ISSN 1561-9125

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

№ 2 2014
Том Vol. 27

Advances in Gerontology
Успехи геронтологии

Материалы научной конференции
«ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ГЕРОНТОЛОГИИ И ГЕРИАТРИИ»,
посвящённой 20-летию
со дня основания
Геронтологического общества
при Российской академии наук

5–6 июня 2014 г., Санкт-Петербург

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ
ADVANCES IN GERONTOLOGY

НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

«ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ГЕРОНТОЛОГИИ И ГЕРИАТРИИ»,

посвященная 20-летию со дня основания Геронтологического общества при РАН

5–6 июня 2014 г., Санкт-Петербург

«ЭСКУЛАП» • САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2014

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

ADVANCES in GERONTOLOGY

Volume 27, № 2

Editorial Board:

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

International Advisory Board:

A.L. Azin (Yoshkar-Ola)
A.V. Arutjunyan (St. Petersburg)
A.L. Ariev (St. Petersburg)
V.V. Bezrukov (Kiev)
M. Davidovich (Beograd)
M.I. Davydov (Moscow)
C. Francheschi (Bologna)
N.K. Gorshunova (Kursk)
A.N. Il'nitski (Polotsk, Belarus)
V.T. Ivanov (Moscow)
N.N. Kipshidze (Tbilisi)
T.B.L. Kirkwood (Newcastle)
V.K. Koltover (Chernogolovka)
O.V. Korkushko (Kiev)
E.A. Korneva (St. Petersburg)
G.P. Kotelnikov (Samara)
I.M. Kvetnoy (St. Petersburg)
A.I. Martynov (Moscow)
V.S. Myakotnykh (Ekaterinburgh)
M.A. Paltsev (Moscow)
I.G. Popovich (St. Petersburg)
K.I. Prashayeu (Belgorod)
S.I.S. Rattan (Aarhus)
G.S. Roth (Baltimore)
V.N. Shabalin (Moscow)
V.P. Skulachev (Moscow)
G.A. Sofronov (St. Petersburg)
J. Troisi (Malta)
J. Vijg (San Antonio)
M.I. Voevoda (Novosibirsk)
R. Weindruch (Madison)
T. von Zglinicki (Newcastle)
O.G. Yakovlev (Samara)
A.I. Yashin (Durham)

Published since 1997
Indexed in Index Medicus / MEDLINE & Index Copernicus & SCOPUS

St.PETERSBURG • 2014

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

УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ

Том 27, № 2

Редакционная коллегия:

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

Редакционный совет:

А.Л. Азин	(Йошкар-Ола)	Е.А. Корнева	(Санкт-Петербург)
А.В. Арутюнян	(Санкт-Петербург)	Г.П. Котельников	(Самара)
А.Л. Арьев	(Санкт-Петербург)	А.И. Мартынов	(Москва)
В.В. Безруков	(Киев)	В.С. Мякотных	(Екатеринбург)
Р. Вейндрук	(Мэдисон)	М.А. Пальцев	(Москва)
Я. Вийг	(Сан-Антонио)	И.Г. Попович	(Санкт-Петербург)
М.И. Воевода	(Новосибирск)	К.И. Прощаев	(Белгород)
Н.К. Горшунова	(Курск)	С.И.С. Раттан	(Орхус)
М. Давидович	(Белград)	Дж. С. Рот	(Балтимор)
М.И. Давыдов	(Москва)	В.П. Скулачёв	(Москва)
Т. фон Зглиницки	(Ньюкасл)	Г.А. Софронов	(Санкт-Петербург)
В.Т. Иванов	(Москва)	Дж. Троизи	(Мальта)
А.Н. Ильницкий	(Полоцк, Беларусь)	К. Франчески	(Болонья)
И.М. Кветной	(Санкт-Петербург)	В.Н. Шабалин	(Москва)
Н.Н. Кипшидзе	(Тбилиси)	О.Г. Яковлев	(Самара)
Т.Б.Л. Кирквуд	(Ньюкасл)	А.И. Яшин	(Дурэм)
В.К. Кольтовер	(Черноголовка)		
О.В. Коркушко	(Киев)		

Выходит с 1997 г.
Индексируется Index Medicus / MEDLINE, Index Copernicus и SCOPUS

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2014

Успехи геронтологии. Санкт-Петербург: Эскулап, 2014. Т. 27. № 2. 190 с., ил.

Издается при поддержке Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии и Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова

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

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

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

Главный редактор В.Н. Анисимов

Редакционная обработка Т.К. Кудрявцева, Н.Ю. Крамер

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

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

Подписано в печать 30.05.2014 г. Формат бумаги 60×90 1/8. Печать офсетная. Печ. л. 23,75.

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

© Успехи геронтологии, 2014
© Геронтологическое общество, 2014

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Анисимов В.Н. Геронтологическому обществу при Российской академии наук — 20 лет	209	*Anisimov V.N.* 20th anniversary of The Gerontological Society of The Russian Academy of Sciences
Сидоренко А.В., Михайлова О.Н. Международное сотрудничество в области старения: сферы и участники	213	*Sidorenko A.V., Mikhailova O.N.* International cooperation on aging: areas and players
Гладышев Г.П. Термодинамика возникновения жизни, эволюции и старения	225	*Gladyshev G.P.* Thermodynamics of the origin of life, evolution and aging
Школьников В.М., Жданов Д.А., Андреев Е.М., ВопельДж.В. Быстрый рост рекордной продолжительности жизни реальных поколений	229	*Shkolnikov V.M., Jdanov D.A., Andreev E.M., Vaupel J.W.* Rapid increase in maximal country specific life expectancy across cohorts
Сафарова Г.Л., Сафарова А.А., Лисененков А.И. Гендерные аспекты старения населения России	236	*Safarova G.L., Safarova A.A., Lisenenkov A.I.* Gender aspect of population aging in Russia
Татаринова О.В., Никитин Ю.П., Щербакова Л.В. Смертность пожилого населения 60 лет и старше Якутии по данным проспективного когортного семилетнего исследования	241	*Tatarinova O.V., Nikitin Yu.P., Shcherbakova L.V.* Mortality of old-aged (60 years and older) population in Yakutia subject to data of prospective cohort seven-year study
Баранов В.С., Глотов О.С., Баранова Е.В. Новые генетические и эпигенетические подходы в геронтологии	247	*Baranov V.S., Glotov O.S., Baranova E.V.* Genetic and epigenetic news in gerontology
Хавинсон В.Х. Пептиды, геном, старение	257	*Khavinson V.Kh.* Peptides, genome, aging
Виноградова И.А., Илюха В.А., Хижкин Е.А., Узенбаева Л.Б., Ильина Т.Н., Букалёв А.В., Горанский А.И., Матвеева Ю.П., Юнаш В.Д., Лотош Т.А. Световое загрязнение, десинхроноз и старение: состояние проблемы и пути решения	265	*Vinogradova I.A., Ilyukha V.A., Khizhkin E.A., Uzenbaeva L.B., Ilyina T.N., Bukalev A.V., Goranskii A.I., Matveyeva Yu.P., Yunash V.D., Lotosh T.A.* Light pollution, desynchronosis and aging: the state of problem and solutions
Гончарова Н.Д. Возрастные нарушения гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы: экспериментальные исследования на приматах	269	*Goncharova N.D.* Age-related changes of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: experimental studies in primates
Арутюнян А.В., Кореневский А.В. Возрастные нарушения гипоталамической регуляции репродуктивных циклов и их коррекция	275	*Arutjunyan A.V., Korenevsky A.V.* Age-associated reproductive cycle hypothalamic regulation impairment and its correction
Жаринов Г.М., Анисимов В.Н. Музыка и долголетие	284	*Zharinov G.M., Anisimov V.N.* Musics and longevity
Абашидзе А.Х., Маличенко В.С. Международные и национальные правовые средства обеспечения социальной справедливости в отношении лиц пожилого возраста	291	*Abashidze A.H., Malichenko V.S.* International and national legal mechanisms of ensuring social justice for the elderly

Башкирёва А.С., Шестаков В.П., Свинцов А.А., Радуто В.И., Богданов Е.А., Чернова Г.И., Чернякина Т.С.
Законодательное закрепление вопросов социального обслуживания граждан пожилого возраста в Российской Федерации (обзор) 297

Bashkireva A.S., Shestakov V.P., Svintsov A.A., Raduto V.I., Bogdanov E.A., Chernova G.I., Chernyakina T.S.
The systematic review of the social services legislative regulation among elderly citizens and disabled persons in Russian Federation

Мякотных В.С., Сиденкова А.П., Боровкова Т.А., Березина Д.А.
Медицинские, психологические, социальные и гендерные аспекты старения в современной России 302

Myakotnykh V.S., Sidenkova A.P., Borovkova T.A., Berezina D.A.
Medical, psychological, social and gender aspects of aging in modern Russia

Голубева Е.Ю.
Роль социально-медицинского обслуживания в повышении качества жизни пожилого населения в российской части Баренц-Евроарктического региона 310

Golubeva E.Yu.
The role of social-medical care in enhancing quality of life of elderly people in Russian part of Barents-Euroarctic region

Долгова В.И.
Особенности эмоциональной устойчивости волонтёров геронтологических программ 315

Dolgova V.I.
Features of emotional stability in volunteers of gerontology programs

Михальский А.И.
Перспективы применения методов анализа данных в геронтологии и гериатрии 321

Michalski A.I.
Aspects for data mining implementation in gerontology and geriatrics

Божков А.И., Кургузова Н.И., Криворучко Т.В., Лебедь Е.Н., Михайлец А.О., Данлади С.Д., Божков А.А., Гирич М.С.
Циклический режим кормления — новая модель экспериментальной геронтологии 328

Bozhkov A.I., Kurguzova N.I., Krivoruchko T.V., Lebed' E.N., Mikhailets A.O., Danlady S.D., Bozhkov A.A., Girich M.S.
Cyclic feeding regime — a new model for experimental gerontology

Колосова Н.Г., Стефанова Н.А., Корболина Е.Е., Фурсова А.Ж., Кожевникова О.С.
Крысы *OXYS* — генетическая модель преждевременного старения и связанных с ним заболеваний 336

Kolosova N.G., Stefanova N.A., Korbolina E.E., Fursova A.Zh., Kozhevnikova O.S.
The senescence-accelerated *OXYS* rats — a genetic model of premature aging and age-dependent degenerative diseases

Новосельцев В.Н., Новосельцева Ж.А.
Гомеостатическая модель старения: состояние и перспективы 341

Novoseltsev V.N., Novoseltseva J.A.
Homeostatic model of aging: state and perspectives

Гребнев Д.Ю., Маклакова И.Ю., Ястребов А.П.
Перспектива использования стволовых клеток для активации кроветворения в условиях возрастной инволюции на фоне воздействия ионизирующего излучения 348

Grebnev D.Yu., Maklakova I.Yu., Yastrebov A.P.
The opportunity to use combined stem cells transplantation for haemopoesis activation in the old and mature laboratory animals under the conditions of ionizing radiation

Козина Л.С.
Подготовка специалистов высшей квалификации по геронтологии и гериатрии. Опыт работы диссертационного совета Д 601.001.01 353

Kozina L.S.
Chartered specialist training in gerontology and geriatrics. Dissertation council No. Д 601.001.01 working practice

Смолькин А.А., Макарова Е.А.
Гуманитарные диссертации по геронтологическим темам в России в 1995–2012 гг.: наукометрический анализ 358

Smol'kin A.A., Makarova E.A.
Phd theses on gerontological topics in Russia 1995–2012: scientometric analysis

Зоткин Е.Г., Харитонова Т.В., Шкиреева С.Ю.
Возможности клинического применения хондроитин сульфата для парентерального введения у пациентов с остеоартрозом в гериатрической практике 366

Zotkin E.G., Kharitonova T.V., Shkireeva S.Yu.
Clinical use of chondroitin sulfate in patients with osteoarthritis in geriatric practice

Голованова Л.Е., Бобошко М.Ю., Тахтаева Н.Ю., Жилинская Е.В.
Слуховые нарушения у лиц старших возрастных групп
376
Golovanova L.E., Boboshko M.Yu., Takhtaeva N.Yu., Zhilinskaya E.V.
Hearing disorders in patients of older age groups

Кантемирова Р.К., Фидарова З.Д., Кривенков С.Г., Хавинсон В.Х., Козлов К.Л.
Оценка клинических, психологических и социально-средовых факторов, влияющих на ограничения жизнедеятельности людей пожилого возраста, перенесших хирургическую реваскуляризацию миокарда
382
Kantemirova R.K., Fidarova Z.D., Krivenkov S.G., Khavinson V.Kh., Kozlov K.L.
Evaluation of the clinical, psychological and socio-environmental factors, affecting disability of elderly people undergoing surgical myocardial revascularization

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

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

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила.

1. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа с двойным интервалом между строками с обычными полями. Одновременно необходимо представлять статью на диске CD-R/CD-RW, набранную в любом текстовом редакторе.
2. Размер статьи не должен превышать 12 страниц, включая список литературы и резюме, обзоров — 20 страниц. Объем обзорных и общетеоретических статей согласовывается с редакцией журнала. Формат текста: шрифт Times New Roman, кегль 12, интервал 1,5. Указатель литературы к статьям не должен превышать $^1/_{10}$—$^1/_8$ объема статьи. В передовых статьях и обзорах цитируется не более 70 источников.
3. В тексте статьи 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 7 лет.
4. На первой странице должны быть: 1) инициалы и фамилии авторов; 2) название статьи; 3) название учреждения, которое представляет автор(ы); 4) город, где находится учреждение. В конце статьи — обязательно собственноручная подпись каждого автора и полностью имя, отчество, точный почтовый адрес, телефон, адрес электронной почты.
5. Изложение должно быть ясным, сжатым, без длинных исторических введений и повторений.
   При представлении в печать научных экспериментальных работ авторы должны, руководствуясь «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», указывать вид, количество использованных животных, применявшиеся методы обезболивания и умерщвления животных. Работы, в которых вышеупомянутые данные не приводятся, а также работы, при выполнении которых болезненные процедуры проводились без анестезии, к публикации не принимаются.
6. Статья должна быть тщательным образом проверена автором: химические формулы, таблицы, дозировки, цитаты визируются автором на полях. В сноске указывают источник цитаты: наименование публикации, издание, год, том, выпуск, страница. Корректура авторам не высылается, а вся дальнейшая сверка проводится по авторскому оригиналу.
7. Количество иллюстративного материала (фотографии, рисунки, чертежи, диаграммы) должно быть минимальным. **Фотографии должны быть контрастными, рисунки — четкими; диаграммы, выполненные в Excel и внедренные в Word, — позволять дальнейшее редактирование.** 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. Место, где в тексте должен быть помещен рисунок, следует отметить квадратом в левом поле; в квадрате ставится номер рисунка.
8. Таблицы должны быть построены наглядно, озаглавлены и пронумерованы. Заголовки таблиц и их номера должны точно соответствовать ссылкам в тексте.
9. Сокращения слов, имен, названий (кроме общепринятых сокращений, мер, физических, химических и математических величин и терминов) не допускаются. Меры даются по системе СИ.
10. Фамилии отечественных авторов в тексте пишут обязательно с инициалами, фамилии иностранных авторов в тексте должны быть написаны только в иностранной транскрипции, в квадратных скобках пишутся не фамилии цитируемых авторов и год публикации, а соответствующие номера по списку литературы.
11. В соответствии с ГОСТом 7.1-84, список литературы должен быть оформлен следующим образом:
    а) источники располагают в алфавитном порядке авторов (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) в 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 знак «:» (двоеточие) указывают, с какого языка сделан перевод;
    ж) если заглавие источника состоит из нескольких предложений, все они разделяются знаком «:» (двоеточие);
    з) в монографиях и сборниках при наличии двух мест издания приводят оба и отделяют их друг от друг точкой с запятой (М.; Л.);
    и) общее количество страниц не указывают.
12. К статье должно быть приложено краткое резюме, отражающее основное содержание работы, размером не более половины страницы **на русском и английском языках**. Фамилии авторов, название статьи и учреждений даются также на двух языках. Резюме статьи с выносом ключевых слов должно быть помещено непосредственно перед текстом статьи после указания учреждения, которое представляют авторы.
13. Редакция оставляет за собой право сокращения и редактирования присланных статей, а также, с согласия автора, помещения статей в виде рефератов или аннотаций. Для связи с авторами **редакция использует электронную почту**.
14. Направление в редакцию работ, которые уже напечатаны или посланы для напечатания в других изданиях, не допускается.
15. Рукописи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения. Оттиски высылаются авторам по электронной почте в формате pdf.

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

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

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
БАД — биологически активная добавка
ГАМК — гамма-аминомасляная кислота
ДАД — диастолическое артериальное давление
ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
ДОФА — диоксифенилаланин
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
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
СОД — супероксиддисмутаза
СОЭ — скорость оседания эритроцитов
С-РБ — *С*-реактивный белок
ТТГ — тиреотропный гормон
УЗДГ — ультразвуковое допплеросонографическое исследование сосудов головного мозга
УЗИ — ультразвуковое исследование
ФВ — фракция выброса
ФК — функциональный класс (по классификации NIHA)
ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких
ХПН — хроническая почечная недостаточность
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*

© В. Н. Анисимов, 2014
УДК 613.98:061.22(091)

Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 2. С. 209–212

В. Н. Анисимов

ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОМУ ОБЩЕСТВУ ПРИ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК — 20 ЛЕТ

Геронтологическое общество РАН, НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова Минздрава РФ, 197758 Санкт-Петербург, Песочный-2, ул. Ленинградская, 68; e-mail: aging@mail.ru

В статье приведены основные сведения об организации, главных направлениях и результатах работы Геронтологического общества при РАН, учрежденного в марте 1994 г.

Ключевые слова: ***Геронтологическое общество, направления и результаты работы***

31 марта 1994 г. в Санкт-Петербурге на созванной по инициативе Санкт-Петербургского научного общества геронтологов Всероссийской учредительной конференции «Медицинские и социальные аспекты геронтологии и гериатрии» было создано Геронтологическое общество (ГО), объединившее ведущих ученых-геронтологов и гериатров страны вне зависимости от их ведомственной принадлежности [1]. Это событие, несомненно, оказалось заметным в истории становления и развития геронтологии в современной России [7, 18]. В инициативную группу по организации конференции и общества входили проф. И. И. Лихницкая, канд. мед. наук Э. С. Пушкова, докт. мед. наук В. Х. Хавинсон, канд. мед. наук Р. Ш. Бахтияров и докт. мед. наук В. Н. Анисимов. Неоценимую помощь и поддержку в организации ГО оказали вице-президент РАМН академик РАМН Ф. И. Комаров, академики РАМН Ю. П. Никитин и А. В. Шабров, академики РАН Ю. В. Наточин, В. Л. Свидерский и П. В. Симонов, докт. биол. наук И. А. Максимова. В 1995 г. ГО получило статус учреждения при РАН, в 1996 г. вошло в состав Европейского отделения Международной ассоциации геронтологии, в августе 1997 г. на XVI Всемирном конгрессе геронтологии в Аделаиде (Австралия) Общество было принято в Международную ассоциацию геронтологии и гериатрии (МАГГ), а его представители вошли в Совет МАГГ. В состав Правления ГО РАН входят три академика и один член-корреспондент РАН, восемь академиков и один член-корреспондент РАМН, 19 докторов и четыре кандидата наук из 14 городов России.

Если при организации Общества в 1994 г. в него входило только семь региональных отделений, то в настоящее время их 46. Они объединяют свыше 2 500 специалистов. С 1996 г. Общество издает информационный бюллетень «Вестник Геронтологического общества РАН». Выпуски «Вестника» (к настоящему времени — 175 номеров) размещаются на веб-сайте Общества, рассылаются более чем в 60 регионов страны, распространяются на научных конференциях по геронтологии и гериатрии. С 1997 г. регулярно издается журнал «Успехи геронтологии» [2], входящий в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук. Журнал индексируется в базах Index Medicus/MEDLIE, PubMed, SCOPUS, Index Copernicus. За 16 лет существования журнала вышло 45 выпусков, в которых опубликовано 1 043 статьи, представленные авторами не только из регионов России, но и Украины, Белоруссии, Казахстана, Грузии, Узбекистана, США, Великобритании, Германии, Франции, Австралии, Италии, Бразилии, Чехии, Сербии и других стран. По данным Российского индекса научного цитирования, за пятилетний период (2008–2012 гг.) в журнале опубликовано 537 статей. Пятилетний импакт-фактор РИНЦ журнала «Успехи геронтологии» составил 0,448, двухлетний — 0,510 (2012 г.). Журнал занимает 113-е место в рейтинге SCIENCE INDEX за 2012 г. среди более чем 2 000 журналов по тематике «Медицина и здравоохранение». С 2011 г. под названием «Advances in Gerontology» журнал также издается на английском языке издательством «МАИК/ИНТЕРПЕРИОДИКА» и распространяется за рубежом издательством «Springer» (США).

По инициативе ГО были подготовлены необходимые материалы к введению Минпромнауки РФ в 2001 г. новой научной специальности «14.00.53 — геронтология и гериатрия» (медицинские и биологические науки) [10]; в настоящее время шифр специальности — 14.01.30. Было организовано два диссертационных совета по специальности — при Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН и РНИИ геронтологии МЗ РФ, состоялись первые защиты докторских и

кандидатских диссертаций по новой специальности. Позднее кандидатские диссертации по геронтологии и гериатрии принимали к защите в Новосибирске и Самаре. За эти годы защищено более 40 докторских и более 200 кандидатских диссертаций по геронтологии и гериатрии. Примечательно, что в российских диссертационных советах успешно защищают диссертации по геронтологии и гериатрии граждане из республик СНГ и дальнего зарубежья, в частности из Белоруссии, Казахстана, Украины и Эквадора. Присуждение и взаимное признание подобных научных званий в разных странах будет способствовать подготовке кадров научных работников и, в конечном счете, прогрессу исследований в геронтологии и гериатрии.

Важным аспектом подготовки научных кадров в рамках международного сотрудничества является работа молодых отечественных исследователей за рубежом по совместным проектам. По инициативе ГО РАН с 2003 г. в Санкт-Петербурге открыт Сателлитный центр Международного института старения ООН-Мальта (INIA), учрежденный в 1998 г. резолюцией Экономического и социального совета ООН (ЭКОСОС) и по рекомендации Генерального секретаря ООН для подготовки специалистов в области геронтологии. INIA проводит образовательные программы в области социальной геронтологии, экономических и социальных аспектов старения, медицинской геронтологии, демографии старения, а также по формулированию и осуществлению государственной политики в области старения. Материалы для образовательных программ разрабатываются международной группой экспертов из разных стран мира. В состав Сателлитного центра вошли ведущие геронтологические учреждения города — Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, Санкт-Петербургский городской гериатрический медико-социальный центр. Со времени открытия Сателлитного центра им было проведено пять международных школ по геронтологии и гериатрии Международного института старения ООН.

ГО РАН учредило ежегодные премии за лучшую работу молодых ученых по геронтологии, присуждаемые с 1995 г., и рекомендует молодых специалистов для обучения на международных курсах и школах по геронтологии. Последипломная подготовка врачей-гериатров осуществляется на кафедрах геронтологии и гериатрии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова и факультетах усовершенствования врачей. Преддипломная подготовка ведется на кафедре гериатрии Самарского государственного медицинского университета.

В первые 15 лет существования ГО РАН развитие геронтологии и гериатрии в России шло нарастающими темпами: научно-организационными базами для развития этой дисциплины стали специализированные научно-исследовательские институты — Российский геронтологический научно-клинический центр МЗ (Москва), Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, Самарский НИИ «Международный центр по проблемам пожилых», Институт социальной геронтологии (Москва), ряд крупных геронтологических (гериатрических) центров; впервые созданы и издаются специализированные научные журналы и сборники, информационно обеспечивая как научные исследования, так и подготовку научных и практических кадров по научной специальности «геронтология и гериатрия» и врачебной специальности «врач-гериатр». Однако в последние годы наметилась негативная тенденция в отношении государства к проблемам геронтологии и гериатрии. Эта тенденция проявилась, в частности, в закрытии Самарского НИИ «Международный центр по проблемам пожилых», возвращенного к своему статусу Областного клинического госпиталя ветеранов войн. НИИ геронтологии МЗ РФ был преобразован в Научно-клинический центр — филиал РНИМУ им. Н. И. Пирогова и находится под угрозой закрытия. Закрыт Институт социальной геронтологии. Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии выведен из состава СЗО РАМН. Практически не работает Межведомственный научный совет по геронтологии и гериатрии РАМН и МЗСР РФ, нет штатного главного специалиста по гериатрии Минздрава РФ. Закрываются или перепрофилируются кафедры геронтологии и гериатрии в ряде ведущих вузов страны.

В соответствии с Уставом, основными задачами Общества являются: содействие развитию исследований в области геронтологической науки и смежных направлениях физиологии и биологии и внедрению результатов исследований в практику; установление и поддержание контактов с научными организациями в области геронтологии из СНГ и других стран с международными неправительственными научными организациями; организация встреч ученых для обмена научной информацией; оказание помощи членам Общества в повышении квалификации и содействие в реализации их научных работ; оказание научной и методической помощи в постановке преподавания в высшей и средней школе основ современной геронтологии; участие в работе международных сообществ ученых; популяризация и распространение знаний и новейших научно-технических достижений по профилю ГО. Важным этапом в развитии Общества стал его прием в декабре 2013 г. в Национальную медицинскую палату.

Характеризуя степень влияния российских ученых на решение наиболее приоритетных задач современной мировой геронтологии, на наш взгляд, можно отметить лишь несколько групп, реально оказывающих такое влияние и занимающих в ней достойное место.

Исследования российских ученых по ряду направлений оказывают значительное, а в ряде аспектов — определяющее влияние на решение конкретных научных задач [7]. Это подтверждается не только уровнем их публикаций, но и тем, что лидеров указанных научных групп регулярно приглашают с лекциями на самые престижные международные форумы по геронтологии, они организуют симпозиумы и тематические заседания по указанным вопросам на этих форумах, получают международные гранты и премии. Решением Всемирного совета МАГГ в число членов Глобальной сети исследований МАГГ в области старения (Global Ageing Research Network — GARN), формируемой из наиболее успешных научных коллективов, работающих в области социальной геронтологии, фундаментальной и клинической геронтологии, включены Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, Отдел канцерогенеза и онкогеронтологии НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова МЗ РФ, кафедра поликлинической терапии Курского государственного медицинского университета, кафедра геронтологии и гериатрии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова, Институт биологии и Институт физиологии Коми научного центра Уральского отделения РАН (Сыктывкар). В 2010 г. в Нью-Йорке (США) состоялась сессия Комитета по неправительственным организациям ЭКОСОС ООН, на которой было принято решение о предоставлении Санкт-Петербургскому институту биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН специального консультативного статуса при ЭКОСОС ООН.

За период 1994–2014 гг. членами Общества опубликовано несколько руководств по геронтологии и гериатрии [3, 4, 6, 14], более 250 монографий и книг по геронтологии и гериатрии, более 100 сборников материалов научных конференций, большое число статей в научных журналах. В 2007 г. был издан библиографический указатель научных публикаций отечественных авторов по геронтологии и гериатрии за период 1994–2006 гг. [5].

Со времени создания (1994 г.), ГО или при его участии организовано более 350 научных конференций и симпозиумов, в том числе более 60 международных. Среди них такие крупные, как II Европейский конгресс по биогеронтологии (2000 г., Санкт-Петербург), VI Европейский конгресс по клинической геронтологии (2002 г., Москва), VI Европейский конгресс МАГГ (2007 г., Санкт-Петербург), Европейская конференция «Рак и старение» (2007 г., Варшава). О растущем авторитете российских геронтологов свидетельствует также то обстоятельство, что их представители входят в состав редакционных коллегий и советов основных международных геронтологических журналов. По приглашению Программы старения ООН и МАГГ, российские ученые участвовали в подготовке Программы исследований по старению в XXI в., которая легла в основу Мадридского международного плана действий по старению, принятого на II Всемирной ассамблее по старению в Мадриде в 2002 г. [15, 16], и Программы исследований старения в Европе [17]. На VI Европейском конгрессе МАГГ в 2007 г. в Санкт-Петербурге председателем секции биологии старения был избран вице-президент ГО директор Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии чл.-кор. РАМН проф. В. Х. Хавинсон. В 2011 г. на VII Европейском конгрессе МАГГ В. Х. Хавинсон был избран президентом ЕРО МАГГ. В. Н. Анисимов является членом Научного совета программы Европейского союза FUTURAGE.

Довольно значителен массив исследований, выполняемых российскими учеными по отдельным направлениям геронтологии, но, к сожалению, они не так часто публикуются в реферируемых журналах. Многие из них, в силу слабой методической базы, не удовлетворяют требованиям таких журналов и, в основном, не оказывают влияния на развитие проблем, в них затрагиваемых. Вместе с тем, нельзя исключить, что при достаточном финансировании и обновлении лабораторного оборудования, часть их вполне бы могла выйти на высокопрофессиональный уровень. В целом, можно констатировать, что геронтология еще не вошла в круг научных проблем, систематически поддерживаемых государством.

По прогнозам специалистов, к 2030 г. доля лиц старше 75 лет в России увеличится почти в 2 раза по сравнению с 1999 г. [11, 12]. Кризиса медико-социального обеспечения в условиях резкого снижения рождаемости и численности трудоспособного населения можно будет избежать, только если будет удовлетворена потребность пожилых людей в особом медицинском обслуживании, что требует как решений на государственном уровне, так и усилий специалистов-геронтологов и гериатров [9].

В программе Европейского союза «Будущее исследований по старению в Европе: дорожная карта» (FUTURAGE) сформулировано семь главных приоритетов исследований в области старения в Европе на предстоящее десятилетие [19]:

- здоровое старение для увеличения продолжительности жизни;
- поддержание и восстановление ментального здоровья;
- включение и участие пожилых в общество и рынок труда;
- гарантирование качества и поддержание систем социальной защиты;
- благополучное старение дома и в обществе;

- неравное старение и связанное с возрастом неравенство;
- биогеронтология: от механизмов к воздействиям.

Очевидно, что эти приоритеты могут быть положены в основу стратегии развития геронтологии и гериатрии в нашей стране с учетом географических, экономических и национальных особенностей разных регионов России.

Геронтологическое общество видит своей основной целью дальнейшую консолидацию всех ученых и специалистов, занимающихся вопросами биологии, генетики и физиологии старения и долголетия, гериатров, социальных работников, демографов, психологов, математиков, занимающихся вопросами геронтологии и гериатрии. Оно будет и впредь всемерно способствовать развитию геронтологической науки, реализации основных стратегических задач геронтологии, которые включают оптимизацию социального статуса пожилого человека, борьбу с высокой заболеваемостью и сохранение в культуре общества профессионального и социального опыта пожилых людей. Следует подчеркнуть, что разносторонняя научно-организационная и издательская деятельность Общества осуществляется при постоянной поддержке Отделения физиологии и фундаментальной медицины РАН, Научного совета РАН по физиологическим наукам, Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии и ряда других организаций.

Двадцатилетний опыт работы Геронтологического общества при РАН дает основание полагать, что оно способно выступать в качестве надежного и высокопрофессионального партнера Минздрава и Минтруда России, которые всецело могут рассчитывать на наши содействие и помощь в решении трудных и ответственных задач, стоящих перед ними и руководством страны в условиях стремительного старения населения и сокращения доли трудоспособных лиц в структуре населения [1, 7, 8, 11–13].

Литература

1. *Анисимов В.Н.* Геронтологическое общество при Российской академии наук // Рос. физиол. журн. 2000. Т. 10. С. 1355–1362.

2. *Анисимов В.Н.* К десятилетию журнала «Успехи геронтологии» // Успехи геронтол. 2007. Т. 20. № 4. С. 9–15.

3. *Анисимов В.Н.* Молекулярные и физиологические механизмы старения (в 2-х т.). СПб.: Наука, 2008.

4. *Анисимов В.Н., Birnbaum L., Бутенко Г. и др.* Гигиенические критерии состояния окружающей среды 144. Принципы оценки эффектов химического воздействия на популяцию пожилых людей. Женева: ВОЗ, 1994.

5. *Геронтология и гериатрия*. Основные публикации отечественных авторов. Библиографический указатель за 1994–2006 гг. [Сост. Т. К. Кудрявцева] / Под ред. В. Н. Анисимова, В. Х. Хавинсона. СПб., 2007.

6. *Геронтология in silico*: становление новой дисциплины. Математические модели, анализ данных и вычислительные эксперименты / Под ред. Г. И. Марчука, В. Н. Анисимова, А. А. Романюхи, А. И. Яшина. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2007.

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

8. *Открытое письмо-2006*. http://cureaging.com; http://www.longevity-science.blogspot.com и др.).

9. *План развития* гериатрического обслуживания в Санкт-Петербурге / Сост. Э. С. Пушкова и др. СПб.: АЛЕС, 2003.

10. *Подготовка* научных кадров по специальности 14.00.53 — геронтология и гериатрия (нормативные акты и рекомендации): Метод. пособие / Под ред. В. Х. Хавинсона, В. Ю. Рыбникова, А. Л. Арьева и др. СПб.: ООО «Фирма КОСТА», 2002.

11. *Пожилой человек* в современном мире: Сб. работ / Под ред. Ю. А. Щербука, А. Н. Ржаненкова, В. Н. Анисимова, В. Х. Хавинсона. СПб.: ИПК «КОСТА», 2008.

12. *Пожилые люди* в Российской Федерации: положение, проблемы, перспективы. Национальный доклад. М.: Права человека, 2002.

13. *Программа* «Профилактика возрастной патологии и ускоренного старения, снижение преждевременной смертности от биологических причин и продление трудоспособного периода жизни населения»: Метод. рекомендации / Сост. В. Н. Анисимов, В. С. Баранов, В. Х. Хавинсон и др. СПб.: ИПК «КОСТА», 2008.

14. *Руководство* по геронтологии и гериатрии (в 4-х т.)/ Под ред. В. И. Ярыгина, А. С. Мелентьева. Т. 2. Введение в клиническую геронтологию. М.: ГОЭТАР, 2005.

15. *Сидоренко А.В., Михайлова О.Н.* Осуществление Мадридского международного плана действий по проблемам старения в странах СНГ: первые 10 лет // Успехи геронтол. 2013. Т. 26. № 4. С. 585–593.

16. *Andrews G.R., Sidorenko A., Andrianova L.F. et al.* Программа ООН по исследованию старения в 21-м веке // Успехи геронтол. 2001. Т. 7. С. 7–25.

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

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

19. *FUTURAGE*. A Road Map for Ageing Research. EC, 7th Framework Programme, October 2011. (www.futurage.group.shef.ac.uk/road-map.html).

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 2. P. 209–212

V. N. Anisimov

20TH ANNIVERSARY OF THE GERONTOLOGICAL SOCIETY OF THE RUSSIAN ACADEMY OF SCIENCES

The Gerontological Society of The Russian Academy of Sciences, N. N. Petrov Research Institute of Oncology, 68, Leningradskaya ul., Pesochny-2, St. Petersburg 197758, Russia; e-mail: aging@mail.ru

The overview on the establishment, main activities and results of The Gerontological Society of The Russian Academy of Sciences since March 1994.

***Key words**: Russian Gerontological Society, activities and main results*

© А. В. Сидоренко, О. Н. Михайлова, 2014
УДК 613.98

Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 2. С. 213–224

А. В. Сидоренко[1], О. Н. Михайлова[2]

МЕЖДУНАРОДНОЕ СОТРУДНИЧЕСТВО В ОБЛАСТИ СТАРЕНИЯ: СФЕРЫ И УЧАСТНИКИ

[1] Европейский центр социальных исследований и политики, Австрия, Вена, Берггассе 17;
e-mail: sidorenko.alexandre@gmail.com; [2] Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии,
197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; e-mail: ibg@gerontology.ru

Данная статья носит обзорный характер и посвящена вопросам международного сотрудничества в области старения. Она имеет своей целью охарактеризовать содержание основных направлений и представить главных участников сотрудничества. В ограниченных рамках журнальной публикации невозможно претендовать на исчерпывающее освещение этого многогранного вопроса, поэтому представленную информацию следует считать ориентировочной. Авторы надеются, что материалы статьи окажутся полезными для исследователей, сотрудничающих с разработчиками политики в области старения, а также для профессионалов, работающих в смежных областях, таких как социальное обеспечение, здравоохранение и т. п., и активистов неправительственных организаций, занимающихся практической деятельностью в области старения.

***Ключевые слова:** международное сотрудничество в области старения, Мадридский международный план действий по проблемам старения, международные неправительственные организации по вопросам старения*

Основной документ, определяющий содержание международного сотрудничества в области старения — Мадридский международный план действий по проблемам старения (ММПДС) [12], отмечает необходимость международного сотрудничества «*для оказания содействия развивающимся странам, наименее развитым странам и странам с переходной экономикой*» в осуществлении рекомендаций ММПДС. Последний содержит ряд общих предложений для содействия его осуществлению, такие как улучшение функционирования международных валютной, финансовой и торговой систем и эффективности управления ими; принятие четких обязательств со стороны развитых стран и международных учреждений, занимающихся вопросами развития, по международному сотрудничеству в области старения; изучение и коррекция процедур предоставления займов и субсидий в рамках деятельности по оказанию помощи в осуществлении ММПДС международными финансовыми учреждениями и региональными банками развития развивающимся странам и странам с переходной экономикой; включение фондами и программами ООН проблемы старения в их проекты, в том числе на уровне страны.

ММПДС выделяет также ряд специфических областей для международного сотрудничества по старению:

- поддержка организаций, занимающихся вопросами подготовки кадров и укреплением потенциала по вопросам старения в развивающихся странах;
- обмен опытом и информацией об успешных программах и моделях;
- научный обмен в качестве подспорья при разработке политики и программ на основе доказательного подхода;
- разработка проектов для деятельности, приносящей доход людям пожилого возраста;
- распространение информации.

Необходимость сотрудничества между государствами по вопросам старения подчёркивается также в Региональной стратегии осуществления ММПДС (РСО/ММПДС) в регионе Европейской экономической комиссии ООН (ЕЭК ООН) [23], куда входят все страны СНГ. В соответствии с рекомендациями РСО/ММПДС, региональное сотрудничество в области старения должно содействовать эффективному обмену информацией, опытом и достижениями и осуществляться с участием гражданского общества, включая неправительственные организации и другие заинтересованные стороны.

В этой статье мы уделили внимание следующим сферам международного сотрудничества в области старения:

1) разработка и осуществление нормативных и рекомендательных документов;

2) техническое сотрудничество;
3) научные исследования;
4) обмен профессиональным (практическим) опытом.

Помимо содержания международного сотрудничества, в каждой из вышеперечисленных сфер уделялось внимание также главным акторам (участникам) такого сотрудничества: межправительственным организациям глобального, межрегионального, регионального и субрегионального уровней, в первую очередь ООН, включая секретариат ООН и разветвлённую многопрофильную сеть организаций и агентств системы ООН, а также неправительственным организациям, объединяющим исследователей и практиков в области старения и смежных областях. Отдельная секция посвящена деятельности многопрофильных неправительственных организаций, которые часто называют «организациями людей пожилого возраста и (или) *для* людей пожилого возраста».

Сферы международного сотрудничества

1. Разработка и осуществление нормативных и рекомендательных документов

Под нормативной деятельностью международных, точнее межправительственных, организаций следует понимать разработку, осуществление и мониторинг документов, имеющих *обязательную силу по международному праву* [2], то есть обязательных для выполнения и отчётности правительствами стран-членов данной организации. Примером таких документов может служить *Конвенция о правах инвалидов* [9], принятая Генеральной Ассамблеей ООН в 2006 г. Государства, ратифицировавшие Конвенцию, обязаны регулярно, каждые четыре года, представлять доклады о её выполнении в специально созданный *Комитет по правам лиц с инвалидностью* [37], который состоит из независимых экспертов, осуществляющих мониторинг выполнения Конвенции присоединившимися странами. В области старения подобные международные документы, обязательные для исполнения и отчётности государствами-членами ООН, пока не существуют.

Вместе с тем, в 2010 г. Генеральная Ассамблея ООН учредила *Рабочую группу* для усиления защиты прав пожилых людей [16], в задачи которой входит и рассмотрение вопроса о «целесообразности разработки дополнительных документов и мер» в данной области. Международным сообществом, особенно неправительственными организациями, это решение ООН было воспринято как возможная перспектива создания международного юридически обязательного документа, например конвенции, по правам пожилого человека. Надежды на такое развитие событий были подкреплены в 2012 г. решением Генеральной Ассамблеи ООН о том, что «...Рабочая группа открытого состава по проблемам старения в рамках своего мандата (...) займется рассмотрением предложений относительно международно-правового документа о поощрении и защите прав и достоинства пожилых людей...» [11]. Это решение Генеральной Ассамблеи действительно открывает возможность создания первого в истории документа в области старения, который будет иметь обязательную силу по международному праву.

Между тем, в области старения межправительственными организациями, в первую очередь ООН, разработан и осуществляется целый ряд документов *рекомендательного* характера. К ним относятся *рамочные стратегии* для политики в области старения. Разработка рамочных стратегий представляется наиболее успешной сферой международного сотрудничества в области старения, равно как и в других областях международного сотрудничества. Рамочные стратегии интересны для государств тем, что создаваемые документы представляют собой свод согласованных взглядов на проблемы, а также рекомендаций для их преодоления. Процесс разработки рамочных стратегий позволяет государствам договориться об общих подходах, которые затем находят своё воплощение в национальной политике, создавая платформу для взаимопонимания и последующего сотрудничества. Таким образом, общность подходов позволяет государствам говорить на одном языке. При этом идентичность национальных подходов не является обязательной, да и вряд ли возможной из-за культурных, политических, социальных и прочих различий. Понятно, что такие различия могут быть достаточно глубокими, что делает достижение согласия (консенсуса) трудоёмким и продолжительным процессом. Примером может служить разработка ММПДС. На определённом этапе разработки Плана, ряд правительственных делегаций для преодоления возникших разногласий предложили создать три плана вместо одного: для демографически «молодых» и экономически слабо развитых стран, для стран с переходной экономикой и для стран, значительно продвинувшихся на путях демографического перехода и экономическо-

го развития. Впрочем, имевшиеся разногласия удалось преодолеть и подготовить единый документ.

Важнейшими международными рамочными стратегиями в области старения являются Венский международный план действий по проблемам старения [67], Принципы ООН в отношении людей пожилого возраста [18] и уже упоминавшийся ММПДС, принятые, соответственно, в 1982, 1991 и 2002 гг. Эти три документа достаточно хорошо известны в профессиональной и научной среде, равно как и в среде широкой общественности, поэтому мы лишь обозначим их отличительные характеристики. Важнейшие отличия Венского и Мадридского планов содержатся в их приоритетах: Венский план сосредоточивается на удовлетворении нужд и потребностей людей пожилого возраста; Мадридский же документ, помимо чисто гуманитарных рекомендаций, предлагает меры для согласования процессов старения общества и его сбалансированного (устойчивого) развития (*табл. 1*).

Отдельного упоминания заслуживает другой документ ООН по старению — Принципы ООН в отношении пожилых людей. В отличие от Венского и Мадридского планов, Принципы — очень короткий документ, текст которого легко размещается на одной странице. Он включает 18 ёмко сформулированных принципов, сгрупированных в пять групп (кластеров). Краткость и чёткость формулировок сделали этот документ *исходной* рамочной стратегией при разработке национальных стратегических документов по старению в таких разных странах, как Доминиканская Республика и Финляндия.

Вновь подчеркнём, что ни один из рамочных стратегических документов ООН по старению не имеет обязательную силу по международному праву и не предполагает наличие органа для независимого мониторинга. Вместе с тем, *периодический обзор и оценка* выполнения ММПДС на глобальном уровне, так же как и его предшественника — Венского плана действий, осуществляется одним из консультативных органов Экономического и социального совета ООН — Комиссией социального развития [7]. Такие периодические обзоры и оценки осуществления ММПДС проводятся каждые пять лет [24] .

Вопросы старения общества и положения людей пожилого возраста отражены также в ряде международных стратегических документов ООН, напрямую не относящихся к области старения. В число важнейших документов этой категории входят *Копенгагенская декларация о социальном развитии*, принятая совместно с *Программой действий Всемирной встречи на высшем уровне в интересах социального развития* [5], а также *Программа действий международной конференции по народонаселению и развитию* [6].

Помимо рамочных стратегий, носящих универсальный характер, в системе ООН создаются нормативные и рекомендательные документы, соответствующие профильным мандатам организаций. Ряд этих документов прямо или опосредованно касается вопросов старения. Например, ВОЗ в соответствии со своим мандатом разработала документы, предлагающие подходы к политике охраны здоровья и медицинского обслуживания на протяжении индивидуальной жизни, включая период старения [27]. Одним из наиболее известных и влиятельных документов ВОЗ является Рамочная стратегия для активного старения [68]. Продовольственная и сельскохозяйственная организация ООН (ФАО) [19], главной задачей которой является *обеспечение продовольственной безопасности для всех*, занимается вопросами старения в сельской мест-

Таблица 1

Отличительные характеристики Венского и Мадридского международных планов действий по проблемам старения [по 56]

Характеристика	Венский международный план действий по проблемам старения, 1982	Мадридский международный план действий по проблемам старения, 2002
Основное внимание	Люди пожилого возраста в экономически и демографически «продвинутых» странах	Старение народонаселения и индивидуальное старение в развивающихся странах и странах с переходной экономикой
Главный приоритет	«Гуманитарные» вопросы	Вопросы развития общества
Значение	Определил старение в качестве значимой международной проблемы	Призвал включить вопросы старения в международную повестку развития
Объём	62 рекомендации в семи областях, касающихся потребностей людей пожилого возраста	239 рекомендаций в 18 приоритетных областях

ности [57]. Для Международной организации труда (МОТ), основанной в 1919 г., традиционными сферами деятельности, прямо или косвенно относящимися к старению, являются занятость, социальная защита и обучение, в том числе профессиональная подготовка, на протяжении жизни [48]. Всемирный банк занимается разработкой и практическим осуществлением концептуальных подходов к основам пенсионной реформы [53], а также вопросами здравоохранения, народонаселения и обеспечения продовольствием [44].

Из межправительственных организаций, не входящих в систему ООН, отметим аналитическую и нормативную работу Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР), которая полагает своей миссией содействие политике, направленной на улучшение экономического и социального благополучия людей во всём мире [63]. На основе анализа информации, ОЭСР разрабатывает международные стандарты и рекомендации для социальной и экономической политики, а также политики по вопросам окружающей среды. Области работы ОЭСР, непосредственно касающиеся старения, включают социальное обеспечение, пенсионное обслуживание и занятость. В качестве примера сошлёмся на работу ОЭСР по анализу политики разных стран, направленной на улучшение перспектив занятости для работников пожилого возраста [34].

