18]. Мелатонин может играть важную роль в предотвращении реакций окислительного стресса, вызванных токсическим влиянием ряда факторов, например алкоголя. Мелатонин играет важную роль в нормализации постстрессового состояния за счет влияния на нейромедиаторные системы и синхронизацию циркадианных ритмов. Действуя одновременно на нейроэндокринную и иммунную системы, мелатонин оптимизирует гомеостаз и обеспечивает защиту от стресса [8, 9].

Мелатонин рассматривается как один из основных агентов в регуляции метаболизма, так как он участвует в процессах метаболизма глюкозы и энергетического обмена [6, 12]. Он является одним из самых мощных эндогенных антиоксидантов. Антиоксидантная активность мелатонина определена во всех клеточных структурах, включая ядро клетки. Мелатонин способен связывать свободные радикалы (свободный кислород, пероксинитрит и так далее) и стимулировать активность антиоксидантной системы (ферменты СОД, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа). Снижение экспрессии мелатонина может явиться важным фактором, играющим роль в патогенезе ДКМП за счет активации свободнорадикального поражения ДНК, белков и липидов. В ходе проведенного

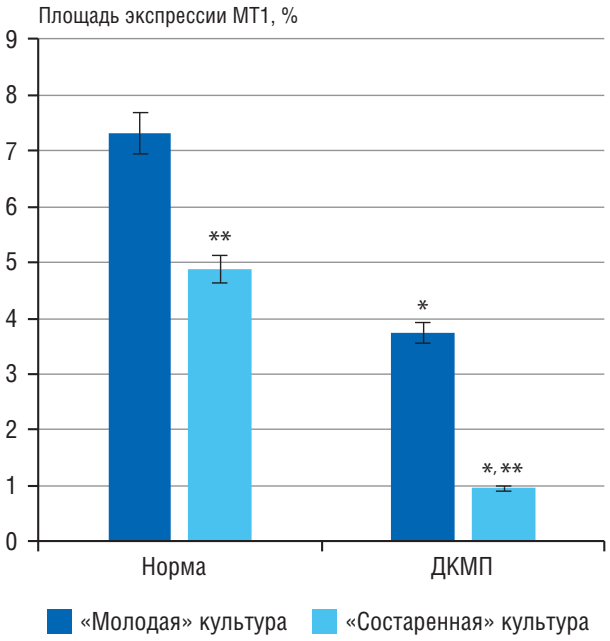


Рис. 5. Экспрессия рецепторов MT1 в культурах миокарда в зависимости от наличия дилатационной кардиомиопатии (ДКМП).

** $p<0,05$ по сравнению с соответствующим показателем в «молодой» культуре; ** $p<0,05$ по сравнению с соответствующим показателем в культуре клеток миокарда без ДКМП*

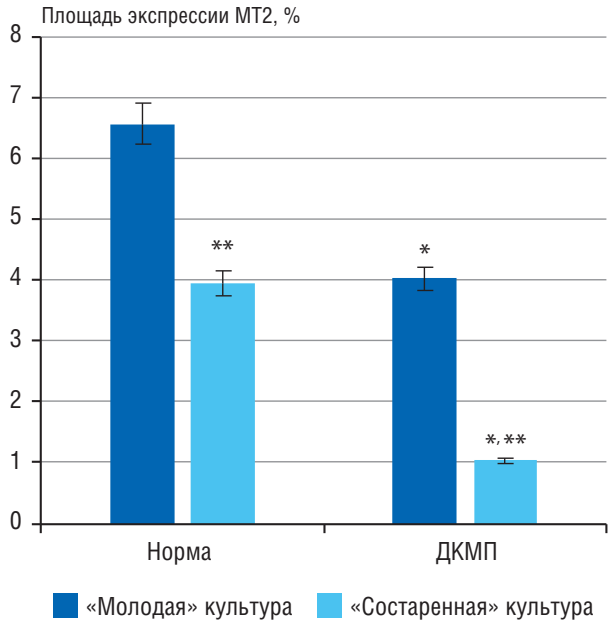


Рис. 6. Экспрессия рецепторов MT2 в культурах миокарда в зависимости от наличия дилатационной кардиомиопатии (ДКМП).

** $p<0,05$ по сравнению с соответствующим показателем в «молодой» культуре; ** $p<0,05$ по сравнению с соответствующим показателем в культуре клеток миокарда без ДКМП*

исследования выявлено, что экспрессия мелатонина в кардиомиоцитах снижается с возрастом, что взаимосвязано с изменением метаболизма клеток миокарда, способствует ремоделированию сердечной мышцы. Достоверное снижение экспрессии мелатонина у лиц с ДКМП подчеркивает значимость мелатонина как кардиопротектора.

Молекулярные механизмы действия мелатонина в организме человека осуществляются преимущественно через его специфические рецепторы. В настоящий момент клонированы три рецептора мелатонина. Эти рецепторы относятся к семейству рецепторов GPCRs (G-Protein-Coupled Receptors), функция которых заключается в активировании внутриклеточных путей передачи сигнала. У млекопитающих обнаружены два трансмембранных рецептора — MT1 и MT2 [17]. Основные эффекты мелатонина связаны с действием на мембранные рецепторы MT1 и MT2 [14, 19].

В экспериментах *in vivo* было показано, что экспрессия MT1 снижалась в клетках эндометрия мышей с нарушенным циркадным ритмом, что сопровождалось усилением апоптоза, подавлением пролиферативной активности и уменьшалось после введения мелатонина. Эти результаты показали регуляторный эффект сигнала мелатонина-MT1 на биологическое поведение эномтриальных стромальных клеток [4]. Имеются данные, указывающие на роль MT1 в модуляции функции мозга и настроения [3]. MT2 экспрессируется в гладкой мускулатуре дыхательных путей человека и модулирует тонус гладких мышц дыхательных путей за счет снижения продукции цАМФ и увеличения Ca^{2+} [15]. Нарушение передачи сигналов мелатонина вызывает метаболические нарушения и увеличивает риск сахарного диабета 2-го типа, выявлена функциональная связь между MT2 и риском сахарного диабета 2-го типа [17]. Показано, что через рецепторы MT2 мелатонин пинеального происхождения влияет на регуляцию костной массы [16].

В проведенном исследовании выявлено, что снижение экспрессии обоих типов рецепторов к мелатонину (MT1 и MT2) в кардиомиоцитах ассоциировано с бóльшим повреждением миокарда и может использоваться как один из диагностических маркеров ДКМП. При этом отмечена тенденция к возраст-ассоциированному уменьшению экспрессии данных рецепторов.

Заключение

В ходе исследования выявлены возраст-ассоциированные изменения экспрессии мелатонина и его рецепторов MT1 и MT2 в миокарде. У лиц с дилатационной кардиомиопатией во всех возрастных

группах отмечено более значимое снижение экспрессии: мелатонина — в 1,6–1,7 раза в пожилом возрасте и в 3,2 раза — в старческом; MT1 — в 1,8 и 2 раза соответственно; MT2 — в 1,4 и 4 раза соответственно. Полученные данные позволяют уточнить возрастзависимые изменения мелатонина и рецепторов к нему, а также предположить их важную роль в развитии дилатационной кардиомиопатии, что требует дальнейшего изучения.

Конфликт интересов отсутствует.

Литературы

1. *Алаева Е.Н., Нарусов О.Ю., Терещенко С.Н. и др.* Диагностика и лечение дилатационной кардиомиопатии в повседневной клинической практике (данные первого российского регистра по дилатационной кардиомиопатии) // Кардиол. вестн. 2014. Т. 2. С. 54–61.

2. *Ahmad S.B., Ali A., Bilal M. et al.* Melatonin and Health: Insights of Melatonin Action, Biological Functions, and Associated Disorders [published online ahead of print, 2023 Feb 8] // Cell. molec. Neurobiol. 2023. P. 1–22. https://doi.org/10.1007/s10571-023-01324-w

3. *Comai S., Lopez-Canul M., De Gregorio D. et al.* Melatonin MT1 receptor as a novel target in neuropsychopharmacology: MT1 ligands, pathophysiological and therapeutic implications, and perspectives // Pharmacol. Res. 2019. Vol. 144. P. 343–356. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.04.015

4. *Cui L., Xu F., Jiang Z. et al.* Melatonin regulates proliferation and apoptosis of endometrial stromal cells via MT1 // Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai). 2021. Vol. 53, № 10. P. 1333–1341. https://doi.org/10.1093/abbs/gmab108

5. *D'Onofrio N., Servillo L., Balestrieri M.L.* SIRT1 and SIRT6 Signaling Pathways in Cardiovascular Disease Protection // Antioxidants Redox Signaling. 2018. Vol. 28, № 8. P. 711–732. https://doi.org/10.1089/ars.2017.7178

6. *Garaulet M., Qian J., Florez J.C. et al.* Melatonin Effects on Glucose Metabolism: Time to Unlock the Controversy // Trends Endocr. Metab. 2020. Vol. 31, № 3. P. 192–204. https://doi.org/10.1016/j.tem.2019.11.011.

7. *Han D., Wang Y., Chen J. et al.* Activation of melatonin receptor 2 but not melatonin receptor 1 mediates melatonin-conferred cardioprotection against myocardial ischemia/reperfusion injury // J. Pineal. Res. 2019. Vol. 67, № 1. P. e12571. https://doi.org/10.1111/jpi.12571

8. *Imenshahidi M., Karimi G., Hosseinzadeh H.* Effects of melatonin on cardiovascular risk factors and metabolic syndrome: a comprehensive review // Naunyn. Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 2020. Vol. 393, № 4. P. 521–536. https://doi.org/10.1007/s00210-020-01822-4

9. *Kurhaluk N., Tkachenko H.* Melatonin and alcohol-related disorders // Chronobiol. Int. 2020. Vol. 37, № 6. P. 781–803. https://doi.org/10.1080/07420528.2020.1761372

10. *Mahmaljy H., Yelamanchili V.S., Singhal M.* Dilated Cardiomyopathy // StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441911 [accessed 19 March, 2023].

11. *McKenna W.J., Maron B.J., Thiene G.* Classification, Epidemiology, and Global Burden of Cardiomyopathies // Circ. Res. 2017. Vol. 121, № 7. P. 722–730. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.309711

12. *Mohammadi-Sartang M., Ghorbani M., Mazloom Z.* Effects of melatonin supplementation on blood lipid concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Clin. Nutr. 2018. Vol. 37, № 6. Pt. A. P. 1943–1954. https://doi.org/10`.1016/j.clnu.2017.11.003

13. Orphanou N., Papatheodorou E., Anastasakis A. Dilated cardiomyopathy in the era of precision medicine: latest concepts and developments // Heart Fail Rev. 2022. Vol. 27, № 4. P. 1173–1191. https://doi.org/10.1007/s10741-021-10139-0

14. *Piano M.R.* Alcoholic Cardiomyopathy: Is it Time for Genetic Testing? // J. Amer. Coll. Cardiol. 2018. Vol. 71, № 20. P. 2303–2305. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.463

15. *Sasaki H., Zhang Y., Emala C.W. Sr., Mizuta K.* Melatonin MT2 receptor is expressed and potentiates contraction in human airway smooth muscle // Amer. J. Physiol. Lung. Cell. molec. Physiol. 2021. Vol. 321, № 6. P. 991–1005. https://doi.org/10.1152/ajplung.00273.2021

16. *Sharan K., Lewis K., Furukawa T., Yadav V.K.* Regulation of bone mass through pineal-derived melatonin-MT2 receptor pathway // J. Pineal Res. 2017. Vol. 63, № 2. P. e12423. https://doi.org/10.1111/jpi.12423

17. *Stauch B., Johansson L.C., Cherezov V.* Structural insights into melatonin receptors // FEBS J. 2020. Vol. 287, № 8. P. 1496–1510. https://doi.org/10.1111/febs.15128

18. *Slominski A.T., Hardeland R., Zmijewski M.A. et al.* Melatonin: a cutaneous perspective on its production, metabolism, and functions // J. Invest. Dermatol. 2018. Vol. 138. P. 490–499. https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.10.025

19. *Sun H., Gusdon A.M., Qu S.* Effects of melatonin on cardiovascular diseases: progress in the past year // Curr. Opin. Lipidol. 2016. Vol. 27, № 4. P. 408–413. https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000314

20. *Yan G., Yu L., Jiang S., Zhu J.* Melatonin antagonizes oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction in retinal pigmented epithelium cells via melatonin receptor 1 (MT1) // J. Toxicol. Sci. 2018. Vol. 43, № 11. P. 659–669. https://doi.org/10`.2131/jts.43.659

Поступила в редакцию 03.04.2023
После доработки 22.05.2023
Принята к публикации 14.06.2023

Adv. geront. 2023. Vol. 36. № 4. P. 577–583

K.P. Kravchenko [1], D.S. Medvedev [1], S.N. Morozkina [2], D.V. Trotsyuk [3], S.V. Gornov [4], V.O. Polyakova [2]

AGE-RELATED FEATURES OF EXPRESSION OF MELATONIN AND ITS RECEPTORS IN MYOCARDIAL TISSUES IN PATIENTS WITH DILATED CARDIOMYOPATHY

[1] Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 Dynamo pr., St. Petersburg 197110; [2] Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, 2–4 Ligovsky pr., St. Petersburg 191036; [3] Saint-Petersburg Medico-Social Institute, 72 A Kondratievskii pr., St. Petersburg 195271; [4] Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production, 11 Volokolamskoye shosse, Moscow 125080

In recent years, more and more attention of researchers has been paid to the study of dilated cardiomyopathy (DCMP). The prevalence of this disease in older age groups is higher than previously thought, and the course of the disease is associated with a worse prognosis and treatment difficulties. Researchers are considering various signaling molecules whose expression changes are associated with myocardial damage and the development of DCMP; evaluation of changes in the expression of melatonin and its receptors in DCMP requires further study. The aim of the study was to study the age-related features of the expression of melatonin and its receptors (MT1, MT2) in the myocardium and their changes depending on the presence of dilated cardiomyopathy. Immunocytochemical and immunohistochemical methods were used to evaluate the expression of melatonin and its MT1, MT2 receptors in myocardial autopsy material and cardiomyocyte cultures of people of different ages with and without cardiovascular pathology. The study revealed age-associated changes in the form of a decrease in the expression of melatonin and its MT1 and MT2 receptors in the myocardium. In individuals with DCMP of all age groups, a more significant decrease in expression was noted: melatonin by 1,6–1,7 times in old age and 3,2 times in old age; MT1 by 1,8 and 2 times, respectively; MT2 by 1,4 and 4 times, respectively. The relationship between the decrease in the expression of melatonin and its receptors in myocardial tissues with age and the presence of DCMP was revealed. The data obtained allow us to clarify age-dependent changes in melatonin and its receptors, as well as to assume their important role in the development of DCMP, which requires further study.

Key words: *dilated cardiomyopathy, melatonin, melatonin receptors, age features*

© О.С. Тасакова, Н.Н. Голубцова, А.Г. Гунин, 2023
УДК 611.77.018:612.67

Успехи геронтол. 2023. Т. 36. № 4. С. 584–591
doi: 10.34922/AE.2023.36.4.017

О.С. Тасакова, Н.Н. Голубцова, А.Г. Гунин

ТИОРЕДОКСИН-РЕДУКТАЗА В ФИБРОБЛАСТАХ ДЕРМЫ ЧЕЛОВЕКА В ПРОЦЕССЕ СТАРЕНИЯ*

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

Цель работы — исследование содержания тиоредоксин-редуктазы в фибробластах дермы человека от 20 нед беременности до 85 лет, а также выяснение роли тиоредоксин-редуктазы в возрастном изменении численности фибробластов в дерме человека. Тиоредоксин-редуктазу, ядерный антиген пролиферирующих клеток (PCNA), маркер фибробластов виментин выявляли в срезах кожи непрямым иммуногистохимическим методом. Показано, что доля фибробластов с положительной окраской на тиоредоксин-редуктазу в дерме человека увеличивается в диапазоне от 20 нед беременности до 20 лет, не изменяется — с 21 года до 60 лет, снова возрастает — с 61 года до 85 лет. Наибольший прирост доли фибробластов с позитивной окраской на тиоредоксин-редуктазу в дерме происходит в возрастном интервале от рождения до 20 лет. Общая численность и доля PCNA-положительных фибробластов в дерме уменьшались возрастом, наиболее значительно начиная с антенатального периода до 40 лет. Корреляционный анализ показал, что возрастное снижение числа фибробластов и их пролиферативной активности достоверно связано с увеличением процентного содержания фибробластов с положительной окраской на тиоредоксин-редуктазу. Полученные результаты позволяют предположить, что тиоредоксин-редуктазу можно рассматривать в качестве маркера возрастного уменьшения численности и пролиферации фибробластов в дерме человека.

Ключевые слова: кожа, старение, фибробласты, тиоредоксин, тиоредоксин-редуктаза, PCNA, виментин

С возрастом кожа человека приобретает видимые признаки старения, которые характеризуются появлением морщин и дряблости, снижением тургора и изменением поверхностной структуры [1, 4]. В основе этого лежат выраженные морфофизиологические изменения, происходящие, главным образом, в дерме [1, 5]. С возрастом в дерме наблюдают резкое уменьшение численности фибробластов и кровеносных сосудов [1, 12]. Фибробласты являются клетками, которые полностью обеспечивают обмен межклеточного вещества, от состояния которого во многом и зависит внешний вид кожного покрова. По кровеносным сосудам происходит доставка необходимых питательных веществ, а также воды и солей, которые могут непосредственно включаться в состав внеклеточного вещества дермы. Поэтому возрастное уменьшение численности фибробластов и кровеносных сосудов в дерме является фундаментальным механизмом, лежащим в основе клинических проявлений старения кожи. Раскрытие закономерностей, которые приводят к таким возрастным изменениям в популяции фибробластов и кровоснабжении дермы, может послужить своеобразным ключом, который «откроет замок на двери», за которой находится разгадка механизмов старения кожи. Уже многие годы наука и практика постоянно предпринимают попытки найти этот заветный «ключ», и можно сказать, что некое подобие этого ключа уже найдено, и «замок» совершил один оборот в сторону своего открытия. В результате, стали известны некоторые механизмы возрастных изменений в состоянии фибробластов и кровеносных сосудов в дерме [4–6]. Но, к сожалению, полноценного «ключа к замку» на такой «двери» к настоящему времени подобрать не удалось. Следовательно, эта проблема требует дальнейшего изучения.

Одним из компонентов, участвующим в возрастном регулировании численности фибробластов в дерме, является тиоредоксин [1]. Молекула тиоредоксина способна переносить электроны и протоны на различные белковые субстраты, что приводит к изменению их химических и функциональных свойств [13]. Было установлено, что в дерме человека от 20 нед беременности до 85 лет происходит увеличение доли фибробластов, для которых характерно положительное иммуногистохимическое окрашивание на тиоредоксин [1]. Изменения в содержании тиоредоксин-положительных фибробластов в дерме взаимосвязаны с уменьшением как

* Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-00374, https://rscf.ru/project/22-25-00374/.

общей численности, так и доли пролиферирующих фибробластов, что дало основание предположить участие тиоредоксина в возрастном уменьшении численности и пролиферации фибробластов в дерме человека [1]. Однако тиоредоксин работает во взаимодействии со специальным ферментом — тиоредоксин-редуктазой, которая обеспечивают восстановление его активности после окисления [9].

Таким образом, тиоредоксин-редуктаза может иметь значение для реализации эффектов тиоредоксина в плане возрастного регулирования численности фибробластов в дерме. Однако сведений о содержании тиоредоксин-редуктазы в фибробластах дермы в возрастном аспекте и ее участии в возрастном уменьшении численности и пролиферации фибробластов в дерме нет в научной литературе. В связи с этим, целью настоящей работы стало исследование содержания тиоредоксин-редуктазы в фибробластах дермы человека, начиная от эмбрионального развития и до глубокой старости, а также выяснение значения этого фермента для возрастных изменений численности фибробластов в дерме человека.

Материалы и методы

Исследование проводили на фрагментах кожи из нижней части передней поверхности шеи, полученных при аутопсии (верхний угол стандартного разреза кожи при аутопсии) плодов человека, умерших от различных причин антенатально на сроке 20–40 нед беременности, и людей, умерших от различных причин в возрасте от рождения до 85 лет. Исследование одобрено этическим комитетом Чувашского государственного университета им. И.Н. Ульянова (протокол № 4, 2021 г.). Образцы кожи тотчас после извлечения фиксировали в 4 % формальдегиде, далее заливали в парафин и изготавливали поперечные срезы толщиной 5–7 мкм.