Ещё одним примером нормативной деятельности может служить Европейская комиссия (ЕК). Среди её главных задач — подготовка законодательных предложений для Европейского парламента и Совета Европейского союза [62]. Вопросы старения, включая пенсионное обеспечение, входят в сферу *политики занятости и социальных прав* [40]. Заметим, что ЕК занимается вопросами *координации* политики стран Европейского союза, а не разработкой единой политики, формулируя, например, общие правила для гарантии права на социальную защиту, в том числе и пенсионное обеспечение, при перемещении индивидуума из одной страны Евросоюза в другую [41]. В 2012 г. проходил *Европейский год активного старения и солидарности поколений*, проведение которого координировала ЕК. Одним из практических результатов Европейского года стало создание базы данных об инициативах правительственных и неправительственных организаций стран Евросоюза в области старения [45].

Другая региональная межправительственная организация — Азиатско-Тихоокеанское экономическое сообщество (АТЭС), куда входит и Российская Федерация, занимается в соответствии со своим названием вопросами экономического сотрудничества в огромном Азиатско-Тихоокеанском регионе [36]. Понятно, что АТЭС рассматривает вопросы старения с макроэкономической точки зрения. Об этом свидетельствует, например, содержание *Декларации Чеджу по усилению региональной кооперации для решения проблем старения народонаселения* [50], в которой, среди прочих, сформулирована задача создания жизнеспособных, гибких и открытых национальных экономик, способных реагировать на проблемы старения и демографических перемен.

Участие Российской Федерации в осуществлении международных стратегических документов по вопросам старения

Российская Федерация активно участвует в разработке и осуществлении основных международных рамочных стратегий по старению. Это участие состоит, в частности, во вкладе российского экспертного сообщества в процессы создания международных документов, а также в следовании на государственном уровне рекомендациям утверждённых документов, прежде всего ММПДС и РСО/ММПДС. Отметим, что Российская Федерация представила свои национальные доклады по осуществлению РСО/ММПДС в рамках обоих циклов оценки осуществления ММПДС — в 2007 и 2012 гг.

В ходе выполнения РСО/ММПДС был намечен и осуществлён ряд мер, одной из которых явилось принятие всеми 83 субъектами Российской Федерации региональных программ, направленных на повышение качества жизни пожилых людей. Государственная политика в области старения реализуется в рамках стратегических документов, принятых на федеральном уровне: Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 г. [29], Концепции долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации на период до 2020 г. [21], Федерального закона Российской Федерации «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [30] и аналогичных документов, принятых на региональных уровнях. Перечень основных сфер деятельности правительства по осуществлению РСО/ММПДС включает следующие: здоровье и медицинское обслуживание; социальная защита; социальные услуги; участие в жизни общества; защита прав и противодискриминационные меры; уход,

включая долговременный; социально-культурные потребности; безопасная и доступная среда.

За годы осуществления РСО/ММПДС в стране созданы новые институциональные структуры, такие как Комиссия при президенте Российской Федерации по реализации приоритетных национальных проектов и демографической политике [25] и Координационный совет по делам ветеранов при правительстве Российской Федерации [17]. В последние годы был также возобновлён механизм, способствующий развитию отношений между поколениями и передаче молодежи профессиональных знаний и опыта, которыми обладают представители старших поколений, в рамках реализуемой в регионах Российской Федерации программы «Наставник».

2. Техническое сотрудничество

Под техническим сотрудничеством, или технической помощью, большинство межправительственных организаций, в первую очередь ООН, понимает предоставление специализированных консультативных услуг и других видов помощи в осуществлении политики и программ, разработанных межправительственными организациями [28, 4]. Техническая помощь предоставляется на основании запросов правительств стран, которые определены в качестве реципиентов международной помощи. К этой категории относятся, главным образом, развивающиеся страны, а также страны с переходной экономикой. Поддержка оказывается при разработке и осуществлении государственной политики, а также в наращивании *национального потенциала* в данной области. ООН выделяет следующие основные элементы национального потенциала в области старения [13]: институциональную инфраструктуру; людские ресурсы; финансовые ресурсы; научные исследования, сбор и анализ данных; политику в области старения.

Главными áкторами в оказании технической помощи в области старения выступают учреждения ООН. Отдел социального развития Департамента по экономическим и социальным вопросам (ОСР/ДЭСВ) секретариата ООН является центральным координационным органом по вопросам старения в системе ООН. Отдел координирует выполнение ММПДС [33], включая оказание технической помощи на региональном и национальном уровнях [59].

В рамках технического сотрудничества по вопросам старения ОСР/ДЭСВ взаимодействует с другими оганизациями системы ООН, в первую очередь с Фондом ООН в области народонаселения (ЮНФПА), который уделяет значительное внимание вопросам старения в рамках одного из центральных направлений своей работы — народонаселение и развитие [54].

Среди других участников международного технического сотрудничества в областях, относящихся к старению, отметим такие учреждения системы ООН, как Всемирный банк [20], МОТ [60], ФАО [61] и региональные комиссии [64, 22]. Так, Всемирный банк за период с 2002 по 2010 г. оказал поддержку пенсионным реформам в более чем 60 странах [39]. Департамент социальной защиты МОТ оказывает консультативную помощь по вопросам актуарного и финансового анализа, мониторингу и оценке функционирования систем социального обеспечения, юридическому анализу соответствия национального законодательства стандартам МОТ в области социальной защиты [60]. Многие организации системы ООН, например ВОЗ и ФАО, не располагая целевыми финансовыми ресурсами в области старения, оказывают техническое содействие в форме экспертной помощи, а также публикаций, обобщающих и анализирующих имеющиеся модели и проекты.

Примером положительного регионального сотрудничества для содействия реализации РСО является деятельность с 1999 г. по настоящее время Российско-Австрийской рабочей группы по сотрудничеству в социальной сфере, входящей в состав Смешанной российско-австрийской комиссии по торговле и экономическому сотрудничеству и включающей представителей Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации и администраций субъектов Российской Федерации, с одной стороны, и Федерального министерства труда, социальных вопросов и защиты потребителей Австрии и федеральных земель Австрии, с другой. Значительная часть деятельности в рамках Рабочей группы посвящена вопросам социальной защиты пожилых людей: стандартизации социальных услуг, стационарного социального обслуживания, надомного социального обслуживания пожилых людей. В рамках программ гуманитарной помощи при участии доноров из Финляндии, ФРГ, Швеции и других европейских стран, органы социальной защиты субъектов Российской Федерации получают товары для поддержки одиноких, малообеспеченных, больных граждан пожилого возраста. В данном контексте следует отметить и международное сотрудничество Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии, которому

в 2011 г. был присвоен Специальный консультативный статус при Экономическом и социальном совете ООН [8].

Особую роль в международном сотрудничестве в области старения играет Международный институт по старению на Мальте (Мальта-ООН) [47]. Главным мандатом Института является обучение и подготовка специалистов в области старения. Программы Института осуществляются как на Мальте, так и в различных странах, в том числе и при участии сотрудничающих (сателлитных) центров [52]. Один из таких региональных сателлитных центров для Российской Федерации и стран СНГ функционирует в рамках сотрудничества мальтийского Института, Городского гериатрического медико-социального центра, Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии и Геронтологического общества при РАН.

Крупнейшим áктором в оказании технической помощи за рамками системы ООН является ОЭСР. Так, в 2012 г. страны-члены Комитета ОЭСР содействия развитию выделили 125,6 млрд долларов США для целей официального содействия развитию, что составило 0,29 % их общего национального дохода [35].

Наконец, в ряде экономически развитых стран существуют учреждения, обычно правительственные, которые предоставляют международную техническую помощь на двухсторонней основе или же через международные правительственные или неправительственные организации. Назовём несколько таких учреждений, которые, среди прочих направлений, работают и в области старения или смежных областях: Japan International Cooperation Agency [49], Swedish International Development Cooperation Agency [58], UK Department for International Development [38], USAID [66]. Из стран СНГ Российская Федерация является единственной страной, оказывающей международную помощь в целях содействия развитию [10, 51].

3. Научные исследования

Главным координатором международного научного сотрудничества в различных областях геронтологии и гериатрии в мировом и региональном масштабах является организованная в 1950 г. в Льеже (Бельгия) по инициативе ряда национальных обществ Международная ассоциация геронтологии (МАГ), впоследствии переименованная в Международную ассоциацию геронтологии и гериатрии (МАГГ) [46]. МАГГ является основной международной неправительственной организацией в области научных исследований и объединяет более 50 тыс. геронтологов из разных стран мира. Ассоциация представляет собой стройную структуру, состоящую из пяти региональных отделений, а именно Европы, Северной Америки, Латинской Америки, Азиатско-Тихоокеанского региона и Африки. МАГГ полагает своими основными целями содействие исследованиям в различных областях геронтологии и подготовке кадров, международным связям национальных обществ, организации международных конгрессов по геронтологии.

Геронтологическое общество при Российской академии наук (ГО РАН) [1], включающее около 50 региональных отделений по всей территории Российской Федерации, с 1997 г. является полноправным членом МАГГ, а именно его Европейского отделения. В рамках такого сотрудничества в Санкт-Петербурге и Москве организованы и проведены три европейских конгресса по геронтологии: Европейский конгресс по биогеронтологии (Санкт-Петербург, 2000 г.), Европейский конгресс по клинической геронтологии (Москва, 2002 г.) и Европейский конгресс МАГГ (Санкт-Петербург, 2007 г.). В 2009 г. по решению Совета МАГГ в Санкт-Петербурге на базе Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии был создан Сотрудничающий центр МАГГ (IAGG Collaborating Centre) [26]. В задачи Сотрудничающего центра входит организация образовательных научных программ и программ подготовки специалистов, поддержка и сотрудничество с аналогичными центрами в других регионах, подготовка и публикация специализированных информационных материалов. В 2009 г. на базе Института создано также представительство МАГГ Европейского региона для координации деятельности Геронтологических обществ стран Восточной Европы. В рамках деятельности представительства был подготовлен специальный номер международного научного журнала «Biogerontology», содержащий обзорные статьи национальных геронтологических общества Европы. На VII Европейском конгрессе МАГГ в Болонье в 2011 г. президенту ГО РАН профессору В. Н. Анисимову была вручена медаль и почетный диплом по биологии. На конгрессе в Болонье профессор В. Х. Хавинсон (Российская Федерация) был избран президентом Европейского отделения МАГГ.

ГО РАН принимало активное участие в разработке международных документов по вопросам старения, в том числе ММПДС (2002 г.), Программы действий по исследованию старения в Европе (2006 г.), Программы Европейского союза «Будущие исследования по старению в Европе: дорожная карта (FUTURAGE)»; президент ГО РАН проф. В. Н. Анисимов является членом Научного совета этой программы. По инициативе ГО РАН в 2001 г. в Российской Федерации была введена новая научная специальность «геронтология и гериатрия» и организованы диссертационные советы соответствующего профиля. К настоящему времени защищены более 30 докторских и 230 кандидатских диссертаций по геронтологии и гериатрии, в том числе учёными из СНГ и дальнего зарубежья, в частности из Белоруссии, Казахстана, Украины, Эквадора.

Ещё одним свидетельством признания роли российских учёных в развитии мировой геронтологии является включение ряда российских геронтологических центров в число членов Глобальной сети по исследованию старения (Global Ageing Research Network — GARN) МАГГ [43]. В числе членов GARN — Институт физиологии Коми Уральского отделения РАН (Сыктывкар), Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, кафедра геронтологии и гериатрии Северо-Западного медицинского университета им. И. И. Мечникова МЗ РФ и др.

4. Обмен профессиональным опытом

Значительный вклад в международное сотрудничество в области старения вносят также международные организации, объединяющие профессионалов-практиков, работающих в областях, имеющих как прямое, так и опосредованное отношение к вопросам старения. К последней категории можно отнести организации, занимающиеся вопросами социально-

Таблица 2

Некоторые международные *профессиональные* неправительственные организации, занимающиеся вопросами старения

Название	Характеристика	Сфера деятельности	Формы работы	Контакт
Международная ассоциация геронтологии и гериатрии (МАГГ) (International Association for Gerontology and Geriatrics — IAGG)	Глобальное объединение учёных и практиков, работающих в области геронтологии и гериатрии, основывающееся на членстве национальных организаций (обществ) или индивидуальном членстве	Поддержка и пропаганда научных исследований, обучение	Проведение всемирных и региональных конгрессов; обучающие программы	http://www.iagg.info/sub01_01_Missions.php
Глобальное объединение международных центров по вопросам долгожительства (The International Longevity Centre Global Alliance, ILC Global Alliance)	Многонациональное объединение, состоящее из организаций-членов	Долголетие и старение народонаселения	Разработка концепций (идей); исследования; создание форумов для дискуссий с участием людей пожилого возраста	http://www.ilc-alliance.org/
Международное общество геронтотехнологии (International Society for Gerontechnology — ISG)	Организации и индивидуальные специалисты, включая студентов и преподавателей, в области геронтотехнологии	Технологические инновации, которые основаны на научных знаниях и касаются продуктов и услуг, удовлетворяющих потребности людей пожилого возраста	Издание журнала «Gerontechnology»; проведение международных конференций; организация мастер-классов для молодых учёных	http://gerontechnology.info/index.php/journal/pages/view/isghome
Еврокэрэрс (Eurocarers — a European Association working with and for carers)	Ассоциация организаций соответствующего профиля из стран Европейского союза, которые занимаются вопросами ухода вне профессиональных или формальных сетей	Внеинституциональный (неформальный) уход, в том числе за людьми старшего возраста	Сбор информации и обмен опытом; участие в разработке доказательной политики на национальном и международном уровнях; научные исследования; организация форумов и дискуссионных платформ	http://eurocarers.webhostingireland.ie/index.php

Окончание табл. 2

Название	Характеристика	Сфера деятельности	Формы работы	Контакт
Общество гериатрической медицины Европейского союза (European Union Geriatric Medicine Society — EUGMS)	Сотрудничающая и координирующая организация национальных гериатрических медицинских обществ стран Европейского союза и Швейцарии	Развитие гериатрической медицины в качестве независимой медицинской специальности; обеспечение доступности гериатрических услуг; образование и переподготовка специалистов; доказательная гериатрия	Проведение конгрессов и других профессиональных встреч; разработка концепций и подходов; обучающие программы	http://www.eugms.org/
Европейская ассоциация директоров и учреждений, предлагающих услуги по долговременному уходу за престарелыми (European Association for Directors and Providers of Long-Term Care Services for the Elderly — E.D.E.)	«Зонтичная» организация, представляющая интересы национальных европейских ассоциаций соответствующего профиля	Стационарные услуги для людей пожилого возраста	Обмен информацией и опытом; разработка стандартов обучающих программ; организация взаимных посещений; проведение конгрессов и симпозиумов	http://www.ede-eu.org/index.php
Международная ассоциация домов и услуг для людей старшего возраста (International Association of Homes and Services for the Ageing — IAHSA)	Всемирная «зонтичная» организация, объединяющая и представляющая интересы национальных организаций-членов, в том числе правительственных, неправительственных, научных, частного бизнеса и т. п.; в Европе действует Европейская ассоциация домов и услуг для людей старшего возраста — EAHSA	Стационарные и нестационарные услуги для людей пожилого возраста	Прикладные исследования; обмен профессиональным опытом; обмен информацией; профессиональное обучение; распространение информации	Всемирная ассоциация (IAHSA) — http://www.iahsa.net/ Европейская ассоциация (EAHSA) — http://www.eahsa.eu/

го обеспечения, оказания социальных услуг, здравоохранения и т. п. Список организаций соответствующего профиля достаточно широк, и мы ограничимся перечислением только нескольких международных организаций, большинство из которых являются европейскими (*табл. 2*). Добавим, что большинство организаций, включённых в «короткий список», относится к категории неправительственных организаций; их главными формами деятельности являются обмен опытом, проведение научных исследований, организация конференций и симпозиумов, а также профессиональное обучение и пропаганда знаний среди широкой общественности.

5. Международные неправительственные организации людей пожилого возраста или созданные для удовлетворения интересов и нужд людей пожилого возраста

Многие национальные и международные неправительственные организации (НПО) играют значительную роль в сотрудничестве в области старения, признанную, в том числе, и ООН [65]. В области старения эта роль особенно ощутима в деятельности уже упомянутой выше Рабочей группы для усиления защиты прав пожилых людей: информационная и лоббистская работа НПО в значительной степени способствовала продвижению идеи разработки международного юридически обязательного документа по правам людей пожилого возраста.

В *табл. 3* приведен список, вновь очень краткий, наиболее известных международных НПО. При этом в список включены такие организации, членами которых являются сами люди старшего возраста, организации людей старшего возраста или организации, занимающиеся исключительно или преимущественно вопросами старения и положения людей старшего возраста. Перевод названий ряда зарубежных НПО затруднителен из-за употребления акронимов (например, *AARP*) или эмфатических конструкций (например, *HelpAge International*), поэтому мы приводим эти названия в оригинальной языковой транскрипции. В этом списке всё же выделим две, выше уже названные, организации — HelpAge International и

AARP. Уникальную специфику первой из них составляет то, что, наряду с целым рядом различных активностей (см. табл. 3), она занимается непосредственным осуществлением конкретных проектов и программ в развивающихся странах и странах с переходной экономикой. При этом финансирование таких проектов и программ HelpAge International осуществляет с помощью своего основного бюджета или с привлечением ресурсов стран-доноров и межправительственных организаций, включая ООН [42]. Один из авторов этой статьи с гордостью декларирует своё участие в деятельности HelpAge International.

Вторая организация, заслуживающая, на наш взгляд, отдельного упоминания — AARP, ранее известная под названием Американская ассоциация пенсионеров (American Association of Retired Persons). Строго говоря, AARP — это крупнейшая в мире *национальная* организация в области старения, насчитывающая свыше 37 млн членов, и одна из самых мощных лоббистских организаций США. Вместе с тем, AARP вовлечена в достаточно интенсивное международное сотрудничество в разных регионах мира, а также в рамках разнообразных форумов и платформ ООН [32].

Заключение

Даже беглый обзор основных сфер и главных акторов международного сотрудничества по старению

Таблица 3

Некоторые международные неправительственные организации «общего профиля», занимающиеся вопросами старения

Название	Характеристика	Сфера деятельности	Формы работы	Контакт
HelpAge International	Международная организация со штаб-квартирой в Лондоне; действует через глобальную сеть сотрудничающих организаций	Соблюдение прав человека; искоренение дискриминации; преодоление бедности; качество жизни и здоровье	Осуществление и поддержка проектов и программ на местном и национальном уровнях; участие в разработке и осуществлении международных рамочных документов	http://www.helpage.org/
International Federation on Ageing	Международная федерация, основывающаяся на членстве НПО, частного бизнеса, научных учреждений, правительств и индивидуальных лиц	Взаимодействие и сотрудничество членов федерации; исследования и обмен информацией; участие в международном сотрудничестве по осуществлению политики в области старения	Организация международных конференций; участие в обзорных исследованиях; подготовка и издание докладов и обзоров; публикации	http://www.ifa-fiv.org/
La Fédération Internationale des Associations de Personnes Âgées (FIAPA)	Международная федерация ассоциаций пожилых людей	Обмен информацией и координация действий членов Федерации	Организация международных встреч; участие в работе международных организаций; публикации	http://www.fiapa.net/?page_id=35
International Network for the Prevention of Elder Abuse (INPEA)	Международная сеть организаций и частных лиц	Предотвращение насилия над людьми пожилого возраста	Агитация; обмен информацией; обучение	http://www.inpea.net/
Age Platform Europe	Сеть организаций Европейского союза; состоит из организаций людей 50+ лет и организаций, занимающихся вопросами старения	Защита интересов; агитация; вопросы политики: антидискриминация; занятость и активное старение; социальное включение; социальная защита; здоровье; доступность услуг; солидарность между поколениями	Тесное взаимодействие с законодательными и исполнительными органами Европейского союза; обмен информацией; публикации	http://www.age-platform.eu/index.php
Американская ассоциация пенсионеров (Association of Retired Persons — AARP). AARP International	Непартийная, некоммерческая ассоциация, находящаяся в США	Сферы международной деятельности: здоровье; экономическая защита	Распространение информации и обмен информацией	http://www.aarpinternational.org/

демонстрирует его разнообразие. В то же время, важно установить, насколько это сотрудничество способствует решению основных вопросов старения народонаселения и индивидуального старения в мире. В качестве косвенного «индикатора» обратимся к результатам оценки осуществления ММПДС в ходе первого (2007 г.) и второго (2012 г.) циклов глобального обзора. Согласно этим оценкам, осуществление ММПДС характеризуется определёнными успехами, однако прогресс существенно различается в разных странах и регионах, а перечень проблем по своему объёму не уступает списку достижений [14]. Основной проблемой признаются значительные расхождения между объявленной политикой и принимаемыми на практике мерами, что обусловлено недостатком финансовых средств, нехваткой человеческих ресурсов и слабостью политической воли для преобразований [15].

Одной из наиболее важных причин недосточного прогресса в осуществлении ММПДС является, по-видимому, и то, что вопросы старения в мировой повестке не относятся к числу первостепенных приоритетов [55]. В качестве подтверждения сошлёмся на то, что ни вопросы старения народонаселения, ни вопросы положения людей пожилого возраста не отражены в основном документе ООН, определяющем принципы и цели мирового развития в XXI в., — *Декларации тысячелетия Организации Объединенных Наций* [3].

Низкий приоритет вопросов старения в международной повестке отражается и на организационно-административном уровне: так, глобальный координационный центр по вопросам старения в Секретариате ООН в Нью-Йорке [4, 33] насчитывает всего трёх (!) сотрудников профессионального уровня. Трудно представить, что это число может возрасти в условиях продолжающегося финансово-экономического кризиса, когда даже самые богатые страны мира вынуждены ограничивать расходы государственного бюджета, в том числе и на финансирование межправительственных организаций. Вместе с тем, выход может заключаться не в увеличении расходов, а в консолидации имеющихся сил и средств. Моделью такого консолидированного подхода в рамках ООН мог бы стать ЮНЭЙДС (UNAIDS) — Программа ООН по проблеме ВИЧ/СПИД. ЮНЭЙДС объединяет усилия и ресурсы одиннадцати организаций системы ООН, деятельность которых так или иначе связана с борьбой против распространения пандемии ВИЧ/СПИД [31]. Как мы уже обсуждали выше, вопросами старения в системе ООН заняты несколько организаций и фондов, — консолидация их ресурсов, профессиональных и финансовых, и могла бы составить основу межорганизационной структуры по старению — ЮНЭЙДЖ (UNAGE). Разумеется, не стоит ожидать, что ЮНЭЙДЖ, подобно своему прототипу, будет оперировать многомиллиардным долларовым бюджетом. Но ведь предлагаемая организация, в отличие от ЮНЭЙДЖ, будет заниматься не преодолением глобальной катастрофы, а, как предложено в ММПДС, разработкой и осуществлением практических мер по адаптации мирового сообщества к старению.

Литература

1. *Геронтологическое общество при Российской академии наук (ГО РАН).* http://www.gersociety.ru/

2. *Декларации, конвенции и другие нормативные документы*. Организация Объединённых Наций. http://www.un.org/ru/documents/decl_conv/

3. *Декларация тысячелетия Организации Объединенных Наций, 2000*. http://www.un.org/ru/documents/decl_conv/declarations/summitdecl.shtml

4. *Департамент по экономическим и социальным вопросам*. Организация Объединённых Наций. http://www.un.org/ru/development/desa/what-we-do.html

5. *Доклад Всемирной встречи на высшем уровне в интересах социального развития (Копенгаген, 6–12 марта, 1995) A/CONF.166/9*. Организация Объединённых Наций, 1995. http://daccess-dds-ny.un.org/doc/UNDOC/GEN/N95/116/53/PDF/N9511653.pdf?OpenElement и http://www.un.org/ru/documents/decl_conv/declarations/copdecl.shtml

6. *Доклад Международной конференции по народонаселению и развитию*. Каир, 5–13 сентября 1994 г. A/CONF.171/13/Rev.1. Организация Объединённых Наций, Нью-Йорк, 1995. https://www.unfpa.org/webdav/site/global/shared/documents/publications/2004/icpd_rus.pdf

7. *Комиссия социального развития*. Вспомогательные органы ЭКОСОС. Экономический и социальный совет (ЭКОСОС). http://www.un.org/ru/ecosoc/about/socdev_commission.shtml

8. *Комитет по неправительственным организациям*. Вспомогательные органы ЭКОСОС. http://www.un.org/ru/ecosoc/about/ngo_committee.shtml

9. *Конвенция о правах инвалидов*. Резолюция, принятая Генеральной Ассамблеей 13 декабря 2006 г. 61/106. Организация Объединённых Наций. http://daccess-dds-ny.un.org/doc/UNDOC/GEN/N06/500/81/PDF/N0650081.pdf?OpenElement

10. *Концепция участия Российской Федерации в содействии международному развитию*. 2007, 2011. Министерство иностранных дел Российской Федерации. http://www.mid.ru/bdomp/ns-osndoc.nsf/e2f289bea62097f9c325787a0034c255/00cc9154529e1c7fc32575bc002c6bb5

11. *На пути к принятию всеобъемлющего и единого международно-правового документа о защите и поощрении прав и достоинства пожилых людей*. Резолюция, принятая Генеральной Ассамблеей 20 декабря 2012 г. 67/139. Организация Объединённых Наций. http://daccess-dds-ny.un.org/doc/UNDOC/GEN/N12/486/96/PDF/N1248696.pdf?OpenElement

12. *Политическая декларация и Мадридский международный план действий по проблемам старения 2002 г.*

Доклад II Всемирной ассамблеи по проблемам старения. Мадрид, 8–12 апреля 2002 г. Организация Объединённых Наций, Нью-Йорк, 2002. http://undesadspd.org/Portals/0/ageing/documents/Fulltext-Russian.pdf

13. Последующая деятельность по итогам II Всемирной ассамблеи по проблемам старения. Доклад Генерального секретаря. Генеральная Ассамблея ООН, 61-я сессия, 2006. http://www.un.org/ga/search/view_doc.asp?symbol=%20A/61/167&referer=http://www.un.org/en/ga/documents/symbol.shtml&Lang=R

14. Последующая деятельность по итогам II Всемирной ассамблеи по проблемам старения. Доклад Генерального секретаря ООН. Генеральная Ассамблея ООН, 63-я сессия, 2008. http://www.un.org/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/63/95&referer=http://www.un.org/en/ga/documents/symbol.shtml&Lang=R

15. Последующая деятельность по итогам Международного года пожилых людей: II Всемирная ассамблея по проблемам старения. Доклад Генерального секретаря ООН. Генеральная Ассамблея ООН, 68-я сессия, 2013. http://www.un.org/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/68/167&referer=http://www.un.org/en/ga/documents/symbol.shtml&Lang=R

16. Последующая деятельность по итогам II Всемирной ассамблеи по проблемам старения. Резолюция, принятая Генеральной Ассамблеей 21 декабря 2010 г. 65/182. Организация Объединённых Наций . http://daccess-dds-ny.un.org/doc/UNDOC/GEN/N10/523/48/PDF/N1052348.pdf?OpenElement

17. Постановление Правительства Российской Федерации от 21 марта 2011 г. N 183. «О Координационном совете по делам ветеранов при Правительстве Российской Федерации». RG.RU Российская газета. http://www.rg.ru/2011/03/29/veterany-site-dok.html

18. Принципы Организации Объединенных Наций в отношении пожилых людей. https://www.un.org/ru/documents/decl_conv/conventions/oldprinc.shtml

19. Продовольственная и сельскохозяйственная организация ООН. http://www.fao.org/home/ru/

20. Проекты и операции. Всемирный банк. http://www.vsemirnyjbank.org/projects?lang=ru

21. Распоряжение Правительства Российской Федерации «Концепция долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации на период до 2020 года» от 17 ноября 2008 г. № 1662-р http://www.economy.gov.ru/minec/activity/sections/fcp/rasp_2008_n1662

22. Региональные аспекты развития и система ООН. Региональные комиссии ООН, Нью-Йорк, 2011. http://www.regionalcommissions.org/PrintRegionalDimensionStudyRU.pdf

23. Региональная стратегия осуществления Мадридского международного плана действий по проблемам старения, 2002 г. Конференция министров ЕЭК ООН по проблемам старения. Берлин (Германия), 11–13 сентября 2002 г. Организация Объединённых Наций, 2002. http://www.unece.org/fileadmin/DAM/pau/age/mica2002/documents/ECE_AC23_2002_2_Rev6_r.pdf

24. Сидоренко А.В., Михайлова О.Н. Осуществление Мадридского международного плана действий по проблемам старения в странах СНГ: первые 10 лет // Успехи геронтол. 2013. Т. 26. № 4. С. 585–593.

25. Совет по реализации приоритетных национальных проектов и демографической политике. Президент России. Советы при президенте. http://state.kremlin.ru/council/35/news

26. Сотрудничающий центр Международной ассоциации геронтологии и гериатрии в Санкт-Петербурге. Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии. http://www.gerontology.ru/events/collcenter/

27. Старение и жизненный цикл. Программы и проекты, Всемирная Организация Здравоохранения. http://www.who.int/ageing/ru/

28. Техническое сотрудничество. ООН и устойчивое развитие. http://www.un.org/ru/development/sustainable/techcoop.shtml

29. Указ президента Российской Федерации от 09.10.2007 № 1351 «Об утверждении концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года» http://document.kremlin.ru/page.aspx?1100948

30. Федеральный закон Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». RG.RU Российская газета. http://www.rg.ru/2011/11/23/zdorovie-dok.html

31. ЮНЭЙДС. http://www.unaids.org/ru/aboutunaids/

32. AARP International. http://www.aarpinternational.org/?intcmp=FTR-LINKS-PRO-INTL

33. Ageing. Social Policy and Development Division. DESA. http://undesadspd.org/Ageing.aspx

34. Ageing and Employment Policies. Employment policies and data. OECD Topics. http://www.oecd.org/employment/emp/ageingandemploymentpolicies.htm

35. Aid statistics. Development Co-operation Directorate (DCD-DAC). OECD. http://www.oecd.org/dac/stats/aidtopoorcountriesslipsfurtherasgovernmentstightenbudgets.htm

36. Asia-Pacific Economic Cooperation (APEC). http://www.apec.org/

37. Committee on the Rights of Persons with Disabilities. Office of the High Commissioner for Human Rights. United Nations. http://www.ohchr.org/en/hrbodies/crpd/pages/crpdindex.aspx

38. Department for International Development (DFID). Government UK. https://www.gov.uk/government/organisations/department-for-international-development

39. Dorfman M., Palacios R. World Bank Support for Pensions and Social Security. Social Protection & Labor. Discussion Paper № 1208. The World Bank, 2012. http://www-wds.worldbank.org/external/default/WDSContentServer/WDSP/IB/2012/07/13/000333038_20120713020416/Rendered/PDF/709250NWP0P12600Box370060B00PUBLIC0.pdf

40. Employment and Social Rights. Policies. European Commission. http://ec.europa.eu/policies/employment_social_rights_en.htm

41. EU Social Security Coordination. Policies. European Commission.http://ec.europa.eu/social/main.jsp?langId=en&catId=850

42. Finance. HelpAge International. http://www.helpage.org/who-we-are/finance/

43. Global Aging Research Network (GARN). International Association of Gerontology and Geriatrics. http://www.garn-network.org/

44. Health. The World Bank. http://www.worldbank.org/en/topic/health

45. Initiatives. European Year for Active Ageing and Solidarity between Generations. http://europa.eu/ey2012/ey2012main.jsp?catId=972&langId=en&countryId=6

46. International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG). http://www.iagg.info/

47. International Institute on Ageing. http://www.inia.org.mt/index.html

48. International Labour Organization. http://www.ilo.org/global/lang--en/index.htm

49. Japan International Cooperation Agency. http://www.jica.go.jp/english/index.html

50. Jeju Declaration on Enhancing Regional Cooperation against the Challenges of Population Ageing. http://www.apec.org/Meeting-Papers/Ministerial-Statements/Finance/2005_finance/annex_a_fmm2005.aspx

51. Notes on non-OECD providers of development assistance. Development Co-operation Report 2010, OECD Publishing. OECD, 2010. http://dx.doi.org/10.1787/dcr-2010–37-en

52. Partnerships. International Institute on Ageing. http://www.inia.org.mt/partnership.html

53. Pensions. The World Bank. http://www.worldbank.org/en/topic/pensions

54. Population Ageing. Population Issues. UNFPA. http://www.unfpa.org/pds/ageing.html

55. Sidorenko A. International Action on Ageing: Where Do We Stand? The WDA-HSG Discussion Paper Series on Demographic Issues, 2007/4, St. Gallen, Switzerland, 2007. http://www.wdaforum.org/images/stories/diskussionspapiere/WDA-HSG-DP2007–4_Alexandre_Sidorenko_etal.pdf

56. Sidorenko A., Walker A. The Madrid International Plan of Action on Ageing: from conception to implementation. Ageing & Society (Cambridge University Press) 24, 2004. P. 147–165.

57. Stloukal L. Rural population ageing in developing countries: issues for consideration by FAO. Population and Development Service, FAO Gender and Population Division, Rome, Italy, 2004. Accessible at: http://www.fao.org/sd/dim_pe3/pe3_040401a1_en.htm

58. Swedish International Development Cooperation Agency (SIDA). http://www.sida.se/English/

59. Technical Cooperation. Social Policy and Development Division. Department of economic and Social Affairs. United Nations. http://undesadspd.org/OurProjects.aspx

60. Technical Cooperation. Social Protection Department. ILO. http://www.ilo.org/secsoc/technical-cooperation-projects/lang--en/index.htm

61. Technical Cooperation Department. Food and Agriculture Organization of the United Nations. http://www.fao.org/tc/about_en.asp

62. The European Commission at Work. http://ec.europa.eu/atwork/index_en.htm

63. The Organization for Economic Co-operation and Development (OECD). http://www.oecd.org/about/

64. The UN Regional Commissions. http://www.regional-commissions.org/

65. UN Non-Governmental Liaison Service. http://www.un-ngls.org/spip.php?page=sommaire

66. USAID. Government. USA. http://www.usaid.gov/

67. Vienna International Plan of Action on Ageing. United Nations, New York, 1983. http://www.un.org/es/globalissues/ageing/docs/vipaa.pdf

68. World Health Organisation. «Active Ageing — A Policy Framework». A contribution of the World Health Organization to the Second United Nations to the Second United Nations World Assembly on Ageing, Madrid, Spain, April 2002. WHO, Geneva, Switzerland. http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_NMH_NPH_02.8.pdf?ua=1

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 2. P. 213–224

A. V. Sidorenko[1], O. N. Mikhailova[2]

INTERNATIONAL COOPERATION ON AGING: AREAS AND PLAYERS

[1] European Centre for Social Welfare Policy and Research, Austria, Vienna, Berggasse 17;
e-mail: sidorenko.alexandre@gmail.com; [2] Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology,
3, Dynamo pr., St. Petersburg 197110; e-mail: ibg@gerontology.ru

This review article is devoted to the issues of international cooperation on ageing. It aims at describing the basic areas of cooperation and introducing its major players. Within the limited length of a journal article it is hardly possible to offer an exhaustive presentation of all available information; thus the article strives to provide a general orientation within the selected themes. The authors are hopeful that the presented materials will be of interest to the policy oriented researchers, policy makers and professionals working in the field of ageing and related areas such as social security, health and social services etc., as well as to the activists of non-governmental organizations.

***Key words**: international cooperation on ageing, Madrid International Plan of Action on Ageing, international non-governmental organizations on ageing*

© Г. П. Гладышев, 2014
УДК 577.23

Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 2. С. 225–228

Г. П. Гладышев

ТЕРМОДИНАМИКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЖИЗНИ, ЭВОЛЮЦИИ И СТАРЕНИЯ

Международная академия творчества (наука–культура); Институт химической физики им. Н. Н. Семёнова РАН, 117977 Москва, ул. Косыгина, 4; e-mail: academy@creatacad.org

Кратко обсуждается история поиска термодинамических подходов для объяснения возникновения жизни, эволюции и старения живых существ. Возникновение жизни является результатом ее востребованности квазиравновесной иерархической термодинамикой, в частности — супрамолекулярной термодинамикой. Эволюция жизни и старения живых существ сопровождается изменением химического и супрамолекулярного состава живых тел, а также изменением состава и строения всех иерархий живого мира. Термодинамический принцип стабильности вещества предсказывает существование единого генетического кода в нашей вселенной. Термодинамическая теория оптимизирует физиологию и медицину и выявляет диеты и лекарственные средства для борьбы со старением. Иерархическая термодинамика формирует дизайн разнообразия культуры и искусства. Термодинамическая теория возникновения жизни, эволюции и старения является развитием термодинамики Клаузиуса–Гиббса. Иерархическая термодинамика — зеркало теории Ч. Дарвина–А. Уоллеса.

Ключевые слова: биология, возникновение жизни, геронтология, старение, термодинамика, эволюция

> One of the principal objects of theoretical research in any department of knowledge is to find the point of view from which the subject appears in its greatest simplicity.
>
> *J. W. Gibbs*

> Thermodynamics is the only physical theory of universal content concerning which I am convinced that, within the framework of the applicability of its basic concepts, it will never be overthrown.
>
> *A. Einstein*

Термодинамика — наука, изучающая соотношения и превращения теплоты и других форм энергии [10]. Она использует аппарат полных дифференциалов и изучает изменения функций состояния. Термодинамика является движущей силой эволюции и развития [5–7].

История: попытки применения термодинамики для объяснения явления жизни. Оглядываясь в прошлое, необходимо вспомнить о работах Л. Больцмана, который полагал, что жизнь связана с производством отрицательной энтропии. Эту концепцию развил Э. Шредингер в знаменитой работе «Что такое жизнь». В дальнейшем И. Р. Пригожин предложил рассматривать живые объекты как далекие от равновесия «диссипативные структуры». Он полагал, что термодинамика Дж. У. Гиббса [10] не представляет интереса с точки зрения возникновения жизни, ее эволюции и старения живых существ. Замечу, что задолго до упомянутых работ И. Пригожина, Эрвин Бауэр ввёл понятие «структурной энергии» и сформулировал принцип устойчивого неравновесия: «Все и только живые системы никогда не бывают в равновесии и исполняют за счёт своей свободной энергии постоянно работу против равновесия…». Однако теория этого исследователя не была экспериментально подтверждена. Затруднительно понять происхождение «работы против равновесия» и неясно, о каком собственно равновесии, химическом или супрамолекулярном, идет речь. Замечу, что теперь мы знаем, что в живых системах существуют локальные супрамолекулярные и другие высшие квазиравновесия.

«Термодинамика диссипативных структур» И. Пригожина является некой кинетикой, описывающей поведение систем, далеких от состояния равновесия. В этой «термодинамике» отсутствуют функции состояния. Так, «энтропия И. Пригожина» в системе, далекой от равновесия, не имеет полного дифференциала. Эта «энтропия» не может быть вычислена или определена [1, 5, 12]. Теорию И. Пригожина, в лучшем случае, следует рассматривать (в терминологии Р. Пенроуза) как пробную или тупиковую.

Представления И. Р. Пригожина широко использовались М. В. Волькенштейном, А. И. Зотиным и многими их приверженцами. Однако эти представления «эклектически перемешивались» с теорией Дж. У. Гиббса и «информационной энтропией» К. Шеннона. Эти ученые, как и ряд герон-

тологов (например, Б. Стрехлер), были далеки от четких представлений о предмете исследования. Работы И. Пригожина и упомянутых авторов с позиции термодинамики старения сейчас имеют только исторический интерес.

Из высказанных соображений, как и многих других известных положений [1, 12], следует, что вряд ли целесообразно использовать явно ошибочные утверждения Л. Больцмана, Э. Шредингера, И. Пригожина и других исследователей, которые сводили явление жизни и ее эволюцию только к росту энтропии воображаемой вселенной (или негоэнтропии живых систем) как термодинамической функции состояния. Огромное количество недоразумений связано с недопустимой путаницей в терминологии и непониманием, или пренебрежением, многими авторами основ равновесной термодинамики, а также квазиравновесной иерархической термодинамики, применимой для описания эволюции живой и неживой материи [2, 9, 12]. В качестве примера можно отметить, что выводы термодинамики идеальных систем до сих пор пытаются распространить на «системы с взаимодействием» или сводить всё к изменениям некой, не имеющей физического смысла, «воображаемой и неопределяемой, энтропии» [12].

Очень примечательно, что некоторые ученые задолго до исследований И. Пригожина осознавали «дух и букву» классической термодинамики Клаузиуса—Гиббса и с позиции физической химии выдвигали обоснованные концепции происхождения жизни и ее эволюции. Необходимо указать на выдающиеся работы А. И. Опарина и Дж. Холдейна, а также С. Миллера и Г. Юри. В настоящее время многие химики-органики и физикохимики интуитивно опираются на классическую термодинамику, изучая возникновение жизни на молекулярном уровне. Здесь можно упомянуть работы Д. Димлера и его коллег, которые предлагают весьма обоснованные модели зарождения жизни. Труды названных ученых размещены в Интернете. В последние десятилетия стали обращать внимание на роль катализа при возникновении жизни. Многие представляемые соображения важны с позиции кинетики и механизма явления.

Необходимо особо отметить, что, благодаря развитию Интернета, широко распространяются противоречивые мнения относительно представлений о жизни и ее происхождении. Так, в многотомном Интернет-издании [11] обсуждаются высказывания, принадлежащие не только профессиональным исследователям, но и крупным ученым, которые не являлись специалистами в соответствующих областях знания. К тому же, в упомянутом труде приводятся мнения любителей науки и простых граждан о проблемах возникновения жизни и ее эволюции. При этом многие вопросы излагаются с позиций, не согласующихся с современной наукой. Например, обсуждаются взгляды, касающиеся «несуществующей теории жизни» и представления о «молекулах» как разнотипных частицах и тел различной природы. К тому же, как и в прошлые века, «Human thermodynamics» часто рассматривается с точки зрения термодинамики простых систем (систем идеального газа или идеального раствора). Однако термодинамика взаимодействия людей (как и любых организмов) должна исследоваться с позиции сложных систем, в которых совершаются разные виды работ, а не только работа расширения [1, 3, 5, 8]. Безапелляционное непринятие некоторыми авторами строго обоснованных устоявшихся взглядов на проблемы жизни не способствует осознанию ситуации в обсуждаемой области знания. Однако замечу, что упомянутый труд [11], разумеется, может быть полезен историкам науки и специалистам, отличающим фантазии от достоверной информации.

Иерархическая термодинамика — термодинамика сложных систем. В 1977 г. автор, используя представление о существовании временных (temporal) иерархий в живом мире, заложил основы иерархической термодинамики [4]. Иерархическая термодинамика представляет собой развитие термодинамики Гиббса применительно к реальной природе. Она является линейной структурной термодинамикой, квазиравновесной термодинамикой квазизакрытых систем, термодинамикой близких к равновесию динамических систем [1, 2, 4, 5]. С известным приближением она применима к структурным иерархиям нашего мира [2].

Иерархическая термодинамика объясняет изменение химического и супрамолекулярного состава живых тел, а также вариацию структур всех высших иерархий в эволюции. В настоящее время она становится признанной теорией, объясняющей возникновение жизни, ее эволюцию и старение живых организмов в рамках известных общих законов природы. В энциклопедиях и учебной литературе представляются основы этой области знания. Иерархическая термодинамика является физическим отображением теории Ч. Дарвина—А. Уоллеса. Возникновение жизни опирается на дарвиновский отбор, связанный с выживанием наиболее стабильных супрамолекулярных и других высших структур. Одним из разделов иерархической термодинамики является

социологическая термодинамика, которая утверждает, что на больших временах история предсказуема. Термодинамика объясняет принцип «разделяй и властвуй» и другие положения, характеризующие жизнь общества.

Принцип стабильности вещества. Иерархическая термодинамика опирается на принцип стабильности вещества [1, 2, 5, 7], который утверждает: «During the formation or self-assembly of the most thermodynamically stable structures at the highest hierarchical level (j), e.g., the supramolecular level, Nature, in accordance with the second law, spontaneously uses predominantly the least thermodynamically stable structures available from a given local part of the biological system, belonging to a lower level, i.e. molecular level (j-1), and incorporates these unstable structures into next higher level, i.e. supramolecular level (j)».

Принцип стабильности вещества, впервые постулированный автором в 1977 г. [4], сейчас теоретически обоснован и подтвержден при изучении термодинамики образования структур многих смежных иерархий [7, 8]. Так, показано, что структура ДНК образуется как результат термодинамической востребованности относительно стабильной двойной супрамолекулярной спирали, в образовании которой участвуют относительно химически нестабильные нуклеиновые основания. Другими словами, термодинамический принцип стабильности вещества объясняет, почему именно данные нуклеооснования участвуют в формировании генетического кода [2]. Утверждается, что в условиях существования жизни генетический код во всей вселенной должен быть единым. Структура этого кода не зависит от места возникновения нуклеооснований и других фрагментов нуклеиновых кислот. Не имеет значения, где и под воздействием какой энергии появляются эти, нестабильные в условиях Земли и других небесных тел, «кирпичики» жизни. Синтез указанных «первичных веществ» может, в принципе, протекать под действием тепла, света, электрических разрядов, химической или какой-либо другой энергии. Таким образом, иерархическая термодинамика отвечает на вопрос: «Почему возникает жизнь в том виде, который мы знаем?» Возникновение жизни — это, прежде всего, дарвиновский отбор, проявляющийся в выживании наиболее стабильных супрамолекулярных структур. Подобно этому, происходит отбор всех иерархических структур (клеток, организмов, популяций и других высших структур), которые могут существовать в данных условиях окружающей среды.

Термодинамическая теория старения. С позиции иерархической термодинамики, «онтогенез в определенной степени повторяет филогенез и эволюцию». Отсюда просматривается прямая связь между теориями филогенеза и онтогенеза — старения. Используя эту связь, автор стал рассматривать организм как совокупность нестационарных реакционных хроматографических квазиравновесных колонок. Было введено представление о «питательных» молекулах и показано, что эти молекулы и их фрагменты могут влиять на конформации цепей ДНК. Кроме того, стало возможным с позиции термодинамики рекомендовать диеты и некоторые медицинские препараты для борьбы со старением. Эти рекомендации были даны путем использования приближенного уравнения Гиббса—Гельмгольца—Гладышева. Автор получил первые в мире патенты на оценки геронтологической ценности продуктов питания, косметических средств и лекарств. Кроме того, предложена «шкала Гладышева» для такой оценки. В конечном итоге, разработаны новые подходы, направленные на оптимизацию физиологии и медицины [2, 9].

Термодинамика, дизайн и культура. Иерархическая термодинамика, руководствуясь принципом стабильности вещества [1, 2, 5, 8], в соответствии с термодинамическим механизмом передачи информации «вперед—назад», и воздействием внешней (окружающей) среды, определяет строение (дизайн) всех иерархических структур живых объектов.

Недавно было показано, что с позиции термодинамики существует огромное разнообразие культур. *Это разнообразие, подобное биологическому разнообразию* — разнообразию жизни в различных формах её проявления, *должно иметь иерархическую основу*. Каждый вид культуры (или субкультуры) может быть представлен через одну из составляющих социологического потенциала [4], μ_i (soc) и изменение удельной функции Гиббса, ΔG^*, сложной термодинамической системы, описывающей жизнь общества [4, 5].

Жизнь как явление. Жизнь, направляемая иерархической термодинамикой, — сложный многостадийный процесс. Поэтому дать определение этому явлению возможно только с разных точек зрения [1, 2]. Жизнь представляет собой совокупность циклических энергозависимых процессов обмена веществ в онтогенезе, филогенезе и эволюции. С позиции динамики эволюционных преобразований супрамолекулярной структуры живых объектов, она (жизнь) связана с постоянным, термодинамически направленным изменением

стабильности развивающихся структур. Другими словами, циклические процессы обмена веществ постоянно обогащаются более стабильными супрамолекулярными иерархическими структурами, которые постоянно адаптируются к меняющейся окружающей среде. Термодинамическая адаптация определяет разнообразие и дизайн живых объектов.

Ниже представлено «обобщённое уравнение Дж. У. Гиббса» для дифференциала функции Гиббса, — уравнение, учитывающее все виды работы, которые могут совершаться в живой системе под действием внутренних и/или внешних сил и воздействий [1, 3, 5]:

$$dG^* = \sum_i dG_i^* = -\sum_i S_i dT_i + \sum_i V_i dp_i + \sum_i \sum_{k_i} x_{k_i} dX_{k_i} + \sum_i \sum_{k_i} \mu_{k_i} dm_{k_i}, \quad (1)$$

где T — температура; S — энтропия; V — объём; ρ — давление; X — любая обобщённая сила, за исключением давления; x — любая обобщенная координата, за исключением объема; μ — химический (эволюционный) потенциал; m — масса k-го вещества; работа, совершенная системой, положительна. Индекс i относится к частной эволюции, а k — к компоненту i-й эволюции. Верхний индекс * означает, что рассматривается поведение сложной системы. Представленное уравнение обобщает первое и второе начало термодинамики [1, 5]. Оно учитывает все виды энергии (работы): тепловую, механическую, акустическую, гидродинамическую, электромагнитную, химическую, гравитационную, «социологическую», «экологическую» и другие. Уравнение (1) напоминает нам о том, что эволюция структуры и строения живых тел связана как с внутренними самопроизвольными процессами, так и внешним воздействием окружающей среды, воздействием, которое стимулирует несамопроизвольные преобразование этих объектов [2]. Уравнение (1) рассматривается как «умозрительное», поскольку включает несоизмеримые по величине члены. Ясно, что разумные вычисления должны предполагать выделение отдельных членов данного уравнения, которые обычно характеризуют тропизмы [2] каждого индивидуального иерархического уровня. Эклектический учет суммарного изменения всех членов представленного уравнения ($\Delta\bar{G}^*$) в эволюции и при старении, разумеется, не может результативно использоваться при описании этих процессов.

Автор искренне благодарит профессоров А. А. Акаева, В. Н. Анисимова, Н. Н. Боголюбова, А. А. Логунова, В. В. Сычёва, Ю. Я. Харитонова и З. К. Церетели за советы и поддержку.

Литература

1. *Гладышев Г. П.* Супрамолекулярная термодинамика — ключ к осознанию явления жизни. М.–Ижевск, 2003.

2. *Гладышев Г. П.* Термодинамическая теория эволюции и старения // Успехи геронтол. 2012. Т. 25. № 3. С. 373–385.

3. *Сычев В. В.* Сложные термодинамические системы. М.: МЭИ, 2009. [Англ. издания: Moscow: Mir Publishers, 1981; УРСС, 1994].

4. *Gladyshev G. P.* On the thermodynamics of biological evolution // J. theor. Biol. 1978. Vol. 75. Iss. 4. Dec 21. P. 425–441.

5. *Gladyshev G. P.* Thermodynamic theory of the evolution of living beings. N. Y.: Nova Sci. Publ. Inc., 1997.

6. *Gladyshev G. P.* Macrothermodynamics of biological evolution: Aging of living beings // Int. J. Modern Physics B. Vol. 18. № 6. 2004. P. 801–825.

7. *Gladyshev G. P.* The principle of substance stability is applicable to all levels of organization of living matter // Int. J. Mol. Sci. 2006. Vol. 7. P. 98–110.

8. *Gladyshev G. P.* Leonhard Euler's methods and ideas live in the thermodynamic hierarchical theory of biological evolution // Int. J. Applied Mathematics and Statistics (IJAMAS). 2007. Vol. 11. № 7, November. P. 52–68.

9. *Gladyshev G. P.* Thermodynamics optimizes life // Abstracts. International Physiology Optimization Medical Society. Cancun. 14–17 January. 2012. Sergey Dzugan - Program Director.

10. *Gibbs J. W.* The collected works of J. Willard Gibbs, Thermodynamics. New York: Longmans, Green and Co. 1928. Vol. 1. P. 55–349 [На рус. яз.: М.: Наука, 1982].

11. *Hmolpedia.* Ed. Thims Libb. (2014) http://www.eoht.info/ http://endeav.net/news.html

12. *Shu-Kun Lin.* Diversity and Entropy. Entropy 1999, 1(1), 1–3; doi:10.3390/e1010001.

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 2. P. 225–228

G. P. Gladyshev

THERMODYNAMICS OF THE ORIGIN OF LIFE, EVOLUTION AND AGING

International Academy of Creative Endeavors (science–culture); N. N. Semenov Institute of Chemical Physics, RAS, 4 pr. Kosygina, Moscow 117977; e-mail: academy@creatacad.org

Briefly discusses the history of the search of thermodynamic approach to explain the origin of life, evolution and aging of living beings. The origin of life is the result of requirement by the quasi-equilibrium hierarchical thermodynamics, in particular, the supramolecular thermodynamics. The evolution and aging of living beings is accompanied with changes of chemical and supramolecular compositions of living bodies, as well as with changes in the composition and structure of all hierarchies of the living world. The thermodynamic principle of substance stability predicts the existence of a single genetic code in our universe. The thermodynamic theory optimizes physiology and medicine and recommends antiaging diets and medicines. Hierarchical thermodynamics forms the design diversity of culture and art. The thermodynamic theory of origin of life, evolution and aging is the development of Clausius–Gibbs thermodynamics. Hierarchical thermodynamics is the mirror of Darwin–Wallace's–theory.

Key words: *biology, origin of life, gerontology, aging, thermodynamics, evolution*

© Коллектив авторов, 2014
УДК 612.68

Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 2. С. 229–235

В. М. Школьников[1, 2], Д. А. Жданов[1, 2], Е. М. Андреев[2], Дж. В. Вопель[1]

БЫСТРЫЙ РОСТ РЕКОРДНОЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ РЕАЛЬНЫХ ПОКОЛЕНИЙ*

[1] Институт демографических исследований Общества Макса Планка, Konrad Zuse Str. 1, 18057 Rostock, Germany; e-mail: shkolnikov@demogr.mpg.de; [2] Российская экономическая школа, Центр демографических исследований, Россия, 117418 Москва, Нахимовский пр., 47

Линейный рост рекордной (максимальной среди всех стран) ожидаемой продолжительности жизни (линия Оппена–Вопеля) является наиболее наглядным выражением прогресса человечества в области снижения смертности. Настоящая работа посвящена изучению тренда рекордной продолжительности в реальных поколениях (когортах). В отличие от обычно используемой периодной продолжительности жизни, когортная продолжительность жизни служит мерой времени жизни реальных людей. Снижение смертности приводит к тому, что в каждом календарном году периодная продолжительность жизни ниже когортной продолжительности жизни родившихся в том же году, и этот разрыв увеличивается во времени. Наш анализ опирается на детальные и качественные данные смертности в 24 наиболее развитых странах из Human Mortality Database за период 1870–2008 гг. Для продления рядов когортной продолжительности жизни до 1950 г. рождения был построен прогноз коэффициентов смертности на период 2009–2050 гг. с применением модели Ли–Картера. В когортах 1870–1950 гг. рождения ежегодный прирост времени жизни составлял 0,43 года, а в период 1870–2008 гг. годовой прирост периодной продолжительности жизни составлял 0,28 года. Между 1870 и 1950 годом рождения рекордная когортная продолжительность жизни выросла с 53,7 года до 83,8. При этом разрыв с периодной продолжительностью жизни увеличился с 1,2 до 10,3 года. Когорты, родившиеся в 1920-е–1950-е годы, проживут намного дольше, чем можно предположить из поперечных режимов смертности во времена их молодости или середины жизни. Самая значительная часть добавленного времени жизни приходится на возраст старше 65 лет, что приводит к существенному изменению соотношения между составляющими жизненного цикла.

Ключевые слова: долголетие, продолжительность жизни, смертность, когорты, старение, авангард

Устойчивый рост продолжительности жизни, начавшийся в XIX в. и продолжающийся до настоящего времени, — главное достижение человечества. Ожидаемая продолжительность жизни новорожденного сильно варьирует в зависимости от страны. В отдельно взятой стране продолжительность жизни не всегда устойчиво повышается. Как правило, преобладает рост, но также возможны периоды стабилизации и даже снижения. Но если рассматривать мир в целом, то процесс продления жизни происходит постоянно. В каждом календарном году можно определить страну с максимальной для данного года (рекордной по отношению ко всем странам мира) продолжительностью жизни. Поскольку во всех странах и почти в каждом году мужская смертность превышает женскую, рекордная продолжительность жизни отмечается исключительно в женских популяциях. Этот показатель представляет потенциально достижимую на данном уровне благосостояния и медицины степень сокращения смертности. Через некоторое время другие страны также достигают тех же, прежде рекордных, значений продолжительности жизни.

В 2002 г. демографы Дж. Оппен и Дж. Вопель [7] в своей принципиальной статье показали, что рекордная продолжительность жизни в период между 1840 и 2000 г. увеличивалась линейно, не обнаруживая тенденции к стабилизации. Известно, что в простейшем случае линейное увеличение продолжительности жизни наблюдают при снижении силы смертности с постоянным коэффициентом уменьшения [11, 12]. Тренд Оппена и Вопеля говорит о том, что продолжительность жизни в странах с самой низкой смертностью удлиняется с прибли-

* Настоящая работа представляет собой сокращенную и несколько видоизмененную версию статьи *Shkolnikov V.M., Jdanov D.A., Andreev E.M., Vaupel J.W.* Steep increase in best-practice cohort life expectancy // Populat. Development Rev. 2011. Vol. 37(3). P. 419–434.

зительно постоянной скоростью, и этот эмпирический тренд не позволяет говорить о приближении к некоему верхнему пределу продолжительности жизни человека.

Однако этот важный научный результат касается увеличения периодной ожидаемой продолжительности жизни, которая является обобщенной мерой высоты смертности в данном календарном году. Величина продолжительности жизни показывает, сколько лет проживет человек, если на протяжении его жизни смертность будет оставаться неизменной и соответствовать возрастным коэффициентам смертности данного года. Периодная продолжительность жизни — характеристика текущего состояния здоровья и скорости замещения населения, но в общем случае не отражает длительность жизни индивидов, составляющих население. Поскольку смертность изменяется во времени, периодная продолжительность жизни отличается от времени жизни реальных людей или их совокупностей — поколений одного года рождения (когорт). Поскольку с конца XIX в. смертность почти всюду и всегда снижалась (за исключением нескольких эпизодов мировых войн, эпидемий и регресса), ожидаемая продолжительность жизни почти в любом году ниже когортной ожидаемой продолжительность жизни родившихся в этом году. Недавние исследования показали, что режим снижения силы смертности с постоянным коэффициентом уменьшения приводит к линейному повышению когортной продолжительности жизни с более высокой скоростью по сравнению со скоростью линейного роста периодной продолжительности жизни [1, 5].

Как выглядят тренды времени жизни авангардных популяций в когортном измерении? На этот вопрос отвечает настоящее исследование. Наш анализ трендов рекордной продолжительности жизни реальных поколений женщин основан на высококачественных и детальных данных смертности из Human Mortality Database (HMD).

Данные и методы

HMD содержит данные смертности в 37 экономически развитых странах мира, классифицированные по однолетним возрастным группам, календарным годам и годам рождения. Для анализа использованы данные по когортам женщин, родившихся с 1870 по 1950 г. включительно. Более ранние данные не были использованы по двум причинам. Во-первых, до 1860-х гг. ни одна страна мира не имела данных смертности по однолетним возрастным группам, что делает невозможным однозначную оценку смертности в когортах. По той же причине из анализа были исключены все данные, восстановленные из укрупненных (пятилетних) возрастных интервалов. Во-вторых, вызывает сомнение качество исторических данных смертности в большинстве стран ввиду неполной регистрации рождений и смертей. Например, исчерпывающая регистрация смертей в Швеции — признанном мировом лидере по качеству демографической статистики, была установлена только в 1860-е гг. Кроме того, из анализа были исключены данные относительно более низкого качества, например из восточноевропейских стран.

Особого внимания заслуживают данные смертности Новой Зеландии. Эта страна интересна тем, что смертность ее населения в конце XIX и начале XX вв. была необычайно низкой. С точки зрения полноты регистрации, данные смертности белого населения Новой Зеландии могли бы использоваться для анализа. Однако есть предположение, что феномен низкой смертности в Новой Зеландии является (полностью или частично) артефактом, который объясняется селективностью малочисленного неаборигенного населения этой отдаленной страны в конце XIX и начале XX вв. Поэтому было решено исключить из анализа Новую Зеландию в период 1870–1920 гг.

В итоге, для анализа были отобраны 24 страны с наиболее качественными данными. В каждом календарном году была определена страна с максимальной продолжительностью жизни. В число таких стран в разные годы попали: Австралия, Дания, Исландия, Япония, Новая Зеландия (неаборигенное население), Норвегия и Швеция. Таким образом, подобно Оппену и Вопелю, мы построили временной ряд рекордных величин периодной ожидаемой продолжительности жизни с 1870 по 2008 г.

Для того, чтобы получить оценки продолжительности жизни в когортах вплоть до 1950 г. рождения включительно, необходимо иметь данные смертности хотя бы до 2050 г. Мы посчитали достаточным 100 лет наблюдения с учетом того, что

при прогнозируемом режиме смертности возраст старше 100 лет не будет оказывать значимого эффекта на продолжительность жизни. Прогноз коэффициентов смертности на период 2009–2050 гг. был построен с помощью метода Ли–Картера [2]. Метод основан на следующей модели поверхности смертности:

$$\ln m_{x,t} = a_x + b_x k_t + \varepsilon_{x,t},$$

где $m_{x,t}$ — коэффициент смертности в возрасте x в календарном году t; a_x — усредненный по времени эффект возраста; k_t — усредненный по возрасту эффект времени (календарного года); b_x — эффект взаимодействия, выражающий специфическую чувствительность коэффициента смертности в возрасте x к изменениям во времени k_t; $\varepsilon_{x,t}$ — случайные возмущения.

Для идентификации модели были использованы коэффициенты $m_{x,t}$ за относительно короткий период 1960–2008 гг. Дело в том, что изменения смертности в этот период времени хорошо отражают современный паттерн прогресса, в котором ведущую роль играет сокращение смертности в старшем возрасте [10].

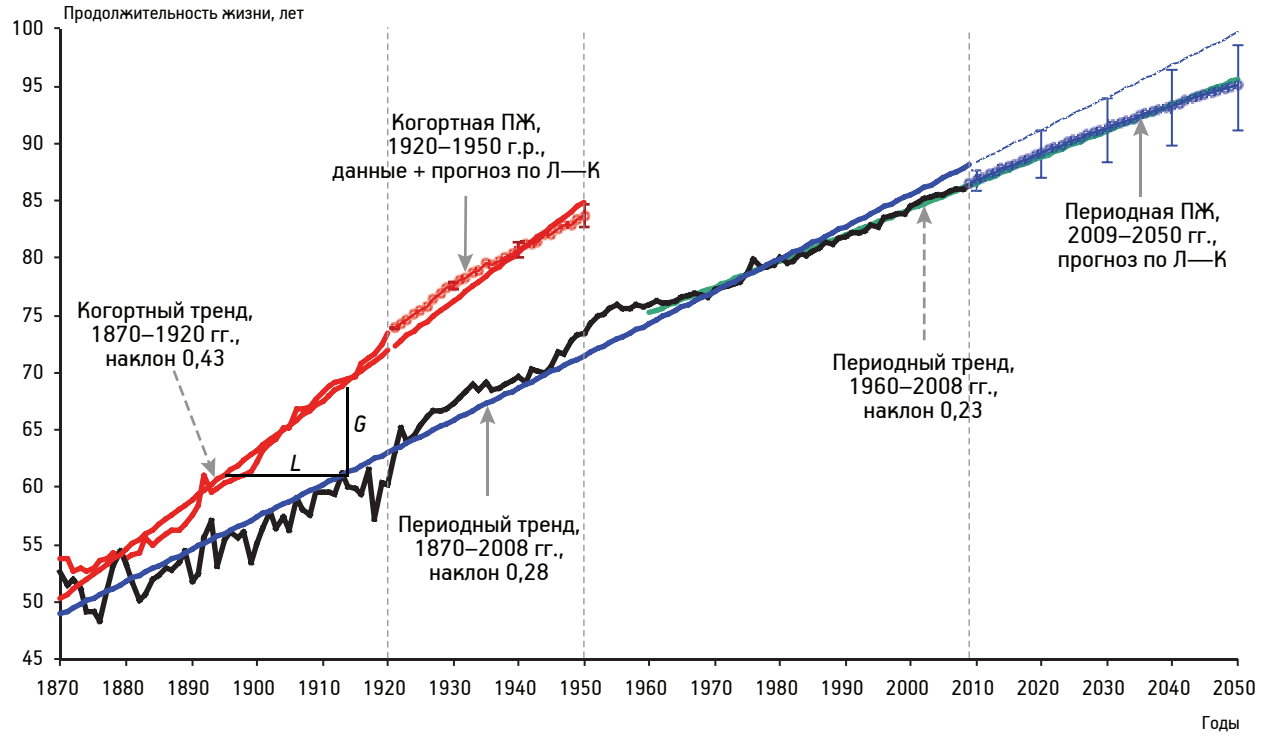
Экстраполяция тренда k_t в модели Ли–Картера позволила спрогнозировать коэффициенты смертности на период 2009–2050 гг. и построить когортные и периодные таблицы смертности для вычисления прогнозных оценок когортной продолжительности жизни до 1950 г. рождения и периодной продолжительности жизни до 2050 г.

Получив оценки когортной продолжительности жизни для каждого года рождения с 1870 по 1950 г., в каждом году была определена страна с рекордной (максимальной среди всех стран) продолжительностью жизни. Оказалось, что для годов рождения с 1870 до 1920 рекордная продолжительность жизни наблюдалась исключительно в скандинавских странах, причем, в основном, в Норвегии. Рекордная продолжительность жизни когорт 1921–1950 гг. рождения отмечалась в Швейцарии, Австралии, Новой Зеландии (неаборигенное население) и Норвегии.

Тренды рекордной продолжительности жизни

Результаты расчетов позволяют графически изобразить временны́е ряды периодной и когортной продолжительности жизни в странах с рекордно низкой смертностью. На *рисунке* показано следующее.

1. Ряд рекордной когортной продолжительности жизни для когорт 1870–1920 гг. рождения. В 2008 г. (последний год наблюдения) эти когорты либо уже вымерли, либо достигли весьма пре-



Тренды рекордной продолжительности жизни (ПЖ) по календарному времени и когортам с 1870 по 2050 г.

клонного возраста (минимум 88 лет для когорты 1920 г.). Поэтому продолжительность жизни в них была рассчитана точно или с минимальной погрешностью.

2. Ряд рекордной когортной продолжительности жизни для когорт 1921–1950 годов рождения. В этих когортах коэффициенты смертности наблюдаются до возраста в диапазоне от 58 (когорта 1950 г. р.) до 87 лет (когорта 1921 г. р.). Оценки продолжительности жизни здесь частично основаны на прогнозе смертности в старшем возрасте методом Ли–Картера.

3. Линия тренда, построенная методом наименьших квадратов и хорошо аппроксимирующая ряды 1) и 2). Она показывает скорость роста продолжительности жизни для когорт 1870–1950 годов рождения.

4. Ряд рекордной периодной продолжительности жизни с 1870 по 2008 г. Значения продолжительности жизни в нем целиком основаны на наблюдаемых коэффициентах смертности.

5. Ряд рекордной периодной продолжительности жизни в 2009–2050 гг. Значения продолжительности жизни в нем основаны на коэффициентах смертности, полученных из модели Ли–Картера.

6. Линия периодного тренда, построенная на данных 4).

7. Линия периодного тренда, построенная на данных 5).

На рисунке показаны также доверительные интервалы для тех оценок рекордных когортной и периодной продолжительностей жизни, которые частично или полностью вычислены из спрогнозированных коэффициентов смертности.

Рисунок показывает, что рекордные периодная и когортная продолжительности жизни увеличиваются практически линейно и с разной скоростью. В соответствии с теоретическими моделями, рекордная когортная продолжительность жизни растет значительно быстрее рекордной периодной продолжительности жизни.

Для сравнения когортной и периодной продолжительности жизни используют показатели, предложенные Голдштайном и Вахтером [1]: разрыв (*gap*, G) и лаг (*lag*, L). Разрыв — это разница между продолжительностью жизни когорты, рожденной в году t, и периодной продолжительностью жизни в году t. G показывает, на сколько лет больше проживет средний новорожденный в рассматриваемом году в результате снижения смертности в течение его будущей жизни. L равен тому времени, за которое периодная продолжительность жизни достигает значений когортной продолжительности жизни для данного года рождения.

Если линейные тренды по годам рождения и календарным годам выражаются как $e^C(t)=c_0+c_1(t-1870)$ и $e^\rho(t)=\rho_0+\rho_1(t-1870)$, соответственно, то разрыв и лаг равны:

$$G(t)=(c_0-\rho_0)+(c_1-\rho_1)(t-1870),$$

$$L(t)=\frac{(c_0-\rho_0)}{c_1}+\frac{(c_1-\rho_1)}{c_1}(t-1870).$$

Как видно из рисунка, долговременные линейные тренды роста рекордной продолжительности жизни по когортам и периодам имеют разные наклоны, за счет чего разрыв и лаг быстро увеличиваются. В когортах средний годовой прирост составляет 0,43 года жизни (или 10 ч за сутки), а по календарным периодам — 0,28 года (или почти 7 ч за сутки). Таким образом, разрыв между когортной и периодной рекордными продолжительностями жизни вырос с 1870 по 1920 г. с 1,3 до 8,9 года. Лаг для того же периода времени вырос с 3,0 до 20,3 года. Предсказанная линейным трендом рекордная продолжительность жизни для 1950 года рождения составляет 84,9 года, а периодная продолжительность жизни для этого года равна 71,9 года ($G(1950)=13$).

Хотя линейный рост периодной продолжительности жизни по Оппену и Вопелю в целом соответствует эмпирическим данным, более детальный анализ, проведенный Валленом и Милле, показал, что на самом деле скорость роста несколько варьирует в зависимости от времени [10]. В этой связи, для рекордной периодной продолжительности жизни были построены два тренда — 1870–2008 гг. и 1960–2008 гг. Как показывает рисунок, последний тренд несколько более медленный по сравнению с длительным трендом (приросты 0,23 против 0,28 года за год, соответственно).

В соответствии с этими двумя трендами построены два прогноза роста рекордной периодной продолжительности жизни до 2050 г. Отметим, что продолжение тренда 1960–2008 гг. практически неотличимо от прогнозных значений периодной

продолжительности жизни, основанных на модели Ли—Картера (см. рисунок).

Рекордная когортная продолжительность жизни для 1950 года рождения составляет 83,8 года, что примерно на год меньше значения, соответствующего длительному линейному тренду когортной продолжительности жизни, и на 10 лет выше наблюдаемой в этом году рекордной периодной продолжительности жизни. Экстраполяция когортных трендов на годы рождения после 1950 г. (не показана на рисунке) быстро ведет к очень высоким значениям продолжительности жизни, превышающим 100 лет в рекордных женских когортах 1970-х годов рождения.

Время, прожитое в разном возрасте

Возрастные распределения смертности в периодной и когортной таблицах смертности могут существенно различаться между собой. Величина различий зависит от динамики возрастной смертности во времени. В этой связи представляется интересным сравнение времени жизни, прожитого в разных интервалах возраста, в рекордных таблицах смертности по календарным годам и по годам рождения. Эти показатели зависят еще и от того, какие страны именно являются рекордными в когортном и периодном измерениях.

В стандартных обозначениях таблицы смертности разложение продолжительности жизни на возрастные составляющие проводили по формуле:

$$e_0=(T_0-T_{15})+(T_{15}-T_{45})+(T_{45}-T_{65})+(T_{65}-T_{85})+T_{85},$$

считая корень таблицы смертности (начальный размер когорты в возрасте 0) равным единице.

В этой формуле каждый аддитивный член, за исключением первого, связан с предыдущими членами, поскольку время жизни, прожитое в возрасте x и последующем возрасте (T_x), зависит от числа доживающих до возраста x.

Очевидно, что и в когортных, и в периодных таблицах время жизни во всех возрастных интервалах увеличивалось. В 1870 г. разложение продолжительности жизни на возрастные составляющие было примерно одинаково для рекордной когорты 1870 г. рождения и для периодной таблицы смертности с рекордной продолжительностью жизни 1870 г. (*табл. 1*). Для 1950 г. результат того же сравнения иной. Различие в распределениях объясняется двумя причинами. Во-первых, между 1870 и 1950 г. когортная и периодная продолжительности жизни выросли в разной степени — на 30 и на 21 год, соответственно. Во-вторых, возрастные составляющие прогресса в когортном и периодном измерениях различались между собой. Если в когортной продолжительности жизни прирост време-

Таблица 1

Когортная и периодная продолжительности жизни женщин при рождении в 1870 и 1950 гг. по возрастным интервалам в странах с рекордной продолжительностью жизни

Возрастной интервал, годы	1870 г.	1950 г.	Увеличение
Когортная продолжительность жизни			
0–14	12,52	14,51	2,00
15–44	21,64	28,70	7,06
45–64	11,72	18,46	6,74
65–84	7,10	16,30	9,20
85+	0,73	5,80	5,06
Всего	53,71	83,77	30,06
Периодная продолжительность жизни			
0–14	12,69	14,57	1,88
15–44	22,25	28,62	6,37
45–64	11,52	17,38	5,86
65–84	5,65	11,47	5,82
85+	0,44	1,48	1,04
Всего	52,55	73,53	20,98
Разрыв между когортой и периодом	**1,16**	**10,25**	–

Примечание. Страны с рекордной продолжительностью жизни: Норвегия (когорта 1870 г. р.), Швейцария (когорта 1950 г. р.), Норвегия (период 1870 г.) и Исландия (период 1950 г.)

Таблица 2

Рекордные когортные и периодные продолжительности жизни женщин в разном возрасте в странах с рекордной продолжительностью жизни в возрасте 0 лет в 1870, 1950 и 2008 гг.

Возраст, лет	Когорта		Период		
	1870 г.	1950 г.	1870 г.	1950 г.	2008 г.
0	53,71	83,77	52,55	73,53	86,04
15	52,02	71,82	49,19	60,90	71,38
45	30,24	42,93	26,82	32,92	42,08
65	15,35	24,80	12,98	16,33	23,63
85	4,77	8,59	4,88	5,96	8,19

Примечание. Страны с рекордной продолжительностью жизни: Норвегия (когорта 1870 г. р.), Швейцария (когорта 1950 г. р.), Норвегия (период 1870 г.), Исландия (период 1950 г.), Япония (период 2008 г.)

ни жизни после 65 лет составил примерно половину, то в периодной — примерно $^1/_3$.

В целом, увеличение времени жизни в возрасте 65 лет и старше, то есть в пенсионном возрасте, является особенно значительным. За 80 лет рекордная когортная продолжительность жизни в возрасте 65 лет увеличилась с 15,4 до 28,4 года, а рекордная периодная продолжительность жизни — с 13 до 16,3 года. Таким образом, разрыв вырос с 1,4 до 8,5 года (*табл. 2*).

Заключение

Увеличение когортной и периодной продолжительности жизни — результат общемирового снижения смертности.

Мы установили, что с 1870 по 1920 г. рекордная когортная продолжительность жизни увеличивалась в среднем на 0,43 года в год, а рекордная периодная продолжительность жизни с 1870 по 2008 г. — на 0,28 года в год. Расчеты показывают, что рекордная продолжительность жизни для когорты 1950 года рождения может составить 84 года, тогда как рекордная периодная ожидаемая продолжительность жизни в этом году равнялась 73,5 года. Если та же тенденция сокращения женской смертности будет продолжаться, то вполне возможно, что в странах с самой низкой смертностью женские когорты 1970-х годов рождения будут доживать до 100 лет.

Максимальное увеличение времени жизни в реальных поколениях будет происходить в возрасте старше 65 лет. Это приведет как к изменениям в устоявшемся жизненном цикле, так и к большим социально-экономическим последствиям.

К сожалению, во многих странах при обсуждении проблем старения населения рассматриваются, в основном, периодные данные продолжительности жизни. Однако, учитывая тот факт, что продолжительность жизни в когортах увеличивается в 1,5 раза быстрее, чем в календарном времени, развитые страны могут столкнуться с бóльшим, чем ожидалось, накоплением старых и очень старых людей в населении и неожиданно быстрым нарастанием проблем в области здравоохранения и пенсионной системы.

Некоторые исследователи полагают, что новые болезни могут замедлить процесс улучшения здоровья населения и увеличения продолжительности его жизни [8]. Например, в качестве одного из факторов риска приводится ожирение, которое способствует развитию многих болезней. Однако ни одна из развитых стран, где стоит проблема ожирения населения, до сих пор не испытывала снижения продолжительности жизни. Здесь уместно вспомнить, что, несмотря на общемировую эпидемию курения XX в., продолжительность жизни в развитых странах почти непрерывно росла, а рекордная продолжительность жизни увеличивалась линейно. Таким образом, нет никаких оснований полагать, что снижение смертности от всех причин смерти, продолжающееся уже почти два века, приостановится, если только какие-либо неожиданные неблагоприятные факторы не затормозят прогресс, отдалив тем самым уровни смертности, которые могут быть достигнуты при нынешних тенденциях.

К тому же выводу можно прийти, отмечая исключительно низкие уровни смертности, которые уже сегодня наблюдаются в отдельных группах населения, и принимая во внимание те резервы снижения смертности, которые связаны с хорошо известными предотвратимыми факторами риска [3, 4, 6, 9].

Благодарности

Это исследование выполнено в рамках проекта Human Mortality Database Института демографических исследований Общества Макса Планка (Росток, Германия). Создание русской версии было поддержано фондом Д. Зимина «Династия» (Москва, Россия). Мы благодарны Трифону Миссову и Адаму Ленарту за полезное обсуждение методов и результатов и Елене Чуриловой за подготовку первой версии русского текста. Для прогнозных расчетов использовали функцию lca.forecast from R-пакета demography Роба Хайдмана, размещенную по адресу http://robjhyndman.com/software/demography.

Литература

1. *Goldstein J. R., Wachter K. W.* Relationships between period and cohort life expectancy: Gaps and lags // Populat. Stud. 2006. Vol. 3. P. 257–269.

2. *Lee R. D., Carter L. R.* Modeling and forecasting U. S. mortality // J. Amer. Stat. Ass. 1992. Vol. 87(419). P. 659–675.

3. *Manton K. G., Stallard E., Tolley H. D.* Limits to human life expectancy: Evidence, prospects, and implications // Populat. Development Rev. 1991. Vol. 17(4). P. 603–637.

4. *Martelin T.* Socio-demographic differences in mortality at older ages in Finland // In: Health and Mortality among Elderly Populations / G. Caselli and A. D. Lopez (eds.). Oxford: Clarendon Press, 1996. P. 112–134.

5. Missov T.I., Lenart A. Linking period and cohort life-expectancy linear increases in Gomperz proportional hazard models // Demogr. Res. 2011. Vol. 24(19). P. 455–468.

6. Murray C.J.L., Kulkarni S.C., Michaud C. et al. Eight Americas: Investigating mortality disparities across races, counties, and race-counties in the United States // PLoS Med. 2006. Vol. 3. Iss. 9. P. e260.

7. Oeppen J.E., Vaupel J.W. Broken limits of life expectancy // Science. 2002. Vol. 296. P. 1029–1031.

8. Olshansky S.J., Passaro D.J., Hershow R.C. et al. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century // New Engl. J. Med. 2005. Vol. 352. P. 1138–1145.

9. Shkolnikov V.M., Scholz R., Jdanov D. et al. Length of life and pensions of five million retired German men // Europ. J. Publ. Hlth. 2007. Vol. 18(3). P. 264–269.

10. Vallin J., Meslé F. The segmented trend line of highest life expectancies // Populat. Development Rev. 2009. Vol. 35(1). P. 159–187.

11. Vaupel J.W. How change in age-specific mortality affects life expectancy // Populat. Stud. 1986. Vol. 40. P. 147–157.

12. Vaupel J.W., Gowan A.E. Passage to Methuselah: Some demographic consequences of continued progress against mortality // Amer. J. publ. Hlth. 1986. Vol. 76(4). P. 430–433.

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 2. P. 229–235

V.M.Shkolnikov[1, 2], D.A.Jdanov[1, 2], E.M.Andreev[2], J.W.Vaupel[1]

RAPID INCREASE IN MAXIMAL COUNTRY SPECIFIC LIFE EXPECTANCY ACROSS COHORTS

[1] Max Planck Institute for Demographic Research, 1 Konrad Zuse Str., Rostock 18057, Germany; e-mail: shkolnikov@demogr.mpg.de; [2] New Economic School, Center for Demographic Research, 47 Nakhimovsky pr., Moscow 117418, Russia

Linear increase in the best-practice (maximal among countries) life expectancy, known as the Oeppen–Vaupel line, is the most demonstrative image of longevity progress. This study is devoted to the analysis of trends in best-practice life expectancy across cohorts born in 1870 to 1950. Other than the conventional period life expectancy, cohort life expectancy measures the lifetime of real individuals from the population under consideration. Since mortality is mostly decreasing with time, period life expectancy in a given year is usually lower than cohort life expectancy for people born in the same year. The corresponding gap between period and cohort life expectancies increases with time. Our analysis is based on data for 24 developed countries from the Human Mortality Database for the period 1870 to 2008. To estimate life expectancy for non-extinct cohorts, we apply the Lee–Carter model to extrapolate mortality rates until the year 2050. The annual increase in the best-practice cohort life expectancy across cohorts born in 1870 to 1950 is 0,43 year, while the annual increment in the period life expectancy across the same range of years is equal to 0,28 year. The best-practice cohort life expectancy has increased from 53,7 years in 1870 to 83,8 years in 1950. During this time the gap between period and cohort life expectancies has increased from 1,2 to 10,3 years. Cohorts born in 1920 to 1950 will live longer than one can expect by looking at respective period mortality patterns. For these cohorts, the longest part of their additionally gained lifetime will be spent at ages 65 and older. This substantially changes the distribution of human lifetime among different stages of the life cycle.

Key words*: longevity, life expectancy, mortality, cohorts, aging, vanguard*

© Г. Л. Сафарова, А. А. Сафарова, А. И. Лисененков, 2014
Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 2. С. 236–240
УДК 612.67+312.2

Г. Л. Сафарова, А. А. Сафарова, А. И. Лисененков

ГЕНДЕРНЫЕ АСПЕКТЫ СТАРЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ РОССИИ

Санкт-Петербургский экономико-математический институт РАН, 191187 Санкт-Петербург, ул. Чайковского, 1;
e-mail: safarova@emi.nw.ru; lis@emi.nw.ru

Проанализированы демографические аспекты гендерных различий процесса старения населения Российской Федерации и Санкт-Петербурга, крупнейшего нестоличного мегаполиса России, в период 1990–2009 гг. Этот анализ включал рассмотрение различий численности и удельного веса пожилых в мужском и женском населениях, гендерного дисбаланса ожидаемой продолжительности жизни в старшем возрасте, соотношений мужчин и женщин в старших возрастных группах и гендерных различий показателей, учитывающих продолжительность предстоящей жизни. Результаты исследования свидетельствуют о значительных гендерных различиях, присущих процессу старения населения. Учет этих различий необходим для выработки эффективных мер демографической, социальной и экономической политики.

Ключевые слова: старение населения, ожидаемая продолжительность жизни, показатели старения населения, «перспективные» показатели старения, гендерные различия

Старение населения — одна из доминирующих тенденций XXI века, как отмечается в резюме совместного доклада Фонда ООН в области народонаселения (ЮНФПА) и организации Хелпэйдж Интернэшнл [2]. Этот процесс имеет важные и далеко идущие последствия для всех сторон жизни общества. Каждую секунду где-то в мире два человека отмечают свое шестидесятилетие. Если сейчас каждому девятому человеку в мире 60 лет или больше, то к 2050 г., согласно прогнозам, таким будет уже каждый пятый. Развивающийся в России и мире уже не одно десятилетие процесс старения населения оказывает все возрастающее влияние не только на демографическое, но и на социально-экономическое развитие.

В Мадридском международном плане действий в области старения населения, принятом в 2002 г., одно из одиннадцати центральных направлений, необходимых для разработки политики и программ, связанных со старением населения, предполагает ликвидацию гендерной дискриминации среди пожилых людей. Спустя десять лет в упомянутом докладе ЮНФПА и Хелпэйдж Интернэшнл отмечается, что во всем мире женщины составляют большинство людей старшего возраста. Сегодня на каждых 100 женщин 60 лет или старше во всем мире приходится только 84 мужчины. На каждых 100 женщин 80 лет или старше приходится только 61 мужчина. Во многих случаях женщины старшего возраста чаще становятся жертвами дискриминации, которая проявляется, в частности, в том, что им труднее получить работу и медицинские услуги, над ними могут надругаться, они лишены права иметь и наследовать собственность, у них нет даже минимальных необходимых доходов и никакого социального обеспечения. Но мужчины старшего возраста, особенно после выхода на пенсию, также могут оказаться в уязвимом положении, поскольку социальная поддержка у них слабее, и они тоже могут стать жертвами злоупотреблений, особенно финансовых. Важно учитывать эти различия при проведении государственной политики и планировании программ [6].

Исследование посвящено анализу демографических аспектов гендерных различий процесса старения населения Российской Федерации и Санкт-Петербурга, крупнейшего нестоличного мегаполиса России. Ранее мы неоднократно касались этих вопросов (см., напр., [1, 7]).

Исследование гендерных различий процесса старения населения предполагает несколько направлений: анализ различий численности и удельного веса пожилых (60+) в мужском и женском населениях, а также соотношений мужчин и женщин в старших возрастных группах; рассмотрение различий в смертности и ожидаемой продолжительности жизни в старшем возрасте; анализ различий по полу «перспективных» показателей старения населения, учитывающих продолжительность предстоящей жизни.

Расчеты основаны на данных Петростата, Росстата и Human Mortality Database (University of California, Berkeley, USA, and Max Plank Institute for Demographic Research, Germany) [3, 4].

Различия численности и удельного веса пожилых по полу

Динамика численности и удельного веса мужчин и женщин 60 лет и старше в России представлена, соответственно, на *рис. 1, 2*. Как численность, так и удельный вес пожилых в женском населении значительно превосходят аналогичные показатели для мужского населения. Так, по данным Росстата, в 2010 г. в России число мужчин 60 лет и старше (60+) составляло 8,5 млн, а женщин — 16,6 млн; удельный вес пожилых (60+) в мужском населении составлял 13,0 %, а в женском — 21,8 %.

Интегральной характеристикой возрастной структуры населения является средний возраст (aver age). Увеличение среднего возраста свидетельствует об увеличении доли старшего возраста в населении и, тем самым, отражает развитие процесса старения населения. Представляется целесообразным рассмотреть средний возраст населения в последней части работы вместе с соответствующим ему показателем, учитывающим продолжительность предстоящей жизни, — средним числом лет предстоящей жизни населения (PARYL).

Гендерные различия традиционных показателей старения населения (индекс старения, демографическая нагрузка и другие) определяются соотношением числа мужчин и женщин в соответствующих возрастных группах. Различия показателей старения населения России по полу были затронуты нами в [7]. Для периода 1990–2010 гг. была рассмотрена динамика числа мужчин на 1 000 женщин в возрастных группах 60–64 года, 65–69 лет, … 80–84 года и 85+, а также динамика числа мужчин на 1 000 женщин во всем населении и в возрасте 60+.

Расчеты показывают, что в России в 2010 г. число мужчин на 1 000 женщин во всем населении составило 861 и с возрастом оно убывало: для возрастной группы 60–64 года число мужчин на 1 000 женщин составляло 697, для возрастной группы 70–74 года — 507, для возрастной группы 80–84 года — 331, для возрастной группы 85+ — 244. В целом за период 1990–2010 гг. рассматриваемое соотношение несколько выровнялось для всех приведенных возрастных групп (*рис. 3*).

Следует отметить, что число мужчин на 1 000 женщин во всем населении и в группе пожилых для России ниже соответствующих значений для экономически развитых европейских стран. Так, например, в 2010 г. число мужчин на 1 000 женщин

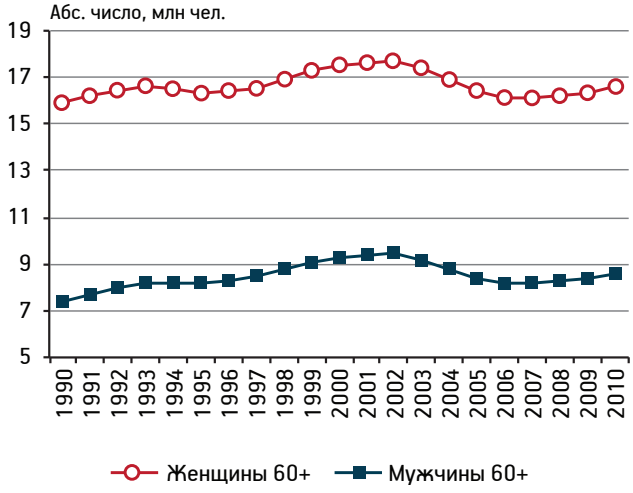


Рис. 1. Численность пожилых (60+) в женском и мужском населении России (1990–2010 гг.)

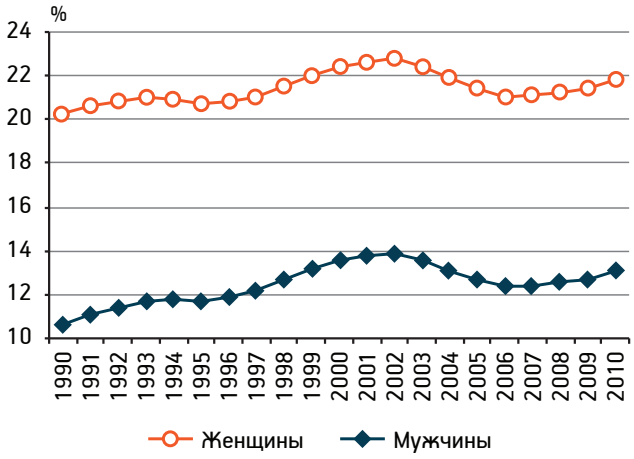


Рис. 2. Удельный вес пожилых (60+) в женском и мужском населении России (1990–2010 гг.)

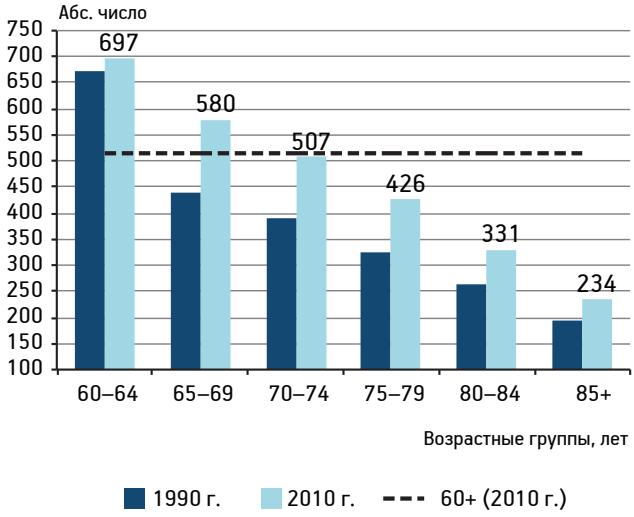


Рис. 3. Число мужчин на 1 000 женщин в старших возрастных группах, Россия (1990 и 2010 г.)

в возрасте 60+ составляло во Франции (Западная Европа) 772 (во всем населении 948), в Испании (Южная Европа) — 780 (во всем населении 975), в Швеции (Северная Европа) — 857 (во всем населении 992), в Польше (Восточная Европа) — 668 (во всем населении 932), тогда как в России лишь 515 (во всем населении 861). Приведенные количественные различия имеют многочисленные разнообразные последствия.

Гендерные различия ожидаемой продолжительности жизни и возраста, в котором ОПЖ равна 15 годам

Известно, что одной из движущих сил старения населения в экономически развитых странах является рост ожидаемой продолжительности жизни (ОПЖ), в том числе в старшем возрасте. Смертности населения свойственны гендерные различия. Так, возрастные коэффициенты смертности (как и возрастные коэффициенты смертности по причинам смерти) значительно различаются по полу, приводя к гендерным различиям ОПЖ в разном возрасте.

Гендерные различия ОПЖ в старшем возрасте в период 1990–2006 гг. были затронуты нами в [1]. Здесь рассмотрен период 1990–2009 гг. В настоящей работе гендерные различия ОПЖ измеряются как отношение ((ОПЖ женщин — ОПЖ мужчин)/ОПЖ мужчин)·100, то есть как относительное превышение ОПЖ женщин по сравнению с ОПЖ мужчин. Установлено, что различия ОПЖ по полу для России выше, чем для Санкт-Петербурга. Кроме того, как для населения России, так и для Санкт-Петербурга гендерные различия ОПЖ в старшем возрасте с возрастом убывают. Так, в 2009 г. указанное различие составило для России для возраста 60 лет 40 % (для Санкт-Петербурга — 28,4 %), для возраста 70 лет — 32 % (для Санкт-Петербурга — 17,8 %), для возраста 80 лет — 14,2 % (для Санкт-Петербурга — 4 %, то есть LE80 женского населения была ниже LE80 мужского!).