Тиоредоксин-редуктазу, ядерный антиген пролиферирующих клеток (PCNA), виментин выявляли непрямым иммуногистохимическим методом [1, 6]. В качестве первичных антител использовали кроличьи поликлональные антитела против тиоредоксин-редуктазы (GTX108727, «GeneTex», США) в разведении 1:50, кроличьи поликлональные антитела против PCNA (AHP1419, «AbD Serotec», Великобритания) в разведении 1:100, кроличьи поликлональные антитела против виментина (GTX100619, «GeneTex», США) в разведении 1:50 [1]. В качестве вторичных антител использовали антикроличью OneStep Polymer систему, конъюгированную с пероксидазой (GTX83399, «GeneTex», США). Активность пероксидазы выявляли с помощью пероксида водорода и диаминобензидина («Sigma Chemical Co.», США). Продукт реакции окрашивался в коричневый цвет. Все препараты проводили по этапам иммуногистохимической реакции одномоментно за один раз. В качестве контроля специфичности иммуноцитохимического окрашивания применяли такую же процедуру обработки срезов, но вместо первых антител использовали нормальную кроличью сыворотку в конечной концентрации 1%. При использовании такой схемы ни разу не было получено специфического окрашивания.

Для определения общего числа фибробластов в дерме на 1 мм^2 ткани, доли фибробластов с положительной окраской на тиоредоксин-редуктазу и PCNA в дерме, сначала препараты фотографировали при увеличении объектива в 40 раз с помощью микроскопа «Nikon Eclipse 200» (Япония) и камеры «DS-Ri2» (Япония). В каждом случае было сфотографировано как минимум 3–5 случайно выбранных полей зрения. Далее с помощью программы NIS-Elements Br («Nikon», Япония) определяли площадь анализируемых участков срезов.

Для определения общего количества фибробластов на 1 мм^2 ткани использовали препараты, окрашенные на виментин. В них подсчитывали количество фибробластов. Затем результат пересчитывали на 1 мм^2 ткани. Фибробласты идентифицировали по положительному иммуногистохимическому окрашиванию на виментин и характерной морфологической структуре — овальное или веретенообразное ядро и небольшой объем цитоплазмы [1]. Для определения процента PCNA-положительных фибробластов (иммуногистохимическая окраска на PCNA) производили подсчет окрашенных и неокрашенных фибробластов, затем вычисляли процент окрашенных фибробластов. Для определения процента фибробластов с положительной окраской на тиоредоксин-редуктазу (иммуногистохимическая окраска на тиоредоксин-редуктазу) подсчитывали количество окрашенных и неокрашенных фибробластов, затем вычисляли процент окрашенных на тиоредоксин-редуктазу фибробластов.

Для исследования общей численности фибробластов на 1 мм^2 ткани, доли фибробластов с положительной окраской на PCNA или тиоредоксин-редуктазу нами было использовано 124 фрагмента кожи: 1-я группа — 20–40 нед беременности (8 образцов кожи плодов женского пола, 13 — плодов мужского пола); 2-я группа —

0—20 лет (12 образцов кожи женщин, 11 — мужчин); 3-я группа — 21—40 лет (11 образцов кожи женщин, 17 — мужчин); 4-я группа — 41—60 лет (10 образцов кожи женщин, 14 — мужчин); 5-я группа — 61—85 лет (12 образцов кожи женщин, 16 — мужчин). По каждой группе данных рассчитывали средние арифметические величины (M) и их стандартные ошибки (m). Достоверность влияния возраста или пола на исследуемые параметры кожи оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа. Взаимосвязь возраста и изучаемых параметров кожи оценивали с применением непараметрического рангового корреляционного анализа Спирмена, который проводили без разделения данных на возрастные группы. Достоверность отличий между содержанием фибробластов с положительной окраской на тиоредоксин-редуктазу в разных возрастных группах оценивали по *t*-критерию Стьюдента. Достоверными считали отличия при $\rho<0,05$.

Результаты и обсуждение

Фибробласты, имеющие положительную окраску на тиоредоксин-редуктазу, были выявлены во все возрастные периоды (*рис. 1, 2*). Был подсчитан процент фибробластов дермы, имеющих положительное окрашивание на тиоредоксин-редуктазу, по отношению к общему количеству фибробластов.

В 1-й группе (20—40 нед беременности) лишь у единичных фибробластов дермы выявлено положительное окрашивание на тиоредоксин-редуктазу. Доля таких фибробластов составила 0,63,21±0,91% (M±m). Во 2-й группе (0—20 лет) процент фибробластов с положительным окрашиванием на тиоредоксин-редуктазу существенно увеличился по сравнению с данными плодов человека и составил 5,31±1,01%. Таким образом, доля фибробластов с позитивным окрашиванием на тиоредоксин-редуктазу во 2-й группе увеличилась в 8,42 раза по сравнению с показателями 1-й группы (см. рис. 1, 2). Изменение численности фибробластов с положительным окрашиванием на тиоредоксин-редуктазу между 1-й и 2-й группой статистически достоверно ($\rho<0,001$; *t*-тест Стьюдента). В возрастном интервале 21—40 лет (3-я группа) доля фибробластов с положительным окрашиванием на тиоредоксин-редуктазу увеличилась более чем в 3 раза по сравнению с данными 2-й группы и составила 16,19±1,65%. Изменение численности фибробластов с положительным окрашиванием на тиоредоксин-редуктазу между 2-й и 3-й группой статистически достоверно ($\rho<0,001$; *t*-тест Стьюдента). В возрастном промежутке 41—60 лет (4-я группа) у 15,05±1,41% фибробластов дермы выявлено положительное окрашивание на тиоредоксин-редуктазу (см. рис. 1, 2). Таким образом, в дерме людей 4-й группы доля фибробластов с положительным окрашиванием на тиоредоксин-редуктазу примерно такая же, как и в 3-й группе. Изменение численности фибробластов с положительной окраской на тиоредоксин-редуктазу между 3-й и 4-й группой статистически не достоверно ($\rho>0,05$; *t*-тест Стьюдента). В 5-й группе, объединяющей образцы кожи людей в возрастном интервале 61—85 лет, 30,93±1,97% фибробластов дермы имело положительное окрашивание на тиоредоксин-редуктазу, что в 2,06 раза больше, чем в 4-й группе. Изменение численности фибробластов с положительной окраской на тиоредоксин-редуктазу между 4-й и 5-й группой статистически достоверно ($\rho<0,001$; *t*-тест Стьюдента).

Таким образом, в дерме человека от 20 нед беременности до 40 лет наблюдали увеличение доли фибробластов, имеющих положительную окраску на тиоредоксин-редуктазу. Содержание в дерме фибробластов с положительным окрашиванием на тиоредоксин-редуктазу существенно не изменяется в возрастном интервале 21—60 лет с последующим резким увеличением от 61 года до 85 лет. Общая динамика численности фибробластов с положительным окрашиванием на тиоредоксин-редуктазу демонстрирует возрастание от внутриутробного периода до 85 лет. Наибольший прирост процента фибробластов с позитивной окраской на тиоредоксин-редуктазу наблюдали в группе людей в возрастном интервале от рождения до 20 лет. Однофакторный дисперсионный анализ выявил наличие достоверного влияния ($\rho<0,001$) возраста на изменение процента фибробластов дермы, положительно окрашенных на тиоредоксин-редуктазу.

Далее была определена общая численность фибробластов в дерме путем подсчета числа клеток дермы на 1 мм^2, положительно окрашенных на виментин и имеющих характерную морфологическую структуру фибробластов как клеток с овальным или веретенообразным ядром и небольшим объемом цитоплазмы, не связанных с кровеносными сосудами. Подсчеты показали, что содержание фибробластов в дерме постепенно и неуклонно снижается с возрастом (*рис. 3*). Наиболее существенное снижение численности фибробластов в дерме происходит до 40 лет. С этого возраста и до 85 лет общее число фибробластов в дерме уменьшается незначительно. Однофакторный дисперсионный анализ

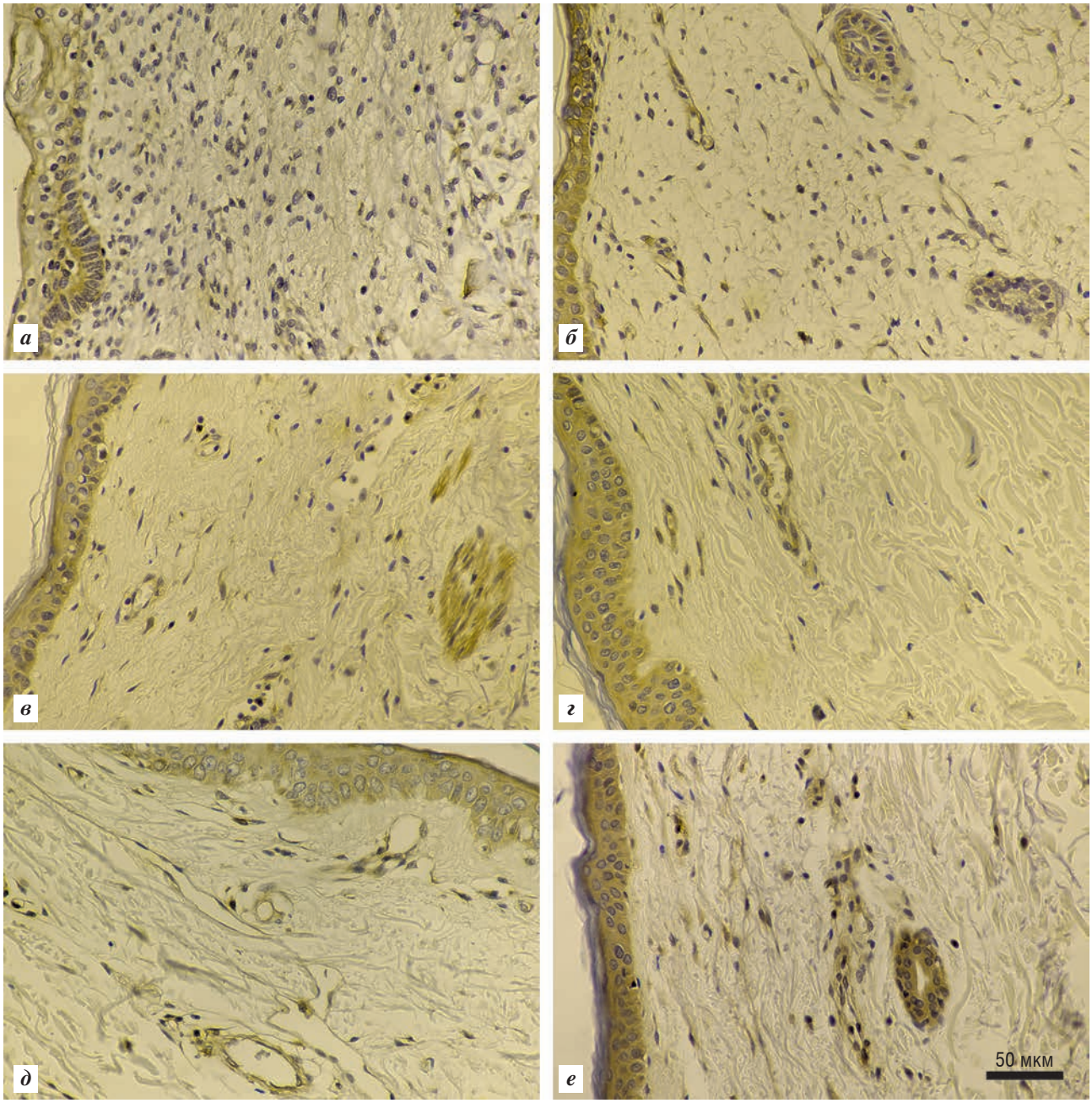


Рис. 1. Тиоредоксин-редуктаза в коже человека в разные возрастные периоды:

а — кожа плода мужского пола на сроке 24 нед беременности (1-я группа); б — кожа мальчика 9 лет (2-я группа); в — кожа мужчины 35 лет (3-я группа); г — кожа мужчины 55 лет (4-я группа); д — кожа мужчины 66 лет (5-я группа); е — кожа мужчины 77 лет (5-я группа). Иммуногистохимическое окрашивание на тиоредоксин-редуктазу

выявил наличие достоверного влияния ($\rho<0,001$) возраста на численность фибробластов в дерме. Корреляционный анализ возрастных изменений общего числа фибробластов и процента фибробластов с позитивной окраской на тиоредоксин-редуктазу в дерме выявил наличие достоверной отрицательной взаимосвязи ($r=-0,82$; $\rho<0,05$).

Далее была подсчитана доля фибробластов с положительной окраской на PCNA, которая уменьшается с возрастом (см. рис. 3). Наиболее значимое снижение численности PCNA-положительных фибробластов в дерме наблюдали до 40 лет. После достижения этого возраста число фибробластов с положительной окраской на PCNA остается примерно постоянным до 85 лет. Однофакторный дисперсионный анализ выявил наличие достоверного влияния ($\rho<0,001$) возраста на изменение численности PCNA-положительных фибробластов в дерме. Корреляционный анализ возрастных изменений доли фибробластов с положительной окраской на PCNA и общего числа фибробластов в дерме показал наличие достоверной положительной

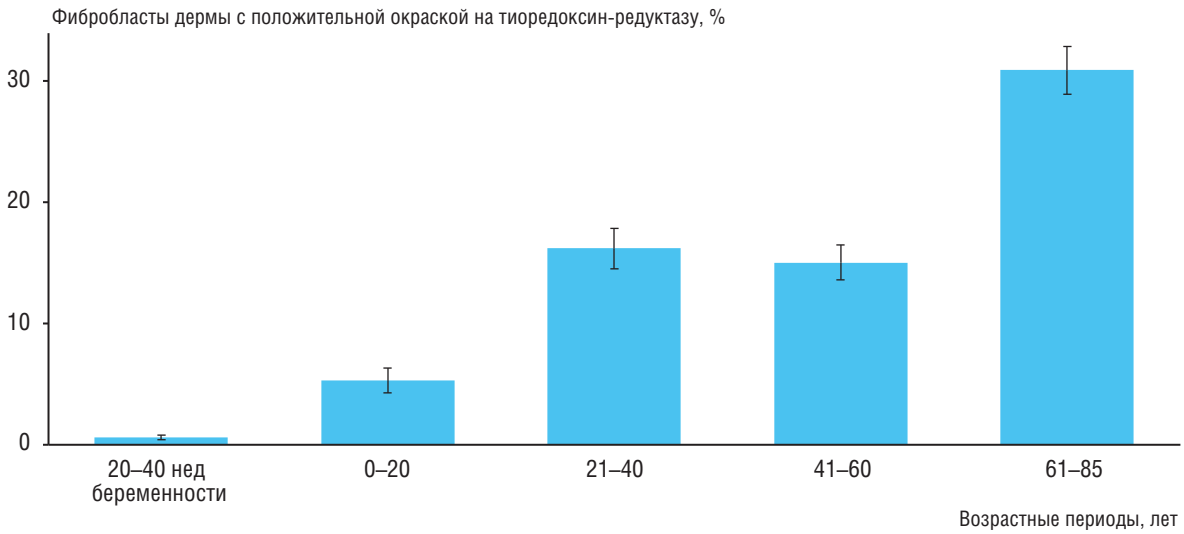


Рис. 2. Процентное соотношение фибробластов с положительной окраской на тиоредоксин-редуктазу к общему числу фибробластов в дерме плодов человека и людей разного возраста ($M \pm m$; $\rho < 0{,}001$ — однофакторный дисперсионный анализ)

взаимосвязи (r=0,55; ρ<0,05). Корреляционный анализ возрастных изменений доли фибробластов с позитивной окраской на PCNA и процента фибробластов с положительным окрашиванием на тиоредоксин-редуктазу в дерме выявил наличие достоверной отрицательной взаимосвязи (r=– 0,78; ρ<0,05).

В работе использованы фрагменты кожи, полученные от плодов мужского и женского пола, мужчин и женщин. Был проведен анализ половых различий для возрастных изменений параметров дермы. Однофакторный дисперсионный анализ, где в качестве фактора использована половая принадлежность, не выявил достоверного (ρ<0,05) влияния пола на изменение общего числа фибробластов, доли тиоредоксин- и PCNA-положительных фибробластов в дерме.

Проведенное исследование показало, что доля фибробластов с положительной окраской на тиоредоксин-редуктазу в дерме человека увеличивается от 20 нед беременности до 85 лет. Однако с 21 года до 60 лет популяция фибробластов с положительным окрашиванием на тиоредоксин-редуктазу остается постоянной. Вместе с тем, общая численность фибробластов и процент PCNA-позитивных фибробластов в дерме планомерно уменьшаются, начиная от внутриутробного периода до 85 лет, с наиболее существенным уменьшением до 40 лет. При корреляционном анализе по полному массиву данных, охватывающему интервал от внутриутробного развития до 85 лет, нами были выявлены достоверные отрицательные взаимосвязи.

Возрастное увеличение числа фибробластов, положительно окрашиваемых на тиоредоксин-редуктазу, можно считать следствием адаптации в ответ на появление в клетках субстратов тиоредоксина, количество которых, включая АФК, увеличивается с возрастом. Это предположение согласуется с данными научной литературы, указывающими на возрастное увеличение содержания компонентов системы тиоредоксина и повышение уровня активных метаболитов кислорода в различных тканях, включая ткани кожи [8]. После ультрафиолетового облучения, индуцирующего старение кожи, также зарегистрировано возрастание содержания тиоредоксина и тиоредоксин-редуктазы в культивируемых фибробластах дермы [16]. При изучении уровня тиоредоксин-редуктазы в культивируемых фибробластах дермы, полученных от людей разного возраста, также наблюдали возрастное повышение активности этого фермента [2].

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что активная пролиферация фибробластов дермы, происходящая во внутриутробном периоде и молодом возрасте, происходит на фоне низкого, но нарастающего содержания тиоредоксина и тиоредоксин-редуктазы. В литературе существует множество данных, которые показывают, что усиленная пролиферация тканей проходит на фоне высокой активности тиоредоксин-редуктазы [2, 3, 7]. Имеется много сведений и о стимулирующем влиянии тиоредоксина на пролиферацию тканей [10, 17, 22]. Показано, что при опухолевом росте повышен уровень тиоредоксина [20, 21]. При высокой активности тиоредоксин-редуктазы создаются условия для более эффективной работы тиоредоксина. Блокирование тиоредоксин-редуктазы приводит к угнетению пролиферации