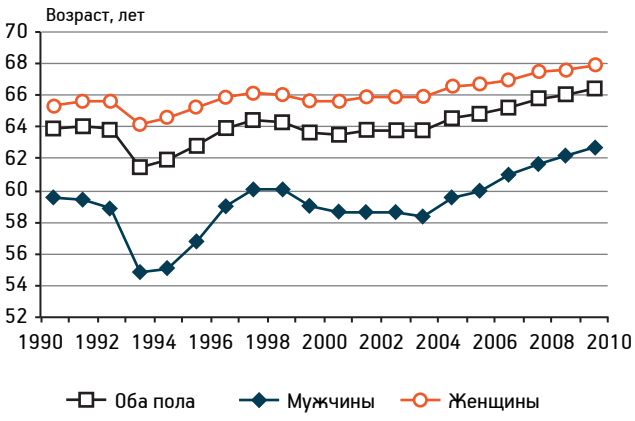


Рис. 4. Возраст, в котором ОПЖ составляет 15 лет (age: RLE=15 лет), Санкт-Петербург (1990–2009 гг.)

В следующем разделе на примере Санкт-Петербурга будут рассмотрены так называемые «перспективные» показатели старения населения, ключевым моментом построения которых является определение возраста, в котором ОПЖ составляет 15 лет (age: RLE=15, RLE — remaining life expectancy). Поэтому здесь рассматриваются гендерные различия age: RLE=15, которые повлекут различия по полу «перспективных» показателей старения населения.

Динамика age: RLE=15 для мужчин, женщин и обоих полов для населения Санкт-Петербурга представлена на *рис. 4*. Заметим, что характер изменения age: RLE=15 сходен с динамикой ОПЖ. Результаты расчетов показывают, что age: RLE=15 для женщин выше, чем для мужчин для всего рассматриваемого периода, причем для мужчин age: RLE=15 < 60 лет до 2005 г. (за исключением 1997 и 1998 г.). Установлено, в частности, что в период 1990–2009 гг. для Санкт-Петербурга возраст, в котором ОПЖ равна 15 годам (age: RLE=15), для женского населения был выше от 5,1 года (что составляло 8,2 % от age: RLE=15 для мужчин) в 2009 г. до 9,5 года (17,3 % от age: RLE=15 для мужчин) в 1994 г.

Гендерные различия среднего возраста и «перспективных» показателей старения населения (на примере Санкт-Петербурга)

Не так давно для оценки старения населения был предложен подход, основанный на учете продолжительности предстоящей жизни [5, 8–10]. В основе этого подхода лежит идея, состоящая в том, что поведение человека во многих сферах жизни зависит не только от его хронологического возраста, но и от числа лет предстоящей жизни. Поэтому в дополнение к традиционным мерам старения были введены показатели, учитывающие продолжительность предстоящей жизни (так называемые «перспективные (prospective) показатели»). Так, традиционный показатель «доля лиц 60 лет и старше» или «доля лиц 65 лет и старше» (Prop.60+ или Prop.65+) дополнен показателем «доля лиц в возрастных группах, имеющих ожида-

емую продолжительность жизни 15 лет и меньше» (Prop. RLE 15), средний возраст населения (Aver age) — средним числом предстоящих лет жизни населения (PARYL, population average remaining years of life).

Как было отмечено выше, для расчета перспективных показателей существенное значение имеет возраст, в котором ОПЖ равна 15 годам (age: RLE=15). Гендерные различия age: RLE=15, рассмотренные в предыдущем разделе, в свою очередь, отразились на различиях показателя Prop. RLE 15. Так, в 2009 г. Prop. RLE 15 для мужского населения Санкт-Петербурга составляла 12,4 %, а для женского была выше — 17,1 % (для обоих полов величина этого показателя составляла 14,7 %).

Заметим, что в настоящей работе для корректности проведения в перспективе межстрановых сравнений применяется модифицированная методика расчета «перспективных» показателей по сравнению с применяемой нами ранее. Здесь берутся точные значения age: RLE=15, тогда как ранее использовались целочисленные значения age: RLE=15.

В отличие от традиционного показателя Prop.60+, значения которого для женского населения всегда выше, гендерные различия Prop. RLE 15 не столь однозначны: в годы, когда age: RLE=15 для мужского населения значительно ниже, чем для женского (то есть при расчете Prop. RLE 15 для мужского населения суммируется существенно большее число возрастных групп, чем для женского), значения Prop. RLE 15 для мужского населения могут оказаться выше, чем для женского. Например, в Санкт-Петербурге в 1994 г. Prop. RLE 15 для мужского населения составляла 19,0 %, а для женского — 17,7 %. Это превышение является следствием значительного различия в age: RLE=15, составлявшего в 1994 г. 55,0 лет для мужчин и 64,6 года для женщин. Это различие, в свою очередь, привело к тому, что при вычислении Prop. RLE 15 для мужского населения суммировалось намного большее число (почти на десять) долей старших возрастных групп, чем для женского населения.

Динамика среднего возраста населения и RARYL (для мужчин, женщин и обоих полов), а также разности этих показателей для женщин и мужчин представлены на *рис. 5, 6*. Установлено, что средний возраст населения и RARYL для женщин выше, чем для мужчин. Заметим, что средний возраст населения для Санкт-Петербурга выше, чем для России, и для мужчин, и для женщин. Так,

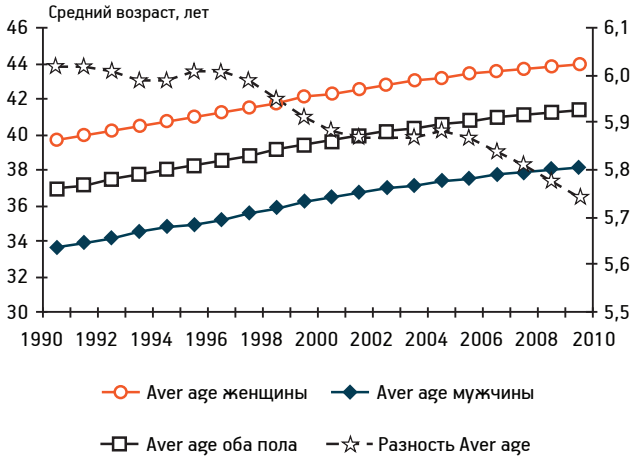


Рис. 5. Средний возраст населения, Aver age (для мужчин, женщин и обоих полов — левая шкала) и его различия по полу (правая шкала), Санкт-Петербург (1990–2009 гг.)

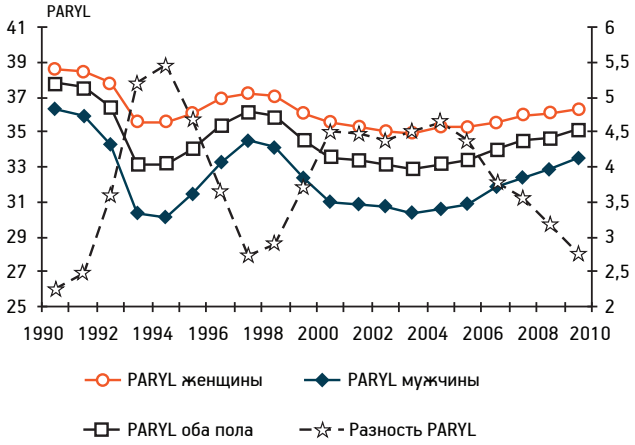


Рис. 6. PARYL (для мужчин, женщин и обоих полов — левая шкала) и его различия по полу (правая шкала), Санкт-Петербург (1990–2009 гг.)

в 2009 г. средний возраст населения составлял в России для женщин 41,1 года (для мужчин — 36,1 года), в Санкт-Петербурге — соответственно, 43,9 и 38,1 года.

За период 1990–2010 гг. различия среднего возраста по полу в Санкт-Петербурге несколько уменьшились — с 6,0 до 5,7 года, причем это снижение было почти монотонным. В отличие от Aver age, изменения как самого RARYL, так и разности его значений для мужского и женского населений носили более сложный характер, обусловленный динамикой ОПЖ. В периоды роста RARYL, отражающего рост ОПЖ, различия этого показателя по полу уменьшались и, напротив, при снижении RARYL в связи с ростом смертности гендерные различия возрастали. Так, наименьшее различие имело место в начале периода и составляло

2,2 года, а наибольшее — в 1994 г., когда наблюдалась высокая смертность (5,5 года), в настоящее время оно составляет 2,8 года.

Результаты исследования свидетельствуют о значительных гендерных различиях, присущих процессу старения населения. Старшее поколение — это разнородная группа, к которой следует применять дифференцированный подход. В докладе [2] отмечается необходимость учитывать старение населения при проведении любой гендерной политики, а гендерные аспекты — при проведении любой политики, направленной на решение вопросов, связанных со старением населения, принимая во внимание конкретные потребности женщин и мужчин преклонного возраста.

Учет различий характеристик старения населения по полу необходим для выработки эффективных мер демографической, социальной и экономической политики в России и регионах страны.

Литература

1. *Козлов Л.В., Сафарова Г.Л., Лисененков А.И., Михайлова О.Н.* Продолжительность жизни людей в старших возрастных группах и новый подход к измерению старения // Успехи геронтол. 2009. Т. 22. № 3. С. 516–521.

2. *Старение в XXI веке*: триумф и вызов // UNFRA and HelpAge International, New York and London, 2012.

3. *Центральная база статистических данных* Росстата (http://www.gks.ru).

4. *Human Mortality Database*. University of California, Berkeley (USA), and Max Plank Institute for Demographic Research (Germany). Available at www.mortality.org.

5. *Lutz W., Sanderson W., Scherbov S.* The coming acceleration of global population ageing//doi:10.1038/nature06516.

6. *Madrid International Plan* of Action on Ageing. United Nations, 2002.

7. *Safarova G.* Heterogeneity of population ageing in Russia and policy implications // In: Population ageing in Central and Eastern Europe. Societal and policy implications / Ed. A. Hoff. England and USA: Ashgate, 2011. P. 53–76.

8. *Sanderson W., Scherbov S.* A new perspective on population ageing// Europ. Demograf. Res. Papers. 2005. № 3.

9. *Sanderson W., Scherbov S.* Rethinking age and ageing // Population Bull. Vol. 63. № 4. December 2008.

10. *Sanderson W., Scherbov S.* Remeasuring aging // Science. 2010. Vol. 329. P. 1287–1288.

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 2. P. 236–240

G. L. Safarova, A. A. Safarova, A. I. Lisenenkov

GENDER ASPECT OF POPULATION AGING IN RUSSIA

Saint-Petersburg Institute for Economics and Mathematics, RAS, 1 ul. Tchaikovskogo, Saint-Petersburg 191187, Russia; e-mail: safarova@emi.nw.ru; lis@emi.nw.ru

Demographic aspects of gender differences in aging characteristics for Russian Federation and Saint-Petersburg, the greatest non-metropolitan Russian megalopolis, for the period 1990–2009 have been considered. Differences in the number and proportions of the elderly in the male and female populations, gender gap in life expectancies, gender differences in aging indicators which take account of remaining years of life have been examined. Results of the study demonstrate significant gender differences in aging characteristics. Gender imbalance should be taken into account when elaboration effective demographic, social and economic policies.

Key words: *population aging, life expectancy, aging indicators, prospective aging measures, gender differences*

© О. В. Татаринова, Ю. П. Никитин, Л. В. Щербакова, 2014
Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 2. С. 241–246
УДК 312.2:616-036.88-053.9(571.56)

О. В. Татаринова[1], Ю. П. Никитин[2], Л. В. Щербакова[2]

СМЕРТНОСТЬ ПОЖИЛОГО НАСЕЛЕНИЯ 60 ЛЕТ И СТАРШЕ ЯКУТИИ ПО ДАННЫМ ПРОСПЕКТИВНОГО КОГОРТНОГО СЕМИЛЕТНЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ

[1] Якутский научный центр комплексных медицинских проблем СО РАМН, 677000 Якутск, Сергеляхское шоссе, 4; e-mail: tov3568@mail.ru; [2] НИИ терапии и профилактической медицины СО РАМН, 630089 Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

По результатам впервые проведенного проспективного исследования когорты пожилого населения республики определен уровень общей и сердечно-сосудистой смертности. У населения в возрасте 60 лет и старше Якутии по данным семилетнего когортного наблюдения зарегистрированы высокие показатели смертности от всех причин (42,7%) и от сердечно-сосудистых заболеваний (28,4%). Болезни системы кровообращения составляют 68% от причин смерти всех умерших; среди сердечно-сосудистой патологии основную причину составляют ИБС (59%) и цереброваскулярные заболевания (22%). Этнических и гендерных различий уровней смертности в изученной когорте не выявлено. Общая смертность и смертность от сердечно-сосудистой патологии, относительный риск развития фатальных исходов статистически значимо нарастают с возрастом. Темпы роста общей и кардиоваскулярной смертности практически одинаковые в обеих этнических группах.

Ключевые слова: проспективное когортное исследование, пожилой возраст, смертность, этнические особенности, Крайний Север

Одной из демографических особенностей XXI в. является постарение населения. Рост удельного веса пожилого населения оказывает все возрастающее влияние не только на демографическую ситуацию, но и на социально-экономическое развитие стран [5, 8, 9].

Важнейшее место в изучении особенностей смертности населения в настоящее время отводится проспективным когортным исследованиям, позволяющим определить уровень смертности и факторы, влияющие на ее формирование. В Республике Саха (Якутия) изучены тенденции и особенности смертности населения северного региона как трудоспособного возраста, так и долгожителей [2, 4, 6]; выполнены единичные проспективные исследования на популяциях трудоспособного возраста [3, 7]. Имеются сведения о выживаемости больных гериатрического возраста с ИБС, но эти данные сформированы на основе данных о смертности контингента пожилых людей, получивших стационарную помощь в лечебно-профилактическом учреждении [1]. Отсутствуют проспективные исследования по изучению особенностей смертности населения региона старше трудоспособного возраста. В связи с этим, всё большую социальную и экономическую актуальность приобретают исследования по изучению региональных и этнических особенностей смертности пожилого населения региона. Исходя из вышеизложенного, представляется заслуживающим внимания проведение проспективного исследования пожилого населения Якутии для выявления особенностей смертности и выживаемости геронтов.

Цель исследования — оценка особенностей смертности населения в возрасте 60 лет и старше Республики Саха (Якутия).

Материалы и методы

Объектом изучения смертности в течение 2005–2012 гг. послужила популяционная выборка населения в возрасте 60 лет и старше Якутска (763 человека). Период наблюдения осуществлен с момента исходного обследования до наступления смертельного исхода для умерших и до 1 января 2013 г. для выживших лиц. Длительность проспективного наблюдения — 7 лет 10 мес (апрель 2005 — декабрь 2012 г.). Средний срок наблюдения за представителем когорты — 5,3±2,1 года. В качестве конечной точки зарегистрирован факт смерти — случаи смерти от всех причин, от сердечно-сосудистых заболеваний. Из анализа исключены лица, смерть которых наступила позже отрезной точки наблюдения (31 декабря 2012 г.). Данные о жизненном статусе представителей когорты получены путем телефонных опросов, сведений из Межрайонного отдела Управления федеральной миграционной службы России по

РС (Я) (паспортного стола), списков отделения Пенсионного фонда РФ по РС (Я), поквартирных (подомовых) обходов. Верификация факта и причины смерти проведена через Управление ЗАГС при правительстве РС (Я) и по данным ЯРМИАЦ путем выкопировки сведений из акта смерти из книги «Записей актов гражданского состояния» населения РС (Я) и «Врачебного свидетельства о смерти» (ф. 106/у). Кодировка причин смерти выполнена в соответствии с МКБ 10-го пересмотра. Жизненный статус верифицирован у 742 человек (98,8 %). «Выпал» из проспективного анализа 21 человек. Из 317 умерших у 16 человек нет сведений о дате и причине смерти: имеются сведения об их смерти от родственников и соседей, отсутствуют сведения о них в базе данных умерших жителей Управления ЗАГСа и ЯРМИАЦ, в списках отделения Пенсионного фонда РФ по РС (Я). В связи с этим, анализ по причинам смерти проведен у 301 человека из 317 умерших. Количество человеко-лет наблюдений рассчитано как количество лет, прожитых каждым геронтом от момента исходного обследования до смертельного исхода (для умерших) или до 1 января 2013 г. (для живущих). Общая смертность и смертность по причинам рассчитана на 1 000 человеко-лет наблюдений.

Статистическая обработка результатов и анализ проведены с использованием пакета статистических программ SPSS для Windows (13-я версия). Изучение уровня смертности у пожилого населения Якутии, риска развития фатальных случаев в зависимости от возраста проведено путем: 1) расчета относительных показателей общей и сердечно-сосудистой смертности в популяционной когорте; при расчете стандартизованных показателей смертности за стандарт выбран возрастно-половой состав населения РФ по итогам Всероссийской переписи населения 2010 г.; 2) оценки влияния возраста на уровень смертности в изучаемой когорте с помощью регрессионного анализа пропорционального риска Кокса. В качестве зависимой переменной взято время дожития, за независимую величину приняты возрастные группы. Статистически значимыми признаны результаты при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Всего за период проспективного наблюдения (7 лет 10 мес) выявлено и верифицировано 317 случаев смерти (мужчины — 149, женщины — 168, якуты — 154, представители европеоидной этнической принадлежности — 151, прочие национальности — 12) за 4 868,5 человеко-лет наблюдений. Интенсивный показатель общей смертности составляет 62 случая на 1 000 человеко-лет наблюдений; смертность от сердечно-сосудистых заболеваний — 43 случая на 1 000 человеко-лет наблюдений.

Оценка показателей смертности с учетом длительности проспективного наблюдения показывает, что в течение первого года наблюдения в когорте выбыли 11 человек из 301 геронта с известными датами смерти (3,7 %), в течение первых 3 лет — 52 человека (17,3 %), в первые 5 лет — 205 (68,1 %), в последние 2 года — 96 (31,9 %).

Средний возраст умерших из когорты составляет 84,0 года (95 % ДИ 82,9÷85,0), при этом минимальное значение — 64,4 года, максимальное значение — 109,4 года. Мужчины умирают в более молодом среднем возрасте в сравнении с женщинами: 81,9 года (95 % ДИ 80,6÷83,3) и 85,8 года (95 % ДИ 84,3÷87,2), соответственно ($p<0,0001$). Средний возраст умерших якутов оказался выше в сравнении с умершими европеоидами: 85,1 года (95 % ДИ 83,7÷86,4) и 82,7 года (95 % ДИ 81,2÷84,3), соответственно ($p=0,02$).

Средний возраст оставшихся в живых составляет 78,6 года (95 % ДИ 77,9÷79,3). Здравствующие мужчины и женщины характеризуются незначительными различиями — 78,2 года (95 % ДИ 77,0÷79,3) и 78,9 года (95 % ДИ 77,9÷79,9), соответственно ($p=0,34$). Здравствующие якуты несколько старше выживших европеоидов: 79,3 года (95 % ДИ 78,2÷80,4) и 78,1 года (95 % ДИ 77,1÷79,0), соответственно ($p=0,11$).

Общая смертность в когорте составляет 42,7 %, то есть за период наблюдения умер практически каждый второй из изучаемой когорты (*табл. 1*). Среди мужчин смертность от всех причин оказалась равной 46,6 %, среди женщин — 39,8 %, но при нашем числе и сроках наблюдения различия статистически неубедительны ($p=0,07$). Представители якутской национальности также не отличаются статистически значимым различием по уровню общей смертности от европеоидов — 44,4 и 40,4 %, соответственно ($p=0,28$). Хотя необходимо отметить, что якуты характеризовались более старшим средним возрастом в начале когортного исследования в сравнении с европеоидами (76,9 и 74,6 года, соответственно, $p<0,01$).

После стандартизации по возрасту показатели общей смертности (*рис. 1*) уменьшаются в когорте до 33,4 %, изменяется соотношение показателей смертности: у мужчин она становится меньше

(32,5 %), чем у женщин (34,3 %); якуты характеризуются меньшими ее величинами (33,0 %) в сравнении с европеоидами (40,4 %).

Сердечно-сосудистые заболевания как причина летальных исходов зарегистрированы в 206 случаях (99 мужчин, 107 женщин, 100 якутов, 98 европеоидов). Смертность от сердечно-сосудистой патологии в популяции составляет 28,4 % (*табл. 2*). Статистически значимых различий кардиоваскулярной смертности по полу и этническому признаку не выявлено: мужчины — 31,5 %, женщины — 26,0 % (p=0,10); якуты — 29,7 %, европеоиды — 26,6 % (p=0,36). Стандартизованные по возрасту показатели сердечно-сосудистой смертности составляют: оба пола — 21,7 %, мужчины — 21,6 %, женщины — 21,8 %; якуты — 21,4 %, европеоиды — 26,2 %.

Среди болезней системы кровообращения основную причину смерти составляет ИБС — 122 случая (мужчины — 63, женщины — 59; якуты — 60, европеоиды — 58, прочие — 4). Мужчины изучаемой когорты характеризуются более высокими показателями смертности от ИБС (20,1 %) по сравнению с женщинами (14,3 %), p=0,04. Этнических различий показателей смертности от ИБС не выявлено — 17,8 % у якутов и 15,7 % у европеоидов (p=0,46). После стандартизации по возрасту величины уменьшаются; показатель смертности от ИБС у мужчин остается незначительно выше, чем у женщин (13,7 и 12,0 %, соответственно), у якутов ниже, чем у европеоидов (12,9 и 15,5 %, соответственно), см. рис. 1.

В 45 случаях причиной смерти зарегистрированы цереброваскулярные заболевания (мужчины — 20, женщины — 25; якуты — 21, европеоиды — 21, прочие — 3). Смертность от сосудистых заболеваний мозга в изучаемой когорте составляет 6,2 %; она практически одинакова у мужчин и женщин — 6,4 и 6,1 % (p=0,87), а также у якутов и европеоидов — 6,2 и 5,7 %, соответственно (p=0,76). В результате стандартизации величины смертности уменьшаются (см. рис. 1); различия между мужчинами и женщинами (4,4 и 5,1 %, соответственно) и между якутами и европеоидами (4,5 и 5,6 %, соответственно) остаются незначительными (см. табл. 1).

Смертельные исходы по причине злокачественных новообразований отмечены в 49 случаях (мужчины — 25, женщины — 24; якуты — 25, европеоиды — 23, прочие — 1). Мужчины умирают от злокачественных новообразований незначительно чаще (8,0 %) в сравнении с женщинами

Таблица 1

Определение жизненного статуса у населения в возрасте 60 лет и старше Якутии по результатам когортного исследования (2005–2012 гг.)

Группа	Обследованы		Жизненный статус известен	Умерли				Живы			$p_{СВУ-СВЖ}$
	n	средний возраст, лет (M±SD)		n	%	в том числе дата смерти известна	средний возраст, лет (M±SD)	n	средний возраст, лет (M±SD)	%	
Вся выборка	763	75,7±9,4	742	317	42,7	301	84,0±8,9	425	78,6±7,7	57,3	*<0,0001*
Мужчины	330	75,0±8,7	320	149	46,6	143	81,9±7,9	171	78,2±7,6	53,4	*<0,0001*
Женщины	433	76,2±9,8	422	168	39,8	158	85,8±9,3	254	78,9±7,8	60,2	*<0,0001*
$p_{м-ж}$		*0,08*			*0,07*		*<0,0001*		*0,34*	*0,07*	
Якуты	354	76,9±9,4	347	154	44,4	144	85,1±8,4	193	79,3±8,2	55,6	*<0,0001*
Европеоиды	387	74,6±9,1	374	151	40,4	146	82,7±9,3	223	78,1±7,3	59,6	*<0,0001*
Прочие	22	76,4±11,0	21	12	57,1	11	84,9±7,7	9	75,7±8,0	42,9	0,02
$p_{я-е}$		*<0,01*			*0,28*		*0,02*		*0,11*	*0,28*	

Примечание. M — среднее арифметическое значение; SD — стандартное отклонение; n — число наблюдений; $p_{м-ж}$ — уровень статистической значимости различий между мужчинами и женщинами; $p_{я-е}$ — уровень статистической значимости различий между якутами и европеоидами; СВУ — средний возраст умерших; СВЖ — средний возраст живых

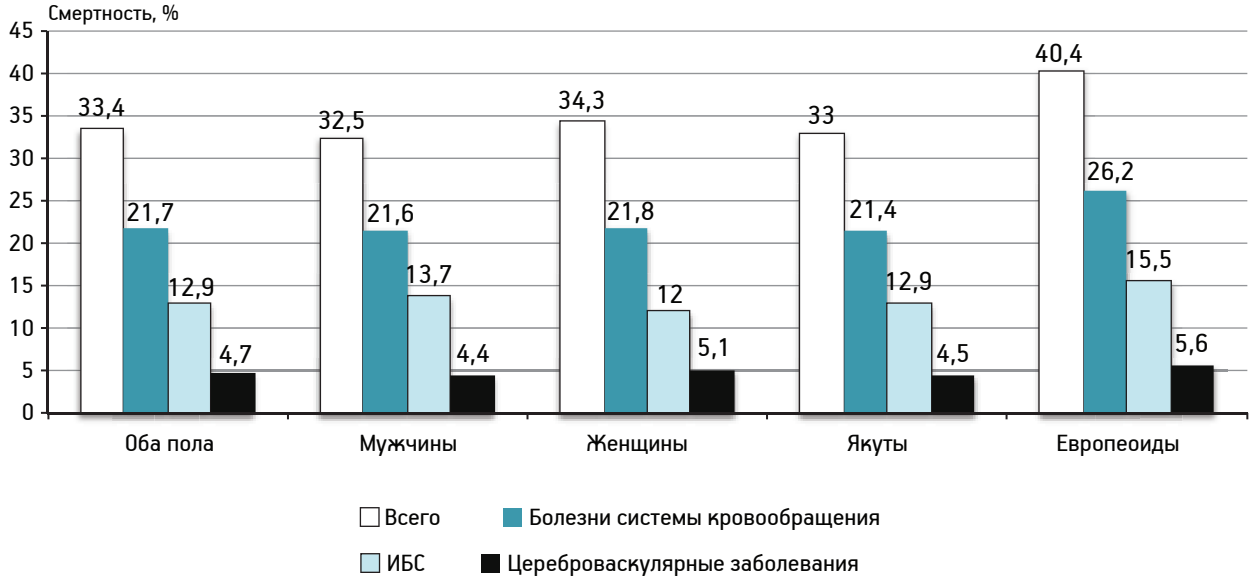


Рис. 1. Стандартизованные показатели смертности населения в возрасте 60 лет и старше Якутии раздельно по причинам смерти по результатам семилетнего когортного наблюдения (2005–2012 гг.)

Таблица 2

Показатели смертности населения в возрасте 60 лет и старше Якутии раздельно по причинам смерти по результатам семилетнего когортного исследования (2005–2012 гг.), %

Причина смерти	Оба пола		Мужчины		Женщины		$p_{м-ж}$	Якуты		Европеоиды		$p_{я-е}$
	n=726	%	*n*=314	%	*n*=412	%		*n*=337	%	*n*=369	%	
Болезни системы кровообращения, в том числе	206	28,4	99	31,5	107	26,0	*0,10*	100	29,7	98	26,6	*0,36*
ИБС	122	16,8	63	20,1	59	14,3	*0,04*	60	17,8	58	15,7	*0,46*
цереброваскулярные заболевания	45	6,2	20	6,4	25	6,1	*0,87*	21	6,2	21	5,7	*0,76*
Злокачественные новообразования	49	6,7	25	8,0	24	5,8	*0,26*	25	7,4	23	6,2	*0,53*
Прочие	46	6,3	19	6,1	27	6,6	*0,78*	19	5,6	25	6,8	*0,53*

(5,8 %), p=0,26. Различие между якутами и европеоидами по смертности от злокачественных новообразований статистически неубедительно — 7,4 и 6,2 %, соответственно (p=0,53).

Анализ кумулятивной структуры умерших показывает, что на долю болезней системы кровообращения приходится 68,4 % всех умерших, злокачественных заболеваний — 16,3 %, прочих причин — 15,3 %. Структура смертности от сердечно-сосудистой патологии выглядит следующим образом: ИБС — 59 %, цереброваскулярные заболевания — 22 %, прочие (артериальная гипертензия, ревматические болезни сердца, кардиомиопатии, нарушения ритма и пр.) — 20 %.

В структуре общей смертности у мужского трудоспособного населения Якутии 20–54 лет по результатам 18-летнего наблюдения доля сердечно-сосудистых заболеваний и доля ИБС в структуре смертности от кардиоваскулярной патологии меньше — 43,3 и 42,8 %, соответственно [3].

По данным нашего исследования, от болезней системы кровообращения обследованные геронты умирают в среднем возрасте 84,9 года (95 % ДИ 83,8; 86,1). При этом от ИБС умирают в 85,7 года (95 % ДИ 84,2; 87,1), от цереброваскулярных заболеваний — в 82,9 года (95 % ДИ 80,3; 85,6). Умершие от болезней системы кровообращения и ИБС женщины отличаются более старшим возрастом, чем мужчины. Средний возраст смерти от сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний в якутской когорте статистически значимо выше, чем в европеоидной (p=0,03 и p=0,04, соответственно).

При сопоставлении доли умерших геронтов от численности возрастной группы исходной когорты показано, что и общая, и сердечно-сосудистая

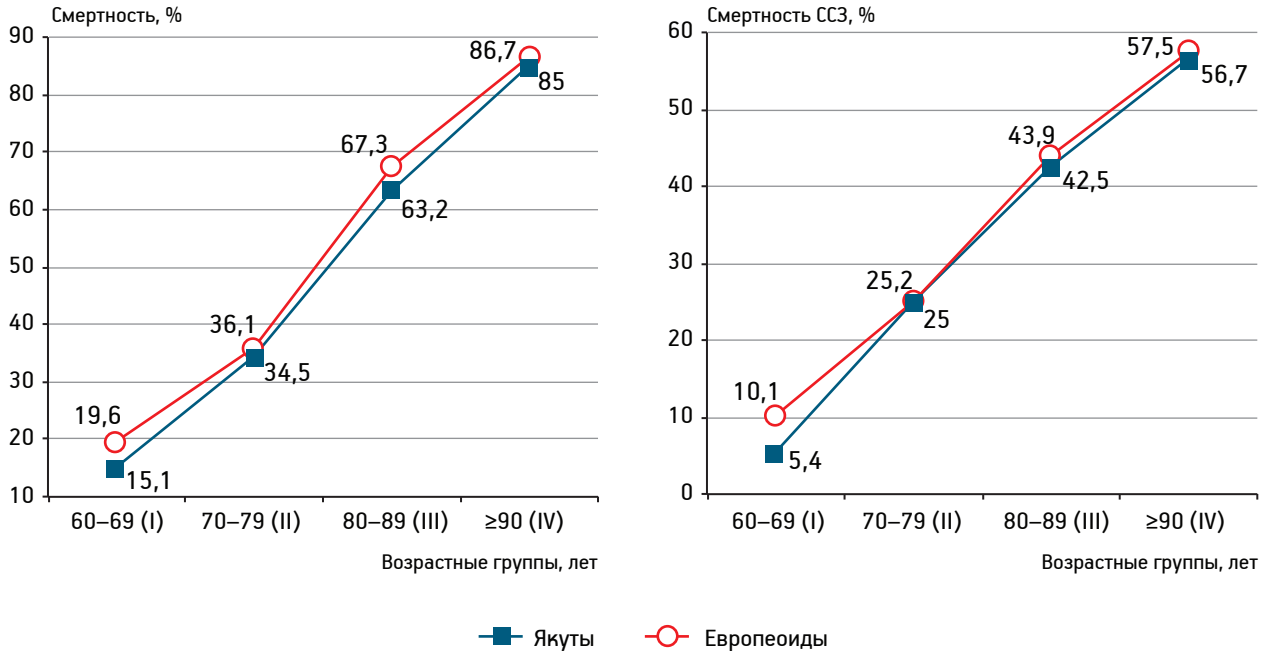


Рис. 2. Динамика общей и сердечно-сосудистой смертности по возрастным группам у якутского и европеоидного населения в возрасте 60 лет и старше Якутии по результатам семилетнего когортного исследования (2005–2012 гг.)

Примечание. 1) Уровень статистической значимости различий общей смертности между возрастными группами в якутской когорте $\rho_{I-II}=0{,}03$; $\rho_{I-III}<0{,}0001$; $\rho_{I-IV}<0{,}0001$, $\rho_{II-III}<0{,}01$; $\rho_{II-IV}<0{,}0001$; $\rho_{III-IV}=0{,}03$; 2) уровень статистической значимости различий общей смертности между возрастными группами в европеоидной когорте $\rho_{I-II}=0{,}03$; $\rho_{I-III}<0{,}0001$; $\rho_{I-IV}<0{,}0001$, $\rho_{II-III}=0{,}01$; $\rho_{II-IV}<0{,}01$; $\rho_{III-IV}=0{,}04$; 3) уровень статистической значимости различий сердечно-сосудистой смертности между возрастными группами в якутской когорте $\rho_{I-II}<0{,}01$; $\rho_{I-III}<0{,}0001$; $\rho_{I-IV}<0{,}0001$, $\rho_{II-III}=0{,}09$; $\rho_{II-IV}<0{,}01$; $\rho_{III-IV}=0{,}14$; 4) уровень статистической значимости различий сердечно-сосудистой смертности между возрастными группами в европеоидной когорте $\rho_{I-II}<0{,}01$; $\rho_{I-III}<0{,}0001$; $\rho_{I-IV}<0{,}0001$, $\rho_{II-III}=0{,}06$; $\rho_{II-IV}=0{,}01$; $\rho_{III-IV}=0{,}28$

смертность статистически значимо нарастают с возрастом. У долгожителей смертность от всех причин выше по сравнению с 60-летними в 5 раз ($\rho<0{,}0001$), кардиоваскулярная смертность — в 7,2 раза ($\rho<0{,}0001$). Относительный риск развития смерти в группе 70–79 лет и старше оказался в 2,3 раза выше, чем в возрастной декаде 60–69 лет (95 % ДИ 1,6÷3,4, $\rho<0{,}0001$), 80–89 лет — в 5,6 раза (95 % ДИ 3,9÷8,1, $\rho<0{,}0001$), 90 лет и старше — в 9,7 раза (95 % ДИ 6,5÷14,6, $\rho<0{,}0001$). Сравнение относительного риска наступления смертельных исходов от болезней системы кровообращения показывает, что у 70-летних жителей по сравнению с 60-летними он выше в 3,6 раза (95 % ДИ 2,2÷6,0, $\rho<0{,}0001$), с 80-летними — в 9,2 раза (95 % ДИ 5,6÷15,2, $\rho<0{,}0001$), с долгожителями — в 16,8 раза (95 % ДИ 9,8÷29,0, $\rho<0{,}0001$). Что же касается ИБС, то отношение шансов умереть от нее у 70-летних в сравнении с 60-летними составляет 4,4 раза (95 % ДИ 2,1÷9,2, $\rho<0{,}0001$), у 80-летних — в 13,1 раза (95 % ДИ 6,4÷26,6, $\rho<0{,}0001$), у долгожителей — 29,5 раза (95 % ДИ 13,9÷62,9, $\rho<0{,}0001$).

В мужской когорте общая и сердечно-сосудистая смертность вырастают с 60-летнего возраста до долгожительского возраста в 6,3 и 8,3 раза ($\rho<0{,}0001$ и $\rho<0{,}0001$, соответственно), в женской когорте рост относительного риска смерти более выраженный — в 13,6 и 36,2 раза ($\rho<0{,}0001$ и $\rho<0{,}0001$, соответственно). Шанс умереть от ИБС у 60-летних мужчин выше, чем у долгожителей, в 15 раз (95 % ДИ 5,2÷43,4, $\rho<0{,}0001$), у 60-летних женщин — в 65,5 раза (95 % ДИ 19,2÷123,6, $\rho<0{,}0001$).

Оценка общей и сердечно-сосудистой смертности по возрастным декадам в этнических группах (*рис. 2*) демонстрирует практически одинаковые темпы их роста в обеих этнических группах.

В якутской когорте вероятность смерти от всех причин во второй возрастной группе (70–79 лет) в сравнении с первой группой (60–69 лет) выше в 2,6 раза (95 % ДИ 1,4÷4,7, $\rho<0{,}01$), с третьей (80–89 лет) — в 6,7 раза (95 % ДИ 3,8÷12,3, $\rho<0{,}0001$), с четвертой (90 лет и старше) — в 10 раз (95 % ДИ 5,3÷19,1, $\rho<0{,}0001$). Отношение шансов смерти от болезней системы кровообращения у якутских 60-летних жителей с 70-летними

якутами составляет 5,2 раза (95 % ДИ 2,0÷13,4, $p<0,01$), с 80-летними — 14,4 раза (95 % ДИ 5,7÷35,4, $p<0,0001$), с долгожителями — 22,7 раза (95 % ДИ 8,6÷59,9, $p<0,0001$). Вероятность смерти от ИБС у якутов второй возрастной группы выше по сравнению с первой (референсной) в 3,4 раза (95 % ДИ 1,1÷10,4, $p=0,03$), третьей — в 13,1 раза (95 % ДИ 4,6÷37,3, $p<0,0001$), четвертой — в 23,5 раза (95 % ДИ 7,7÷71,7, $p<0,0001$).

Среди представителей европеоидной этнической принадлежности шанс наступления смертельного исхода от всех причин у представителей второй возрастной группы оказался выше в 2 раза (95 % ДИ 1,2÷3,3) относительно лиц 60–69 лет ($p<0,01$); 80–89 лет — в 4,6 раза (95 % ДИ 2,9÷7,4, $p<0,0001$); 90 лет и старше — в 8,9 раза (95 % ДИ 5,1÷15,5, $p<0,0001$). Вероятность смерти от болезней системы кровообращения у 60-летних европеоидов по сравнению с 70-летними выше в 2,8 раза (95 % ДИ 1,5÷5,3, $p<0,01$), с 80-летними — в 6,8 раза (95 % ДИ 3,7÷12,6, $p<0,0001$), с долгожителями — в 13,5 раза (95 % ДИ 6,6÷27,6, $p<0,0001$); от ИБС — в 5,2 раза (95 % ДИ 2,0÷13,9, $p<0,01$), в 11,8 раза (95 % ДИ 4,4÷31,3, $p<0,01$) и в 31 раз (95 % ДИ 10,8÷88,8, $p<0,0001$), соответственно.

Выводы

У населения в возрасте 60 лет и старше Якутска по данным семилетнего когортного наблюдения зарегистрированы высокие показатели смертности от всех причин (42,7 %) и от сердечно-сосудистых заболеваний (28,4 %).

Болезни системы кровообращения составляют 68 % от причин смерти всех умерших; среди сердечно-сосудистой патологии основная причина — ИБС (59 %) и цереброваскулярные заболевания (22 %).

Этнических и гендерных различий уровней смертности в изученной когорте не выявлено.

Общая смертность и смертность от сердечно-сосудистой патологии, относительный риск развития фатальных исходов статистически значимо нарастают с возрастом. Темпы роста общей и сердечно-сосудистой смертности у якутов более высокие в сравнении с представителями европеоидной этнической принадлежности.

Литература

1. *Архипова Н.С., Арьев А.Л., Попова Е.К. и др.* Выживаемость больных гериатрического возраста коренной и некоренной национальности с ишемической болезнью сердца в Республике Саха (Якутия): анализ пятилетнего катамнестического наблюдения // Успехи геронтол. 2012. Т. 25. № 1. С. 95–99.
2. *Егорова А.Г., Климова Т.М.* Смертность населения трудоспособного возраста Республики Саха (Якутия): теденции и прогноз // Якут. мед. журн. 2013. Т. 43. № 1. С. 8–11.
3. *Иванов К.И.* Клинико-эпидемиологическая ситуация сердечно-сосудистых заболеваний в Республике Саха (Якутия) // Якут. мед. журн. 2007. Т. 20. № 4. С. 4–10.
4. *Никитин Ю.П., Татаринова О.В., Черных Н.И.* Долгожительство в Сибири и на Дальнем Востоке: демографические и клинические аспекты. Новосибирск: Нонпарель, 1999.
5. *Сафарова Г.Л.* Демография старения: современное состояние и приоритетные направления исследований // Успехи геронтол. 2009. Т. 22. № 1. С. 49–59.
6. *Татаринова О.В., Никитин Ю.П.* Некоторые демографические показатели старения и долгожительства в Якутии // Успехи геронтол. 2008. Т. 21. № 4. С. 525–534.
7. *Федорова В.И., Климова Т.М.* Уровень образования и риск смертности среди мужского населения г. Якутска по данным проспективного когортного исследования // Кардиовас. тер. и проф. 2009. № 8 (S2). С. 330–331.
8. *Banks J., Nazroo J., Steptoe A.* The dynamics of ageing: Evidence from the English Longitudinal Study of Ageing 2002–2010 (Wave 5). October 2012. http:// www.esds.ac.uk/longitudinal/acess/elsa/15050.asp.
9. *Grimes D.S.* An epidemic of coronary heart disease // QLM. 2012. Vol. 105 (6). P. 509–518.

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 2. P. 241–246

O. V. Tatarinova[1], Yu. P. Nikitin[2], L. V. Shcherbakova[2]

MORTALITY OF OLD-AGED (60 YEARS AND OLDER) POPULATION IN YAKUTIA SUBJECT TO DATA OF PROSPECTIVE COHORT SEVEN-YEAR STUDY

[1] Yakut Science Center, SB of RAMS, 4 Sergelyakhskoe shosse, Yakutsk 677000; e-mail: tov3568@mail.ru;
[2] Institute of internal and preventive medicine, SB of RAMS, 175/1 ul. B. Bogatkova Novosibirsk 630089

Level of total mortality and mortality from cardiovascular diseases was defined subsequent to the results of carried out novel prospective study of cohort of old-age population of the Republic. Subject to seven-year cohort study high indexes of mortality from all reasons (42,7 %) and from cardiovascular diseases (28,4 %) were registered for the population of Yakutia aged 60 years and older. Circulatory diseases comprise 68 % of all died; ischemic heart diseases (59 %) and cerebrovascular diseases (22 %) are the main reasons among the cardiovascular pathology. In the studied cohort there were found no ethnic and gender differences in mortality levels. Total mortality and mortality from cardiovascular pathology, relative risk of fatal issue development increase statistically significant with the age. The growth rate of total and cardiovascular mortality are practically identical in both ethnic groups.

***Key words**: prospective cohort study, elderly age, mortality, ethnic peculiarities, Far North*

© В. С. Баранов, О. С. Глотов, Е. В. Баранова, 2014
Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 2. С. 247–256
УДК 575.17:613.98

В. С. Баранов[1], О. С. Глотов[1], Е. В. Баранова[2]

НОВЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ В ГЕРОНТОЛОГИИ

[1] НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН, 199034 Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3; e-mail: baranov@vb2475.spb.edu; [2] Европейский институт персонализированной медицины и здоровья, Франция, Монако–Ницца, ул. Пасторелли, 38

В статье представлен обзор наиболее значимых открытий и находок в геронтологии 2011–2014 гг. Рассматриваются результаты полногеномного анализа ассоциаций, полученные на представительной когорте столетних, протективные мутации болезни Альцгеймера, новые данные о роли гипоталамуса как главного центра старения человека, результаты экспериментальных исследований геропротекторного и антиканцерогенного действия рапамицина и метформина, а также данные метаанализа, свидетельствующие о негативном эффекте антиоксидантов при лечении рака легких. Специальное внимание уделено проблемам эпигенетики старения, эпигенетическим механизмам регуляции генной активности. Рассмотрены данные о длительных эпигенетических эффектах, влияющих на стабильное репрограммирование генома в раннем возрасте, клинические наблюдения и экспериментальные данные, доказывающие трансгенерационную передачу эпигенетических изменений у родителей их потомству. Отмечается наметившаяся в последние годы тенденция к переходу от исследований генома покоя (анатомии генома) к изучению динамичного генома (его физиологии), что открывает новые возможности для выяснения глубинных механизмов процессов старения и путей сохранения активного долголетия.

Ключевые слова: столетние, протективная мутация, командный центр старения, рапамицин, метформин, антиоксиданты, эпигенетические механизмы

Старение и смерть — непременные составляющие онтогенеза любого организма, в том числе и человека. Главная задача геронтологии — не столько замедлить процесс старения человека, сколько максимально увеличить период его активного долголетия. Наступивший XXI в., свидетелями которого нам посчастливилось быть, безусловно, является веком Генетики, а точнее, после того как геном человека и тысяч других организмов расшифрован, — веком Геномики.

Согласно последним данным, основу биомеханизмов старения составляют геномная нестабильность, укорочение теломер, дисфункция митохондрий, клеточное старение, эпигенетические изменения, дисрегуляция обмена нутриентов, белковая нестабильность, истощение запаса стволовых клеток, изменения межклеточных взаимодействий, реакция воспаления [38]. Каждый из приведенных биомеханизмов основан на большом экспериментальном материале, подкреплен соответствующими теориями и является основой для разработки соответствующих геропротекторов. Проблемам геномики и эпигеномики старения посвящена обширная научная литература [1, 8–10]. Эта актуальная тема периодически освещалась и в наших статьях и обзорах [2–6, 12, 48]. Однако геномика развивается так стремительно и ее достижения столь значительны, что их периодический обзор сохраняет свою актуальность.

В статье представлен обзор главных и наиболее значительных, по мнению авторов, открытий и оригинальных исследований в области геронтологии, а также отмечены некоторые перспективные направления исследования биомеханизмов старения и возможные пути их коррекции.

1. Геномные исследования

Ранее отмечалось, что старение организма представляет собой истощение функции клеточного генома, медленную дегенерацию транскриптома клеток, по-разному проявляющихся в клетках разных органов и тканей (организм как мозаика органов разного возраста) [3, 4]. При этом основную роль в процессах старения отводят особым генам — генам «старения» (age regulated genes), а также генам-кандидатам многих тяжелых хронических мультифакторных заболеваний (МФЗ) (генам «слабого звена»), вносящих существенный вклад в преждевременное старение и смертность. Списки уже известных генов старения, а также генов частых МФЗ приведены во многих обзорах и монографиях [1, 6, 9, 10].

Значительная часть таких генов была идентифицирована методом полногеномного анализа

ассоциаций (Genome Wide Association Studies, GWAS). Следует отметить, что одним из генов, подтвержденных методом GWAS, оказался ген семейства сиртуинов (*SIRT*). Другим геном-кандидатом оказался ген *TERC*, кодирующий один из пептидных фрагментов теломеразного комплекса (см. ниже) [6].

При сравнительном анализе методом GWAS 1 000 индивидуумов в возрасте 90 лет, 60—107 лет и 1 200 лиц контрольной группы выявлено 28 генов, анализ которых позволяет предсказывать долгожительство с точностью 60 %. Сравнительные исследования методом GWAS позволили также обнаружить в геноме столетних около 150 однонуклеотидных замен (*SNP*), которые отличали их от лиц среднего возраста. Предполагается, что их тестирование позволяет с вероятностью около 77 % выявлять потенциальных долгожителей [46]. Дальнейшие исследования показали, что к анализу результатов генетического профиля столетних, особенно к его предсказательным возможностям, следует относиться очень осторожно. Установлено, в частности, что вклад генетических факторов в долгожительство с возрастом прогрессивно нарастает. Гены ответственны почти за 20—30 % различий выживаемости у лиц старше 85 лет. Неожиданно находкой явилось и то, что частота аллелей генов — кандидатов частых хронических МФЗ у столетних — оказалась такой же, как и в популяции. Складывается впечатление, что, за небольшим исключением, большинство ранее выявленных генов «слабого звена», то есть гены «предрасположенности к МФЗ», не играют важной роли в максимальной продолжительности жизни. Существуют реальные генные сети долголетия, у обладателей которых болезни старения развиваются значительно позже обычного. При этом, как показывает полногеномный анализ, генетические профили долгожителей могут быть разными и подразделяться на несколько подгрупп [46].

2. Гены и мутации, ассоциированные с долгожительством

Известно, что важная роль в долгожительстве принадлежит мутациям ключевых генов метаболизма, таким как ген рецептора инсулинового фактора роста (*IGFR*), ген микросомального переносчика холестерина (*CETP*), некоторым мутациям генов митохондрий [1, 6]. Особый интерес вызывают мутации протективного действия. Так, недавно обнаружена «мутация» (*A673T*) в гене амилоидного белка *APP*, предотвращающая развитие болезни Альцгеймера [35]. В результате замены аминокислоты треонина на аланин в мутантном белке утрачивается сайт рестрикции для фермента *BACE*1, не происходит расщепление *APP* белка и не возникает β-амилоид, формирующий фибриллярные структуры, убивающие нейроны. У людей старше 85 лет без симптомов болезни Альцгеймера частота этой «мутации» в 4—5 раз выше, чем в популяции. Протективность данной «мутации» подтверждает амилоидную гипотезу патогенеза болезни Альцгеймера и открывает новые пути для фармакотерапии этого заболевания. Главное сейчас — найти ранние маркеры (предикторы) болезни Альцгеймера, поскольку симптомы заболевания проявляются только через 10—15 лет после начала формирования амилоидных фибрилл. В качестве таких предикторов, как показывают последние исследования, могут служить специфические микроРНК [17].

Среди многочисленных уже известных генов «долгожительства» особенно большое внимание в последние годы привлекают гены семейства сиртуинов — регуляторных генов, благоприятный эффект которых на здоровье и долгожительство сходен с таковым при ограничении энергетической ценности питания. Положительный эффект генов этого семейства ранее был показан у разных организмов (дрожжи, черви, мухи). Было также установлено, что ограничение энергетической ценности питания активирует сиртуиновые гены. В 2012 г. эффект был доказан в экспериментах на мышах [52], хотя точный механизм его действия до конца не выяснен. Несмотря на некоторую противоречивость существующих данных [27], важная роль сиртуиновых генов для долгожительства не вызывает сомнения. Она стала особенно очевидной после открытия в гипоталамусе центра старения человека (см. ниже).

Протективную роль в отношении старения играет и ген-регуляторный ген *P16*, экспрессия которого вызывает апоптоз стареющих клеток. Последние, как известно, активно вырабатывают молекулы воспаления — цитокины, которые повреждают соседние здоровые клетки. Освобождение организма от стареющих и апоптозных клеток рассматривается как один из возможных путей к удлинению продолжительности жизни [24].

Важным для обеспечения нормальной продолжительности жизни и задержки старения оказался и ген *AUF*1, продукт которого снижает воспалительный процесс и угнетает иммунный ответ, уменьшает число возрастзависимых заболеваний, в том числе рака. Его продукт — белок *AUF*1 кри-

тичен для связывания и деградации мРНК транскриптов генов воспаления (цитокинов). Мыши, нокаутные по гену *AUF*1, обнаруживали быстро прогрессирующие признаки старения, напоминающие таковые при снижении уровня теломеразы. Дальнейшие исследования показали, что белок *AUF*1 связывается с промоторной частью гена теломеразы и активирует его транскрипцию [43].

В этой связи уместно отметить, что фермент теломераза, за открытие которого в 2009 г. трем исследователям (Э. Блэкбери, Л. Грэйдер и Д. Шостак) была вручена Нобелевская премия, продолжает привлекать пристальное внимание не только ученых, но и коммерческие фирмы [14]. Установлено, что длина теломер в известной степени может служить индикатором здоровья человека и его биологического возраста. Укорочение теломер связано с риском сердечно-сосудистых заболеваний, частотой рака, диабета, болезни Альцгеймера, нарушениями иммунной системы, то есть провоцирует начало многих недугов, нередко классифицируемых как болезни старения и старческого возраста [1]. Установлено, что психологические стрессорные воздействия, потрясения в детском возрасте способствуют укорочению теломер, а занятия спортом, размеренный образ жизни — увеличению их длины. Определение длины теломер рассматривается как важный клинический тест. Считается, что длина теломер не позволяет предсказать продолжительность жизни, но свидетельствует о возрасте наступления старческих болезней.

Вскоре после открытия теломер и выяснения их роли в качестве клеточных часов появились специальные фирмы не только по тестированию длины теломер, но и по разработке средств, способствующих их удлинению. В 2005 г. американская фирма TA-Sciences (Telomerase Activation Sciences) предложила пищевую растительную добавку для сохранения и удлинения теломер. В связи с отсутствием строгих доказательств полезности теста и возможных осложнений, связанных с приемом этой БАД, компания была оштрафована, а деятельность ее приостановлена [31]. Тем не менее, теломерный генетический тест до сих пор остается весьма востребованным. Однако интерпретация результатов такого теста сильно затруднена и очень субъективна.

3. Гипоталамус как главный центр старения организма

Одним из важнейших событий в геронтологии последних лет явилось открытие решающей координирующей и даже командной роли в старении организма млекопитающих подкорковой структуры мозга — гипоталамуса [51]. В опытах на мышах показано, что воспалительные процессы в гипоталамусе нарушают когнитивные процессы и сопровождаются дегенеративными процессами многих тканей. По крайней мере, отчасти эти эффекты связаны с супрессией синтеза гонадотропин-рилизинг-гормона (*GnRH*), который стимулирует процессы нейрогенеза, метаболизм клеток мозга, процессы репродукции и роста. Под действием провоспалительных цитокинов в клетках гипоталамуса активируется транскрипционный ядерный фактор *NF-kb*, который, в свою очередь, включает гены иммунного ответа и воспаления. Активность *NF-kb* фактора, как показано в экспериментах, минимальна в клетках гипоталамуса молодых мышей, но прогрессивно нарастает по мере старения. Активация *NF-kb* фактора его естественным индуктором белком *IKK*β приводила к потере массы тела, поражению костей, хрящей, атрофии мышц и кожи, угнетению функции всех систем жизнеобеспечения. Продукты генов фактора *NF-kb* и *IKK*β ингибировали экспрессию гена *GnRH* и нарушали цикл репродукции, то есть резко ускоряли все процессы естественного старения. То, что воспаление в гипоталамусе ускоряет процессы старения периферических тканей, было известно и ранее, но только в этой работе четко было установлено, что гипоталамус может выступать в роли главного регулятора старения. В применении к человеку это означает появление новых подходов к замедлению старения посредством прямого воздействия противовоспалительных веществ на мозг и гипоталамус. Именно на этом пути можно ожидать новых перспективных мишеней для фармпрепаратов от старения (*рис. 1*).

Действительно, как отмечалось ранее (см. выше), противовоспалительный фактор *AUF*1 обладает геропротекторным свойством, уменьшает воспалительные реакции и снижает число возраст-зависимых заболеваний [43]. Однако воспаление и угнетение синтеза гормонов — только одна часть геронтологического цикла гипоталамуса, включающего механизмы старения. Существует, как сейчас установлено, и другая часть цикла, направленная на замедление процессов старения [41]. Главным действующим началом этого цикла являются сиртуиновые гены, которые экспрессируются особыми нейронами гипоталамуса (AGRP — Agouti-related peptide expressing neurons). Белки сиртуины предотвращают воспаление и снижают активность *CD*4+ *T*-клеток. У мышей с нокаутом сиртуинового гена *SIRT1* повышено содержания *CD*4+

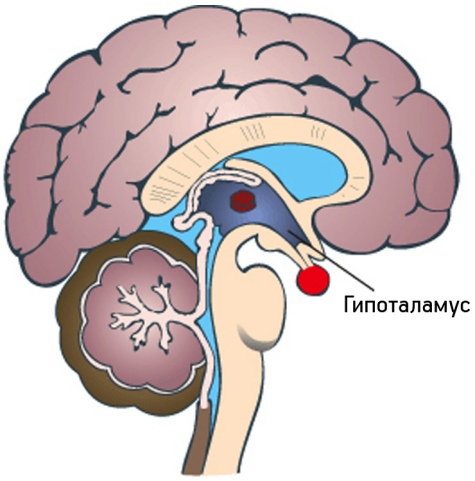


Рис. 1. Гипоталамус — командный центр старения [Zhang G. et al., 2013].

Ограничение энергетической ценности питания — наиболее достоверный путь к активному долголетию. Взаимосвязь генов гипоталамуса и функции иммунных клеток регулирует процессы старения. Активация NF-kB в гипоталамусе стимулирует иммунный ответ, продукцию CD4+ Т-клеток, усиливает иммунитет и вероятность аутоиммунных заболеваний, угнетает синтез гормонов репродукции GnRH. Сиртуиновые гены (SIRT1) в гипоталамусе подавляют работу генов NF-kB, снижают продукцию CD4+ Т-клеток, ослабляют иммунитет. Активаторы гена SIRT1 — голодание, физическая активность, красное вино (ресвератрол)

Т-клеток, но уменьшено число *Т*-регуляторных клеток, отмечаются аутоиммунные реакции (см. рис. 1). Таким образом, через сиртуиновые гены гипоталамус может активно влиять на иммунитет. Низкокалорийные диеты стимулируют синтез сирутина в клетках гипоталамуса и также уменьшают воспалительный эффект. Наоборот, обильная пища ведет к падению уровня *SIRT*1 и провоцирует иммунный ответ. Сейчас на человеке проверяется, как голодание может подавлять вредный аутоиммунный эффект и, наоборот, как пища стимулирует иммунный ответ.

Таким образом, именно в гипоталамусе сходятся основные пути ускорения (1) и замедления (2) процессов старения. **Первый** включает: провоспалительные цитокины — активацию *NF-kb* и *IKK*β генов — воспалительную реакцию — индукцию аутоиммунных процессов — старение организма. **Второй** может быть инициирован низкокалорийной диетой, физической активностью, которые индуцируют экспрессию сиртуиновых генов — активацию гена *GnRH*, ослабление иммунного ответа, омоложение организма.

4. Фармакологические препараты, замедляющие процесс старения

В настоящее время основное внимание геронтологии обращено на поиски препаратов, направленно действующих на разные звенья метаболических путей и замедляющих процессы старения. Наиболее обнадеживающие результаты в этом плане получены для препаратов рапамицина и метформина.

Рапамицин

Рапамицин — антибиотик, выделенный из бактерий лечебной грязи *Rapa Nuy* еще в 1965 г., — широко применяют для лечения пациентов после трансплантации почек, является специфическим ингибитором метаболического пути *mTOR* (Mammalian Target of Rapamycine), включает фермент серин/треонин-киназу, важный для клеточного метаболизма и старения [23]. Метаболический путь *mTOR*-киназа вовлечен в миллиарды клеточных реакций от аутофагии до синтеза клеточных белков. Многие мутации, связанные с долголетием, снижают активность этого метаболического пути и переключают организм на метаболизм, характерный для ограничения энергетической ценности питания (путь 2, см. раздел 3). Ранее показано, что рапамицин, ингибитор *mTOR*-киназы, удлиняет жизнь дрозофил, дрожжей, червей нематод. Недавно установлено геропротекторное действие рапамицина и у мышей [23]. В двухлетнем хроническом эксперименте на мышах показано, что этот антибиотик угнетает прирост массы тела, замедляет все признаки старения, удлиняет продолжительность жизни и снижает частоту опухолей.

Данная работа имела большой резонанс и стимулировала многочисленные исследования [29, 37, 47]. Было установлено, что снижение активности *mTOR* увеличивает среднюю продолжительность жизни у мышей в среднем на 16 %, угнетает экспрессию гена *P16* и генов полиубиквитиновых белков, уменьшает частоту инфекционных заболеваний. В целом, фенотипические эффекты снижения активности *mTOR* напоминали таковые при ограничении энергетической ценности питания. Высказано предположение, что ингибирование метаболического пути *mTOR* влияет на сам процесс старения, а не блокирует какой-то единственный механизм или реакцию в этом сложном процессе [50].

Таким образом, механизм геропротекторного действия рапамицина хорошо согласуется с вышерассмотренным путем увеличения продолжитель-

ности жизни, регулируемым гипоталамусом (см. раздел 3).

Метформин

В 1970 г. В. М. Дильман высказал идею, что антидиабетические бигуаниды могут быть перспективными геропротекторами и противораковыми препаратами (V. M. Dilman, 1970). Эта плодотворная идея, как показали дальнейшие исследования, оказалась пророческой. Метформин (фенформин) не только снижал уровень инсулина и глюкозы в крови, но и увеличивал продолжительность жизни мышей [18, 21, 22, 30]. Кроме того, препарат оказывал выраженное противоопухолевое действие, он блокировал метаболический путь *AMPK/mTOR/S6K1* и снижал активность ряда протеин-киназ, в том числе рецепторов тирозин-киназ *HER1 & HER2*, критичных для роста раковых клеток молочной железы [20–22]. Нарушения инсулинового и *TOR*-метаболических путей объясняло гипогликемическое и противоопухолевое действие метформина, равно как и его противогериатрические свойства (*рис. 2*). Увеличение продолжительности жизни при действии метформина показано на дрожжах, червях, насекомых и мышах [20, 40].

Метформин и рапамицин, по мнению В. Н. Анисимова, можно рассматривать как ключевые препараты для изучения взаимоотношения процессов старения на уровне клеток, целого организма, а также опухолевого роста [19]. Оба препарата задерживают старение клеток либо приводят к апоптозу и аутофагии. Гибель стареющих клеток является защитным механизмом от их возможной трансформации в опухолевые клетки. Действительно, специальными исследованиями показано, что избирательная гибель стареющих клеток увеличивает продолжительность жизни мышей, так как уберегает их от развития онкологических заболеваний. Кроме того, стареющие клетки начинают выделять провоспалительные цитокины, провоцирующие воспалительные реакции в соседних — здоровых клетках. Создание лекарств или искусственная активация генов, убивающих стареющие клетки, рассматривается сегодня как новый возможный путь удлинения продолжительности жизни [24].

Антиоксиданты

Свободнорадикальная теория старения Д. Хармана–Н. М. Эмануэля, постулирующая решающую роль соединений активного кислорода (Reactive Oxygene Substances — ROS), продолжает оставаться в центре многочисленных исследований и является основой для поиска и разработки новых фармпрепаратов антиоксидантного действия [1]. Огромный багаж экспериментальных данных подтверждает мутагенный эффект этих соединений, их канцерогенные свойства [1, 25]. Недавно академиком РАН В. П. Скулачёвым разработан и успешно проходит клинические испытания новый перспективный класс антиоксидантов для нейтрализации ROS.

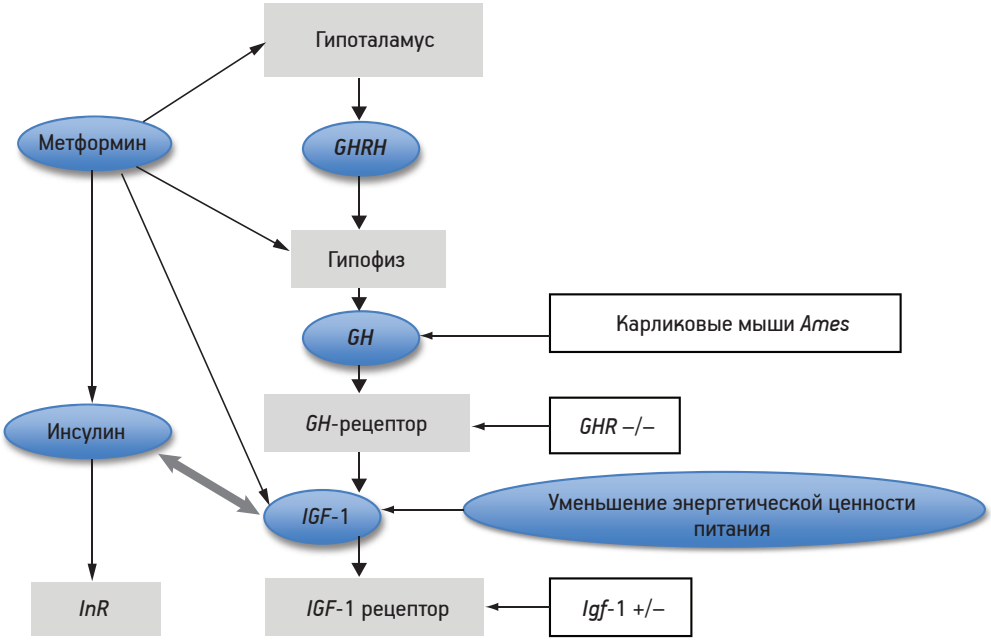


Рис. 2. Предполагаемые пути действия метформина, ограничения энергетической ценности питания и генетических модификаций на сигнальный путь гормон роста–инсулин–IGF-1 (по V. N. Anisimov et al., 2003)

Необходимо, однако, отметить, что в последние годы отношение к антиоксидантам как стимуляторам онкогенеза претерпело важные изменения. В 2011 г. опубликовано первое сообщение о том, что соединения ROS, которые всегда считались индукторами рака, в действительности могут оказаться полезными, так как сами подавляют рост опухоли [45]. В 2014 г. появилось обстоятельное исследование шведских авторов, обнаруживших, что такие известные антиоксиданты, как витамин *E* и *N*-ацетилцистеин, способствуют росту опухоли легких у мышей [44]. Как оказалось, связано это с тем, что антиоксиданты нейтрализуют ROS во всех клетках организма — как в нормальных, так и в опухолевых. Их избыток ведет к снижению концентрацию ROS, уменьшению мутагенного эффекта, что способствует росту опухоли, то есть антиоксиданты оказывают потенцирующий канцерогенный эффект. Кроме того, как было установлено, антиоксиданты также существенно снижают экспрессию гена *p53* в опухолевых клетках, что способствует их выживанию и еще больше усугубляет неблагоприятную ситуацию. Кстати, еще в 1994 г. было отмечено, что у курящих, принимавших антиоксидант бета-каротин, рак легких отмечался чаще, чем у курящих, не принимавших этот антиоксидант. Проведенный в 2012 г. метаанализ 72 испытаний антиоксидантной терапии у больных раком легкого подтвердил это заключение. Сходный механизм действия антиоксидантов наблюдается и в клетках человека. Остается неясным, ограничен ли данный эффект только раком легких или носит общий характер и распространяется на другие опухоли.

5. Эпигенетика старения

Процесс старения, равно как и тесно связанные с ним хронические болезни (болезни старения), имеет типичную мультифакторную природу, то есть в старении виноваты не только генетические, но и эпигенетические факторы, регулирующие работу генома. Нарушения эпигенетической регуляции — одна из главных причин изменения экспрессии генов при старении. Согласно эпигенетической теории старения, с возрастом происходит накопление не только генных мутаций, но и многочисленных неадаптивных эпигенетических изменений (эпимутаций), которые нарушают транскрипцию генов и десинхронизируют их работу. Эпигенетические изменения происходят на протяжении всей жизни. Они стабильны и наследуются при митотических делениях клеток. Накапливается все больше фактических данных, что они могут передаваться трансгенерационно, то есть наследоваться в нескольких поколениях (см. ниже).

Эпигенетические факторы прямо или косвенно влияют на функциональную активность генома, приводят к стабильным изменениям, которые не затрагивают первичную структуру ДНК (последовательностью нуклеотидов), но играют решающую роль в регуляции работы генов. Известные механизмы эпигенетической изменчивости и регуляции функции генома весьма разнообразны и включают *метилирование ДНК* (цитозиновых нуклеотидов), *ацетилирование или метилирование гистоновых белков*, стабилизирующих структуру ДНК, *регуляторные микроРНК*, специфические гены-мишени и *спирализацию (гетерохроматизацию)* нити ДНК, делающих недоступными отдельные гены или фрагменты ДНК для ферментов транскрипции. В качестве регуляторов транскрипции могут выступать и разные мобильные элементы генома — транспозоны. Вклад этих эпигенетических изменений в процессы старения только начинает изучаться. Полученные результаты весьма противоречивы и пока ограничены, главным образом, анализом метилирования ДНК.

Возрастное деметилирование ДНК в клетках млекопитающих, описанное еще 40 лет назад, в разных тканях одного организма выражено поразному и, возможно, связано с бласттрансформацией. В клетках мозга деметилирование ДНК, как показали эксперименты, коррелирует с нарушением когнитивных способностей, падением памяти. Оно характерно для клеток мозга при болезни Альцгеймера [42]. Увеличение активности фермента *Dnmt3a2*, который присоединяет метильную группу к цитозину, восстанавливает память у мышей. Предполагается, что метилирование блокирует функцию неизвестного гена-репрессора памяти. Низкий уровень фермента *Dnmt3a2* найден в мозгу старых мышей, а его репрессия у молодых ухудшает память. В клетках гиппокампа метилирование ДНК снижается при обучении, что ведет к активации гена *Arc* — главного маркера обучения, но увеличивается по мере старения крыс [26]. Возрастное гиперметилирование, свидетельствующее о функциональной инактивации, отмечено для многих генов и достаточно протяженных последовательностей ДНК, характерно как для стареющих клеток, так и для клеток опухолей.

С возрастом происходит глобальное гиперметилирование промоторов генов рРНК и многих структурных генов в клетках мозга и других тканях. В то же время, отмечается глобальное деметилирование повторяющихся последовательностей,

включая мобильные генетические элементы — транспозоны [10].

Связь спирализации ДНК (ее гетерохроматизации) с долгожительством показана для дрожжей, червей, дрозофил и недавно подтверждена на модели репликативного клеточного старения у мышей [49]. Помимо изменения паттерна метилирования генов и их промоторов, важную роль в регуляции процессов старения отводят процессам ацетилирования гистонов (гистоновый код). В опытах на мышах показано, что по мере старения в клетках ушной раковины нарастает метилирование ДНК и снижается ацетилирование гистонов, то есть активность транскриптома прогрессивно падает [49].

Падение гетерохроматизации ядер в стареющих клетках до недавнего времени рассматривалось как характерный признак старения клеток, однако последние данные свидетельствуют о том, что с возрастом происходит накопление в ядре гетерохроматиновых локусов и их перемещение по хромосомам, что существенно влияет на спектр и функциональную активность примыкающих к ним генов.

Эпигенетические изменения в ДНК происходят на протяжении всего периода жизни — начинаются в гаметогенезе и на ранних стадиях эмбриогенеза и, конечно, продолжаются на постнатальных стадиях. Они стабильно наследуются при митотических делениях клеток. Для понимания механизмов старения важно отметить, что эпигенетические изменения, в том числе способность к долгожительству, могут передаваться с гаметами, то есть наследоваться. Трансгенерационная передача эпигенетических признаков доказана у растений, дрозофил, червей и мышей [17, 32]. Более того, в экспериментах на червях в 2011 г. установлено, что эпигенетические изменения, приводящие к увеличению продолжительности жизни, могут наследоваться, по крайней мере, на протяжении трех поколений [33].

Трансгенерационная передача эпигенетических изменений показана и у человека. У детей Дании, деды которых перенесли период тяжелого голода в 1938–1939 гг., отмечена достоверно повышенная частота сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний [34]. Похожие закономерности показаны для жителей блокадного Ленинграда [15, 36].

Известно, что условия жизни в раннем детстве оказывают длительный эффект на последующее развитие, влияя непосредственно на метилирование ДНК. В одном из исследований, проведенном в Англии в 2011 г., сравнивали профили метилирования ДНК у 40 человек из разных социальных групп населения. Найдены 6 000 генов, включая 1 252 промоторные области, по которым отмечены резкие различия по метилированию в зависимости от уровня жизни в детском возрасте. Остается, однако, неясным, в каком возрасте закладываются эти эпигенетические различия и как они сказываются на дальнейшей жизни [39]. Серьезная патология со стороны сердечно-сосудистой системы и печени выявлена у пожилых людей, переживших в детстве блокаду Ленинграда. По всей видимости, причиной этой соматической патологии были стойкие эпигенетические изменения, функции генома, вызванные голодом [15, 36].

Проблемы отдаленных проявлений эпигенетических изменений генома, индуцируемых экзогенными факторами на различные фенотипические признаки, в том числе на процессы старения и МФЗ, только начинают разрабатываться. Вместе с тем, накапливается все больше данных, что такие изменения могут не только проявляться в старшем возрасте, но даже передаваться потомкам. Трансгенерационные генетические эффекты у человека показаны для сахарного диабета 2-го типа, некоторых опухолей [13]. Наряду с особенностями своего генома, своим образом жизни, поступками мы определяем не только качество жизни, но и предопределяем здоровье и жизнь наших детей.

Заключение

Последние годы отмечены значительным прогрессом в изучении процессов старения. Он касается уточнения и коррекции существующих и обоснования новых положений геронтологии; смещения интересов научных исследований в сторону эпигенетики; поиска решения проблем геронтологии в области системной генетики.

Как показывают анализ литературы и наши данные [12, 48], исследования по поиску кандидатных генов старения, даже с использованием новых молекулярных технологий, не привели к прорывным открытиям. Выяснились, однако, некоторые важные обстоятельства. Было установлено, что гены предрасположенности к мультифакторным заболеваниям существенно не влияют на максимальную продолжительность жизни; полногеномный анализ позволяет выявить наборы полиморфных сайтов (*SNP*), с высокой вероятностью ассоциированных с долголетием; предсказать индивидуальную продолжительность жизни и даже долголетие только по результатам генетического

тестирования, без учета семейных и анамнестических данных, невозможно.

Несомненный интерес для генетики старения представляет обнаружение протективной мутации в гене амилоидного белка, предотвращающей развитие болезни Альцгеймера. Наличие такой мутации открывает новые возможности для поиска лекарственных препаратов против старческого слабоумия.

Наиболее ярким событием последних лет явилась идентификация гипоталамуса как главного центра старения. Справедливости ради следует отметить, что идея центральной роли гипоталамуса в процессах старения принадлежит проф. В. М. Дильману и является основой нейроэндокринной теории старения (1975 г.). В этой теории основной упор делался на возрастные изменения рецепторного аппарата клеток гипоталамуса и нарушения его гормональной функции. Согласно последним представлениям, гипоталамус может как ускорять, так и замедлять процессы старения [51]. Акселерация старения происходит вследствие воспалительной реакции в клетках гипоталамуса, опосредованной фактором *NF-kB*, а его задержка стимулируется продуктами сиртуиновых генов, активируемых в результате снижения энергетической ценности питания. Конечно, многие аспекты этой гипотезы еще требуют уточнения, однако ее привлекательная сторона в том, что она сводит воедино многие ранее известные факты и геронтологические феномены. Именно в свете данной гипотезы более понятным становится геропротекторное действие ограничения энергетической ценности питания, функция сиртуиновых генов, а также таких фармпрепаратов, как рапамицин и метформин. Она же объясняет и ускорение старения, вызванное провоспалительными цитокинами, и неблагоприятный эффект больных и умирающих клеток на процессы старения организма.

Что касается других хорошо известных теорий старения, то последние данные, если не противоречат им, то, скорее, ставят под сомнение их отдельные положения. В частности, теломерная гипотеза старения (теория маргинотомии) А. М. Оловникова [11] после открытия фермента теломеразы (2009) стала широко известной, а теломерный тест, позволяющий оценить длину теломерных концов хромосом, даже начал применяться для предсказания здоровья. Однако отношение к этому тесту сегодня остается весьма скептическим, а препараты для искусственного удлинения теломер официально запрещены в 2012 г. ввиду отсутствия строгих доказательств зависимости между длиной теломер, здоровьем и продолжительностью жизни человека.

Еще сложнее обстоит дело со свободнорадикальной теорией старения Д. Хармана—Н. М. Эмануэля [1]. Последние наблюдения свидетельствуют о том, что пероксидные соединения не только повреждают клетки, но могут быть токсичными для клеток опухоли, поэтому подавление ROS антиоксидантами в опухолевых клетках может только усугубить развитие рака легких.

Суммируя обширные данные последних лет по проблемам генетики старения и долгожительства, становится очевидным, что, только анализируя гены и их мутации, вряд ли удастся понять сложные процессы, в которых задействованы тысячи генов, сотни метаболических путей и миллиарды химических реакций.

Считается, что доля наследственности в здоровье человека составляет только около 30 %, а бóльшая часть здоровья определяется внешними факторами — около 70 %. Следовательно, именно многообразные внешние факторы (питание, образ жизни, привычки и другое) вносят решающий вклад в реализацию особенностей индивидуального генома [5]. Как показал полногеномный анализ генов-кандидатов мультифакторных заболеваний и генов старения методом GWAS, вклад самих генетических факторов в развитие многих хронических болезней, в том числе и «болезней старения», обычно не превышает 10—15 % [5]. Следовательно, тестирование генов-кандидатов, генных панелей и сотен полиморфных сайтов, ассоциированных с долгожительством, не позволяет достичь уровня, достаточного для индивидуального прогноза продолжительности жизни. Скромная роль самих генов в формировании сложного фенотипа, по всей вероятности, объясняется сложностью механизмов межгенных, надмолекулярных и межклеточных взаимодействий, особенностями регуляции активности генов, трудностями объективной оценки реального вклада внешних факторов и др. Не случайно в последнее время при изучении молекулярной природы мультифакторных заболеваний все больше внимания обращают на функции генов-кандидатов и эпигенетические механизмы регуляции их активности. Ценную информацию о возрастных особенностях работы генома дают анализы профилей транскриптома [1], также исследования профилей метилирования разных тканей.

Тестирование всего генома сегодня представляет, скорее, интеллектуально- эстетическую ценность, но вряд ли может быть полезным в повседневной жизни. Генетические данные без учета

образа жизни и особенностей пациента всегда ведут к ошибкам. Результаты генетического тестирования, в том числе и генов долголетия, — только начало кропотливой и ответственной работы специалиста по созданию индивидуальной геномной/эпигеномной программы генной регуляции [5]. Только исследование функционального, а не статичного генома может быть выходом из тупика «недостающей наследуемости» и невозможности правильной интерпретации результатов генетического тестирования, в который всегда приводит обычный анализ аллельных вариантов кандидатных генов [7]. Хорошей иллюстрацией тому является недавняя публикация, касающаяся возможности коррекции экспрессии неблагоприятных вариантов генов с помощью диеты [28]. Так, в исследовании, проводившемся в Испании, 7 000 человек были подразделены на три равные группы, одна из которых на протяжении пяти лет получала растительную низкокалорийную средиземноморскую диету (PREDIMED), которая, как установлено, существенно модифицирует экспрессию транскрипционного фактора *TCF7L2*, ассоциированного с сахарным диабетом 2-го типа и с метаболическим синдромом. Длительное употребление этой диеты существенно снизило уровень глюкозы в крови и значительно (до популяционного уровня) уменьшило частоту инсультов и инфарктов миокарда у лиц с высоким наследственным риском сердечно-сосудистой патологии — гомозигот или гетерозигот по неблагоприятной аллели гена *TCF7L2*.

Печальный опыт генетического тестирования наследственной предрасположенности к мультифакторным заболеваниям [4, 5] доказывает, что современный подход к проблемам геронтологии должен основываться на позициях эпигенетической медицины, то есть индивидуальном анализе функции генов-кандидатов, изучении их транскрипционных и метаболических профилей и возможностях направленной эпигенетической коррекции неблагоприятных аллелей [7, 16]. Исследования и подбор групп должны проводиться с обязательным учетом анамнестических данных, клинического анамнеза и результатов лабораторных исследований. Именно на пути адресных эпигенетических воздействий, направленных на коррекцию ослабленных вариантов генов, то есть с учетом индивидуальных особенностей клинического генома, можно ожидать серьезных успехов в сохранении активного долголетия и достижении максимальной естественной продолжительности жизни.

Литература

1. *Анисимов В.Н.* Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2003.

2. *Баранов В. С.* Геном человека, недостающая наследственность и генетический паспорт // Мед. генетика. 2011. Т. 10. № 9. С. 3–10.

3. *Баранов В.С., Баранова Е.В.* Генетические аспекты старения // Успехи геронтол. 2007. Т. 20. № 2. С. 26–34.

4. *Баранов В.С., Баранова Е.В.* Генетический паспорт — основа активного долголетия и максимальной продолжительности жизни // Успехи геронтол. 2009. Т. 22. № 1. С. 84–91.

5. *Баранов В.С., Баранова Е.В.* Геном человека. Эпигенетика многофакторных болезней и персонифицированная медицина // Биосфера. 2012. Т.4. № 1. С. 76–85.

6. *Баранов В.С., Глотов О.С., Баранова Е.В.* Геномика старения и предиктивная медицина // Успехи геронтол. 2010. Т. 23. № 3. С. 329–338.

7. *Баранова Е.В.* От генетики к геномике // Метаморфозы. 2012. № 1. С. 3–7.

8. *Бойко А.Г.* На пути к бессмертию. Этюды к четырем эволюционным эшелонам старения. М.: Белые альвы, 2007.

9. *Москалёв А.А.* Старение и гены. СПб.: Наука, 2008.

10. *Москалёв А.А.* Генетика и эпигенетика старения и долголетия // Экологическая генетика. 2013. Т. 11. № 1. С. 3–11.

11. *Оловников А.М.* Старение есть результат укорочения «дифферотены» в теломере из-за концевой недорепликации и недорепарации ДНК // Изв. АН СССР (Серия биол.). 1992. № 4. С. 641–643.

12. *Потулова С.В., Глотов О.С., Баранов В. С.* Анализ полиморфизма генов *IGF1* и *PGC1*, участвующих в энергетическом обмене, в двух возрастных группах населения Санкт-Петербурга // Экологическая генетика. 2009. Т. 7. Вып. 1. С. 12–18.

13. *Пузырёв В.П.* Феномо-геномные отношения и патогенетика многофакторных заболеваний // Вестн. РАМН. 2011. № 9. С. 17–27.

14. *Сингер Т.* Хронометр живой клетки // В мире науки. 2012. № 2. С. 52–55.

15. *Хорошинина Л.П.* Голодание в детстве как причина болезней в старости (на примере малолетних детей жителей блокадного Ленинграда). СПб.: СПбМАПО, 2002.

16. *Черч Д.* Гений в ваших генах. М.: Весь, 2010.

17. *Akst J.* A Blood Test for Alzheimer's? Circulating microRNAs could help doctors diagnose the neurodegenerative disease // The Scientist. 2013. July 30: http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/36756/title/A-Blood-Test-for-Alzheimer-s-/

18. *Anisimov V.N.* Insulin/IGF-1 signaling pathway driving aging and cancer as a target for pharmacological intervention // Exp. Geront. 2003. Vol. 38(10). P. 1041–1049.

19. *Anisimov V.N.* Metformin and rapamycin are master-keys for understanding the relationship between cell senescent, aging and cancer // Aging (Albany NY). 2013. Vol. 5(5). P. 337–338.

20. *Anisimov V.N., Bartke A.* The key role of growth hormone–insulin–IGF-1 signaling in aging and cancer // Critical Rev. Oncol./Hematol. 2013. Vol. 87. P. 201–223.

21. *Anisimov V.N., Semenchenko A.V., Yashin A.I.* Insulin and longevity: antidiabetic biguanides as geroprotectors // Biogerontology. 2003. Vol. 4. P. 297–307.

22. *Anisimov V.N., Berstein L.M., Egormin P.A. et al.* Effect of metformin on life span and on the development of spontaneous mammary tumors in HER-2/neu transgenic mice // Exp. Geront. 2005. Vol. 49. P. 685–693.

23. *Anisimov V.N., Zabezhinski M.A., Popovich I.G. et al.* Rapamycin increases lifespan and inhibits spontaneous tumorogenesis in inbred female mice // Cell Cycle. 2011. Vol. 10. № 24. P. 4230–4236.

24. *Baker D.J., Wijshake T., Tchkonia T.* Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders // Nature. 2011. Nov 2. 479(7372). P. 232–236.

25. Barja G. Updating the mitochondrial free radical theory of aging: an integrated view, key aspects, and confounding concepts // Antioxid Redox Signal. 2013. Oct 20. Vol. 19(12). P. 1420–1445.

26. Barnes C.A. Secrets of aging: What does a normally aging brain look like? // F1000 Biol Rep. 2011. Vol. 3:22. doi: 10.3410/B3–22. Epub 2011 Oct 3.

27. Burnett C., Valentini S., Cabreiro F. Absence of effects of Sir2 overexpression on lifespan in C. elegans and Drosophila // Nature. 2011. Sep 21. Vol. 477(7365). P. 482–485.

28. Cossins D. Mediterranean diet reduces genetic stroke risk // The Scientist. 2012. August 13: http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/37041/title/Mediterranean-Diet-Reduces-Genetic-Stroke-Risk/

29. Demidenko Z.N. Rapamycine for life A step to immortality // Cell Cycle. 2011. Dec 15. Vol. 10(24). P. 4206.

30. Dilman V.M., Anisimov V.N. Effect of treatment with phenformin, diphenylhidantoin or L-dopa on life span and tumor incisence in C3H/Sn mice // Gerontology. 1980. Vol. 26. P.241–246.

31. Dunning H. Anti-aging Pill Challenged. Former biotech executive files lawsuit accusing the company of engaging in deceptive business practices // The Scientist. 2012. July 31: http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/32443/title/Anti-aging-Pill-Challenged/

32. Fecht S. Longevity shown for first time to be inherited via a Non-DNA mechanism // The Scientist. 2011. October 19: http://www.scientificamerican.com/article/longevity-inheritance-epigenetics.

33. Greer E.L., Maures T.J., Ucar D. et al. Transgenerational epigenetic inheritance of longevity in Caenorhabditis elegans // Nature. 2011. Oct 19. Vol. 479(7373). P. 365–371.

34. Hughes L.A., Van den Brandt P.A., De Bruïne A.P. et al. Early life exposure to famine and colorectal cancer risk: a role for epigenetic mechanisms // PLoS One. 2009. Nov 23. Vol. 4(11): e7951. doi: 10.1371/journal.pone.0007951.

35. Jonsson T., Atwal J.K., Steinberg S. et al. A mutation in APP protects agains Alzheimer's disease and age related cognitive decline // Nature. 2012. Aug 2. Vol. 488(7409). P. 96–99.

36. Khoroshinina L .P. Peculiarities of somatic diseases in people of middle and old age survived Leningrad siege at childhood // Adv. Geront. 2004. Vol. 14. P. 55–65.

37. Longo V.D., Fontana L. Intermittent supplementation with rapamycin as a dietary restriction mimetic // Aging. 2011. Vol. 3 (11). P. 1039–1040.

38. López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L. et al. The hallmarks of aging // Cell. 2013. Jun 6. Vol. 153(6). P. 1194–1217.

39. Luiggi C. Epigenetic Effects of Childhood. Living conditions in early life can have lasting, widespread effects on DNA methylation // The Scientist. 2011. October 21: http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/31310/title/Epigenetic-Effects-of-Childhood/

40. Martin-Castillo B., Vazquez-Martin A., Oliveras-Ferraros C., Menendez J.A. Metformin and cancer Doses, mechanisms and the dandelion and hermetic phenomena // Cell Cycle. 2010. Mar 15. Vol. 9(6). P. 1057–1064.

41. Matarese G., Procaccini C., Menale C. et al. Hunger-promoting hypothalamic neurons modulate effector and regulatory T-cell responses // Proc. nat. Acad. Sci. USA. 2013. Apr 9. Vol. 110(15). P. 6193–6198.

42. Oliveira A.M., Hemstedt T.J., Bading H. Rescue of aging-associated decline in Dnmt3a2 expression receptors cognitive abilities // Nat. Neurosci. 2012. Jul 1. Vol. 15(8). P. 1111–1113.

43. Pont A.R., Sadri N., Hsiao S.J. et al. mRNA decay factor AUF1 maintains normal aging, telomere maintainence, and suppression of senescence by activation of telomerase transcription // Molec. Cell. 2012. Jul 13. Vol. 47(1). P. 5–15.

44. Sayin V.I., Ibrahim M.X., Larsson E. et al. Antioxidants accelerate lung cancer progression in mice // Sci. Transl. Med. 2014. Jan 29. Vol. 6(221). P. 221.

45. Scudellari M. Radical Reversal Free radicals, widely believed to promote cancer, may actually slow tumor growth // The Scientist. 2011. July 6: http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/30867/title/Radical-Reversal/

46. Sebastiani P., Solovieff N., Dewan A.T. et al. Genetic signatures of exceptional longevity in humans // PLoS One. 2012. Vol. 7(1): e29848. doi: 10.1371/journal.pone.0029848. Epub 2012 Jan 18.

47. Spong A., Bartke A. Rapamycin slows aging in mice // Cell Cycle. 2012. Mar 1. Vol. 11(5). P. 845.

48. Tarkovskaya I.V., Glotov O.S., Ivashchenko T.E., Baranov V.S. Analysis of UCP, PPAR, AND PGC-1 gene polymorphism in elderly people from the Northwest region of Russia // Rus. J. Genet.: Applied Res. 2012. Т. 2. № 5. С. 390–397.

49. Wood J.G., Helfand S.L. Chromatinstructure and transposable elements in organismal aging // Front Genet. 2013. Dec 4. Vol. 4. P. 274.

50. Wu J.J., Liu J., Chen E.B. et al. Increased mammalian lifespan and segmental and tissue-specific slowing of aging after genetic reduction in mTOR expression // Cell Rep. 2013. Sep 12. Vol. 4(5). P. 913–920.

51. Zhang G., Li J., Purkayastha S. et al. Hypothalamic programming of systemic ageing involving IKK-β, NF-kB and GnRH // Nature. 2013. May 9. Vol. 497(7448). P. 211–216.

52. Zielinskaya E. A Mammalian Longevity Gene? Researchers find the first evidence that a sirtuin gene prolongs life in mice // The Scientist. 2012. February 23: http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/31732/title/A-Mammalian-Longevity-Gene-/

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 2. P. 247–256

V.S.Baranov[1], O.S.Glotov[1], E.V.Baranova[2]

GENETIC AND EPIGENETIC NEWS IN GERONTOLOGY

[1] D.O.Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology RAMS, 3 Mendeleyevskaya Liniya, St.Petersburg 199034; e-mail: baranov@vb2475.spb.edu; [2] Institute of Personalised Prevention & Health, 38 Pastorelli str., Monaco–Nice, France

The overview represents the recent most conspicuous findings in aging studies. It includes new data on the whole genome association studies (GWAS) in big cohort of centenaries, recently found mutation protecting from Alzheimer disease, discovery of hypothalamus as a command center of human aging, very important data on the negative effect of common antioxidants in the treatment of lung cancer as well as new data concerning antiaging and anticancer effects of common drugs such as rapamycine and metformin. Substantial part of the review is devoted to the epigenetic problems of senescence and feasible impact of basic epigenetic mechanisms (methylation of DNA and histone proteins, DNA heterochromatization) in regulation of gene expression, long-term genome reprogramming during early childhood, and transgeneration transmission of epigenetic traits. The necessity of transition from molecular studies of dormant human genome (anatomy of human genome) to genome in action (dynamic genome) and thus with special emphasis to epigenetic medicine is stressed.

***Key words**: centenaries, protecting mutations, command aging center, rapamycine, metformine, antioxydants, epigenetic mechanisms*

© В. Х. Хавинсон, 2014
УДК 577.1:575.113:612.67

Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 2. С. 257–264

В. Х. Хавинсон

ПЕПТИДЫ, ГЕНОМ, СТАРЕНИЕ

Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3;
e-mail: ibg@gerontology.ru; Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034 Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6;
Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 193015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Изучение механизма действия коротких пептидов показало, что они регулируют экспрессию генов и синтез белков. Эти пептиды стимулируют пролиферацию, дифференциацию и подавляют апоптоз клеток, что приводит к восстановлению функций различных органов. Введение пептидов способствует снижению частоты развития рака и увеличению средней и максимальной продолжительности жизни животных. В большинстве экспериментов выявлена способность пептидов увеличивать физиологический ресурс клеток, тканей и организма до 20–42%. Применение пептидных препаратов у пациентов способствовало увеличению ресурса жизнедеятельности и привело к снижению смертности людей пожилого и старческого возраста.

Ключевые слова: пептиды, экспрессия генов, синтез белков, длительность жизни

Актуальной задачей геронтологии последнего десятилетия было фундаментальное изучение роли коротких пептидов в физиологической регуляции функций организма при старении. Это крайне важно для понимания механизма действия пептидов, доказательства их безопасности и эффективности при создании новых лекарственных препаратов.

Теоретические и экспериментальные исследования пептидов позволили выяснить молекулярный механизм их биологической активности и принцип действия. Для этого исследовано влияние пептидов на экспрессию генов, пролиферацию, дифференциацию и апоптоз клеток, функции органов, канцерогенез, длительность жизни животных. В клинических исследованиях изучено влияние пептидов на ресурс жизнедеятельности человека и выживаемость людей пожилого и старческого возраста [16, 25, 26, 28, 30, 35, 36, 38, 43, 44, 61, 64, 65, 69, 70].

Регуляция экспрессии генов. Установлено, что *FITC*-меченые ди-, три- и тетрапептиды проникают в цитоплазму, ядро и ядрышко клеток *HeLa* [23]. Известно, что ядро эукариотических клеток имеет систему нуклеопор, образованных белковыми комплексами — нуклеопоринами. Внутренний диаметр нуклеопор составляет около 50 нм. Следовательно, они проницаемы для свободно диффундирующих низкомолекулярных веществ с молекулярной массой до 3500 Да. Таким образом, короткие пептиды (*табл. 1*) по своим физико-химическим характеристикам (заряд, размер, гидрофобность) могут проникать через цитоплазматическую и ядерную мембрану клетки и взаимодействовать с ДНК [47].