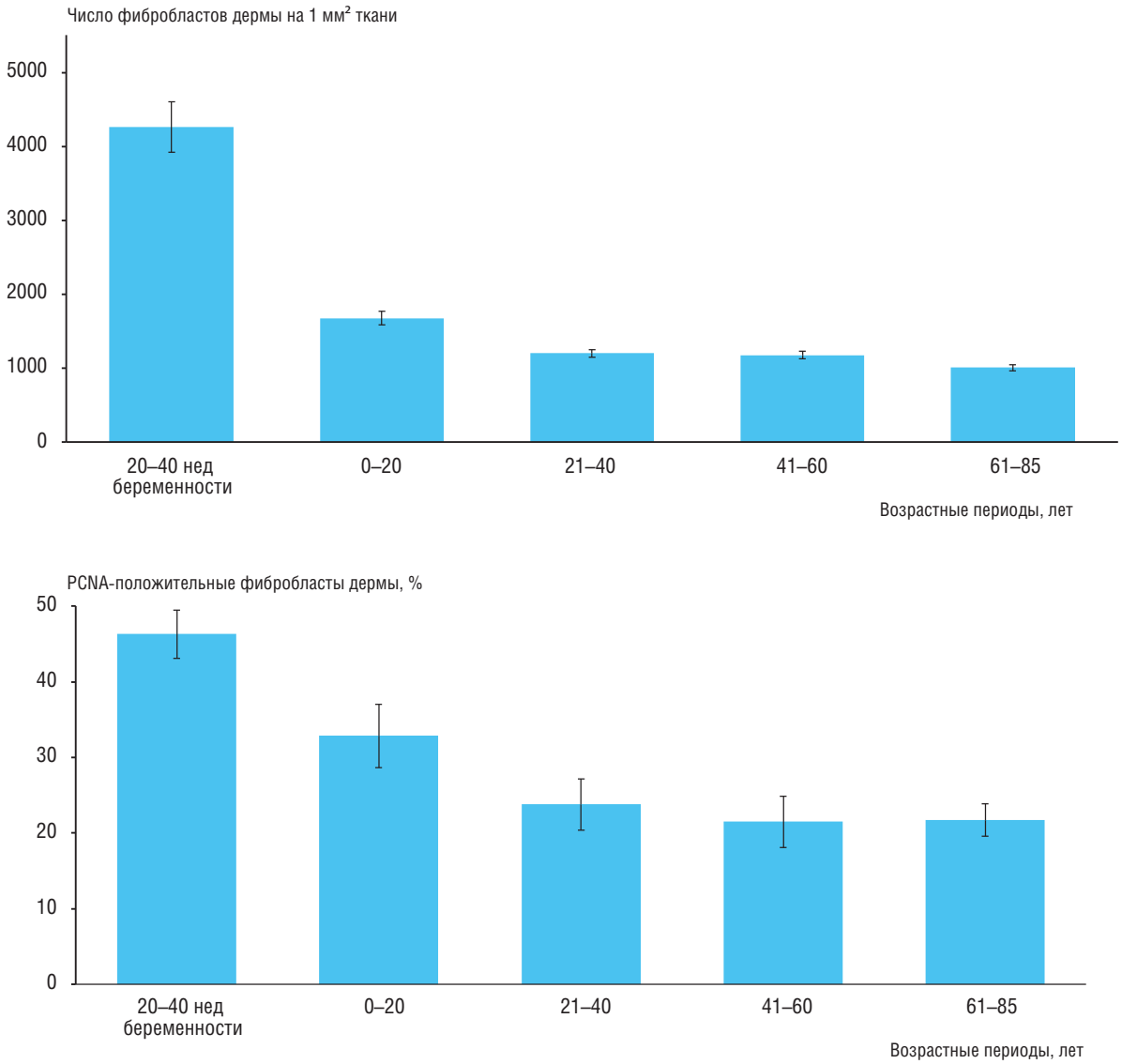


Рис. 3. Общее количество фибробластов в дерме человека в разные возрастные периоды. Процентное соотношение PCNA-положительных фибробластов к общему числу фибробластов в дерме плодов человека и людей разного возраста (M±m; ρ<0,001 — однофакторный дисперсионный анализ)

[3, 11, 15]. Также установлено, что ингибирование тиоредоксин-редуктазы приводит к остановке роста опухолей [18, 19].

Таким образом, данные литературы показывают, что тиоредоксин и тиоредоксин-редуктаза активируют пролиферативные процессы в тканях. Установленное в нашем исследовании уменьшение численности и угнетение пролиферации фибробластов, происходящее до 40 лет, совпадает с увеличением доли фибробластов с положительной окраской на тиоредоксин. Однако возрастания доли фибробластов дермы с положительным окрашиванием на тиоредоксин-редуктазу не происходит в этот период жизни. То есть можно предположить, что функции тиоредоксина в этот возрастной промежуток реализуются не в полной мере. Механизмы влияния тиоредоксина и тиоредоксин-редуктазы в плане возрастного уменьшения пролиферации фибробластов в дерме можно рассматривать и со стороны их воздействия на различные факторы, которые потенциально могли бы стимулировать или поддерживать пролиферацию [14]. Возможно, что тиоредоксин и тиоредоксин-редуктаза изменяют структуру этих регулирующих веществ, что приводит к нарушению их биологической активности. Не исключено, что низкая активность тиоредоксин-редуктазы, наблюдаемая с 20 до 60 лет, приводит к необратимым изменениям в популяции фибробластов. Можно лишь предполагать, что в таких условиях, например, происходит массовый выход фибробластов из клеточного цикла в период покоя или исчезает популяция предшественников фибробластов. Поэтому наступающее с 60 лет возрастание активности тиоредоксин-редуктазы и уровня

тиоредоксина не может вновь способствовать активации пролиферации фибробластов и увеличению численности их популяции в дерме. Однако точные механизмы возрастных изменений доли фибробластов с положительным окрашиванием на тиоредоксин-редуктазу и значение этого фермента для возрастной регуляции пролиферации дермы остаются неизвестными и требуют дальнейшего изучения.

Выводы

Доля фибробластов с положительным окрашиванием на тиоредоксин-редуктазу в дерме человека увеличивается с 20 нед беременности до 20 лет, с 21 года до 60 лет — не изменяется, а с 61 года до 85 лет — снова возрастает. Наибольший прирост процента фибробластов с позитивным окраской на тиоредоксин-редуктазу в дерме происходит в возрастном интервале от рождения до 20 лет. Возрастной фактор оказывает достоверное влияние на количество фибробластов, положительно окрашиваемых на тиоредоксин-редуктазу.

Изменение численности фибробластов с положительной окраской на тиоредоксин-редуктазу в возрастном интервале от внутриутробного периода до 85 лет противоположно динамике общей численности и пролиферативной активности фибробластов дермы, что, возможно, указывает на участие тиоредоксин-редуктазы в возрастной регуляции пролиферации фибробластов дермы у человека.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. *Гунин А.Г., Голубцова Н.Н., Емельянов В.Ю. и др.* Тиоредоксин-в фибробластах дермы человека в процессе старения // Успехи геронтол. 2022. Т. 35, № 3. С. 341–350. https://doi.org/10.34922/AE.2022.35.3.003

2. *Alshehri S., Nadeem A., Ahmad S.F. et al.* Disequilibrium in the thioredoxin reductase-1/thioredoxin-1 redox couple is associated with increased T-cell apoptosis in children with autism // Metabolites. 2023. Vol. 13, № 2. P. 286. https://doi.org/10.3390/metabo13020286

3. *Arner E.S.J.* Effects of mammalian thioredoxin reductase inhibitors // Handb. exp. Pharmacol. 2021. Vol. 264. P. 289–309. https://doi.org/10.1007/164_2020_393

4. *Bulbiankova D., Diaz-Puertas R., Alvarez-Martinez F.J. et al.* Hallmarks and biomarkers of skin senescence: An updated review of skin senotherapeutics // Antioxidants (Basel). 2023. Vol. 12, № 2. P. 444. https://doi.org/10.3390/antiox12020444

5. *Franco A.C., Aveleira C., Cavadas C.* Skin senescence: mechanisms and impact on whole-body aging // Trends molec. Med. 2022. Vol. 28. P. 97–109. https://doi.org/10.1016/j.molmed.2021.12.003

6. *Gunin A.G., Kornilovaa N.K.* Aryl hydrocarbon receptor in human dermal fibroblasts in the aging process // Adv. Geront. 2021. Vol. 11, № 2. P. 139–144. https://doi.org/10.1134/S2079057021020053

7. *Hong L., Chen J., Wu F. et al.* Isodeoxyelephantopin inactivates thioredoxin reductase 1 and activates ROS-mediated JNK signaling pathway to exacerbate cisplatin effectiveness in human colon cancer cells // Front. Cell. Dev. Biol. 2020. Vol. 8. P. 580517. https://doi.org/10.3389/fcell.2020.580517

8. *Jankovic A., Saso L., Korac A., Korac B.* Relation of redox and structural alterations of rat skin in the function of chronological aging // Oxid. Med. Cell. Longev. 2019. Vol. 2019. P. 2471312. https://doi.org/10.1155/2019/2471312

9. *Jastrząb A., Skrzydlewska E.* Thioredoxin-dependent system. Application of inhibitors // J. Enzyme. Inhib. Med. Chem. 2021. Vol. 36. P. 362–371. https://doi.org/10.1080/14756366.2020.1867121

10. *Jovanovic M., Dragoj M., Zhukovsky D. et al.* Novel TrxR1 inhibitors show potential for glioma treatment by suppressing the invasion and sensitizing glioma cells to chemotherapy // Front. molec. Biosci. 2020. Vol. 7. P. 586146. https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.586146

11. *Kalın S.N., Altay A., Budak H.* Effect of evernic acid on human breast cancer MCF-7 and MDA-MB-453 cell lines via thioredoxin reductase 1: a Molecular approach // J. Appl. Toxicol. 2023. https://doi.org/10.1002/jat.4451

12. *Lee H., Hong Y., Kim M.* Structural and functional changes and possible molecular mechanisms in aged skin // Int. J. molec. Sci. 2021. Vol. 22. P. 12489. https://doi.org/10.3390/ijms222212489

13. *Liu Y., Xue N., Zhang B. et al.* Role of thioredoxin-1 and its inducers in human health and diseases // Europ. J. Pharmacol. 2022. Vol. 919. P. 174756. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2022.174756

14. *Muangthong T., Chusangnin P., Hassametto A. et al.* Thioredoxin reductase-1 as a potential biomarker in fibroblast-associated HCT116 cancer cell progression and dissemination in a Zebrafish model // Cancers (Basel). 2022. Vol. 15, № 1. P. 56. https://doi.org/10.3390/cancers15010056

15. *Ni Y., Luo Z., Lv Y. et al.* Thimerosal, a competitive thioredoxin reductase 1 (TrxR1) inhibitor discovered via high-throughput screening // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2023. Vol. 650. P. 117–122. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2023.02.014

16. *Oh J-H., Chung A-S., Steinbrenner H. et al.* Thioredoxin secreted upon ultraviolet A irradiation modulates activities of matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in human dermal fibroblasts // Arch. Biochem. Biophys. 2004. Vol. 423. P. 218–226. https://doi.org/10.1016/j.abb.2003.12.026

17. *Pu L., Meng Q., Li S. et al.* TXNRD1 knockdown inhibits the proliferation of endothelial cells subjected to oscillatory shear stress via activation of the endothelial nitric oxide synthase/apoptosis pathway // Biochim. Biophys. Acta. molec. Cell. Res. 2023. Vol. 1870, № 4. P. 119436. https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2023.119436

18. *Qian J., Xu Z., Zhu P. et al.* A Derivative of piperlongumine and ligustrazine as a potential thioredoxin reductase inhibitor in drug-resistant hepatocellular carcinoma // J. Nat. Prod. 2021. Vol. 84. P. 3161–3168. https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.1c00618

19. *Shearn C.T., Anderson A.L., Miller C.G. et al.* Thioredoxin reductase 1 regulates hepatic inflammation and macrophage activation during acute cholestatic liver injury // Hepatol. Commun. 2023. Vol. 7, № 1. P. e0020. https://doi.org/10.1097/HC9.0000000000000020

20. *Sun S., Zhang Y., Xu W. el al.* Chlorophyllin inhibits mammalian thioredoxin reductase 1 and triggers cancer cell death // Antioxidants (Basel). 2021. Vol. 10. P. 1733. https://doi.org/10.3390/antiox10111733

21. *Yang R., Sun S., Guo Y. et al.* Anti-inflammatory effect of dimethyl fumarate associates with the inhibition of thioredoxin reductase 1 in RAW 264.7 cells // Molecules. 2022. Vol. 28, № 1. P. 107. https://doi.org/10.3390/molecules28010107

22. *Zhang Y., Sun S., Xu W. et al.* Thioredoxin reductase 1 inhibitor shikonin promotes cell necroptosis via SecTRAPs generation and oxygen-coupled redox cycling // Free Radic. Biol. Med. 2022. Vol. 180. P. 52–62. https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.12.314

Поступила в редакцию 10.03.2023
После доработки 13.05.2023
Принята к публикации 18.05.2023

Adv. geront. 2023. Vol. 36. № 4. P. 584–591

O.S. Tasakova, N.N. Golubtzova, A.G. Gunin

THIOREDOXIN-REDUCTASE IN FIBROBLASTS OF HUMAN DERMIS IN THE PROCESS OF AGING

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

The aim of this work was to examine the content of thioredoxin-reductase in fibroblasts of human dermis from the development until deep aging (from 20 weeks of pregnancy until 85 years old), and defining of a role of thioredoxin-reductase in age-dependent changes in the number of fibroblasts in the dermis. Thioredoxin-reductase, proliferating cells nuclear antigen (PCNA), marker of fibroblasts vimentin were detected with indirect immunohistochemical technique. Results showed that portion of fibroblasts with positive staining for thioredoxin reductase in the dermis is increased from 20 weeks of pregnancy until 20 years old, is not changed from 21 to 60 years old, and is increased again from 61 to 85 years old. Most expressed age related increase in portion of thioredoxin-reductase positive dermal fibroblasts is present form birth until 20 years as compared to antenatal period. General number and percent of PCNA positive fibroblasts in dermis are decreased with age with more expressed changes until 40 years old. Correlation analysis showed that age dependent decrease in the number of fibroblasts and their proliferative activity is significantly associated with increase in thioredoxin-reductase positive fibroblasts in dermis. Results obtained allow to suggest that thioredoxin-reductase plays a role in age dependent decrease in the number of fibroblasts and their proliferation in human dermis.

Key words: *aging, skin, fibroblasts, thioredoxin, thioredoxin-reductase, PCNA, vimentin*

© Коллектив авторов, 2023
УДК 611.438:612.481.1:599.323.4

Успехи геронтол. 2023. Т. 36. № 4. С. 592–598
doi: 10.34922/AE.2023.36.4.018

А.В. Куликов [1], А.А. Глазков [2], Д.А. Куликов [3, 4], В.Б. Гаврилюк [1], Л.В. Архипова [1]

ВЛИЯНИЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ТКАНИ ТИМУСА НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ МЫШЕЙ, ПОЛУЧИВШИХ ЛЕТАЛЬНУЮ ДОЗУ РЕНТГЕНОВСКОГО ОБЛУЧЕНИЯ

[1] Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, 142290, Московская обл., Пущино, ул. Институтская, 3, e-mail: 29.04.55@mail.ru; [2] Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2; [3] Московский государственный областной педагогический университет, 141014, Московская обл., Мытищи, ул. Веры Волошиной, 24; [4] Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко, 105064, Москва, ул. Воронцово поле, 12, стр. 1

При радиационном облучении организма происходят процессы, сходные с теми, что характерны для естественного старения млекопитающих. Чаще всего это явление называют ускоренным старением. С помощью пересадки ткани тимуса удается добиться нормализации потребления пищи и воды, стабилизации набора массы тела, значительного увеличения продолжительности жизни экспериментальных животных даже при их летальном облучении.

Ключевые слова: тимус, ускоренное старение, радиационное облучение, продолжительность жизни

Необратимая возрастная атрофия тимуса, свойственная млекопитающим, — значимый маркер, ассоциированный со старением организма [1, 4]. Снижение иммунной реактивности и противоопухолевой резистентности также является следствием возрастной инволюции тимуса [7, 15]. С возрастом объем истинно тимической ткани значительно снижается. К 20 годам ткани остается только 50 %, а к 50 годам — не больше 15 %, остальной объем железы замещается жировой и соединительной тканью [5]. В период пубертата начинают функционировать половые гормоны, бóльшая часть которых является антагонистами гормонов тимуса, что является одной из причин возрастзависимой атрофии вилочковой железы [3]. В частности, на сегодня убедительно показано, что тестостерон отрицательно влияет на функционирование тимуса. Он ингибирует развитие Т-лимфоцитов, играя заметную роль в возрастной атрофии тимуса, вызывает апоптоз тимоцитов в моделях *in vitro* и *in vivo* [6, 8, 9, 12,15].

Чаще всего используемые в экспериментальных исследованиях грызуны могут служить хорошей моделью при изучении изменений иммунного статуса при старении. У мыши, например, к 24-месячному возрасту продукция Т-клеток составляет только 0,7 % уровня их продукции у новорожденной мыши [5]. У 19,5-месячных крыс тимоцитов в 65 раз меньше, чем у крыс 2,5-месячного возраста [11]. При облучении животных происходят процессы, сходные с теми, что характерны для естественного старения организма. Особенно четко это видно на снижении количества тимоцитов в вилочковой железе. Чаще всего это явление называют ускоренным старением [10, 11, 13].

В своей работе мы моделируем ускоренное старение мышей не в условиях сублетального облучения (3–4 Гр), а в условиях заведомо летальной их обработки (6 Гр) для разработки способа трансплантологической компенсации последствий индуцированного ускоренного старения. В работе также стояла задача отработки наиболее оптимального способа трансплантации иммунокомпетентной ткани для увеличения выживаемости животных.

Материалы и методы

Лабораторные животные были получены из вивария ИТЭБ РАН (Пущино). Работу с лабораторными животными проводили в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ №199-н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики». Животным был обеспечен свободный и неограниченный доступ к корму и питьевой воде. В модели ускоренного старения были выбраны мыши-самцы линии kv:SHK. Облучение животных проводили на терапевтической рентгеновской установке РУТ-15 («Мосрентген», Россия). Облучали все тело (тотальное облучение) мышей при мощности дозы 1 Гр/мин (фокусное расстояние — 37,5 см, ток — 20 мА, напряжение —

200 кВ) при комнатной температуре. Суммарная доза — 6 Гр.

В 1-ю серию экспериментов взяли три группы мышей: 1-я — контрольная (после облучения в дозе 6 Гр без трансплантации), n=10; 2-я — трансплантация тимуса после облучения в дозе 6 Гр, n=10; 3-я — контрольная (трансплантация легкого после облучения в дозе 6 Гр), n=6.

Во 2-ю серию экспериментов взяли две группы: 1-я — контрольная (после облучения в дозе 6 Гр без трансплантации), n=10; 2-я — трансплантация тимуса после облучения в дозе 6 Гр, n=9.

Трансплантацию ткани тимуса и легкого проводили под эфирным наркозом. Подкожно в предварительно сформированный карман между лопатками помещали трансплантат массой 30–35 мг и затем разрез фиксировали медицинским клеем. В контрольных группах без трансплантации тканей также формировали подкожный карман, который фиксировали медицинским клеем. 1-я серия отличается от 2-й тем, что в ней мы трансплантировали гомогенат ткани тимуса через 4 дня, полагая, что к этому времени под воздействием радиационного облучения предельно снизится количество иммунокомпетентных клеток, что позволит трансплантированной ткани дольше функционировать. Для того чтобы определить оптимальное время введения трансплантата, во 2-й серии мы проводили трансплантацию кусочков ткани тимуса уже через 24 ч после облучения.

Кроме того, в 1-й серии в качестве трансплантата после облучения использовали ткань легкого (30–35 мг). Это была вторая контрольная группа, призванная показать, что только иммунокомпетентная ткань тимуса способна в данной ситуации дать положительный результат.

Донорами тимуса служили мыши со средней массой тела 12 г (n=20). Донорами легкого служили мыши со средней массой тела 25 г (n=4). Всего в работе было использовано 69 животных, из которых 24 донора.

В течение эксперимента фиксировали динамику массы тела, потребление воды, корма и смертность животных.

Статистический анализ выполняли с помощью языка R версии 4.2.2 в программе RStudio 2022.07.2 (RStudio, PBC). Для количественных переменных рассчитывали средние арифметические значения и стандартные отклонения. Сравнение количественных переменных в двух группах проводили с помощью дисперсионного анализа или критерия Стьюдента. При апостериорных сравнениях использовали критерий Тьюки. Анализ выживаемости проводили с помощью построения кривых Каплана—Майера и log-ранк-теста. Статистически значимыми считали различия при ρ<0,05.

Результаты и обсуждение

Как видно из данных *табл. 1*, облучение в дозе 6 Гр и облучение с последующей трансплантацией ткани легкого, не несущей иммуностимулирующего воздействия, приводят к быстрой гибели всех жи-

Таблица 1

Масса тела животных на разных сроках наблюдения, серия 1, г (M±SD)

Сутки эксперимента	Группы			p*	Попарные сравнения
	контрольная, облучение 6 Гр	облучение 6 Гр + трансплантация легкого	облучение 6 Гр + + трансплантация тимуса		
0-е	27,9±2,5	34±3,9	28,9±3,8	0,005	1–2: 0,005 1–3: 0,786 2–3: 0,019
3-е	28±3	31,3±4,3	29±3,2	0,184	–
7-е	22,9±2,5	25,3±3,3	25,2±2,9	0,15	–
9-е	20,9±3,3	22,2±3,3	23,3±1,8	0,218	–
11-е	20,7±4,7	20,4±2,4	22±1,6	0,705	–
14-е	25**	–	20,8±2,2	–	–
16-е	–	–	21±2,2	–	–
26-е	–	–	20,8±2,2	–	–
30-е	–	–	20,2±1,7	–	–
32-е	–	–	21±1,4	–	–
34-е	–	–	20±1,4	–	–

* Дисперсионный анализ; ** в группе осталось только одно животное.