По данным физических методов (УФ-спектроскопия, круговой дихроизм, вискозиметрия, атомно-силовая микроскопия) и молекулярного моделирования, сигнальные пептиды способны связываться с ДНК в растворе *in vitro* [31, 39, 41, 42, 48, 58]. Этот процесс протекает несколько часов и практически без участия электростатических сил. В результате комплексообразования, которое реализуется в бороздке ДНК с участием азотистых оснований и пептида, наблюдается дестабилизация вторичной структуры макромолекулы. С использованием спектрофотометрии в ультрафиолетовой области спектра обнаружен концентрационно-зависимый гиперхромный эффект (увеличение оптической плотности раствора при длине волны 260 нм) в смеси пептида *AEDG* и двуспиральной ДНК. Гиперхромный эффект свидетельствует о частичном разрушении водородных связей между нуклеотидными парами двойной спирали и о локальном разделении цепей двойной спирали (аллостерическое конформационное изменение).

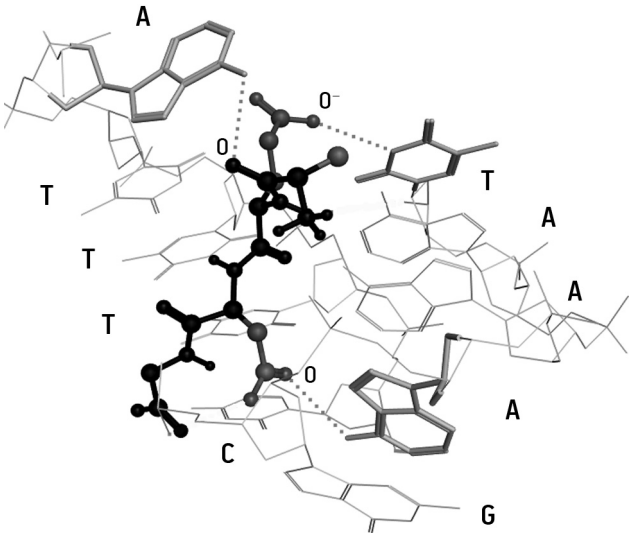
В эксперименте установлено, что разделение цепей (плавление) свободной синтетической ДНК происходит при температуре +69,5 °С. В системе ДНК с пептидом *AEDG* плавление спирали произошло при +28 °С и характеризовалось снижением показателей энтропии и энтальпии процесса примерно в 2 раза. Этот важный факт указывает на практическую возможность термодинамически облегченного пути разделения цепей ДНК при температурном режиме, характерном для биохими-

Таблица 1

Основные пептиды, синтезированные в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии [47]

Наименование (структура)	Биологическая активность	Молекулярная масса, Да
Тимоген (*EW*)	Иммуномодулятор	333
Вилон (*KE*)	Стимулятор регенерации тканей	275
Нормофтал (*KE*)	Регуляция функций сетчатки глаза	275
Карталакс (*AED*)	Регуляция функций суставов	333
Пинеалон (*EDR*)	Регуляция функций мозга	418
Хонлутен (*EDG*)	Регуляция функций дыхательной системы	319
Везуген (*KED*)	Регуляция функций сосудов	391
Кристаген (*EDP*)	Иммуномодулятор	358
Оваген (*EDL*)	Регуляция функций печени	375
Эпиталон (*AEDG*)	Регуляция нейроэндокринной системы	390
Простамакс (*KEDP*)	Регуляция функций предстательной железы	488
Ливаген (*KEDA*)	Регуляция функций печени	462
Кортаген (*AEDP*)	Регуляция функций мозга	430
Панкраген (*KEDW*)	Регуляция функций поджелудочной железы	576
Кардиоген (*AEDR*)	Регуляция функций миокарда	490
Тестаген (*KEDG*)	Регуляция функций семенников	448
Бронхоген (*AEDL*)	Регуляция функций бронхов	446

ческих реакций большинства живых организмов. Это свидетельствует также о том, что разделение цепей ДНК при физиологической температуре не является денатурацией и характерно для инициации процесса синтеза белка.



Взаимодействие пептида AEDG с азотистыми основаниями ДНК (последовательность ATTTC). Пунктиром обозначены водородные связи между атомами пептидов и ДНК, жирными линиями выделены азотистые основания ДНК, образующие с пептидом водородные сети. Буквами обозначены азотистые основания (A — аденин, T — тимин, G — гуанин, C — цитозин) и атомы пептидов (N — азот, O — кислород)

Полученные теоретические и экспериментальные результаты позволили предложить модели взаимодействия пептидов с участками ДНК. Они указывают на образование стабильного ДНК-пептидного комплекса [59]. Анализ основных физико-химических параметров комплекса (число водородных связей, гидрофобные и электростатические взаимодействия, энергия минимизации комплекса ДНК-пептид) был выполнен с помощью молекулярного моделирования и позволил определить количественные характеристики ДНК-пептидного комплекса [Molecular Operating Environment; Chemical Computing Group Inc (2012) 1010 Sherbooke St. West, Suite #910, Montreal, QC, Canada, H3A 2R7, 2012]. На основе данных расчетов создана трехмерная модель взаимодействия пептида *AEDG* с участком ДНК *ATTTC* (*рисунок*) [40].

Выявлено специфическое связывание пептидов с олигонуклеотидами, что может иметь особое значение для эпигенетического механизма регуляции экспрессии генов [34, 37]. Взаимодействие коротких пептидов именно с одноцепочечными участками ДНК может направленно контролировать экспрессию генов. Кроме того, связывание коротких пептидов (*AEDG*) с ДНК сопровождается локальным расплетением цепей ДНК, что может

Таблица 2

Влияние пептидов на хроматин в лимфоцитах у лиц старческого возраста

Группа	Ассоциирующие акроцентрические хромосомы (на клетку)	Дегетеро-хроматинизация факультативного гетерохроматина (на клетку)	Общий гетерохроматин	Структурный гетерохроматин 1 хромосомы
Норма (20–40 лет)	1,33±0,06	7,7±0,4	Стабильное состояние	Стабильное состояние
Контрольная группа (75–88 лет)	1,17±0,05*	5,9±0,2*	Гетерохроматинизация	Гетерохроматинизация
Пептид *KE*	2,39±0,11**	9,9±0,6**	Дегетерохроматинизация	Гетерохроматинизация
Пептид *AEDG*	2,32±0,12**	8,4±0,5**	Дегетерохроматинизация	Дегетерохроматинизация

* $p<0,05$ по сравнению с нормой (20–40 лет); ** $p<0,001$ по сравнению с контрольной группой (75–88 лет)

приводить к появлению однотяжевых мишеней для связывания пептидов с ДНК.

Установлено, что короткие пептиды модулируют действие эндонуклеаз. Вероятно, модуляция пептидами действия эндонуклеаз происходит благодаря сайт-специфическому связыванию пептид-ДНК, которое защищает ДНК от ферментативного гидролиза. Модуляция действия эндонуклеаз пептидами, в свою очередь, модулируется гистонами. Гистоны хроматина в ядре могут влиять на связывание коротких пептидов с ДНК. Наряду с этим, некоторые пептиды, по-видимому, могут контролировать гидролиз ДНК эндонуклеазами и на уровне взаимодействия пептида с ферментом [24, 34, 37].

Установлено, что короткие пептиды активируют гетерохроматин в клеточных ядрах людей старческого возраста и способствуют «высвобождению» генов, репрессированных в результате гетерохроматинизации эухроматиновых районов хромосом, которая происходит при старении (*табл. 2*) [27, 34, 66].

Структурная конденсация хроматина находится в тесной корреляции с функциональной гетерогенностью. Установлено, что при старении усиливается гетерохроматинизация, которая коррелирует с инактивацией ранее активных генов. Плотно конденсированные гетерохроматиновые районы хромосом генетически инактивированы, поздно реплицируются. Деконденсированные (эухроматиновые) районы хромосом активно функционируют. Известно, что необходимым условием для транскрипционной активности генов является активный хроматин. В клеточном ядре существует две разновидности хроматина: светлый эухроматин и плотный гетерохроматин, расположенный рядом с ядерной мембраной. Транскрипция генов происходит в светлой фазе — в эухроматине. При старении объём гетерохроматина в ядре увеличивается. Регуляторные пептиды увеличивают содержание эухроматина в ядре. Это означает, что большее число генов оказывается доступным для факторов транскрипции, а транскрипция происходит более интенсивно и синтез белка увеличивается. Чем выше содержание эухроматина в ядре, тем интенсивнее синтез белка в клетке. Результаты этого эксперимента позволили сделать вывод о том, что гетерохроматинизация является обратимым процессом.

Пептиды *KE* и *AEDG* при введении в организм трансгенных мышей подавляют в 2–3,6 раза экспрессию гена *HER-2/neu* (рак молочной железы человека) по сравнению с контрольной группой. Это подавление экспрессии гена сопровождается достоверным уменьшением диаметра опухоли [19].

Обнаружено, что добавление пептида *AEDG* в культуру легочных фибробластов человека индуцирует экспрессию гена теломеразы, активность теломеразы и способствует удлинению теломер в 2,4 раза [4, 32, 33]. Активация экспрессии гена сопровождается увеличением числа делений клеток на 42,5 %, что демонстрирует преодоление предела клеточного деления Хейфлика [31].

С использованием ДНК-микрочиповой технологии исследовано влияние пептидов *KE*, *EW*, *AEDG*, *AEDP* на экспрессию 15 247 генов сердца и головного мозга мышей. Установлено, что каждый пептид специфически регулирует экспрессию определенной группы генов. Результаты эксперимента указывают на существующий механизм пептидной регуляции генетической активности. В эксперименте установлено, что дипептид *KE*, обладающий иммуномодулирующей активностью, регулирует экспрессию гена *IL-2* в лимфоцитах крови [2, 3, 6].

В культурах клеток бронхиального эпителия человека тетрапептид *ADEL* активирует экспрессию генов дифференциации бронхиального эпителия *Nkx*2.1, *SCGB*1A1, *SCGB3*A2, *FoxA*1, *FoxA*2. Также пептид повышает экспрессию генов *MUC*4, *MUC5AC*, *SftpA*1, снижение активности которых коррелирует с развитием хронического бронхита. Тетрапептид *KEDW* в культурах клеток поджелудочной железы человека увеличивал экспрессию генов дифференциации *PDX*1, *NGN3*, *PAX*6, *FOXA*2, *NKX*2.2, *NKX*6.1, *PAX*4 и снижал экспрессию генов *MNX*1 и *HOXA3*.

Установлено, что трипептид *EDG* регулирует экспрессию мРНК различных генов в модели индуцированной язвенной болезни желудка у крыс. Пептид *EDG* понижал синтез мРНК генов, кодирующих белки клеточного метаболизма *SOD*, *TNF-α* и *Cox-2* [49].

Таким образом, специфические (комплементарные) пептид-ДНК взаимодействия могут эпигенетически контролировать генетические функции клетки, и, вероятно, этот механизм играл важную роль уже на самых ранних этапах зарождения жизни и дальнейшей эволюции.

Регуляция синтеза белков — маркеров пролиферации, дифференциации и апоптоза клеток. Добавление пептидов приводило к тканеспецифической стимуляции синтеза белка в клетках тех органов, из которых эти пептиды были выделены. Эффект усиления синтеза белка при введении пептидов выявлен у молодых и старых животных [36]. Установлено, что короткие пептиды тканеспецифически стимулируют экспрессию факторов дифференциации *CXCL*12, *Hoxa3*, *WEGC*1: пептид *KEDW* — в клетках поджелудочной железы, пептид *ADEL* — в бронхиальном эпителии и пептид *KED* — в фибробластах. При этом индуцирующий эффект пептидов на экспрессию факторов дифференциации наиболее выражен в «старых» культурах клеток, что может служить одним из механизмов их геропротекторного действия [51]. Кроме того, пептид *KEDW* увеличивал экспрессию металлопротеиназ (MMP2, MMP9), серотонина, гликопротеина *CD79α*, антиапоптозного белка *Mcl*-1, факторов пролиферации *PCNA*, *Ki*67, а также снижал экспрессию проапоптозного белка *p53* в «старых» культурах клеток поджелудочной железы [29, 57]. Пептид *ADEL* регулирует синтез белков *Ki*67, *Mcl*-1, *p53*, *CD79*, *NOS-3* в культурах клеток бронхиального эпителия человека в разных пассажах. Это способствует активации процессов клеточного обновления и повышению функциональной активности клеток бронхиального эпителия.

Трипептид *KED* в культуре клеток кортикальных тимоцитов человека усиливал дифференциацию тимоцитов в направлении регуляторных *T*-клеток, повышал их пролиферативную активность и снижал уровень апоптоза. Кроме того, пептид *KED* стимулировал пролиферативную (*Ki*67) и антиапоптозную (*Mcl*-1) активность зрелых регуляторных *T*-клеток. Также было изучено влияние пептида *KED* на стволовые $CD34^+$ клетки костного мозга. Показано, что пептид *KED* стимулирует экспрессию маркера миелоидных клеток *CD*14 и *B*-лимфоцитов *CD*19 в костном мозге [54, 67].

Добавление пептида *AEDG* в культуры пинеалоцитов приводило к стимуляции синтеза фермента арилалкиламин-*N*-ацетилтрансферазы (*AANAT*) и транскрипционного фактора *pCREB*, участвующих в синтезе мелатонина из серотонина. Кроме того, под действием *AEDG* повышалось содержание мелатонина в культуральной среде [5, 7, 9, 13, 17, 50].

Добавление пептидов *AEDG* и *KE* в эмбриональные культуры клеток сетчатки способствовало индукции дифференциации разных типов нейронов сетчатки (активация экспрессии белков *Brn3*, *Pax*6, *Prox*1, *Vsx*1) и пигментного эпителия (активация синтеза белка транстерритина) [46]. Добавление пептидов сетчатки к полипотентным клеткам эктодермы ранней гаструлы лягушки *Xenopus laevis* привело к возникновению клеток сетчатки и пигментного эпителия. Добавление других коротких пептидов к полипотентным клеткам эктодермы в этой же экспериментальной модели приводило к возникновению различных тканей [45, 53].

Установлено, что пептид *AEDR* усиливал экспрессию белков цито- и кариоскелета в культуре клеток эмбриональных фибробластов. Этот пептид увеличивает экспрессию белков цитоскелета (актина, тубулина и виментина) в 2—5 раз, а ядерных белков (ламин А, ламин С) — в 2—3 раза. Таким образом, в основе молекулярного механизма действия этого тетрапептида лежит его способность активировать синтез белков цито- и кариоскелета, что усиливает пролиферацию и снижает апоптоз клеток [52].

Эти эксперименты показали, что пептиды способны индуцировать дифференциацию, пролиферацию и подавлять апоптоз клеток в зависимости от структуры добавляемого вещества. Анализ результатов этих исследований дает основание сделать вывод о возможности целенаправленной индукции

дифференциации клеток и использования биологического клеточного резерва различных органов и тканей организма. А это является материальным субстратом для повышения функций, ресурса организма и увеличения средней продолжительности жизни до видового предела.

Влияние на продолжительность жизни. Пептидные препараты тимуса (лекарственный препарат «Тималин») и эпифиза (лекарственный препарат «Эпиталамин») способствовали достоверному увеличению средней продолжительности жизни животных на 25—40 % по сравнению с контрольной группой [21]. В ряде экспериментов отмечено также некоторое увеличение максимальной продолжительности жизни. Наиболее значимый эффект увеличения максимальной продолжительности жизни был отмечен у мышей линии *CBA* при введении им пептида *AEDG* и составил 42,3 %. Особенно следует отметить отчетливую корреляцию увеличения средней продолжительности жизни и основного показателя клеточного иммунитета — реакции бласттрансформации *Т*-лимфоцитов с фитогемагглютинином.

Влияние на канцерогенез. Пептиды, выделенные из эпифиза и тимуса, обладали достоверной противоопухолевой активностью. Это сопровождалось снижением у животных в 1,4—7 раз частоты возникновения спонтанных и индуцированных облучением или канцерогенами злокачественных опухолей [1, 8, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 18, 22]. Следует подчеркнуть, что этот беспрецедентный уровень уменьшения количества опухолей был отмечен в подавляющем большинстве экспериментов. Результаты этих исследований, учитывая общий механизм канцерогенеза у всех млекопитающих, имеют огромное практическое значение для профилактики опухолей у людей.

Применение у людей. Применение пептидных препаратов тимуса (лекарственных препаратов «Тималин», пептидов *EW* и *KE*) оказалось эффективным при многих заболеваниях и состояниях, связанных со снижением клеточного иммунитета и фагоцитоза: при лучевой терапии и химиотерапии у онкологических больных, при острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях, использовании массивных доз антибиотиков, при угнетении процессов регенерации в посттравматическом и послеоперационном периодах в случаях различных осложнений, при облитерирующих заболеваниях артерий конечностей, при хронических заболеваниях печени, предстательной железы, в комплексном лечении некоторых форм туберкулеза, лепры [36, 60, 62, 68].

У пожилых людей с ускоренным старением сердечно-сосудистой системы в рандомизированном сравнительном исследовании установлено снижение темпа старения организма и смертности в течение 15-летнего периода наблюдения. Установлено, что длительное применение лекарственного препарата «Эпиталамин» (6 курсов в течение трех лет) уменьшает темп старения сердечно-сосудистой системы, восстанавливает возрастзависимое снижение физической работоспособности, оказывает нормализующее влияние на суточный ритм выработки мелатонина, углеводный и липидный обмен. О геропротекторном эффекте пептидного эпиталамина также свидетельствует уменьшение смертности по кривым выживания Каплана—Майера [61].

Значительное нейропротекторное действие оказывает пептидный препарат «Кортексин», выделенный из коры головного мозга. Этот препарат улучшает процессы памяти, стимулирует репаративные процессы в головном мозге, ускоряет восстановление его функций после стрессорных воздействий. Препарат эффективен при черепно-мозговой травме, нарушениях мозгового кровообращения, вирусных и бактериальных нейроинфекциях, энцефалопатиях различного генеза, острых и хронических энцефалитах и энцефаломиелитах. Особенно высокая эффективность пептидного препарата мозга отмечена у лиц пожилого и старческого возраста [36].

Яркой клинической эффективностью обладает пептидный препарат «Ретиналамин», выделенный из сетчатки глаза животных [46, 55]. Этот уникальный препарат был создан впервые в медицинской практике и применен у больных при разных дегенеративных заболеваниях сетчатки: при диабетической ретинопатии, инволюционной дистрофии, пигментной дегенерации сетчатки и другой патологии. Особенно важным явилась способность препарата восстанавливать электрическую активность сетчатки, что, как правило, коррелировало с улучшением функции зрения [36].

Отчетливый эффект у больных отмечен после применения пептидного препарата «Простатилен» (Сампрост), выделенного из предстательной железы животных. Препарат оказался эффективным при хроническом простатите, аденоме, осложнениях после операций на предстательной железе, а также при различных возрастных нарушениях функции простаты [36].

Кроме того, установлено, что короткие синтетические пептиды обладают резистентностью к гидролизу в ЖКТ и крови. Пероральное применение пептида *KEDW* у больных пожилого возраста с сахарным диабетом 2-го типа способствовало снижению уровня глюкозы в плазме крови и индекса инсулинрезистентности [63]. Пероральное применение пептидов *EDR* и *EDP* у спортсменов способствовало нормализации функций антиоксидантной системы [20, 56], повышению уровня адаптации к физическим нагрузкам, тренированности организма и энергетического обмена. Кроме того, трипептид *EDR* при пероральном применении оказался эффективным средством в лечении патологии ЦНС (последствия черепно-мозговой травмы). Пептид *KED* в сочетании с общепринятым лечением у пациентов пожилого и старческого возраста с атеросклерозом артерий оказался достоверно эффективным. Пероральное применение трипептида *AED* способствовало восстановлению функциональной активности опорно-двигательного препарата у пациентов. Пероральное применение коротких пептидов оказалось эффективным при различной патологии (сахарный диабет, атеросклероз сосудов, нарушение функций ЦНС, ускоренное старение организма вследствие высокой физической нагрузки).

Таким образом, многолетнее изучение и применение пептидных препаратов показало их высокую эффективность у пациентов разных возрастных групп. Безусловным достоинством этой группы пептидных биорегуляторов-геропротекторов является отсутствие каких-либо побочных реакций [36].

В заключение следует подчеркнуть, что описанные пептидные биорегуляторы селективно связываются с определенными сайтами ДНК *in vitro*. Эти пептиды эпигенетически регулируют экспрессию генов (онкогенов, гена теломеразы, генов интерлейкинов, генов транскрипционных факторов) и синтез белков — маркеров дифференциации, пролиферации и апоптоза клеток, увеличивают длину теломер в соматических клетках. Пептиды увеличивают ресурс жизнедеятельности организма и среднюю продолжительность жизни.

Литература

1. *Alexandrov V.A., Bespalov V.G., Morozov V.G. et al.* Study of the post-natal effects of chemopreventive agents on ethylnitrosourea-induced transplacental carcinogenesis in rats. II. Influence of low-molecular-weight polypeptide factors from the thymus, pineal gland, bone marrow, anterior hypothalamus, brain cortex and brain white substance // Carcinogenesis. 1996. Vol. 17. № 8. P. 1931–1934.

2. *Anisimov S.V., Bokeler K.R., Khavinson V.Kh., Anisimov V.N.* Studies of the effects of Vilon and Epithalon on gene expression in mouse heart using DNA-microarray Technology // Bull. exp. Biol. Med. 2002. Vol. 133. № 3. P. 293–299.

3. *Anisimov S.V., Boheler K.R., Khavinson V.Kh., Anisimov V.N.* Elucidation of the effect of brain cortex tetrapeptide Cortagen on gene expression in mouse heart by microarray // Neuroendocr. Lett. 2004. Vol. 25. № 1/2. P. 87–93.

4. *Anisimov V.N., Khavinson V.Kh.* Small peptide-associated modulation of aging and longevity // In: Modulating Aging and Longevity / Suresh I.S.Rattan (ed.). Dordrecht/Boston/London: Kluwer Academic Publishers, 2003. P. 279–301.

5. *Anisimov V.N., Khavinson V. Kh.* Pineal peptides as modulators of aging // Aging interventions and therapies / Suresh I.S.Rattan (ed.). Singapore: World Scientific, 2005. P. 127–146.

6. *Anisimov V.N., Khavinson V.Kh.* Peptide bioregulation of aging: results and prospects // Biogerontology. 2010. Vol. 11. № 2. P. 139–149.

7. *Anisimov V.N., Arutjunyan A.V., Khavinson V.Kh.* Effects of pineal peptide preparation Epithalamin on free-radical processes in humans and animals // Neuroendocr. Lett. 2001. Vol. 22. № 1. P. 9–18.

8. *Anisimov V.N., Bondarenko L.A., Khavinson V.Kh.* The pineal peptides: interaction with indoles and the role in aging and cancer // Neuroendocrinology: New Frontiers. London, Tubingen, 1990. P. 317–325.

9. *Anisimov V.N., Bondarenko L.A., Khavinson V.Kh.* Effect of pineal peptide preparation (Epithalamin) on life span and pineal and serum melatonin level in old rats // Ann. N.Y. Acad. Sci. 1992. Vol. 673. P. 53–57.

10. *Anisimov V.N., Khavinson V.Kh., Morozov V.G.* Carcinogenesis and aging. IV. Effect of low-molecular-weight factors of thymus, pineal gland and anterior hypothalamus on immunity, tumor incidence and life span of C3H/Sn mice // Mech. Ageing Dev. 1982. Vol. 19. P. 245–258.

11. *Anisimov V.N., Khavinson V.Kh., Morozov V.G.* Twenty years of study on effects of pineal peptide preparation: Epithalamin in experimental gerontology and oncology // Ann. N.Y. Acad. Sci. 1994. Vol. 719. P. 483–493.

12. *Anisimov V.N., Khavinson V.Kh., Morozov V.G.* Immunomodulatory synthetic dipeptide L-Glu-L-Trp slows down aging and inhibits spontaneous carcinogenesis in rats // Biogerontology. 2000. Vol. 1. P. 55–59.

13. *Anisimov V.N., Mylnikov S.V., Khavinson V.Kh.* Pineal peptide preparation epithalamin increases the lifespan of fruit flies, mice and rats // Mech. Ageing Dev. 1998. Vol. 103. P. 123–132.

14. *Anisimov V.N., Khavinson V.Kh., Mikhalski A.I., Yashin A.I.* Effect of synthetic thymic and pineal peptides on biomarkers of ageing, survival and spontaneous tumour incidence in female CBA mice // Mech. Ageing Dev. 2001. Vol. 122. № 1. P. 41–68.

15. *Anisimov V.N., Khavinson V.Kh., Popovich I.G., Zabezhinski M.A.* Inhibitory effect of peptide Epitalon on colon carcinogenesis induced by 1,2-dimethylhydrazine in rats // Cancer Lett. 2002. Vol. 183. P. 1–8.

16. *Anisimov V.N., Loktionov A.S., Khavinson V.Kh., Morozov V.G.* Effect of low-molecular-weight factors of thymus and pineal gland on life span and spontaneous tumour development in female mice of different age // Mech. Ageing Dev. 1989. Vol. 49. P. 245–257.

17. *Anisimov V.N., Mylnikov S.V., Oparina T.I., Khavinson V.Kh.* Effect of melatonin and pineal peptide preparation epithalamin on life span and free radical oxidation in *Drosophila melanogaster* // Mech. Ageing Dev. 1997. Vol. 97. P. 81–91.

18. *Anisimov V.N., Khavinson V.Kh., Popovich I.G. et al.* Effect of Epitalon on biomarkers of aging, life span and spontaneous tumor incidence in female Swiss-derived SHR mice // Biogerontology. 2003. № 4. P. 193–202.

19. *Anisimov V.N., Khavinson V.Kh., Provinciali M. et al.* Inhibitory effect of the peptide epitalon on the development of spontaneous mammary tumors in HER-2/NEU transgenic mice // Int. J. Cancer. 2002. Vol. 101. P. 7–10.

20. *Arutjunyan A., Kozina L., Stvolinskiy S. et al.* Pinealon prorects the rat offspring from prenatal hyperhomocysteinemia // Int. J. clin. exp. Med. 2012. Vol. 5. № 2. P. 179–185.

21. *Dilman V.M., Anisimov V.N., Ostroumova M.N. et al.* Increase in lifespan of rats following polypeptide pineal extract treatment // Exp. Path. 1979. Bd. 17. № 9. P. 539–545.

22. *Dilman V.M., Anisimov V.N., Ostroumova M.N. et al.* Study of the anti-tumor effect of polypeptide pineal extract // Oncology. 1979. Vol. 36. № 6. P. 274–280.

23. *Fedoreyeva L.I., Kireev I.I., Khavinson V.Kh., Vanyushin B.F.* Penetration of short fluorescence-labeled peptides into the nucleus in *HeLa* cells and *in vitro* specific interaction of the peptides with deoxyribooligonucleotides and DNA // Biochemistry. 2011. Vol. 76. № 11. P. 1210–1219.

24. *Fedoreeva L.I., Smirnova T.A., Kolomijtseva G.Ya.* et al. Interaction of short peptides with *FITC*-labeled wheat histones and their complexes with deoxyribooligonucleotides // Biochemistry. 2013. Vol. 78. № 2. P. 166–175.

25. *Goncharova N.D., Vengerin A.A., Khavinson V.Kh., Lapin B.A.* Pineal peptides restore the age-related disturbances in hormonal functions of the pineal gland and the pancreas // Exp. Geront. 2005. Vol. 40. P. 51–57.

26. *Khavinson V.Kh.* Tissue-specific effects of peptides // Bull. exp. Biol. Med. 2001. Vol. 132. № 2. P. 807–808.

27. *Khavinson V.Kh.* Peptides and ageing // Neuroendocr. Lett. 2002. Vol. 23 (Suppl. 3). Special Iss.

28. *Khavinson V.Kh.* Effect of tetrapeptide on insulin biosynthesis in rats with alloxan-induced diabetes // Bull. exp. Biol. Med. 2005. Vol. 140. № 4. P. 452–454.

29. *Khavinson V.Kh., Kvetnoii I.M.* Peptide bioregulators inhibit apoptosis // Bull. exp. Biol. Med. 2000. Vol. 130. № 12. P. 1175–1176.

30. *Khavinson V.Kh., Malinin V.V.* Mechanisms underlying geroprotective effects of peptides // Bull. exp. Biol. Med. 2002. Vol. 133. № 1. P. 1–5.

31. *Khavinson V.Kh., Malinin V.V.* Gerontological aspects of genome peptide regulation. Basel (Switzerland): Karger AG., 2005.

32. *Khavinson V.Kh., Morozov V.G.* Peptides of pineal gland and thymus prolong human life // Neuroendocr. Lett. 2003. Vol. 24. № 3/4. P. 233–240.

33. *Khavinson V.Kh., Bondarev I.E., Butyugov A.A.* Epithalon peptide induces telomerase activity and telomere elongation in human somatic cells // Bull. exp. Biol. Med. 2003. Vol. 135. № 6. P. 590–592.

34. *Khavinson V.Kh., Fedoreeva L.I., Vanyushin B.F.* Short peptides modulate the effect of endonucleases of wheat seedling // Doklady Biochem. Biophys. 2011. Vol. 437. № 1. P. 64–67.

35. *Khavinson V., Goncharova N., Lapin B.* Synthetic tetrapeptide epitalon restores disturbed neuroendocrine regulation in senescent monkeys // Neuroendocr. Lett. 2001. Vol. 22. № 4. P. 251–254.

36. *Khavinson V.Kh., Kuznik B.I., Ryzhak G.A.* Peptide Bioregulators: A new class of geroprotectors. Message 1: results of experimental studies // Adv. Geront. 2013. Vol. 3. № 3. P. 225–235.

37. *Khavinson V.Kh., Malinin V.V., Vanyushin B.F.* Role of peptides in epigenetic regulation of gene activities in ontogeny // Bull. exp. Biol. Med. 2012. Vol. 152. № 4. P. 470–474.

38. *Khavinson V.Kh., Morozov V.G., Anisimov V.N.* Experimental studies of the pineal gland preparation Epithalamin // In: The pineal gland and cancer / C. Bartsch et al., eds. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2001. P. 294–306.

39. *Khavinson V.Kh., Shataeva L.K., Chernova A.A.* Effect of regulatory peptides on gene transcription // Bull. exp. Biol. Med. 2003. Vol. 136. № 3. P. 288–290.

40. *Khavinson V., Shataeva L., Chernova A.* DNA double-helix binds regulatory peptides similarly to transcription factors // Neuroendocr. Lett. 2005. Vol. 26. № 3. P. 237–241.

41. *Khavinson V.Kh., Solovyov A.Yu., Shataeva L.K.* Molecular mechanism of interaction between oligopeptides and double-stranded DNA // Bull. exp. Biol. Med. 2006. Vol. 141. № 4. P. 457–461.

42. *Khavinson V.Kh., Solovyov A.Yu., Shataeva L.K.* Melting of DNA double strand after binding to geroprotective tetrapeptide // Bull. exp. Biol. Med. 2008. Vol. 146. № 5. P. 624–626.

43. *Khavinson V.Kh, Bondarev I.E, Butyugov A.A., Smirnova T.D.* Peptide promotes overcoming of the division limit in human somatic cell // Bull. exp. Biol. Med. 2004. Vol. 137. № 5. P. 613–616.

44. *Khavinson V.Kh., Izmailov D.M., Obukhova L.K., Malinin V.V.* Effect of epitalon on the lifespan increase in *Drosophila melanogaster //* Mech. Ageing Dev. 2000. Vol. 120. P. 141–149.

45. *Khavinson V.Kh., Malinin V.V., Trofimova S.V., Zemchikhina V.N.* Inductive activity of retinal peptides // Bull. exp. Biol. Med. 2002. Vol. 134. № 5. P. 482–484.

46. *Khavinson V.Kh., Pronyaeva V.E., Linkova N.S., Trofimova S.V.* Peptidergic regulation of differentiation of embryonic retinal cells // Bull. exp. Biol. Med. (Cell Technol. Biol. Med.). 2013. № 1. P. 172–175.

47. *Khavinson V.Kh., Solov'ev A.Yu., Tarnovskaya S.I., Lin'kova N.S.* Mechanism of biological activity of short peptides: cell penetration and epigenetic regulation of gene expression // Biol. Bull. Rev. 2013. Vol. 3. № 6. P. 451–455.

48. *Khavinson V.Kh, Lezhava T.A., Monaselidze J.R. et al.* Peptide Epitalon activates chromatin at the old age // Neuroendocr. Lett. 2003. Vol. 24. № 5. P. 329–333.

49. *Khavinson V.Kh., Lin'kova N.S., Dudkov A.V. et al.* Peptidergic regulation of expression of genes encoding antioxidant and anti-inflammatory proteins // Bull. exp. Biol. Med. 2012. Vol. 152. № 5. P. 615–618.

50. *Khavinson V.Kh., Linkova N.S., Kvetnoy I.M. et al.* Molecular cellular mechanisms of peptide regulation of melatonin synthesis in pinealocyte culture // Bull. exp. Biol. Med. 2012. Vol. 153. № 2. P. 255–258.

51. *Khavinson V.Kh., Linkova N.S., Polyakova V.O. et al.* Peptides tissue-specifically stimulate cell differentiation during their aging // Bull. exp. Biol. Med. (Cell Technol. Biol. Med.). 2012. № 1 (May). P. 148–151.

52. *Khavinson V.Kh., Lin'kova N.S., Polyakova V.O. et al.* Tetrapeptide H-Ala-Glu-Asp-Arg-OH stimulates expression of cytoskeletal and nuclear matrix proteins // Bull. exp. Biol. Med. (Cell Technol. Biol. Med.). 2012. № 2 (August). P. 559–562.

53. *Khavinson V.Kh., Lin'kova N.S., Trofimov A.V. et al.* Morphofunctional fundamentals for peptide regulation of aging // Biol. Bull. Rev. 2011. Vol. 1. № 4. P. 390–394.

54. *Khavinson V.Kh., Polyakova V.O., Linkova N.S. et al.* Peptides regulate cortical thymocytes differentiation, proliferation, and apoptosis // J. Amino Acids. 2011. Vol. 2011. P. 1–5.

55. *Khavinson V., Razumovsky M., Trofimova S. et al.* Pineal-regulating tetrapeptide epitalon improves eye retina condition in retinitis pigmentosa // Neuroendocr. Lett. 2002. Vol. 23. № 4. P. 365–368.

56. *Khavinson V., Ribakova Y., Kulebiakin K. et al.* Pinealon increases cell viability by suppression of free radical levels and activating proliferative processes // Rejuvenation Res. 2011. Vol. 14. № 5. P. 535–541.

57. *Khavinson V.Kh., Sevostyanova N.N., Durnova A.O. et al.* Tetrapeptide stimulates functional activity of pancreatic cells in aging // Adv. Geront. 2013. Vol. 3. № 3. P. 220–224.

58. *Khavinson V.Kh., Solov'ev A.Yu., Zhilinskii D.V. et al.* Epigenetic aspects of peptide-mediated regulation of aging // Adv. Geront. 2012. Vol. 2. № 4. P. 277–286.

59. *Khavinson V.Kh., Tarnovskaya S.I., Linkova N.S. et al.* Short cell-penetrating peptides: a model of interactions with gene promoter sites // Bull. exp. Biol. Med. 2013. Vol. 154 № 3. P. 403–408.

60. *Korkushko O. V., Khavinson V. Kh., Shatilo V. B., Antonyuk-Shcheglova I. A.* Geroprotective effect of Epithalamine (pineal gland peptide preparation) in elderly subjects with accelerated aging // Bull. exp. Biol. Med. 2006. Vol. 142. № 3. P. 356–359.

61. *Korkushko O. V., Khavinson V. Kh., Shatilo V. B., Antonyk-Sheglova I. A.* Peptide geroprotector from the pineal gland inhibits rapid aging of elderly people: Results of 15-year follow-up // Bull. exp. Biol. Med. 2011. Vol. 151. № 3. P. 366–369.

62. *Korkushko O. V., Khavinson V. Kh., Shatilo V. B., Magdich L. V.* Effect of peptide preparation Epithalamin on circadian rhythm of epiphyseal melatonin-producing function in elderly people // Bull. exp. Biol. Med. 2004. Vol. 137. № 4. P. 389–391.

63. *Korkushko O. V., Khavinson V. Kh., Shatilo V. B. et al.* Prospects of using Pancragen for correction of metabolic disorders in elderly people // Bull. exp. Biol. Med. 2011. Vol. 151. № 4. P. 454–456.

64. *Kossoy G., Zandbank J., Tendler E. et al.* Epitalon and colon carcinogenesis in rats: Proliferative activity and apoptosis in colon tumors and *MUC*osa // Int. J. Molec. Med. 2003. Vol. 12. № 4. P. 473–477.

65. *Kozina L. S., Arutjunyan A. V., Khavinson V. Kh.* Antioxidant properties of geroprotective peptides of the pineal gland // Arch. Geront. Geriat. 2007. Suppl. 1. P. 213–216.

66. *Lezhava T., Khavinson V., Monaselidze J. et al.* Bioregulator Vilon-induced reactivation of chromatin in cultured lymphocytes from old people // Biogerontology. 2004. № 5. P. 73–79.

67. *Lin'kova N. S., Polyakova V. O., Trofimov A. V. et al.* Peptidergic regulation of thymocyte differentiation, proliferation, and apoptosis during aging of the thymus // Bull. exp. Biol. Med. 2011. Vol. 151. № 2. P. 239–242.

68. *Morozov V. G., Khavinson V. Kh.* Natural and synthetic thymic peptides as therapeutics for immune dysfunction // Int. J. Immunopharmacol. 1997. Vol. 19. № 9/10. P. 501–505.

69. *Rosenfeld S. V., Togo E. F., Mikheev V. S. et al.* Effect of Epithalon on the incidence of chromosome aberrations in senescence-accelerated mice // Bull. exp. Biol. Med. 2002. Vol. 133. № 3. P. 274–276.

70. *Sibarov D. A., Kovalenko R. I., Malinin V. V., Khavinson V. Kh.* Epitalon influences pineal secretion in stress-exposed rats in the daytime // Neuroendocr. Lett. 2002. Vol. 23. № 5/6. P. 452–454.

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 2. P. 257–264

V. Kh. Khavinson

PEPTIDES, GENOME, AGING

Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 Dinamo pr., St. Peterburg 197110;
e-mail: ibg@gerontology.ru; I. P. Pavlov Institute of Physiology of RAS, 6 nab. Makarova, St. Petersburg 199034;
I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41 Kirochnaya ul., St. Petersburg 193015

During the peptides activity mechanism investigation it was shown that short peptides regulate gene expression and protein synthesis. These peptides stimulated cell proliferation, differentiation and decreased cell apoptosis. This effect is the reason of increasing of various organs function. The peptides injection decreased the frequency of cancerogenesis and increased physiological resource of cells, tissues and organism till 20–42%. Peptides increased vital resource and decreased the mortality rate of elderly people.

Key words: *peptides, gene expression, protein synthesis, longevity*

© Коллектив авторов, 2014
УДК 612.67

Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 2. С. 265–268

И. А. Виноградова[1], В. А. Илюха[1, 2], Е. А. Хижкин[2], Л. Б. Узенбаева[2], Т. Н. Ильина[2], А. В. Букалёв[3], А. И. Горанский[1], Ю. П. Матвеева[1], В. Д. Юнаш[1], Т. А. Лотош[1]

СВЕТОВОЕ ЗАГРЯЗНЕНИЕ, ДЕСИНХРОНОЗ И СТАРЕНИЕ: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ РЕШЕНИЯ*

[1] Петрозаводский государственный университет, 185910 Петрозаводск, пр. Ленина, 33; e-mail: irinav@petrsu.ru;
[2] Институт биологии Карельского научного центра РАН, 185910 Петрозаводск, ул. Пушкинская, 11;
[3] Республиканская больница им. В. А. Баранова, 185019 Петрозаводск, ул. Пирогова, 3

Изучено влияние разных световых режимов (постоянное освещение, световая депривация, стандартный режим освещения, естественное освещение Северо-Запада России в разные сезоны годового цикла) на показатели биологического возраста и гомеостаза, развитие возрастной патологии, онкогенеза и продолжительности жизни крыс. Воздействие постоянного освещения на исследуемые параметры изучено в разные возрастные периоды (антенатальный, ранний и поздний постнатальный). Получены данные о влиянии препаратов и гормонов эпифиза на биомаркеры старения, гомеостаза, спонтанный онкогенез и продолжительность жизни у экспериментальных животных. Установлено, что световое загрязнение и нарушение фотопериода приводит к возникновению десинхроноза, что, в свою очередь, ведет к преждевременному старению организма и развитию возраст-ассоциированных заболеваний. Намечены пути профилактики ускоренного старения.

Ключевые слова: световой режим, продолжительность жизни, мелатонин, антиоксидантные ферменты, сегментоядерные нейтрофилы, лимфоциты, биомаркеры старения

Световое загрязнение представляет собой непрерывно разрастающуюся мировую проблему. Оно вредно для окружающей среды и здоровья человека. Как известно, фактором, определяющим циркадные и цирканальные ритмы, является световой режим, который, в свою очередь, влияет на функцию эпифиза и продукцию его гормона — мелатонина [13]. В этом смысле данные ритмы являются биологическими часами [1].

Многочисленные экспериментальные исследования и клинические наблюдения свидетельствуют о влиянии биоритмов на продолжительность жизни и старение [2, 11]. Естественные колебания дня и ночи в течение годового цикла навязывают осциллятору принудительный период и стабилизируют его фазу. Как задатчик времени, естественное освещение на разных широтах неравноценно, а средние широты, ограниченные полярными кругами и тропиками, неоднородны по фотопериодическим условиям. В субполярных зонах в периоды солнцестояний жизнедеятельность организма не соответствует режиму естественной освещенности. Особенно это относится к 60-м широтам, где летом вечерние сумерки переходят в утренние («белые ночи»). На территории Республики Карелия в период летнего солнцестояния присутствует период «белых ночей», когда ночь короче времени, необходимого для сна; в период зимнего солнцестояния время бодрствования продолжительнее фотопериода.

Из многообразия внешних периодических факторов, колебания освещенности, температуры, геомагнитного поля и влажности действительно влияют на собственные ритмы хронопериодической системы человека, но лишь фотопериодизм (длительность суточной или сезонной освещенности) является внешним синхронизирующим фактором и основным датчиком времени [5]. Хронобиологическая концепция формирования патологических расстройств у человека трактует их как проявление десинхроноза ритмов организма между собой и по отношению к ритму фотопериодизма. Длительное освещение в ночное время способствует угнетению мелатонинобразующей функции пинеальной железы и ускорению процессов старения этого органа [3]. Современные исследования демонстрируют, что некоренное население, проживающее в условиях особого фотопериодизма высоких широт, подвержено ускоренному старению и развитию ассоциированных с возрастом заболеваний, что требует дальнейшего изучения в силу важности вопроса [2].

* Работа выполнена в рамках Программы стратегического развития 2012–2016 г. «Университетский комплекс ПетрГУ в научно-образовательном пространстве европейского Севера: стратегия инновационного развития», при поддержке грантов РГНФ № 12–06–00340 и президента РФ НШ — 1410.2014.4 с использованием Центра коллективного пользования научным оборудованием ИБ КарНЦ РАН.

Одна из характерных черт современной науки — объединение смежных областей знания, которое приводит к тому, что на стыке разных наук получаются наиболее значимые результаты. Важная медицинская проблема — проблема ускоренного старения и возникновения возрастной патологии — свела воедино усилия шести научных дисциплин: геронтологии, фармакологии, биохимии, патоморфологии, онкологии, патофизиологии и экологии. Уже больше 10 лет сотрудники Петрозаводского государственного университета совместно с Институтом биологии Карельского научного центра РАН проводят комплексное экспериментальное исследование механизмов старения для изучения путей увеличения продолжительности жизни, фармакологической коррекции возрастной и онкопатологии в разных модельных условиях нарушений циркадианных и цирканальных ритмов. За это время было изучено влияние разных световых режимов (постоянное освещение (*LL*), световая депривация (*DD*), стандартный режим освещения (*LD*), естественное освещение Северо-Запада России (*NL*)) на показатели биологического возраста и гомеостаза (масса тела, функциональные периоды развития животных, потребление корма и воды, температура тела, эстральный цикл, заболеваемость, продолжительность жизни, физическая работоспособность, выносливость, двигательная активность, исследовательское поведение, плодовитость, половое созревание, показатели углеводного, жирового, белкового обмена, гормональный уровень, ферментативное и неферментативное звенья антиоксидантной системы, ферменты энергообмена, уровень и морфофункциональные свойства лейкоцитов), на развитие возрастной патологии, онкогенеза и продолжительности жизни.

Воздействие постоянного освещения на исследуемые параметры изучено в разные возрастные периоды (антенатальный, ранний и поздний постнатальный). Исследованы особенности реагирования на изменение цирканальных ритмов в зависимости от сезона рождения животных. Изучено влияния препаратов и гормонов эпифиза на динамику показателей биологического возраста, гомеостаза, спонтанный онкогенез и продолжительность жизни у экспериментальных животных. Проведена оценка возможности купирования неблагоприятного влияния нарушенного светового режима с помощью мелатонина и эпиталона [2, 4, 6–10, 12, 14, 15, 17–20] .

Выраженность реакций организма и изменение биомаркеров старения в зависимости от сроков начала воздействия постоянного освещения. Установлено, что нарушение стандартного чередования света и темноты в период беременности влияло на частоту возникновения беременностей, количество приплода; приводило к нарушению скорости физиологического развития потомства и темпов полового созревания, больше у самок, чем у самцов. Наиболее выраженные негативные последствия на развитие потомства наблюдались в условиях постоянного освещения с момента рождения. Постоянное освещение матерей или потомства приводило к однонаправленным изменениям активности антиоксидантных ферментов и других показателей биологического возраста у потомства, хотя их выраженность различалась. Одновременно с этим было отмечено существенное снижение в крови уровня сегментоядерных нейтрофилов и увеличение доли лимфоцитов в группе, находившейся при постоянном освещении с антенатальной фазы развития, по сравнению с крысами в стандартном режиме освещения. Нахождение животных в период внутриутробного развития и с момента рождения при постоянном освещении достоверно не изменяло скорость полового созревания самцов, но нарушало половое созревание самок. В то же время, и у самцов, и у самок крыс повышался риск развития спонтанных опухолей и другой возрастной патологии, сокращались показатели продолжительности жизни [7].