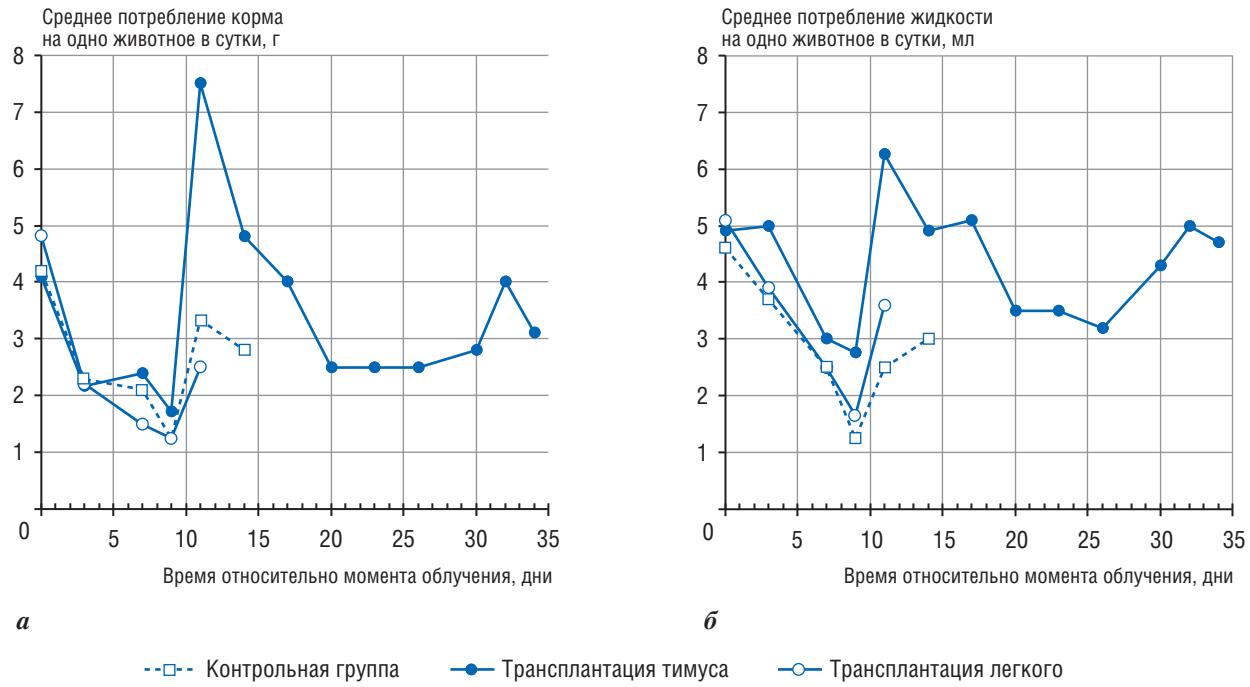


Рис. 1. Среднее потребление корма (а) и воды (б) на одно животное в 1-й серии

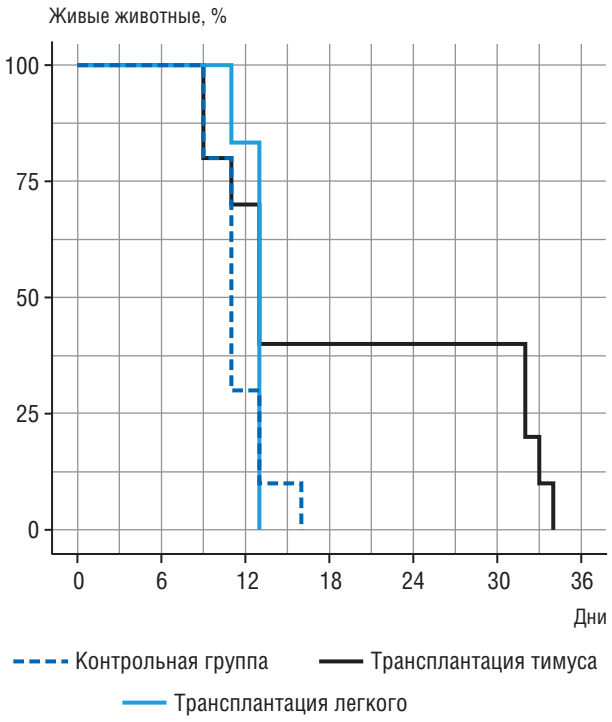


Рис. 2. Доля животных, оставшихся в живых к указанному сроку после облучения в 1-й серии

вотных в этих выборках со значительной потерей массы тела, практически одинаковой в группах. В группе же после облучения летальной дозой с последующей трансплантацией тимуса потеря массы тела идет менее интенсивно и на сроках, когда в двух контрольных группах уже все животные умирают от облучения, стабилизируется и держится на примерно одном уровне до конца эксперимента.

На *рис. 1, а, б* показана динамика потребления корма и воды. До 9-го дня после облучения эти показатели значительно снижаются во всех трех группах, затем начинается их увеличение. При этом все животные в группе облученных и в группе облученных с последующей трансплантацией ткани легкого вскоре погибают, а животные, которым после облучения трансплантировали иммунокомпетентную ткань тимуса, продолжают потребление корма и воды до окончания эксперимента в объемах, характерных для интактных мышей.

Из данных *рис. 2* видно, что последняя мышь из облученных в дозе 6 Гр без последующей трансплантации ткани тимуса прожила до 16 дней, а последние 2 мыши в группе с трансплантацией тимуса прожили 32 и 34 дня. При этом между выживаемостью животных в трёх группах не выявлено статистически значимых различий, хотя имелась тенденция ($p<0,1$) к статистической значимости ($p=0,053$, log-ранк-тест). Средняя продолжительность жизни в группах составила 11,5±2,1 дня (контрольная группа, облучение 6 Гр), 12,7±0,8 дня (контрольная группа, облучение 6 Гр + трансплантация ткани лёгкого), 19,9±11,2 (опытная группа, облучение 6 Гр + трансплантация ткани тимуса). Трансплантация гомогената легкого, как и предполагалось, не дала увеличения выживаемости. Зато трансплантация ткани тимуса ожидаемо принесла существенную прибавку к выживаемости даже после облучения в заведомо летальной дозе.

Таблица 2

Масса тела животных на разных сроках наблюдения, серия 2, г (M±SD)

Сутки эксперимента	Группы		*p**
	контрольная, облучение 6 Гр	облучение 6 Гр + трансплантация тимуса	
0-е	30,1±2,3	29,4±3,3	0,619
7-е	26,7±3,3	29,2±3,1	0,109
10-е	25,2±2,5	29,1±3,1	0,013
11-е	21,1±3	26,7±3,8	0,007
12-е	19±2,4	27,2±1,9	<0,001
13-е	18,7±1,5	25,4±1,5	<0,001
25-е	17**	26±1,4	–
27-е	–	26,5±1,3	–
29-е	–	28±1,8	–
38-е	–	29,5±2,4	–
44-е	–	32±0,8	–
55-е	–	33,2±1	–
59-е	–	33,5±0,6	–
92-е	–	33,8±1,3	–

* Критерий Стьюдента; ** в группе осталось только одно животное

Полученные в 1-й серии экспериментов результаты были вполне удовлетворительные, но они оказались ниже ожидаемых, поэтому во 2-й серии методика была изменена. В 1-й серии трансплантацию гомогената тимуса мы проводили на 4-й день. Связано это было с тем, что именно к этому времени у мышей наблюдается минимальное количество иммунокомпетентных клеток в организме и, естественно, можно ожидать максимально ослабленный иммунный ответ [14]. Как видно из данных табл. 1 и рис. 1, 2, наши ожидания оправдались не в полной мере. Во 2-й серии мы трансплантировали кусочки тимуса через 24 ч. Был определенный риск, что еще функционирующие в кровотоке иммунокомпетентные клетки приведут к скорому отторжению трансплантата и результат может оказаться отрицательным, но результаты оказались обнадеживающими.

Так как в 1-й серии мы показали, что трансплантация ткани легкого (активная контрольная группа), не являющейся иммунокомпетентной, как мы и полагали, не дает положительных результатов, во 2-й серии эту активную контрольную группу не использовали.

Как видно из данных *табл. 2*, в контрольной группе (облучение в дозе 6 Гр) шло быстрое и весьма значительное уменьшение массы тела животных. В опытной группе, где трансплантацию тимуса провели через 24 ч после облучения, потеря массы тела до 13-го дня шла статистически значимо медленнее, чем в контрольной группе. Затем и вовсе масса тела начала прогрессивно увеличиваться до конца эксперимента, когда через 92 дня после облучения животных была проведена декапитация оставшихся мышей.

Потребление корма в контрольной группе ко времени, когда умерла последняя мышь, уменьшилось на 20 % (*рис. 3, а*), а потребление воды — на 15 % (см. рис. 3, *б*). В то же время, в группе облученных животных с последующей трансплантацией тимуса эти показатели к 30–40-му дню стабилизировались и имели тенденцию к повышению, что полностью коррелировало с увеличением средней массы тела животных (см. табл. 2).

На *рис. 4* отражен наиболее значимый результат работы — значительное увеличение выживаемости животных даже после летального облучения в дозе 6 Гр. К окончанию эксперимента, на 92-й день после облучения, в опытной группе было живо 44 % мышей. Между выживаемостью животных в двух группах выявлены статистически значимые различия (ρ=0,033, log-ранк-тест).

Как можно заметить, во 2-й серии экспериментов удалось добиться не только значительного увеличения выживаемости животных в опытной группе после облучения и трансплантации ткани тимуса, но и некоторого увеличения выживаемости в группе облученных животных без последующей трансплантации. В 1-й серии экспериментов облученные в дозе 6 Гр мыши жили в среднем 11,5 дней, а во второй — 17,5 дней. С чем это связано?