У крыс, содержавшихся при постоянном освещении с 25-дневного возраста, воздействие света ночью (как искусственного, так и естественного) было связано с серьезными проблемами поведения, развитием патологических состояний и злокачественных новообразований, сокращением продолжительности жизни и преждевременной гибелью животных. Эти животные имели максимальное рассогласование в работе антиоксидантной системы. Продемонстрированы связанные с этим синхронные изменения ряда других физиолого-биохимических показателей биологического возраста. Так, «старение» иммунитета (соотношение сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов) происходило наиболее интенсивно у животных, содержавшихся при постоянном освещении, — относительное содержание клеток этих типов уже у молодых животных достигало значений, характерных для стареющих 18-месячных крыс, находившихся в регулярно чередующемся световом режиме [14, 15, 19].

Обнаруженные в ходе эксперимента данные указывают на неблагоприятное воздействие избыточного освещения в течение длительного времени на молодой организм, тогда как нахождение крыс в условиях постоянного освещения, начиная с 14-месячного возраста (*LL*-14), способствовало замедлению темпов старения и существенному увеличению продолжительности жизни. В услови-

ях *LL*-14 у животных отмечено увеличение средней (СПЖ) и максимальной продолжительности жизни (МПЖ) и существенное увеличение СПЖ последних 10 % крыс, в том числе со злокачественными опухолями; уменьшение спонтанного онкогенеза у крыс обоего пола. Показатель множественности опухолей в группе *LL*-14 был минимальный, а новообразования у самок регистрировали позже, чем в режиме *LD* [9, 20]. Данные по продолжительности жизни лабораторных крыс согласуются с работами W. Pierpaoli и D. Bulian, в которых установлено, что удаление эпифиза в 14-месячном возрасте у мышей приводит к значительному увеличению продолжительности жизни животных [16].

Таким образом, постоянное освещение оказывает модулирующее действие на физиологические функции и, в зависимости от времени начала воздействия, может как индуцировать патологические процессы, приводящие к активации внутренней «программы» старения, так и тормозить их. Вероятно, длительное подавление функции эпифиза постоянным освещением на раннем этапе постнатального онтогенеза ведет к «поломке» адаптационно-регуляторных механизмов в связи с функциональной незрелостью адаптационной системы, что приводит к истощению мелатонинобразующей функции эпифиза, и, как следствие, ведет к ускоренному старению организма, увеличению частоты возникновения возрастной патологии, включая новообразования, к сокращению продолжительности жизни.

Влияние естественного освещения Карелии на показатели биологического возраста, продолжительность жизни и скорость старения организма. Эффекты естественного освещения (*NL*) выражались в усилении сезонных колебаний большинства изученных показателей и совпадали в летний период по направленности с постоянным освещением (*LL*). Обнаружено, что крысы, рожденные весной (фаза прогрессивного роста совпала с периодом «белых ночей»), имели ускоренное половое созревание, более короткую продолжительность жизни, более раннее развитие опухолей и возникновение другой возрастной патологии по сравнению с особями с осенней датой рождения, хотя у этих животных количество диагностированной онкопатологии было достоверно большим. Влияние естественного освещения на динамику полового созревания, показатели биологического возраста и старения, состояние антиоксидантной системы и соотношение сегментоядерные нейтрофилы/лимфоциты отличалось как от постоянного освещения, так и от световой депривации. Сезонные колебания освещенности в течение годового цикла, в не зависимости от сезона рождения, приводили к сокращению СПЖ, МПЖ и СПЖ последних 10 % крыс по сравнению с аналогичными показателями у особей, находящихся в стандартном чередующемся режиме освещения. Сезонная асимметрия фотопериодизма в условиях Карелии, особенно сильно проявляющаяся в летние и зимние месяцы, способствовала десинхронизации биологических ритмов, что, в конечном итоге, приводило к преждевременной смерти животных [4, 10].

Влияние мелатонина и препаратов эпифиза. Влияние экзогенного мелатонина или препаратов эпифиза на изученные показатели зависело от режима освещения, при котором содержались животные, и, опосредованно, от уровня эндогенного мелатонина, так как содержание при разных световых режимах приводило либо к блокаде при постоянном освещении, либо к усилению его синтеза при световой депривации. Со стороны антиоксидантной системы и других изучаемых биохимических параметров отмечена тканевая и возрастная специфичность реакции в ответ на препараты. Изменения большинства физиологических показателей также определялись тем световым режимом, в котором находились крысы, при этом влияние препаратов могло быть как одно-, так и разнонаправленным. Максимальное количество изменений под влиянием препаратов отмечено для групп, содержавшихся в условиях постоянного и естественного освещения. При естественном освещении действие препаратов на активность антиоксидантных ферментов носило, преимущественно, разнонаправленный, а при постоянном — однонаправленный характер. Наблюдаемые в условиях естественного освещения изменения можно охарактеризовать как компенсаторные в ответ на поступление в организм мелатонина (экзогенного антиоксиданта) или синтетического пептида эпифиза (вещества, повышающего его эндогенный уровень мелатонина). Особо следует отметить, что максимальные изменения физиологических параметров в ответ на введение данных веществ отмечались у стареющих и старых животных, у которых секреторная функция эпифиза ослаблена. Введение крысам в ночные часы мелатонина или в дневное время синтетического пептида оказывало нормализующее влияние на большинство показателей биологического возраста и приводило к замедлению процессов старения, торможению развития возрастной патологии, включая новообразования, увеличению продолжительность жизни и снижению скорости старения [6, 8, 12, 17, 18].

Полученные нами результаты расширяют существующие представления о механизмах старения и канцерогенеза. Фармакологическая коррекция определяет возможные пути профилактики воз-

растной патологии и преждевременного старения в группах повышенного риска (лица, проживающие в циркумполярных областях или работающие при инвертированном освещении) с помощью препаратов или гормонов эпифиза.

Практическая ценность исследований, проводимых нашим коллективом, обусловлена тем демографическим сдвигом, который существует в настоящее время, — прогрессивным увеличением в составе населения людей старшей возрастной группы, что вынуждает более полно и глубоко изучать механизмы старения, искать эффективные средства, повышающие работоспособность стареющего населения и замедляющие темпы старения.

Литература

1. *Анисимов В.Н.* Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2008. Т. 1.

2. *Анисимов В.Н., Виноградова И.А., Букалёв А.В. и др.* Световой десинхроноз и риск злокачественных новообразований у человека: состояние проблемы // Вопр. онкол. 2013. Т. 59. № 3. С. 302–313.

3. *Бондаренко Л.А., Губина-Вакулик Г.И., Сотник Н.Н., Геворкян А.Р.* Влияние постоянного освещения на суточный ритм мелатонина и структуру пинеальной железы у кроликов // Проблемы эндокрин. патол. 2005. № 4. С. 38–45.

4. *Виноградова И.А., Анисимов В.Н.* Световой режим Севера и возрастная патология. Петрозаводск: ПетроПресс, 2012.

5. *Заморский И.И., Пишак В.П.* Функциональная организация фотопериодической системы головного мозга // Успехи физиол. наук. 2003. Т. 34. № 4. С. 37–53.

6. *Ильина Т.Н., Баишникова И.В., Виноградова И.А.* Возрастные изменения содержания витаминов А и Е в органах крыс на фоне модифицированного освещения и экзогенного мелатонина // Учен. записки ПГУ (Серия «Естественные и технические науки»). 2013. № 4 (133). С. 20–24.

7. *Ильина Т.Н., Виноградова И.А., Хижкин Е.А. и др.* Влияние освещения в пренатальный и постнатальный периоды на некоторые физиологические показатели самцов крыс // Рос. физиол. журн. 2012. Т. 98. № 6. С. 714–723.

8. *Кореневский А.В., Милютина Ю.П., Букалёв А.В. и др.* Защитное влияние мелатонина и эпиталона на гипоталамическую регуляцию репродуктивной функции самок крыс в модели ее преждевременного старения и на эстральные циклы стареющих животных при различных режимах освещения // Успехи геронтол. 2013. Т. 26. № 2. С. 263–274.

9. *Лотош Т.А., Виноградова И.А., Илюха В.А., Хижкин Е.А.* Влияние постоянного освещения на физиологические и биохимические показатели гомеостаза крыс в зависимости от времени начала воздействия // Рос. физиол. журн. 2013. Т. 99. № 6. С. 719–728.

10. *Матвеева Ю.П., Лотош Т.А., Юнаш В.Д., Виноградова И.А.* Влияние сезона рождения самцов крыс на некоторые показатели биологического возраста // Рос. физиол. журн. 2013. Т. 99. № 11. С. 1322–1332.

11. *Рапопорт С.И.* Хрономедицина, циркадианные ритмы. Кому это нужно? // Клин. мед. 2012. № 8. С. 73–75.

12. *Хижкин Е.А., Илюха В.А., Ильина Т.Н. и др.* Антиоксидантная система и энергообеспечение сердца крыс при старении зависят от световых режимов и устойчивы к введению мелатонина // Бюл. экспер. биол. 2010. Т. 149. № 3. С. 330–334.

13. *Хильдебрандт Г., Мозер М., Лехофер М.* Хронобиология и хрономедицина. М.: Арнебия, 2006.

14. *Bukalev A.V., Vinogradova I.A., Zabezhinskii M.A. et al.* Light pollution increases morbidity and mortality rate from different causes in female rats // Adv. Geront. 2013. Vol. 3. № 3. P. 180–188.

15. *Bukalev A.V., Vinogradova I.A., Zabezhinskii M.A. et al.* Light pollution increases in the morbidity and mortality rates from different causes in male rats // Adv. Geront. 2012. Vol. 2. № 4. P. 312–318.

16. *Pierpaoli W., Bulian D.* The pineal aging and death program. Life prolongation in pre-aging pinealectomized mice // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2005. Vol. 1057. P. 133–144.

17. *Uzenbaeva L.B., Vinogradova I.A., Kizhina A.G. et al.* Influence of melatonin on neutrophil-to-lymphocyte ratio in mammalian blood depending on age of the animal // Adv. Geront. 2013. Vol. 3. № 1. P. 61–66.

18. *Vinogradova I., Anisimov V.* Melatonin prevents the development of the metabolic syndrome in male rats exposed to different light/dark regimens // Biogerontology. 2013. Vol. 14. № 14. P. 401–409.

19. *Vinogradova I.A., Anisimov V.N., Bukalev A.V. et al.* Circadian disruption induced by light-at-night accelerates aging and promotes tumorigenesis in rats // Aging. 2009. Vol. 1. № 10. P. 855–865.

20. *Vinogradova I.A., Anisimov V.N., Bukalev A.V. et al.* Circadian disruption induced by light-at-night accelerates aging and promotes tumorigenesis in young but not in old rats // Aging. 2010. Vol. 2. № 2. P. 1–11.

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 2. P. 265–268

I.A. Vinogradova[1], V.A. Ilyukha[1, 2], E.A. Khizhkin[2], L.B. Uzenbaeva[2], T.N. Ilyina[2], A.V. Bukalev[3], A.I. Goranskii[1], Yu. P. Matveyeva[1], V.D. Yunash[1], T.A. Lotosh[1]

LIGHT POLLUTION, DESYNCHRONOSIS AND AGING: THE STATE OF PROBLEM AND SOLUTIONS

[1] Petrozavodsk State University, 33 pr. Lenina, Petrozavodsk 185910; e-mail: irinav@petrsu.ru;
[2] Institute of Biology of Karelian Research Center of RAS, 11 ul. Pushkinskaya, Petrozavodsk, 185910;
[3] V.A. Baranov Republican Hospital, 3 ul. Pirogova, Petrozavodsk 185019

The effect of different light conditions (constant illumination, light deprivation, the standard regime of lighting and natural for Northwest Russia lighting in different seasons of the annual cycle) on indicators of biological age and homeostasis, the development of age-related pathology, oncogenesis and longevity of rats was investigated. Exposure to constant light on the studied parameters was evaluated at different ages — antenatal, early and late postnatal period. The data about influences of substances and hormones of pineal gland on biomarkers of aging, homeostasis, spontaneous oncogenesis and longevity in experimental animals was obtained. It has been established that the light pollution and disturbance of photoperiod lead to desynchronosys and as a result to premature aging of the organism and age associated diseases. Ways of preventing accelerated aging were outlined.

***Key words**: light regime, longevity, melatonin, antioxidant enzymes, polymorphonuclear neutrophils, lymphocytes, biomarkers of aging*

© Н.Д.Гончарова, 2014
УДК 611.81:612.67:599.8

Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 2. С. 269–274

Н.Д.Гончарова

ВОЗРАСТНЫЕ НАРУШЕНИЯ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-АДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НА ПРИМАТАХ

Научно-исследовательский институт медицинской приматологии РАМН, 354376 Сочи, Адлер, Веселое-1;
Сочинский государственный университет, 354000, Краснодарский край, Сочи, Советская ул., 26-А;
e-mail: ndgoncharova@mail.ru

Представлена обзорная статья по результатам работ автора, посвященных изучению характера изменений функции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы (ГГАС) у приматов в процессе старения в базальных условиях, включая нарушения циркадианных ритмов, а также в условиях ее ингибирования и активации с помощью специфических стимулов. Кроме того, представлены оригинальные данные о характере возрастных изменений функции ГГАС в условиях острого психоэмоционального стресса с учетом времени суток и индивидуальных особенностей адаптивного поведения животных, а также тяжелого хронического стресса, обусловленного гемобластозным процессом, и повторяющегося мягкого психоэмоционального стрессорного воздействия. Возрастные нарушения в функционировании ГГАС имеют патофизиологическую значимость для развития стресс- и возрастзависимой патологии и прогрессирования процесса старения. Индивиды с депрессивным поведением наиболее уязвимы к стрессу и патологическому старению.

***Ключевые слова:** гипоталамо-гипофизарно-адреналовая система, старение, острый и хронический стресс, циркадианные ритмы, индивидуальные особенности, депрессивное поведение, лабораторные приматы*

Изучение особенностей нейроэндокринных функций при старении и стрессе является одной из актуальнейших проблем современной геронтологии и гериатрии. Это обусловлено, во-первых, выраженными демографическими изменениями с резким увеличением доли лиц пожилого и старческого возраста в структуре современного общества. Во-вторых, старение общества все в большей степени происходит по пути ускоренного/преждевременного старения, которое обычно связывают с повышенной психогенной нагрузкой на организм человека вследствие научно-технического прогресса, экологического неблагополучия, катастроф техногенного и военного характера, глобального неблагополучия в социально-экономической сфере, угрозой терроризма. В-третьих, именно некоторые нейроэндокринные системы, и прежде всего ГГАС, обусловливают адаптацию организма к стрессогенным факторам окружающей среды, и поэтому естественно полагать, что возрастные повреждения ГГАС могут в значительной мере определять неадекватный ответ стареющего организма на стрессорные воздействия и приводить к развитию стресс- и возрастзависимой патологии.

В этой связи изучение основных закономерностей возрастных нарушений функции ГГАС, в том числе ее реакции на стрессорное воздействие, а также роли возрастных дисфункций ГГАС в процессах старения целостного организма и патогенезе ассоциированных со старением заболеваний представляется чрезвычайно актуальным. Видовые различия в характере функционирования ГГАС обусловливают важность выбора экспериментальной модели для проведения такого рода исследований. Наиболее перспективной моделью, по-видимому, являются лабораторные приматы, по физиологии и биохимии эндокринных процессов, а также по спектру патологических процессов весьма сходные с человеком [2, 4, 6, 18]. В настоящем обзоре представлены основные результаты многолетних исследований по изучению возрастных нарушений функции ГГАС на двух видах обезьян — павианах гамадрилах (*Papio hamadryas*) и макаках резусах (*Macaca mulatta*).

ГГАС при старении у приматов в базальных условиях

Возрастные изменения надпочечникового стероидогенеза

Концентрация кортизола (*F*), а также 11-дезоксикортизола, его непосредственного предшественника в цепи биосинтеза, в утренние часы — обычное время забора образцов крови для изучения разных биохимических параметров, в том числе и гормонов, не претерпевает существенных возрастных изменений у обезьян [1, 2, 4, 17]. Не изменяется и связывающая способность транскортина, а также уровень свободной биологически активной фракции *F* [4]. В то же время, содержание ранних предшественников в цепи биосинтеза *F* (прегненолона, 17-гидроксипрегненолона и в меньшей степени 17-гидроксипрогестерона), а также дегидроэпиандростерона (*DHEA*) и дегидроэпиандростерона сульфата (*DHEAS*) резко снижается с возрастом, достигая минимальных значений у 20—27-летних обезьян [1, 2, 4, 17]. Сходные изменения в характере возрастных изменений уровня кортикостероидов у человека выявлены нами и другими авторами [1, 2, 4, 12].

Представленная картина характера возрастных изменений уровня кортикостероидов выявлена нами у лабораторных приматов впервые [1, 2, 17]. При этом оригинальный характер носили все представленные выше данные, характеризующие возрастные изменения надпочечникового стероидогенеза у обезьян в утренние часы. Кроме того, мы одними из первых отметили наличие вышеуказанных возрастных изменений в адреналовом стероидогенезе у человека [7].

Выраженное понижение уровней *DHEA* и *DHEAS* в плазме крови по мере старения приводит к значительному возрастанию молярных соотношений *F*/*DHEA* и *F*/*DHEAS* [1, 2, 4, 6, 17], что имеет важное физиологическое значение. Так, *DHEA* и *DHEAS* могут действовать как функциональные антагонисты по отношению к эффектам глюкокортикоидов [2, 4, 16, 24]. В головном мозге они являются нейромодуляторами *GABA-A*- и *NMDA*-рецепторов, то есть рецепторов к ГАМК и *N*-метил-*D*-аспартату [25]. *GABA-A* и *NMDA*-рецепторы входят в состав афферентных нейронов, регулирующих, среди прочего, активность *CRH*-, вазопрессин (*AVP*)-продуцирующих мелкоклеточных нейронов гипоталамического паравентрикулярного ядра — центрального звена ГГАС [10, 16]. Кроме того, *DHEA* и *DHEAS* служат прекурсорами андрогенов и эстрогенов [16, 25]. Важная роль отведена возрастному увеличению молярных соотношений *F*/*DHEA* и *F*/*DHEAS* в патогенезе формируемого при старении у приматов снижения чувствительности ГГАС к регуляции по механизму отрицательной обратной связи [4, 17]. Развитие относительной резистентности ГГАС к дексаметазону зарегистрировано также при старении у людей [12].

Доказано значение *F*, *DHEA* и *DHEAS* в регуляции надежности антиоксидантной клеточной защиты [14, 21]. Определенное значение в ускорении процессов старения и развитии возрастной патологии, очевидно, принадлежит также снижению уровня прегненолона и 17-гидроксипрегненолона в периферической крови. Выявлено, в частности, что прегненолон и 17-гидроксипрегненолон вовлечены в регуляцию активности нейронов головного мозга [9, 27].

ГГАС при старении у приматов в условиях ее активации с помощью специфических стимулов

Выраженные возрастные изменения выявлены в реакции коры надпочечников на кортикотропин (АКТГ) и кортиколиберин (*CRH*), вводимые в утреннее время [4, 17]. Так, у старых самок макак резусов реакция коры надпочечников в ответ на однократное введение как АКТГ короткого действия, так и *CRH* была несколько более выраженной, чем у молодых животных. Нарушения затрагивали, главным образом, процесс восстановления уровня *F* в плазме после достижения им пиковых значений. У старых обезьян наблюдали существенное замедление процессов восстановления уровня глюкокортикоидов по сравнению с молодыми животными. Выявленные изменения свидетельствуют о нарушении при старении пластичности ГГАС. Последнее может быть отчасти обусловлено возрастными нарушениями регуляции функции ГГАС по механизму обратной связи [4, 17]. Сходные закономерности были отмечены и у старых людей [12].

Возрастные изменения в реакции ГГАС на специфические стимулы, сопровождающиеся повышенной продукцией глюкокортикоидных гормонов, могут продуцировать нарушения в процессах адаптации стареющего организма к изменяющимся условиям внешней среды и повышать риск развития кардиоваскулярных и нейродегенеративных заболеваний, сахарного диабета и др. [4, 17].

Циркадные ритмы

Несмотря на отсутствие значимых возрастных различий в концентрации *F* у лабораторных приматов в утренние часы (9.00 и 10.0 ч), статистически достоверное повышение концентрации этого гормона обнаружено у старых обезьян в вечернее время (21.00 и 22.00 ч) [4, 6, 20]. Выявлено также, что суточная динамика секреции *F* у обезьян противоположна циркадной динамике мелатонина, по крайней мере в утренние и вечерние часы [4, 6, 20]. В то время как у молодых обезьян секреция *F* в вечернее время резко снижается по сравнению с базальным уровнем (в 9.00, 10.00 ч), концентрация мелатонина, наоборот, повышается [4, 6, 20]. У старых обезьян концентрация мелатонина, в отличие от *F*, в вечерние и ночные часы резко снижалась [4, 6, 20]. Аналогичные данные получены и для человека [6, 8, 12].

Возрастные нарушения циркадианного ритма ГГАС, по-видимому, вызваны возрастными нарушениями в функционировании *AVP*-продуцирующих нейронов в гипоталамическом супрахиазматическом ядре (СХЯ), количество которых снижается у человека и лабораторных приматов при старении [16]. Последние, по крайней мере, отчасти, обусловлены возрастным снижением пинеальной секреции мелатонина, регулирующего их активность [4, 6, 20]. В частности, в литературе имеются данные о наличии рецепторов к мелатонину на *AVP*-продуцирующих нейронах СХЯ [11]. Кроме того, продемонстрировано, что снижение *AVP*-продуцирующих нейронов в СХЯ у старых людей и животных сопровождается расстройством циркадианных ритмов функции ГГАС [16, 22]. Возрастные нарушения циркадианного ритма секреции *F* могут иметь негативные последствия для функционирования различных тканей, органов и систем, контролируемых ГГАС [12–14, 21].

Стресс-реактивность ГГАС. Циркадные ритмы стресс-реактивности ГГАС

Острый стресс

Моделирование острого стресса у обезьян проводили с использованием психоэмоционального стимула (ограничение подвижности — нежесткая иммобилизация в метаболических клетках в течение 2 ч), который наносили в разное время суток (9.00 ч или 15.00 ч). Исследования проводили в летнее время года на самках макак резусов [5, 6, 14–16]. В результате этих экспериментов установлено, что стресс-реактивность ГГАС в значительной степени зависит от времени суток, когда применяется стимул, и, соответственно, от исходной чувствительности ГГАС. Молодые обезьяны демонстрировали гораздо более высокий подъем уровней АКТГ и *F* в ответ на ограничение подвижности, наносимое в 15.00 ч, чем на такое же самое воздействие, наносимое в 9.00 ч. Это различие нивелировалось при старении. Кроме того, впервые выявлены выраженные возрастные различия в стресс-реактивности гипоталамо-гипофизарного звена ГГАС в послеполуденное время с более слабой реакцией у старых животных [5, 6, 14–16].

Нарушения в циркадианном ритме стресс-реактивности ГГАС могут быть важными факторами в ухудшении надежности антиоксидантной ферментной защиты эритроцитов и транспорта кислорода к тканям в условиях острого психоэмоционального стресса [14, 21]. Время нанесения стрессорного воздействия и, соответственно, величина подъема *F* существенны в детерминировании эффектов глюкокортикоидов на некоторые аспекты памяти [13].

Попытка понять механизм снижающейся при старении стресс-реактивности гипофизарно-адреналовой оси ГГАС привела к серии экспериментов с введением молодым и старым самкам макак резусов в разное время дня (9.00 и 15.00 ч) стандартных доз *CRH* и *AVP* (1 мкг/кг массы тела внутривенно). Ответ гипофизарно-адреналовой оси на инъекцию *CRH* выявил циркадный ритм с более выраженным ответом в послеполуденное время; этот ритм не изменялся при старении [6, 15, 16]. Введение такой же дозы *AVP* и в такое же время суток не сопровождалось циркадианными различиями в реакции ГГАС [6, 15, 16]. Однако впервые было установлено, что в послеполуденное время величина подъема уровней АКТГ и *F* в ответ на введение *AVP* у старых животных была значительно ниже по сравнению с молодыми животными [6, 15, 16]. Полученные данные позволили прийти к заключению, что, во-первых, циркадный ритм в секреции *CRH*, по-видимому, лежит в основе стресс-реактивности гипофизарно-адреналового звена ГГАС. Во-вторых, они дали основание предположить, что в основе возрастных различий в стресс-реактивности ГГАС у приматов в послеполуденное время лежат возрастные различия в реакции передней доли гипофиза на *AVP* [6, 15, 16].

Действительно, результаты эксперимента, проведенного в 2013 г. по моделированию у старой самки *Macaca mulatta* инсулин-индуцированной

гипогликемии в контрольный период, а также через 30 мин после предварительного подкожного введения антагониста вазопрессиновых *V1b*-рецепторов (Nelivaptan, «Axon», Нидерланды), в определенной степени поддерживают это заключение. Они продемонстрировали выраженное снижение максимальной величины подъема концентрации АКТГ в ответ на инсулин-индуцированную гипогликемию у животного после предварительного введения антагониста по сравнению с контрольным периодом. По-видимому, при старении повышается роль *AVP* в регуляции стресс-реактивности ГГАС.

Хронический стресс

Хронический стресс, индуцируемый тяжелым патологическим процессом

Изучение характера возрастных изменений надпочечникового стероидогенеза у людей и обезьян в условиях хронического стресса, индуцированного гемобластозным процессом, позволило выявить гормональные нарушения, сходные с возрастными [1, 2, 4]. Увеличивалось абсолютное или относительное содержание *F*, снижалось содержание его ранних предшественников в цепи биосинтеза — прегненолона, 17-гидроксипрегненолона, 17-гидроксипрогестерона, а также *DHEA* и *DHEAS*. При этом более выраженные нарушения в характере функционирования коры надпочечников наблюдали у молодых пациентов и обезьян, страдающих гемобластозами [1, 2, 4]. По-видимому, кортикостероидный дисбаланс, формирующийся при старении, стимулирует преждевременное развитие возрастных инволютивных процессов.

Повторяющееся умеренное стрессорное воздействие

Изучали возрастные особенности реакции коры надпочечников на повторяющееся умеренное психоэмоциональное стрессорное воздействие у молодых и старых самок макак резусов [3]. Животных подвергали ограничению подвижности (нежесткая иммобилизация на 2 ч в сутки в 15:00) в течение 10 последовательных дней. Образцы крови брали до начала воздействия, а также через 15, 30, 60, 120, 240 мин и 24 ч после начала воздействия в 1-е, 3-и и 10-е сутки. Выявлено, что у всех животных реакция коры надпочечников на стрессорное воздействие была максимальной в 1-е сутки. У молодых макак подъем концентраций *F* и *DHEAS* снижался на 3-и и 10-е сутки, при этом снижение *DHEAS* было менее выражено по сравнению с *F*, вследствие чего соотношение молярных концентраций *F* и *DHEAS* изменялось незначительно. У старых макак базальные уровни *DHEAS* были ниже, а отношение *F*/*DHEAS* выше, чем у молодых животных. Повторяющиеся иммобилизации индуцировали у старых животных снижение подъема *F* и тенденцию к увеличению базальных уровней *DHEAS* на 3-и сутки, а также увеличение базальных уровней *DHEAS* на 4-е, 10-е и 11-е сутки. Такие изменения в надпочечниковом стероидогенезе привели к статистически значимому снижению соотношения молярных концентраций *F* и *DHEAS* в периферической крови на 3-и, 4-е, 10-е и 11-е сутки [3]. Таким образом, повторяющийся умеренный стресс стимулирует продукцию *DHEAS* и смягчает кортикостероидный дисбаланс у старых обезьян.

Представленные данные хорошо согласуются с данными авторов, отмечавших способность молодых самцов макак резусов к продолжительному увеличению секреции адреналовых гормонов в условиях острого и хронического психоэмоционального стресса [23]. Кроме того, они согласуются с результатами исследований, отмечавших повышение секреции *DHEAS* у лиц, в том числе пожилого возраста, занимающихся трансцендентальной медитацией, по сравнению с лицами, не занимающимися медитацией [26]. По-видимому, возможен тренирующий эффект психогенного характера на регуляцию надпочечникового стероидогенеза. Механизмы такого эффекта требуют тщательного изучения.

Возрастные дисфункции ГГАС и особенности адаптивного поведения приматов

Хорошо известно, частота стресс-зависимых заболеваний драматически увеличивается с возрастом. Это обусловлено не только увеличением числа стрессогенных факторов в этот период жизни, но и рядом внутренних факторов, в первую очередь расстройствами в функционировании ГГАС, о чем говорилось выше. Тем не менее, процесс старения гетерогенен, и существуют индивидуальные особенности в уязвимости и устойчивости к стрессорным факторам и стресс-зависимой патологии. Последние, по-видимому, в какой-то мере определяются индивидуальными особенностями в характере возрастных нарушений функции ГГАС.

Действительно, результаты проведенного нами эксперимента по изучению возможных различий в возрастных нарушениях функции ГГАС у лабораторных приматов в зависимости от особенностей

их адаптивного поведения позволили выявить, что наиболее уязвимы к процессу старения обезьяны с депрессивноподобным поведением [18]. Было продемонстрировано, что возрастные изменения в активности ГГАС сопровождаются максимальной абсолютной и относительной гиперкортизолемией в базальных условиях и при стрессе по сравнению как с агрессивными животными, так и контрольными, то есть со стандартным поведением [18]. Немного позже у самок макак резусов с депрессивноподобным адаптивным поведением были выявлены максимальные возрастные нарушения в надежности антиоксидантной ферментной защиты эритроцитов и ПОЛ [19].

Таким образом, настоящие исследования позволили получить оригинальные данные о том, что возрастные дисфункции ГГАС ассоциированы с особенностями адаптивного поведения животных и, возможно, определяют индивидуальные особенности надежности антиоксидантной защиты клеток в организме, а следовательно, уязвимости к стрессорным воздействиям и патологическому старению.

Заключение

В эксперименте на лабораторных приматах продемонстрировано развитие при старении выраженных изменений в функции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы — ключевой адаптивной нейроэндокринной системы, которые способствуют прогрессированию процесса старения, развитию стресс- и возрастзависимых заболеваний. Доказано, что эти нарушения более выраженный характер носят в послеполуденное и вечернее время по сравнению с утренними часами, а также индивидуальный характер, зависимый, в частности, от принадлежности животного к тому или иному психофизиологическому типу (типу адаптивного поведения). Животные с депрессивноподобным адаптивным поведением наиболее уязвимы к стрессу, старению и возрастной патологии. На основании полученных данных можно сформулировать несколько подходов, существенных для профилактики возрастных изменений гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы и уязвимости к стрессу и старению: повышение концентрации *DHEA*, *DHEAS* в крови; восстановление пинеальной секреции мелатонина; увеличение чувствительности передней доли гипофиза к *AVP* в послеполуденное время; коррекция депрессивного состояния.

Литература

1. *Гончарова Н.Д.* Гормональная функция надпочечных желез у человека и обезьян при гемобластозах и в процессе старения // Бюл. экспер. биол. 1997. Т. 124. № 8. С. 207–210.

2. *Гончарова Н. Д., Лапин Б.А.* Адреналовые андрогены: возрастные особенности синтеза и регуляции продукции у человека и обезьян // Вестн. РАМН. 2005. № 8. С. 44–50.

3. *Гончарова Н. Д., Венгерин А. А., Чигарова О.А.* Повторяющийся умеренный стресс стимулирует продукцию дегидроэпиандростерона сульфата (*DHEAS*) и смягчает кортикостероидный дисбаланс у старых макак резусов // Бюл. экспер. биол. 2012. Т. 153. № 5. С. 712–716.

4. *Гончарова Н.Д., Лапин Б.А., Хавинсон В.Х.* Возрастные нарушения эндокринных функций и возможные пути их коррекции // Бюл. экспер. биол. 2002. Т. 134. № 11. С. 484–489.

5. *Гончарова Н. Д., Оганян Т. Э., Смелкова С.А.* Влияние старения на стресс-реактивность коры надпочечников у лабораторных приматов. Зависимость от времени суток // Бюл. экспер. биол. 2006. Т. 141. № 3. С. 345–348.

6. *Гончарова Н.Д., Хавинсон В.Х., Лапин Б.А.* Пинеальная железа и возрастная патология (механизмы и коррекция). СПб.: Наука, 2007.

7. *Кация Г.В., Гончарова Н.Д., Гончаров Н.П.* Гормональная функция половых и надпочечных желез в процессе старения // В сб.: Тезисы докл. Всесоюзн. конф. «Механизмы старения и долголетия». Сухуми, 1986. С. 89–90.

8. *Коркушко О. В., Гончарова Н. Д., Шатило В. Б. и др.* Коррекция нарушений суточного ритма мелатонинобразующей функции эпифиза у старых обезьян и людей пожилого возраста // Журн. АМН Украіни. 2007. Т. 13. № 2. С. 275–290.

9. *Bicikova M., Tallova J., Hill M. et al.* Serum concentrations of some neuroactive steroids in women suffering from mixed anxiety-depressive disorder // Neurochem. Res. 2000. Vol. 25. № 12. P. 1623–1627.

10. *Deuster P. A., Faraday M. M., Chrousos G. P., Poth M.A.* Effects of dehydroepiandrosterone and alprazolam on hypothalamic-pituitary responses to exercise // J. clin. Endocr. Metab. 2005. Vol. 90. P. 4777–4783.

11. *Ekmekcioglu C.* Melatonin receptors in humans: biological role and clinical relevance // Biomed. Pharmacother. 2006. Vol. 60. P. 97–108.

12. *Ferrari E., Magri F.* Role of neuroendocrine pathways in cognitive decline during aging // Ageing Res. Rev. 2008. Vol. 7. P. 225–233.

13. *Gilpin H., Whitcomb D., Cho K.* Atypical evening cortisol profile induces visual recognition memory deficit in healthy human subjects // Molec. Brain. 2008. Vol. 1. Article 4. doi: 10.1186/1756–6606–1-4.

14. *Goncharova N.D.* Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and antioxidant enzymes: Circadian rhythms, stress, and aging // Front. Neuroendocr. 2006. Vol. 27. P. 52–53.

15. *Goncharova N.D.* The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in nonhuman primates: circadian rhythms of stress responsiveness and aging // In: Primatology: theories, methods and research. New York: Nova Science Publishers, 2009. P. 29–52.

16. *Goncharova N.D.* Stress responsiveness of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: age-related features of the vasopressinergic regulation // Front. Endocr. (Lausanna). 2013. Vol. 4. Article 26. doi: 10.3389/fendo.2013.00026.

17. *Goncharova N. D., Lapin B.A.* Effects of aging on the hypothalamic-pituitary-adrenal system function in non-human primates // Mech. Ageing Dev. 2002. Vol. 123. P. 1191–1201.

18. *Goncharova N. D., Marenin V. Y., Oganyan T.E.* Aging of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in nonhuman primates with depression-like and aggressive behavior // Aging. 2010. Vol. 2. P. 854–866.

19. *Goncharova N. D., Marenin V. Y., Vengerin A.A.* Age-related changes in the reliability of antioxidant enzyme defense in monkeys with different types of adaptive behavior // Curr. Aging Sci. 2013. Vol. 6. № 2. P. 163–169.

20. Goncharova N. D., Vengerin A. A., Khavinson V. Kh., Lapin B. A. Pineal peptides restore the age-related disturbances in hormonal functions of the pineal gland and the pancreas // Exp. Geront. 2005. Vol. 40. P. 51–57.

21. Goncharova N. D., Shmaliy A. V., Marenin V. Y. et al. Circadian and age-related changes in stress responsiveness of the adrenal cortex and erythrocyte antioxidant enzymes in female rhesus monkeys // J. med. Primatol. 2008. Vol. 37. P. 229–238.

22. Kalsbeek A., Fliers E., Hofman M. A. et al. Vasopressin and the output of the hypothalamic biological clock // J. Neuroendocr. 2010. Vol. 22. P. 362–372.

23. Maninger N., Capitanio J. P., Mason W. A. et al. Acute and chronic stress increase *DHEAS* concentrations in rhesus monkeys // Psychoneuroendocrinology. 2010. Vol. 35. P. 1055–1062.

24. Maninger N., Wolkowitz, O. M., Reus V. I. et al. Neurobiological and neuropsychiatric effects of dehydroepiandrosterone (*DHEA*) and *DHEA* sulfate (*DHEAS*) // Front. Neuroendocr. 2009. Vol. 30. P. 65–91.

25. Mellon S. H., Vaudry H. Biosynthesis of neurosteroids and regulation of their synthesis // Int. Rev. Neurobiol. *Vol.* 46. P. 33–78.

26. Nagendra R. P., Maruthai N., Kutty B. M. Meditation and its regulatory role on sleep // Front. Neurology. 2012. Vol. 3. Article 54. doi: 10.3389/fneur.2012.00054.

27. Scullin C. S., Partridge L. D. Modulation by pregnenolone sulfate of filtering properties in the hippocampal trisynaptic circuit // Hippocampus. 2012. Vol. 22. № 11. P. 2184–2198.

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 2. P. 269–274

N. D. Goncharova

AGE-RELATED CHANGES OF THE HYPOTHALAMIC-PITUITARY-ADRENAL AXIS: EXPERIMENTAL STUDIES IN PRIMATES

Research Institute of Medical Primatology, RAMS, Veseloye 1, Adler, Sochi 354376; Sochi State University, 26-A, ul. Sovetskaya, Sochi 354000; e-mail: ndgoncharova@mail.ru

The article presents a review of the results of the author`s works that examine the character of age-related changes of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in primates during aging in basal conditions, including disturbances of its circadian rhythms and in conditions of its inhibition and activation by specific stimuli. In addition, the original data are presented on the peculiarities of the HPA axis functioning under acute psycho-emotional stress taking into account the time of day and individual features of the adaptive behavior of animals, severe chronic stress caused by hemoblastosis process and repeated mild psycho-emotional stress impact. Age disturbances in the HPA axis functioning are of pathophysiological significance for the development of stress- and age-related pathologies and progression of the aging process. Individuals with depression adaptive behavior are most vulnerable to stress and pathological aging.

Key words*: hypothalamic-pituitary-adrenal axis, aging, acute and chronic stress, circadian rhythms, types of adaptive behavior, depression behavior, monkeys*

© А. В. Арутюнян, А. В. Кореневский, 2014
УДК 611.814.1:612.662

Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 2. С. 275–283

А. В. Арутюнян, А. В. Кореневский

ВОЗРАСТНЫЕ НАРУШЕНИЯ ГИПОТАЛАМИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ РЕПРОДУКТИВНЫХ ЦИКЛОВ И ИХ КОРРЕКЦИЯ

НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН, 199034 Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3;
e-mail: arutjunyan@aa3703.spb.edu

В представленном обзоре отражены современные представления о нейроэндокринной регуляции старения репродуктивной системы женского организма. Детально рассмотрены литературные данные, свидетельствующие о ведущей роли гипоталамуса в формировании, организации и возрастного угасания репродуктивной функции у млекопитающих и человека. Особое внимание отводится катехоламинам, пептидам и другим биологически активным соединениям, принимающим участие в этих процессах. Приведены результаты исследований о взаимодействии супрахиазматических ядер гипоталамуса и пинеальной железы, способствующем синхронизации циркадианных и суточных ритмов. Последние обеспечивают оптимальный уровень синтеза и секреции гонадолиберина в репродуктивный период, регуляция чего нарушается при старении или воздействии на организм нейротоксических соединений. Описаны молекулярные механизмы нарушения гипоталамической регуляции овариальных циклов и возможные пути их коррекции с помощью мелатонина и пептидных препаратов пинеальной железы. Представленные данные могут быть использованы для профилактики преждевременного старения репродуктивной функции.

***Ключевые слова:** репродуктивная функция, гипоталамус, медиальная преоптическая область, срединное возвышение, супрахиазматические ядра, гонадолиберин, катехоламины, пинеальная железа, мелатонин*

В настоящее время общепризнанным является представление о ведущей роли гипоталамуса в механизме «включения» репродуктивной функции, однако до сих пор не существует единого мнения по поводу изменений гипоталамической регуляции ее «выключения» при старении.

Согласно нейроэндокринологической (элевационной) теории старения и формирования возрастной патологии, выдвинутой В. М. Дильманом еще в 1983 г., возрастное выключение функций репродуктивной системы женского организма вызвано повышением порога чувствительности гипоталамических центров к тормозному действию половых гормонов яичников по механизму отрицательной обратной связи [3]. В рамках этой теории, механизм выключения репродуктивной функции осуществляется за счет того же самого процесса, что и ее включение. Элевационный процесс постепенно разворачивается у обоих полов еще до периода полового созревания в тоническом репродуктивном центре гипоталамуса (импульсная фоновая секреция гонадолиберина — ГнРГ), а у девочек, начиная с препубертатного периода, также и в циклическом гипоталамическом центре (преовуляторная гиперсекреция ГнРГ) репродуктивной системы.

Непосредственно после рождения гипоталамус проявляет максимальную чувствительность к тормозящему действию эстрогенов, которые в это время уже вырабатываются, главным образом, корой надпочечников. В соответствии с механизмом отрицательной обратной связи, существующей между половыми стероидами и гипоталамусом, активность тонического центра последнего подавляется. В конце 50-х гг. прошлого столетия была выдвинута концепция, согласно которой включение репродуктивной функции обусловлено развитием в процессе онтогенеза резистентности гипоталамуса к ингибирующему действию эстрогенов [31].

Импульсная фоновая секреция ГнРГ осуществляется за счет процессов, происходящих в самих гонадолиберинсинтезирующих клетках. Преовуляторная же гиперсекреция ГнРГ обусловлена, главным образом, взаимодействием двух внешних по отношению к гонадолиберинергическим нейронам сигналов — гуморального (овариального) и нейронального (циркадианного) [13, 24].

Следует отметить, что стимуляция циклического центра гипоталамуса, который контролирует процесс овуляции, является фактором, критически необходимым для включения репродуктивной функции женского организма. Изменения, происходящие в тоническом центре, приводят к увеличению продукции половых стероидов. Когда их содержание в крови достигает определенной ве-

личины, они, действуя на циклический центр по механизму положительной обратной связи, индуцируют преовуляторную гиперсекрецию ГнРГ и гонадотропных гормонов, приводящую к овуляции.

Основными гипоталамическими структурами, ответственными за регуляцию репродуктивной функции, являются медиальная преоптическая область (МПО) и срединное возвышение с аркуатными ядрами (СВ-Арк). СВ-Арк является местом аксон-аксональных взаимодействий и выступает как основная структура, ответственная за секрецию ГнРГ, транспортируемого в эту область по аксонам из МПО гипоталамуса. Секреция ГнРГ в портальную кровеносную систему гипофиза, помимо СВ-Арк гипоталамуса, также осуществляется и непосредственно из находящегося в МПО сосудистого органа концевой пластинки.

Для осуществления овариального сигнала запуска гиперсекреции ГнРГ необходимо соблюдение условия постоянно увеличивающегося содержания эстрогенов в крови, что обеспечивается нарастающим порогом чувствительности к ингибирующему действию половых стероидов тонического центра гипоталамуса и, как следствие, повышению в крови базального уровня гонадотропных гормонов [8, 33]. Необходимо отметить, что увеличение секреции фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) с возрастом у женщин начинается достаточно рано, по некоторым данным еще до 30 лет. В. М. Дильманом было выдвинуто предположение о том, что связанное с возрастом повышение содержания ФСГ в крови вызывает повреждение гранулезной ткани, тогда как увеличение уровня ЛГ приводит к гиперплазии интерстициальной ткани яичников [9]. Однако отчасти благодаря этому повышению секреция половых стероидов яичниками непосредственно в кровеносное русло с возрастом до наступления менопаузы не снижается, несмотря на структурные и функциональные изменения в яичниках, а, напротив, даже возрастает [7]. По мере старения организма наблюдается компенсаторное усиление функциональной активности яичников, которое происходит, однако, за счет синтеза в них вместо эстрадиола разных эстрогенподобных стероидов, относящихся к группе так называемых неклассических эстрогенов — фенолстероидов. При этом свойства отдельных фенолстероидов могут отличаться от свойств эстрадиола и даже вызывать антагонистический эффект. Так, например, 2-метоксиэстрон играет немаловажную роль в механизме инактивации норадреналина (НА) и дофамина (ДА) в гипоталамусе [35]. Выключение репродуктивной функции происходит в том случае, когда содержание эстрогенов в крови становится недостаточным для индуцирования овуляции в условиях постоянно повышающегося гипоталамического порога [8]. Таким образом, после наступления менопаузы содержание половых стероидов в крови быстро снижается, что приводит к значительным сдвигам во всей эндокринной системе и резким изменениям гомеостаза [6].

Состояние, связанное с дефицитом эстрогенов, может сопровождаться развитием таких нейроэндокринных изменений, как, например, изменение функции гипоталамической и лимбической систем и секреции нейрогормонов. Состояние постменопаузы оказывает свое влияние на синтез, секрецию и активность нейромедиаторов, а также сказывается на пластичности и синаптических связях нейронов. Поэтому изучение возрастных изменений, происходящих в гипоталамо-гипофизарной системе, является чрезвычайно важной задачей.

Обнаружено также, что у самок крыс уровень половых стероидов, необходимый для формирования преовуляторного пика секреции ЛГ в молодом возрасте, оказывается недостаточным для его выброса у стареющих животных [59, 61]. При старении у крыс происходит двух-трехкратное ослабление чувствительности нейронов преоптической и аркуатной областей гипоталамуса к половым стероидам [88], что становится заметно уже в среднем возрасте, еще до появления иррегулярных эстральных циклов [32]. При этом в нейронах вышеупомянутых гипоталамических областей не выявляется различий в чувствительности, что свидетельствует об отсутствии периодического включения этих областей на протяжении эстрального цикла; следовательно, нормальный ход цикла у стареющих крыс отсутствует.

У самок крыс среднего возраста (8—12 мес) наблюдается задержка и снижение амплитуды пика секреции ЛГ в ответ на введение эстрадиола [88], причем количество гонадолиберинергических нейронов не уменьшается вплоть до старческого возраста [32]. Некоторые исследователи обращают внимание на тот факт, что у молодых животных в день проэструса за несколько часов до преовуляторного выброса ЛГ наблюдается уменьшение площади поверхности астроцитов МПО гипоталамуса. Авторы этих исследований полагают, что данные изменения площади поверхности астроцитов, которые находятся в непосредственной близости от гонадолиберинергических нейронов, приводят к разным взаимодействиям нейронов и, как

следствие, влияют на время и амплитуду пика гиперсекреции ГнРГ в день проэструса.

У крыс же среднего возраста суточная пластичность поверхности этих астроцитов утрачивается [20]. Как правило, при старении у крыс нормальная продолжительность эстрального цикла нарушается, при этом сначала происходит удлинение стадий эструса или диэструса, сменяющееся затем полным прекращением циклирования в конечном состоянии постоянного эструса либо диэструса, продолжающегося 20–25 дней [7]. Это явление представляет собой биологический эквивалент климактерического периода у женщин.