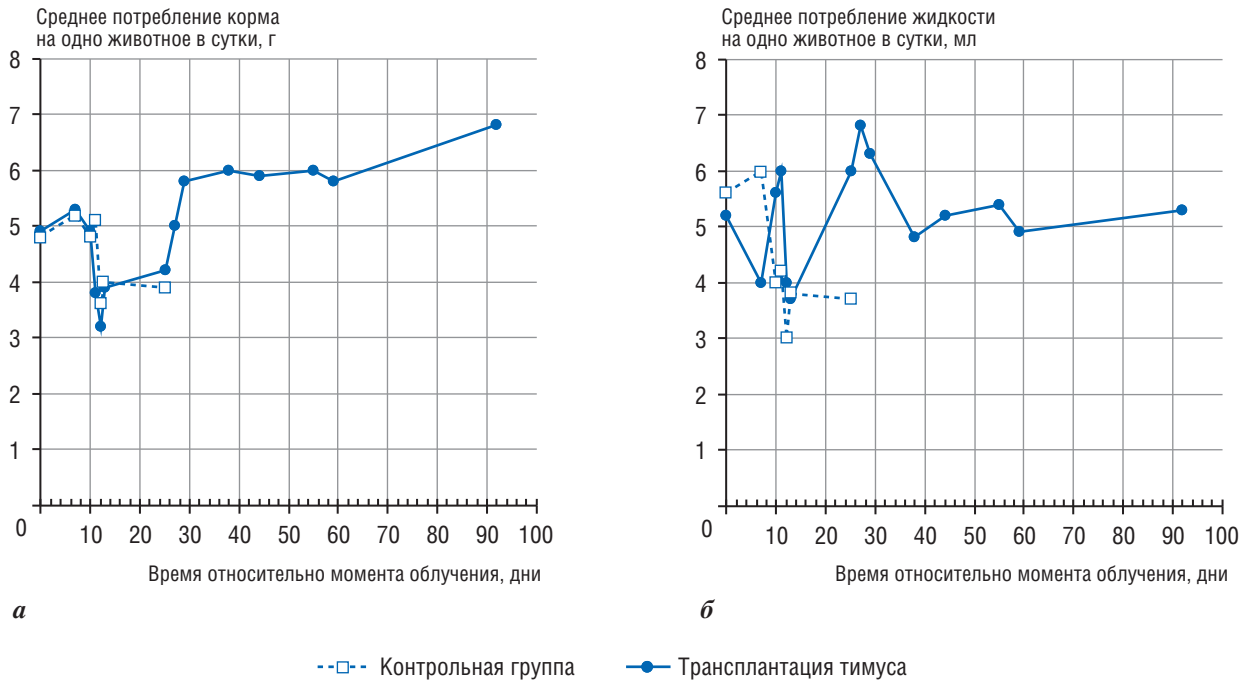


Рис. 3. Среднее потребление корма (а) и воды (б) на одно животное во 2-й серии

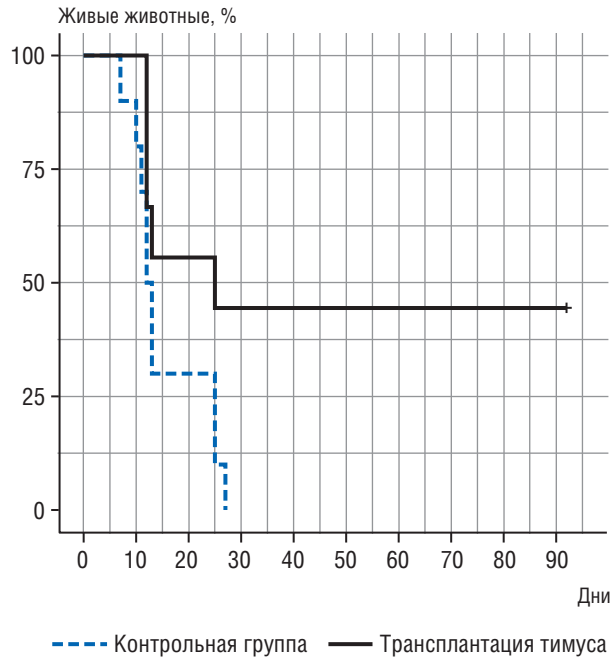


Рис. 4. Доля животных, оставшихся в живых к указанному сроку после облучения во 2-й серии

В период раннего постнатального развития преимущество получают те особи, у которых во время формирования взаимодействий различных систем в организме вырабатывается много мелатонина — антиоксиданта, иммуномодулятора, отвечающего за регуляцию воспалительных и иммунных реакций, влияющего на апоптоз и пролиферативность тканей. Как известно, мелатонин в основном вырабатывается ночью. Животные 1-й серии, давшие результаты худшие, родились в августе, когда средняя продолжительность ночи составляла 7 ч 37 мин. Мыши 2-й серии, где результаты получились более чем обнадеживающие, родились в январе, когда средняя продолжительность ночи почти вдвое больше — 14 ч 42 мин. Еще одной причиной лучшего результата во 2-й серии экспериментов, где пересаживали кусочки тимуса, является то, что отторжение ткани, находящейся в гомогенном состоянии (1-я серия), идет быстрее и клетки не успевают полностью реализовать свой потенциал.

Радиационное облучение животных приводит к значительной акцидентальной атрофии тимуса как у молодых, так и у старых животных, что и является одной из причин снижения их продолжительности жизни. Также известно, что трансплантация тимуса в иммунопривилегированные зоны организма приводит к увеличению количества тимоцитов и продолжительности жизни грызунов [11]. Основываясь на этих данных, мы предположили, что трансплантация ткани тимуса даже в области, не защищенные гистогематическими барьерами, в период ослабления иммунитета за счет облучения может дать положительные результаты. Разработав два способа, мы выделили лучший, при котором 44 % летально облученных мышей дожили до дня их декапитации. Эксперимент был прерван через 3 мес.

Заключение

Увеличение продолжительности жизни человека — одна из самых актуальных и важных задач современной биомедицины. При этом в геронтологическом сообществе в последние годы наблюдается относительный консенсус по поводу того, что нужно искать способы не просто продления жизни, а продления ее активной фазы. Известно, что результаты опытов на грызунах не дают точных ответов на вопрос как увеличить продолжительность жизни человека, но они позволяют определить «ключевых» участников процесса старения организма и попытаться воздействовать на этот процесс.

В своих прежних работах по трансплантации ткани тимуса в иммунопривилегированную переднюю камеру глаза крыс нам удалось статистически значимо увеличить их минимальную, среднюю и максимальную продолжительность жизни [2]. Но при безусловном удобстве передней камеры глаза для экспериментальных исследований за ними должен следовать шаг, который приближал бы нас к использованию разработанных методов в клинической практике.

Представлены материалы по двум новым способам трансплантации тимуса. Первый способ — аллотрансплантация гомогената тимуса от молодых доноров через 4 дня после облучения — дал по выживаемости результаты, близкие к достоверным (ρ=0,053, log-ранк-тест). Второй способ — аллотрансплантация ткани тимуса через 24 ч — достоверно (ρ=0,033, log-ранк-тест) увеличивает долговременную выживаемость мышей на модели ускоренного старения организма. Масса тела, потребление воды и пищи в контрольных и опытных группах хорошо коррелируют с выживаемостью животных.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. *Анисимов В.Н.* Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2008.

2. *Куликов А.В., Архипова Л.В., Куликова П.А. и др.* Влияние сезона рождения и трансплантации тимуса на продолжительность жизни экспериментальных животных // Известия РАН (серия биологическая). 2019. № 1. С. 38–42.

3. *Куликов А.В., Архипова Л.В.* Тестостерон и продолжительность жизни, или почему женщины живут дольше мужчин. Гипотеза // Вестн. Московского ун-та (серия 16 «Биология»). 2021. Т. 76, № 3. С. 163–168.

4. *Севостьянова Н.Н., Трофимов А.В., Линькова Н.С. и др.* Индуцированное старение тимуса: радиационная модель и перспективы применения низкоинтенсивного лазерного излучения // Успехи геронтол. 2010. Т. 23, № 4. С. 547–553.

5. *Фрейдлин И.С.* Загадки тимуса. Возраст и иммунитет // Соросовский образовательный журн. 1997. № 5. С. 26–29.

6. *Dem'yanenko S.V., Chistyakov V.A., Vodop'yanov A.S., Bren' A.B.* Age-related changes in the thymus-dependent link of the immune system // Zh. Fund. Med. Biol. 2012. № 1. P. 17–27.

7. *Gress R.E., Deeks S.G.* Reduced thymus activity and infection prematurely age the immune system // J. clin. Invest. 2009. Vol. 119, № 10. P. 2884–2887.

8. *Guevara Patico J.A., Marino M.W., Ivanov V.N. et al.* Sex steroids induce apoptosis of CD8+CD4+ double-positive thymocytes via TNF-alpha // Europ. J. Immunol. 2000. Vol. 30, № 9. P. 2586–2592.

9. *Hince M., Sakkal S., Vlahos K. et al.* The role of sex steroids and gonadectomy in the control of thymus involution // Cell. Immunol. 2008. Vol. 252, № 1–2. P. 122–138.

10. *Iglesias-Bartolome R., Patel V., Cotrim A. et al.* mTOR inhibition prevents epithelial stem cell senescence and protects from radiation-induced mucositis // Cell. Stem. Cell. 2012. Vol. 11, № 3. P. 401–414.

11. *Kulikov A.V., Arkhipova L.V., Kulikov D.A. et al.* The increase of the average and maximum span of life by the allogenic thymic cells transplantation in the animals' anterior chamber of eye // Adv. Geront. 2014. Vol. 4, № 3. P. 197–200.

12. *Olsen N.J., Viselli S.M., Gu X. et al.* Androgen receptors in thymic epithelium modulate thymus size and thymocyte development // Endocrinology. 2001. Vol. 142, № 3. P. 1278–1283.

13. *Richardson R.B.* Ionizing radiation and aging: rejuvenating an old idea // Aging (Albany NY). 2009. № 1 (11). P. 887–902. https://doi.org/10.18632/aging.100081

14. *Sharapov M.G., Novoselov V.I., Fesenko E.E. et.al.* The role of peroxiredoxin 6 in neutralization of X-ray mediated oxidative stress: effects on gene expression, preservation of radiosensitive tissues and postradiation survival of animals // Free Radic. Res. 2017. Vol. 51, № 2. P. 148–166.

15. *Shaw A.C., Joshi S., Greenwood H. et.al.* Aging of the innate immune system // Curr. Opin. Immunol. 2010. Vol. 22, № 4. P. 507–513.

Поступила в редакцию 12.02.2023
После доработки 30.04.2023
Принята к публикации 29.05.2023

Adv. geront. 2023. Vol. 36. № 4. P. 592–598

A.V. Kulikov [1], A.A. Glazkov [2], D.A. Kulikov [3, 4], V.B. Gavrilyuk [1], L.V. Arkhipova [1]

EFFECTS OF THYMUS TISSUE TRANSPLANTATION ON THE SURVIVAL OF MICE EXPOSED TO A LETHAL X-RAY DOSE

[1] Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of RAS, 3 Institutskaya str., Pushchino 142290, e-mail: 29.04.55@mail.ru; [2] Moscow Regional Research and Clinical Institute, 61/2 Shchepkin str., Moscow 129110; [3] Moscow Region State Pedagogical University, 24 Very Voloshinoi str., Mytishchi

141014; [4] N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, 12–1 Vorontsovo Pole str., Moscow 105064

During the radiation exposure of the body, processes similar to those characteristic of the natural aging of mammals occur. This phenomenon is most often referred to as accelerated aging. By transplanting the thymus tissue, it is possible to achieve a normalization of food and water consumption, a stabilization of weight gain, and a significant increase in the life expectancy of experimental animals, even after their lethal irradiation.

Key words: *thymus, accelerated aging, radiation exposure, life span*