У стареющих крыс с нормальным циклом содержание ГнРГ в гипоталамусе увеличивается, а уровень ЛГ в крови, при отсутствии изменений уровня гормона в гипофизе, напротив, снижается. У старых же животных с нерегулярным циклом происходит еще большее увеличение содержания ГнРГ в гипоталамусе (в 2–3 раза по сравнению с молодыми самками), при этом уровень ЛГ в крови продолжает снижаться. Следовательно, процесс старения первично затрагивает механизмы секреции ГнРГ, что приводит к его накоплению в гипоталамусе. Наступающее вследствие этого длительное снижение уровня ЛГ в крови и нарушение циклического выделения гормона гипофизом приводит к развитию кист, прекращению овуляции, увеличению массы матки. Таким образом, начальные этапы старения сопровождаются снижением секреции ГнРГ, а последующие этапы — и снижением его синтеза.

Старение также является причиной структурных и функциональных изменений в самих гонадолиберинергических нейронах [89], обусловленных, в первую очередь, активацией гена ГнРГ. Установлено, что наблюдаемое с возрастом повышение содержания мРНК в крови у женщин в постменопаузе по сравнению с перименопаузой периодом происходит независимо от экспрессии гена ГнРГ *de novo* [73], что нашло подтверждение во многих экспериментальных работах, выполненных на интактных и овариэктомированных животных [45, 89].

Следует отметить, что, в отличие от человека, у крыс уровень гонадотропных гормонов с возрастом не изменяется. У животных среднего возраста начало преовуляторного подъема уровня ЛГ происходит с задержкой во времени, при этом амплитуда пика секреции этого гонадотропного гормона достоверно снижается [88]. Базальный уровень ЛГ в этом возрасте еще остается неизменным, и только спустя время, с возрастом, происходит его постепенное снижение, приводящее к иррегулярной цикличности и, в итоге, к ановуляции [28, 68, 82]. Кроме того, с возрастом у крыс чувствительность яичников к стимуляции гонадотропными гормонами остается на прежнем уровне, тогда как у женщин эта чувствительность постепенно снижается [63]. Наряду с этим, показано, что уровень содержания ЛГ и ФСГ в крови у женщин в ранней постменопаузе (45–55 лет) значительно ниже, чем в 70–80-летнем возрасте [41].

Сравнительно недавно было установлено, что потеря чувствительности гипоталамуса и (или) гипофиза к ингибированию эстрогенами по принципу обратной связи, а не морфологические и функциональные изменения в яичниках, является первопричиной инициации наступающей с возрастом менопаузы [84]. Исходя из приведенных данных, можно заключить, что у человека, так же как и у животных, гипоталамус и гипофиз являются структурами, возрастные изменения функциональной активности которых в регуляции овариальных циклов являются первичными по отношению к органу-мишени, то есть яичникам, что совпадает с мнением, высказанным ранее другими исследователями [43].

Важная роль в старении репродуктивной системы принадлежит регуляторным факторам, взаимодействующим с гонадолиберинергическими нейронами и участвующим в гипоталамической регуляции овариальных циклов. К ним относятся биогенные амины (ДА, НА, серотонин — 5-ОТ), аминокислоты (глутамат, гамма-аминомасляная кислота — ГАМК), пептиды (вазоактивный интестинальный пептид — ВИП, опиоидные пептиды, кисспептин). Многие из этих факторов сами претерпевают возрастные изменения, что отражается на характере гипоталамической регуляции репродуктивной функции при старении.

Данные относительно роли, которую играют биогенные амины в этом процессе, носят неоднозначный характер. Существует предположение о том, что у крыс ДА стимулирует секрецию ГнРГ [53], а следовательно, и ЛГ, а у женщин — напротив, ингибирует ее [52]. Большинство исследователей отмечают постепенное снижение с возрастом содержания ДА как у крыс, так и у человека, что ведет к противоположно направленным изменениям в секреции гонадотропных гормонов; и клинические наблюдения показывают антидофаминергические эффекты высоких доз эстрогенов, в том числе и оральных контрацептивов. Кроме этого, было показано, что заместительная гормональная терапия обостряет симптомы болезни Паркинсона,

что также указывает на антидофаминергическое действие высоких доз эстрогенов, противоположное действию физиологического уровня эстрадиола [5, 67].

Значительное число исследований свидетельствует о существенных возрастных нарушениях норадренергической, дофаминергической, серотонинергической и пептидергической систем регуляции репродуктивной системы, сопровождающихся изменениями в содержании и (или) метаболизме соответствующих нейромедиаторов в разных зонах гипоталамуса [21, 44, 78, 85, 89], в том числе и в СВ-Арк [34]. Эти нарушения могут быть вызваны в некоторых случаях полной утратой соответствующих рецепторов [80]. В качестве одной из основных причин этого может также выступать прекращение половой цикличности [62]. Так, *L*-3,4-диоксифенилаланин восстанавливал эстральные циклы и зависимую от эстрадиола секрецию ЛГ у старых крыс, у которых прекратился цикл [37]; агонист α-адренорецепторов клонидин также восстанавливал секрецию ЛГ у этих крыс [89].

Пониженная секреция гонадотропных гормонов и повышенная секреция пролактина у стареющих особей птиц связаны со снижением скорости метаболизма НА и ДА и повышением скорости деградации 5-ОТ, который в регуляции репродуктивной функции может выступать в качестве антагониста ДА [72]. Старение организма также является причиной десинхронизации нейрональных процессов, которые связывают супрахиазматические ядра (СХЯ) гипоталамуса и гонадолиберинергические нейроны, нарушая при этом суточные ритмы содержания ВИП и цАМФ в СХЯ и ростральном преоптическом ядре гипоталамуса [39].

Имеющиеся в настоящее время литературные данные о вызываемом старением изменении уровня содержания нейромедиаторов в различных гипоталамических структурах довольно противоречивы. По мнению некоторых исследователей, механизм нейроэндокринных изменений на уровне гипоталамической системы, которые развиваются на фоне возрастного снижения функции яичников, характерного для женщин в постменопаузе, заключается в снижении дофаминергического и увеличении норадренергического тонуса, что определенным образом связано со снижением активности опиоидергической системы [47]. Кроме того, было доказано, что овариэктомия вызывает повышение активности тирозингидроксилазы, а следовательно, и интенсивности обмена НА в ЦНС [42, 79]. Однако другими исследователями было показано, что в процессе старения содержание НА и ДА в гипоталамусе падает, а уровень 5-ОТ и активность тирозингидроксилазы изменяются незначительно [1]. С возрастом отмечено уменьшение количества рецепторов к 5-ОТ в СХЯ гипоталамуса [57].

В литературе имеются также данные о том, что в МПО и аркуатных ядрах гипоталамуса у крыс после прекращения половой цикличности снижается содержание НА [66]. НА, воздействуя преимущественно через α-адренорецепторы, стимулирует высвобождение ГнРГ в портальную вену гипофиза, однако адренергический эффект НА с возрастом снижается [81].

При исследовании овариэктомированных крыс, которым вводили половые гормоны, было обнаружено, что содержание ДА в МПО гипоталамуса у 8—11-месячных животных выше, чем у 4—5-месячных [65]. Отмечено повышение с возрастом активности моноаминоксидазы и катехол-*О*-метилтрансферазы и снижение активности ДОФА-декарбоксилазы и содержания ГАМК в гипоталамусе крыс и человека [1]. Отмечается также снижение содержания НА и ВИП, которые предположительно опосредуют воздействие эстрадиола на гонадолиберинергические нейроны. Вместе с тем, уровень ГАМК и опиоидных пептидов оставался неизменным или повышался во второй половине дня проэструса [32]. Изменению в процессе старения уровня содержания разных биогенных аминов некоторыми исследователями придается ключевое значение в механизмах, определяющих возрастные изменения в нейроэндокринной системе и ведущих, в конечном итоге, к старению организма [2, 14].

В дальнейших исследованиях все больше внимания стали уделять изучению возрастных изменений суточных ритмов разных нейромедиаторов в гипоталамических структурах, участвующих в регуляции репродуктивной функции. Так, рядом исследователей было показано нарушение суточных ритмов содержания ГАМК. По мнению авторов, содержание этого нейромедиатора в структурах гипоталамуса у молодых животных должно уменьшаться для реализации пика секреции ГнРГ на стадии проэструса [21]. Отмечено также, что в процессе старения изменяется количество глутаматных рецепторов на гонадолиберинергических нейронах [44, 60].

В ряде работ было показано, что суточная динамика активности серотонинергической и норадренергической систем, которая первоначально была обнаружена в разных ядрах гипоталамуса молодых самок крыс, в процессе старения исчезает.

Особо следует обратить внимание на тот факт, что данные нарушения не связаны с возрастным изменением нейромедиаторных систем или изменением стероидного фона, так как среднесуточный уровень нейромедиаторов в этих структурах и половых стероидов в крови существенным образом не изменяется [85]. Также было обнаружено нарушение суточной динамики содержания НА в МПО гипоталамуса и медиобазальном гипоталамусе у крыс среднего возраста, смещение пика секреции этого нейромедиатора в сторону более поздних часов, а также достоверное снижение амплитуды пика по сравнению с данным показателем у молодых животных [65, 82].

В некоторых работах было показано, что происходящие в процессе старения изменения преовуляторного пика секреции ГнРГ и гонадотропных гормонов могут являться следствием снижения активности нейромедиаторных систем, контролирующих эти процессы, в частности, следствием ослабления циркадианного сигнала, поступающего от центрального ритмоводителя — СХЯ гипоталамуса [30, 48]. Поэтому отдельные исследователи в настоящее время связывают исчезновение суточных ритмов содержания некоторых нейромедиаторов в отделах гипоталамуса, ответственных за синтез и секрецию ГнРГ, и, следовательно, снижение амплитуды пика секреции ЛГ с ослаблением влияния суточного периодизма на моноаминергические системы, которое, в свою очередь, вызывается снижением функциональной активности СХЯ гипоталамуса в процессе старения [4, 13, 86, 87].

Одновременно с исчезновением суточной динамики содержания катехоламинов при старении происходит нарушение циркадианных ритмов содержания опиоидных пептидов в тех же самых отделах гипоталамуса. Так, было показано, что пересадка старым крысам эмбриональной ткани, содержащей СХЯ гипоталамуса, восстанавливает суточные ритмы активности опиоидергической системы [19]. Кроме того, в той же самой гипоталамической структуре при старении нарушается нормальная суточная динамика содержания вазопрессина [50] и ВИП [39]. Нарушение суточных изменений уровня разных нейромедиаторов, и, в частности, биогенных аминов, при старении крыс позволяет использовать эти ритмы (суточные или циркадианные) в качестве маркера целостности связи между циркадианной системой и гипоталамическим звеном регуляции репродуктивной функции [27].

Анализ литературных данных и результатов собственных исследований позволяет нам выдвинуть гипотезу, которая нуждается в дальнейшем экспериментальном подтверждении. Можно полагать, что нарушение суточных ритмов катехоламинов и, возможно, других соединений, способствующих формированию преовуляторного пика ГнРГ и обеспечивающих продукцию гонадотропинов в крови, может предшествовать повышению порога чувствительности гипоталамуса к действию эстрогенов и является первичным механизмом возрастного выключения репродуктивной функции.

В настоящее время все большее число исследований посвящается изучению влияния старения как на циркадианную систему в целом [40], так и на отдельные составляющие ее компоненты, и прежде всего на циркадианные гены [16, 18, 54, 55]. Следствием этих возрастных нарушений для репродуктивной функции становится разбалансировка практически всех нейроэндокринных механизмов, опосредующих процесс овуляции [39].

Исследования в этом направлении сосредоточены на поиске соединений, вызывающих синхронизацию утраченных в результате старения организма циркадианных ритмов, участвующих в регуляции репродуктивной функции. Одним из важных звеньев циркадианной системы организма является пинеальная железа. Изменения в системе, которая включает сетчатку, ретиногипоталамический тракт, СХЯ гипоталамуса, верхние шейные симпатические ганглии, могут привести к снижению продукции мелатонина пинеальной железой. В СХЯ гипоталамуса млекопитающих локализован, как уже отмечалось, циркадианный осциллятор, который контролирует большинство биоритмов организма [69]. Среди его функций, контролирующих деятельность СХЯ гипоталамуса, наиболее важное значение имеет регуляция суточного ритма синтеза и секреции мелатонина пинеальной железой, с повышением содержания этого гормона в крови в темное время суток [30, 38].

Необходимо также отметить, что, в отличие от СХЯ гипоталамуса, пинеальная железа млекопитающих не является осциллятором, поэтому собственный ритм синтеза мелатонина в железе задается ритмом активности СХЯ гипоталамуса [22, 23, 56]. Однако в этой цепи существует и обратная связь, осуществляемая посредством связывания мелатонина со специфическими рецепторами СХЯ гипоталамуса [29, 71, 90]. Таким образом, мелатонин способен корректировать эндогенные ритмы, генерируемые СХЯ гипоталамуса, в соответствии с ритмами, существующими во внешней среде. При разрушении СХЯ гипоталамуса большинство суточных ритмов организма, в том числе

и суточный ритм образования гормона пинеальной железы, полностью нарушается.

Известно, что с возрастом развивается деструкция нейронов СХЯ гипоталамуса [50] и уменьшается количество рецепторов к мелатонину [17]. При старении в этой гипоталамической структуре уменьшается также и количество нейронов, при этом в них обнаруживаются разные дистрофические изменения, происходит избыточное накопление липидов и липофусцина [25]. К снижению функциональной активности пинеальной железы может привести также и нарушение поступления в СХЯ гипоталамуса информации об уровне освещенности, которое, в свою очередь, может являться следствием возрастного изменения хрусталика и сетчатки глаза [11]. Другой причиной снижения синтеза гормона пинеальной железы при старении может служить уменьшение плотности и реакционной способности β-адренорецепторов на мембранах пинеалоцитов, которые взаимодействуют с НА [49], а также возрастное нарушение синтеза и секреции этого нейромедиатора из терминалей нейронов верхнего шейного симпатического ганглия [51, 75].

Как уже было отмечено выше, в некоторых исследованиях было показано, что ослабление поступающего от СХЯ гипоталамуса сигнала к структурам гипоталамуса, отвечающим за реализацию репродуктивной функции, также может быть причиной возрастного изменения преовуляторной секреции ГнРГ и гонадотропных гормонов [48]. Известно, что экзогенный мелатонин способен устранять ряд возрастных нарушений гипоталамического звена репродуктивной системы [36, 58, 83], задерживая, например, наступление наблюдаемых в процессе старения изменений нейрональных структур, осуществляющих регуляцию репродуктивной функции [70]. Кроме того, общеизвестно, что мелатонин играет важную роль в формировании суточных и сезонных биоритмов [69]. Имеются данные о влиянии мелатонина на различные звенья метаболизма в клетках СХЯ гипоталамуса [76].

Механизм регулирующего влияния мелатонина состоит в модификации активности ДНК, отвечающей за синтез РНК клетками СХЯ гипоталамуса [77]. Воздействуя на СХЯ гипоталамуса и через них на нейромедиаторные системы, участвующие в процессах синтеза и секреции ГнРГ, мелатонин, вероятно, участвует в синхронизации преовуляторного пика секреции ГнРГ и гонадотропинов с 24-часовым дневным циклом [26, 74]. Данные же о том, что мелатонин воздействует на активность моноаминергических систем гипоталамуса, позволяют выдвинуть предположение, что суточные ритмы содержания биогенных аминов в отделах гипоталамуса, ответственных за регуляцию репродуктивной функции, могут быть в той или иной мере обусловлены ритмами секреции гормона пинеальной железы.

Обнаружено, что введение мелатонина самкам мышей замедляет возрастное выключение эстральной функции и увеличивает среднюю продолжительность жизни [15]. Имеются данные о том, что у крыс, кормящих потомство, а также у самих крысят, получавших мелатонин в вечернее время суток, реже нарушалась продолжительность эстрального цикла по сравнению с животными, получавшими мелатонин круглосуточно, что позволяет сделать вывод о том, что ночное введение мелатонина способно замедлить процесс возрастного выключения репродуктивной функции [64].

Вместе с тем, было показано, что эффекты экзогенно вводимого мелатонина сильно зависят от амплитуды ночного пика секреции эндогенного гормона, а также от продолжительности его повышенного уровня в крови на протяжении суток [10]. Любое отклонение этих показателей от физиологической нормы может привести к нежелательным последствиям. В условиях недостаточной функции пинеальной железы, которая наблюдается при старении, воздействии ряда ксенобиотиков, а также при разных заболеваниях введение мелатонина приводит к положительным результатам за счет восстановления нормального содержания гормона в крови [11, 70]. Однако применение экзогенного мелатонина на фоне его нормального синтеза в организме может привести к ряду негативных последствий в связи с превышением нормальных физиологических значений содержания гормона в крови [4, 46].

В связи с этим, большой интерес представляет изучение влияния экзогенно введенного мелатонина, а также соединений, способных стимулировать синтез и (или) синхронизировать секрецию эндогенного мелатонина, при предполагаемом снижении функциональной активности пинеальной железы, что наблюдается, например, с возрастом или при воздействии некоторых ксенобиотиков. Проведенными нами экспериментальными исследованиями было установлено, что введение мелатонина предотвращало ингибирующее влияние нейротоксического ксенобиотика 1,2-диметилгидразина (ДМГ) на суточную динамику НА в МПО. Подобный эффект отмечали также при сочетанном введении ДМГ и полипептидного пре-

парата «Эпиталамин», выделенного из экстракта пинеальной железы крупного рогатого скота.

В СВ-Арк, наряду с мелатонином, достаточно эффективным оказался синтетический тетрапептид Эпиталон (*Ala—Glu—Asp—Gly*), который препятствовал нарушению суточной динамики ДА под влиянием ДМГ. Сильно выраженная активация моноаминергических систем в МПО при инъекции ДМГ на фоне Эпиталамина, а также то, что он при введении ксенобиотика восстанавливает нормальную суточную динамику содержания НА в этой структуре гипоталамуса, свидетельствует о том, что данный полипептид оказывает влияние преимущественно на процессы, связанные с синтезом ГнРГ. Между тем, эпиталон, вызывая активацию нейромедиаторных систем на уровне СВ-Арк, оказывает действие преимущественно на процесс секреции ГнРГ [12].

Мелатонин, Эпиталамин и Эпиталон, вероятнее всего, вызывают усиление реакции катехоламинергических систем на введение ДМГ путем компенсаторного повышения содержания нейромедиаторов в зонах гипоталамуса, ответственных за синтез и секрецию ГнРГ. Можно предположить, что восстанавливающий нарушенные под воздействием ксенобиотика циркадианные ритмы нейромедиаторов эффект мелатонина и пептидных препаратов пинеальной железы реализуется через способность этих соединений предотвращать нарушение процессов передачи информации о суточном периодизме от СХЯ гипоталамуса к нейромедиаторным системам МПО и СВ, участвующим в регуляции овариальных циклов. Полученные экспериментальные данные позволяют рассматривать мелатонин и пептидные препараты пинеальной железы в качестве перспективных средств, которые могут быть использованы для коррекции гипоталамо-гипофизарной дисрегуляции, наблюдаемой при преждевременном старении женской репродуктивной системы, в частности, для профилактики нарушений менструального цикла у женщин при преждевременном наступлении менопаузы.

Литература

1. *Анисимов В.Н.* Изменения уровня биогенных аминов в головном мозге лабораторных животных и человека в процессе развития и старения // Успехи физиол. наук. 1979. Т. 10. № 1. С. 54–75.

2. *Анисимов В.Н.* Средства профилактики преждевременного старения (геропротекторы) // Успехи геронтол. 2000. Т. 4. С. 55–74.

3. *Анисимов В.Н.* Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2003.

4. *Арутюнян А.В., Степанов М.Г., Керкешко Г.О., Айламазян Э.К.* Нарушение гипоталамической регуляции репродуктивной функции при воздействии нейротоксических соединений и мелатонина // Журн. акуш. и жен. бол. 2003. Т. 52. № 2. С. 77–85.

5. *Бабичев В.Н.* Половые гормоны и центральная нервная система // Рос. хим. журн. (Журн. Рос. хим. о-ва им. Д. И. Менделеева). 2005. Т. XLIX. № 1. С. 94–103.

6. *Берштейн Л.М.* Эстрогены, старение и возрастная патология // Успехи геронтол. 1998. Т. 2. С. 90–97.

7. *Вундер П.А.* Эндокринология пола. М.: Наука, 1980.

8. *Дильман В.М.* Эндокринологическая онкология. Л.: Медицина, 1983.

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

10. *Комаров Ф.И., Малиновская Н.К., Рапопорт С.И.* Мелатонин и биоритмы организма // В кн.: Хронобиология и хрономедицина / Под ред. Ф. И. Комарова, С. И. Рапопорта М.: Триада-Х, 2000. С. 82–90.

11. *Коркушко О.В., Хавинсон В.Х., Шатило В.Б.* Пинеальная железа: пути коррекции при старении. СПб.: Наука, 2006.

12. *Милютина Ю.П., Кореневский А.В., Степанов М.Г., Арутюнян А.В.* Воздействие мелатонина и пептидов эпифиза на катехоламинергическое звено гипоталамической регуляции репродуктивной функции крыс // Нейрохимия. 2010. Т. 27. № 3. С. 221–229.

13. *Разыграев А.В., Керкешко Г.О., Арутюнян А.В.* Пути циркадианного контроля продукции гонадотропин-рилизинг-гормона // Журн. акуш. и жен. бол. 2011. Т. 60. № 2. С. 88–98.

14. *Anisimov V.N.* Carcinogenesis and Aging. Vols. 1, 2. Boca Raton, FL: CRC Press, Inc., 1987. Vol. 1. P. 148.

15. *Anisimov V.N.* The role of pineal gland in breast cancer development // Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2003. Vol. 46. P. 221–234.

16. *Asai M., Yoshinobu Y., Kaneko S. et al.* Circadian profile of Per gene mRNA expression in the suprachiasmatic nucleus, paraventricular nucleus, and pineal body of aged rats // J. Neurosci. Res. 2001. Vol. 66. P. 1133–1139.

17. *Benloucif S., Masana M.I., Dubocovich M.L.* Responsiveness to melatonin and its receptor expression in the aging circadian clock of mice // Amer. J. Physiol. 1997. Vol. 273. № 6 (2). P. 1855–1860.

18. *Bunger M.K., Wilsbacher L.D., Moran S.M. et al.* Mop3 is an essential component of the master circadian pacemaker in mammals // Cell. 2000. Vol. 103. P. 1009–1017.

19. *Cai A., Scarbrough K., Hinkle D.A., Wise P.M.* Fetal grafts containing suprachiasmatic nuclei restore the diurnal rhythm of CRH and POMC mRNA in aging rats // Amer. J. Physiol. 1997. Vol. 273. P. R1764–1770.

20. *Cashion A.B., Smith M.J., Wise P.M.* The morphometry of astrocytes in the rostral preoptic area exhibits a diurnal rhythm on proestrus: relationship to the luteinizing hormone surge and effects of age // Endocrinology. 2003. Vol. 144. № 1. P. 274–280.

21. *Cashion A.B., Smith M.J., Wise P.M.* Glutamic acid decarboxylase 67 (GAD67) gene expression in discrete regions of the rostral preoptic area change during the oestrous cycle and with age // J. Neuroendocr. 2004. Vol. 16. № 8. P. 711–716.

22. *Cassone V.M.* Melatonin: Time in a bottle // Oxford Rev. Reprod. Biol. 1990. Vol. 12. P. 319–367.

23. *Cassone V.M., Warren W.S., Brooks D.S., Lu J.* Melatonin, the pineal gland, and circadian rhythms // J. Biol. Rhythms. 1993. Vol. 8. (Suppl.) P. S73–81.

24. *Chappell P.E.* Clocks and the black box: circadian influences on gonadotropin-releasing hormone secretion // J. Neuroendocr. 2005. Vol. 17. P. 119–130.

25. *Chee C.A., Roozendaal B., Swaab D.F. et al.* Vasoactive intestinal polypeptide neuron changes in the senile rat suprachiasmatic nucleus // Neurobiol. Aging. 1988. Vol. 9. № 3. P. 307–312.

26. *Chiba A., Akema T., Toyoda J.* Effects of pinealectomy and melatonin on the timing of the proestrous luteinizing hormone surge in the rat // Neuroendocrinology. 1994. Vol. 59. № 2. P. 163–168.

27. Cohen I. R., Wise P. M. Age-related changes in the diurnal rhythm of serotonin turnover in microdissected brain areas of estradiol-treated ovariectomized rats // Endocrinology. 1988. Vol. 122. № 6. P. 2626–2633.

28. Cooper R. L., Conn P. M., Walker R. F. Characterization of the LH surge in middle-aged female rats // Biol. Reprod. 1980. Vol. 23. № 3. P. 611–615.

29. Dardente H., Klosen P., Pevet P., Masson-Pevet M. MT1 melatonin receptor mRNA expressing cells in the pars tuberalis of the European hamster: Effect of fotoperiod // Neuroendocrinology. 2003. Vol. 15. № 8. P. 778–786.

30. Davidson A. J., Yamazaki S., Arble D. M. et al. Resetting of central and periferal circadian oscillators in aged rats // Neurobiol. Aging. 2008. Vol. 29. P. 471–477.

31. Donovan B. T., Van der Werff Ten Bosch J. J. The hypothalamus and sexual maturation in the rats // J. Physiol. 1959. Vol. 147. P. 79–92.

32. Downs J. L., Wise P. M. The role of the brain in female reproductive aging // Mol. Cell Endocr. 2009. Vol. 299. № 1. P. 32–38.

33. Ebbiary N. A. A., Lenton E. A., Cooke I. D. Hypothalamic-pituitary ageing: progressive increase in FSH and LH concentrations throughout the reproductive life in regularly menstruating women // Clin. Endocr. 1994. Vol. 41. P. 199–206.

34. Esquifino A. I., Cano P., Jimenez V. et al. Changes of prolactin regulatory mechanisms in aging: 24-h rhythms of serum prolactin and median eminence and adenohypophysial concentration of dopamine, serotonin, gamma-aminobutyric acid, taurine and somatostatin in young and aged rats // Exp. Geront. 2004. Vol. 39. P. 45–52.

35. Fishman J., Norton B. Catechol estrogen formation in the central nervous system of the rat // Endocrinology. 1975. Vol. 96. № 4. P. 1054–1058.

36. Forcada F., Abecia J. A., Casao A. et al. Effects of ageing and exogenous melatonin on pituitary responsiveness to GnRH in ewes during anestrus and the reproductive season // Theriogenology. 2007. Vol. 67. P. 855–862.

37. Forman L. J., Sonntag W. E., Miki N., Meites J. Maintenance by L-DOPA treatment of estrous cycles and LH response to estrogen in aging female rats // Exp. Aging Res. 1980. Vol. 6. P. 547–554.

38. Foulkes N. S., Whitmore D., Sassone-Corsi P. Rhythmic transcription: the molecular basis of circadian melatonin synthesis // Biol. Cell. 1997. Vol. 89. № 8. P. 487–494.

39. Gerhold L. M., Rosewell K. L., Wise P. M. Suppression of vasoactive intestinal polypeptide in the suprachismatic nucleus leads to aging-like alterations in cAMP rhythms and activation of gonadotropin-releasing hormone neurons // J. Neurosci. 2005. Vol. 25. P. 62–67.

40. Gibson E. M., Williams III W. P., Kriegsfeld L. J. Aging in the circadian system: considerations for health, disease prevention, and longevity // Exp. Geront. 2009. Vol. 44. P. 51–56.

41. Gill S., Sharpless J. L., Rado K., Hall J. E. Evidence that GnRH decreases with gonadal steroid feedback but increases with age in postmenopausal women // J. clin. Endocr. Metab. 2002. Vol. 72. P. 2290–2296.

42. Goldzieher J. W., Green J. A. The polycystic ovary: clinical and histologic features // J. clin. Endocr. Metab. 1962. Vol. 22. P. 325.

43. Gore A. C. GnRH: The Master Molecule of Reproduction. Norwell, MA: Kluver Academic Publishers, 2002.

44. Gore A. C., Oung T., Woller M. J. Age-related changes in hypothalamic gonadotropin-releasing hormone and N-methyl-D-aspartate receptor gene expression, and their regulation by oestrogen, in the female rat // J. Neuroendocr. 2002. Vol. 14. № 4. P. 300–309.

45. Gore A. C., Oung T., Yung S. et al. Neuroendocrine mechanisms for reproductive senescence in the female rat: gonadotropin-releasing hormone neurons // Endocrine. 2000. Vol. 13. P. 315–323.

46. Guardiola-Lemaitre B. Toxicology of melatonin // J. Biol. Rhythms. 1997. Vol. 12. № 6. P. 697–706.

47. Hall J. E., Gill S. Neuroendocrine aspects of aging in women // Endocr. Metab. Clin. North Amer. 2001. Vol. 30. P. 631–646.

48. Harney J. P., Scarbrough K., Rosewell K. L., Wise P. M. In vivo antisense antagonism of vasoactive intestinal peptide in the suprachiasmatic nuclei causes aging-like changes in the estradiol-induced luteinizing hormone and prolactin surges // Endocrinology. 1996. Vol. 137. № 9. P. 3696–3701.

49. Henden T., Stokkan K. A., Reiter R. J. et al. Age-associated reduction in pineal beta-adrenergic receptor density is prevented by life-long food restriction in rats // Biol. Signals. 1992. Vol. 1. № 1. P. 34–39.

50. Hofman M. A., Swaab D. F. Alterations in circadian rhythmicity of the vasopressin-producing neurons of the human suprachiasmatic nucleus (SCN) with aging // Brain Res. 1994. Vol. 651. № 1–2. P. 134–142.

51. Jengeleski C. A., Powers R. E., O'Connor D. T., Price D. L. Noradrenergic innervation of human pineal gland: abnormalities in aging and Alzheimer's disease // Brain Res. 1989. Vol. 481. № 2. P. 378–382.

52. Judd S. J., Rakoff J. S., Yen S. S. C. Inhibition of gonadotropin and prolactin release by dopamine: effect of endogenous estradiol levels // J. clin. Endocr. Metab. 1978. Vol. 47. № 3. P. 494–498.

53. Kamberi I. A., Mical R. S., Porter J. C. Effect of anterior pituitary perfusion and intraventricular injection of catecholamines and indoleamines on LH release // Endocrinology. 1970. Vol. 87. № 1. P. 1–12.

54. Kolker D. E., Fukuyama H., Huang D. S. et al. Aging alters circadian and light-induced expression of clock genes in golden hamsters // J. biol. Rhythms. 2003. Vol. 18. P. 159–169.

55. Kondratov R. V., Kondratova A. A., Gorbacheva V. Y. et al. Early aging and age related pathologies in mice deficient in BMAIL1, the core component of the circadian clock // Genes Dev. 2006. Vol. 20. P. 1868–1873.

56. Korf H. W., Schomerus C., Stehle J. H. The pineal organ, its hormone melatonin, and the photoneuroendocrine system // Adv. Anat. Embryol. Cell Biol. 1998. Vol. 146. P. 1–100.

57. Krajnak K., Rosewell K. L., Duncan M. J., Wise P. M. Aging, estradiol and time of day differentially affect serotonin transporter binding in the central nervous system of female rats // Brain Res. 2003. Vol. 990. № 1–2. P. 87–94.

58. Li S., Givalois L., Pelletier G. Effects of aging and melatonin administration on gonadotropin-releasing hormones (GnRH) gene expression in the male and female rat // Peptides. 1997. Vol. 18. P. 1023–1028.

59. Lu J. K., Gilman D. P., Meldrum D. R. et al. Relationship between circulating estrogens and the central mechanisms by which ovarian steroids stimulate luteinizing hormone secretion in aged and young female rats // Endocrinology. 1981. Vol. 108. № 3. P. 836–841.

60. Maffucci J. A., Noel M. L., Gillette R. et al. Age- and hormone-regulation of N-methyl-D-aspartate receptor subunit NR2b in the anteroventral periventricular nucleus of the female rat: implications for reproductive senescence // J. Neuroendocr. 2009. Vol. 21. P. 506–517.

61. Mann D. R., Barraclough C. A. Role of estrogen and progesterone in facilitating LH release in 4-day cyclic rats // Endocrinology. 1973. Vol. 93. № 3. P. 694–699.

62. Meites J. Neuroendocrine control of reproduction in aging rats and humans // In: The reproductive endocrinology of aging and drug abuse (Sarkar D. K., Barnes C. D., eds.). CRC Press, Boca Raton, 1995. P. 109–168.

63. Meites J., Donovan B. T., McCann S. M. (eds). Pioneers in Neuroendocrinology. New York/London: Plenum Press, 1978. Vol. 2.

64. Meredith S., Jackson K., Edwards P. Lifetime supplementation with melatonin delays reproductive senescence in female rats without an effect on number of primordial follicles // Exp. Geront. 1998. Vol. 33. P. 914.

65. MohanKumar S. M. J., MohanKumar P. S. Aging alters norepinephrine release in the medial preoptic area in response to ste-

roid priming in ovariectomized rats // Brain Res. 2004. Vol. 1023. P. 24–30.

66. MohanKumar P.S., ThyagaRajan S., Quadri S.K. Cyclic and age-related changes in norepinephrine concentrations in the medial preoptic area and arcuate nucleus // Brain Res. Bull. 1995. Vol. 33. № 6. P. 561–564.

67. Morgan D.G. The dopamine and serotonin systems during aging in human and rodent brain // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiat. 1987. Vol. 11. P. 153–157.

68. Nass T.E., LaPolt P.S., Judd H.L., Lu J.K. Alterations in ovarian steroid and gonadotrophin secretion preceding the cessation of regular oestrous cycles in ageing female rats // J. Endocr. 1984. Vol. 100. № 1. P. 43–50.

69. Pandi-Perumal S.R., Zisapel N., Srinivasan V., Cardinali D. P. Melatonin and sleep in aging population // Exp. Geront. 2005. Vol. 40. № 12. P. 911–925.

70. Pierpaoli W., Bulian D., Dall'Ara A. et al. Circadian melatonin and young-to-old pineal grafting postpone aging and maintain juvenile conditions of reproductive functions in mice and rats // Exp. Geront. 1997. Vol. 32. № 4–5. P. 587–602.

71. Poirel V.J., Masson-Pévet M., Pevét P., Gauer F. MT1 melatonin receptor mRNA expression exhibits a circadian variation in the rat suprachiasmatic nuclei // Brain Res. 2002. Vol. 946. № 1. P. 64–71.

72. Prasad S.K., Qureshi T.N., Saxena S. et al. L-DOPA feeding induces body growth and reproductive conditions in Japanese quail, Coturnix coturnix Japonica // Int. J. Poultry Sci. 2007. Vol. 6. № 8. P. 560–566.

73. Rance N.E., Uswandi S.W. Gonadotropin releasing hormone gene expression is increased in the medial basal hypothalamus of postmenopausal women // J. clin. Endocr. Metab. 1996. Vol. 81. P. 3540–3546.

74. Rasmussen D.D. Diurnal modulation of rat hypothalamic gonadotropin-releasing hormone release by melatonin in vitro // J. Endocr. Invest. 1993. Vol. 16. № 1. P. 1–7.

75. Reiter R.J., Richardson B.A., Johnson L.Y. et al. Pineal melatonin rhythm: reduction in aging Syrian hamsters // Science. 1980. Vol. 19. № 210. P. 1372–1373.

76. Rivera-Bermudez M.A., Gerdin M.J., Earnest D.J., Dubocovich M.L. Regulation of basal rhythmicity in protein kinase C activity by melatonin in immortalized rat suprachiasmatic nucleus cells // Neurosci. Lett. 2003. Vol. 346. № 1–2. P. 37–40.

77. Roca A.L., Godson C., Weaver D.R., Reppert S. Structure, characterization, and expression of the gene encoding the mouse MEL (1a) melatonin receptor // Endocrinology. 1996. Vol. 137. № 8. P. 3469–3477.

78. Rollo C.D. Dopamine and aging: intersecting facets // Neurochem. Res. 2009. Vol. 34. № 4. P. 601–629.

79. Rosenfield R.L., Ehrlich E.N., Cleary N.E. Adrenal and ovarian contributions to the elevated free plasma androgen levels in hirsute women // J. clin. Endocr. Metab. 1972. Vol. 34. P. 92.

80. Roth G.S. Age changes in adrenergic and dopaminergic signal transduction mechanisms: parallels and contrasts // Neurobiol. Aging. 1988. Vol. 9. № 1. P. 63–64.

81. Temel S., Lin W., Lakhlani S., Jennes L. Expression of estrogen receptor-alpha and c-Fos in norepinephrine and epinephrine neurons of young and middle aged the steroid-induced luteinizing hormone surge // Endocrinology. 2002. Vol. 143. P. 3974–3983.

82. ThyagaRajan S., MohanKumar P. S., Quadr S.K. Cyclic changes in the release of norepinephrine and dopamine in the medial basal hypothalamus: effects of aging // Brain Res. 1995. Vol. 689. P. 122–128.

83. Trentini G.P., Genazzani A.R., Criscuolo M. et al. Melatonin treatment delays reproductive aging of female rat via the opiatergic system // J. Neuroendocr. 1992. Vol. 56. № 3. P. 364–370.

84. Weiss G., Skurnick J.H., Golgmith L.T. et al. Menopause and hypothalamic-pituitary sensitivity to estrogen // J.A.M.A. 2004. Vol. 292. P. 2991–2996.

85. Wise P.M. Changing neuroendocrine function during aging: impact on diurnal and pulsatile rhythms // Exp. Geront. 1994. Vol. 29. № 1. P. 13–19.

86. Wise P.M. Neuroendocrine modulation of the «menopause»: insights into the aging brain // Amer. J. Physiol. 1999. Vol. 277. № 6 (1). P. E965–970.

87. Wise P.M., Kashon M.L., Krajnak K.M. et al. Aging of the female reproductive system: a window into brain aging // Recent Prog. Horm. Res. 1997. Vol. 52. P. 279–303.

88. Wise P.M., Smith M.J., Dubai D.B. et al. Neuroendocrine modulation and repercussions of female reproductive aging // Recent Prog. Horm. Res. 2002. Vol. 57. P. 235–256.

89. Yin W., Gore A.C. Neuroendocrine control of reproductive aging: roles of GnRH neurons // Reproduction. 2006. Vol. 131. P. 403–414.

90. Zitouni M., Pevét P., Masson-Pevét M. Brain and pituitary melatonin receptors in male rat during postnatal development and the effect of pinealectomy // J. Neuroendocr. 1996. Vol. 8. № 8. P. 571–577.

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 2. P. 275–283

A.V.Arutjunyan, A.V.Korenevsky

AGE-ASSOCIATED REPRODUCTIVE CYCLE HYPOTHALAMIC REGULATION IMPAIRMENT AND ITS CORRECTION

D.O.Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology RAMS, 3 Mendeleyevskaya Liniya, St.Petersburg 199034; e-mail: arutjunyan@aa3703.spb.edu

This review covers present-day ideas of the female organism reproductive system neuroendocrine regulation in aging. The literature data on the key role of the hypothalamus in formation, organization and age-related decline of the reproductive function in both mammals and humans are considered in detail. Special focus is on catecholamines, peptides and other biologically active compounds acting in these processes. The authors discuss data showing interaction between the suprachiasmatic nuclei of the hypothalamus and the pineal gland synchronizing circadian and diurnal rhythms of gonadotropine-releasing hormone being normally synthesised and secreted during the reproductive period, but failing in aging or under the influence of neurotoxic compounds. Molecular mechanisms of ovarian cycle hypothalamic regulation impairment and possible ways of its correction by means of melatonin and peptide preparations from the pineal gland are described. The data presented may be of utility to prevent premature aging of reproductive function.

Key words: *reproductive function, hypothalamus, medial preoptic area, median eminence, suprachiasmatic nuclei, gonadotropine-releasing hormone, catecholamines, pineal gland, melatonin*

© Г. М. Жаринов, В. Н. Анисимов, 2014
УДК 577.73:78.071

Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 2. С. 284–290

Г. М. Жаринов[1], В. Н. Анисимов[2]

МУЗЫКА И ДОЛГОЛЕТИЕ

[1] Российский научный центр радиологии и хирургических технологий Минздрава РФ, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70; e-mail: asatur15@mail.ru; [2] НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова Минздрава РФ, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68; e-mail: aging@mail.ru

В статье представлены сведения о среднем возрасте смерти 8 775 музыкантов (7 371 мужчина и 1 404 женщины) — представителей разных специализаций: композиторов, дирижёров, певцов, пианистов, скрипачей, органистов и т. д. Женщины любой из исследованных профессий жили достоверно дольше мужчин (*p*<0,02). Среди мужчин дольше всего жили дирижёры (71,1 года; *n*=1 435), виолончелисты (70 лет; *n*=260) и скрипачи (70 лет; *n*=753), тогда как меньше всех жили рок-музыканты (45 лет; *n*=421) и барды (54 года; *n*=428). Среди женщин дольше других жили арфистки (80,9 года; *n*=32), клавесинистки (79,9 года; *n*=17) и дирижёры (79,6 года; *n*=24). Меньше других жили женщины, посвятившие себя рок-музыке (37,7 года; *n*=37), авторской песне (49,6 года; *n*=67) и игре на гитаре (54,4 года; *n*=9). Женщины значительно опережают мужчин по относительному числу долгожителей: до возраста 90 лет и более дожили 43,75% арфисток, 29,17% дирижёров, 19,50% скрипачек, тогда как никто из выборки женщин рок-музыкантов и гитаристок не дожил до 90-летия. Среди мужчин 90-летний рубеж перешагнули 7,30% скрипачей, 6,62% дирижёров и 6,54% виолончелистов. Ни один мужчина рок-музыкант не дожил до 90-летия. Установлено наличие связи между степенью общественного признания музыканта и долголетием. Так, удостоенные звания народного артиста (СССР, РСФСР или России) композиторы-мужчины жили на 8,7, а женщины — на 18,1 года дольше «рядовых» композиторов, дирижёры-мужчины — на 2,4, а женщины — на 9,9 года дольше своих не отмеченных столь высоким званием коллег; оперные певцы живут на 5,3, а оперные певицы — на 6,6 года дольше «рядовых» вокалистов. Среди эстрадных певцов-мужчин удостоенные звания народного артиста жили на 8 лет дольше «рядовых» певцов, тогда как среди эстрадных певиц этот разрыв достигал более 20 лет (20,1 года).

Ключевые слова: музыканты, средний возраст смерти, долгожители

В связи с существенным увеличением в структуре населения доли людей пожилого и старческого возраста большое значение, наряду с генетическими факторами долголетия, придается исследованию роли социально-экономических условий и образа жизни [2, 18, 27]. В последние годы растёт интерес к изучению признаков ускоренного старения у представителей самых различных профессий, например у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции [1], водителей грузового автотранспорта [5], моряков дальнего плавания [12]. С другой стороны, обращают на себя внимание данные о большей продолжительности жизни людей с высоким социально-экономическим статусом, в частности лауреатов Нобелевской премии, членов национальных академий наук, известных писателей и актёров [3–6, 14, 26]. В ряде работ показано, что у профессиональных музыкантов-исполнителей классической музыки дольше сохраняются когнитивные способности [21, 29], тогда как джазовые музыканты живут меньше коллег других музыкальных специальностей [28]. Профессия музыканта характеризуется рядом стрессирующих факторов, таких как публичность, страх перед сценой, постоянное нахождение под критической оценкой дирижёра и публики, необходимость соответствовать высоким ожиданиям, а также соматическими проблемами, среди которых боли различной локализации, нарушения чувствительности, моторные и координационные нарушения [22, 25]. Установление специфического характера проблем со здоровьем в среде профессиональных музыкантов, а также увеличение их частоты привело к появлению новой медицинской специальности — музыкальной медицине (*music medicine*) [11, 17, 22, 23].

Материалы и методы

Мы исследовали данные о продолжительности жизни и долгожительстве у музыкантов разных направлений и специальностей. Источниками информации о датах рождения и смерти служили электронная версия «Большой русской биографической энциклопедии» [7], включавшей все

биографические сведения из «Русского биографического словаря» А. А. Половцова; «Большого энциклопедического словаря» Брокгауза и Ефрона; «Военной энциклопедии» И. В. Сытина; Энциклопедического словаря Русского биографического института Гранат; «Еврейской энциклопедии» Брокгауза и Ефрона, и электронная версия «Музыкальной энциклопедии» [10]. Кроме того, были использованы сайты Википедии [8] «По странам» и «По алфавиту», относящиеся к поэтам, писателям, художникам, музыкантам, политикам и другим, а также сайты Википедии «Родившиеся в … году», начиная с I века н. э. до 1960 г. включительно, «Умершие в … году», начиная с 1910 г. до 7 апреля 2014 г. включительно.

Для настоящей работы все музыканты подразделялись на категории «композиторы», «дирижёры», «музыканты-исполнители» (играющие на фортепиано, скрипке, виолончели, органе, духовых инструментах, арфе, клавесине и гитаре; певцы). В категории «певцы» отдельно были рассмотрены данные, относящиеся к певцам, исполнявшим произведения классического репертуара (оперным певцам), эстрадным певцам, исполнителям авторской песни и рок-музыкантам. Категория «оперные певцы» дополнительно подразделялась на группы, соответствующие основным типам голосов: бас, баритон, тенор и контр-тенор у мужчин; контральто, меццо-сопрано и сопрано у женщин.

В базу данных включали сведения о людях с установленными датами (годами) рождения и смерти; были использованы «грубые» показатели продолжительности жизни, без поправок на confounding factors, без стандартизации по историческому периоду, стране и т. д. В каждой категории определяли средний возраст смерти (СВС) — отдельно для мужчин и для женщин, а также долю людей, проживших 90 лет и более. Рассчитывали стандартную ошибку среднего арифметического ($M \pm m$). Достоверность различий показателей между группами производили по методу Фишера—Стьюдента и χ^2 [9].

Результаты и обсуждение

Нами были проанализированы сведения о продолжительности жизни и долгожителях среди 8 775 музыкантов (7 371 мужчина и 1 404 женщины) разных специализаций. СВС у музыкантов-мужчин составил 67,1±0,18 года, а у женщин — 68,9±0,50 года, $p<0{,}001$. Дирижёры-мужчины жили в среднем дольше композиторов — 71,1±0,35 и 66,8±0,24 года, соответственно, $p<0{,}01$ (*табл. 1*). Для женщин соответствующие показатели составили 79,6±3,35 и 67,9±1,61 года, $p<0{,}05$. Среди дирижёров-женщин было больше долгожителей: 29,17 % дирижёров и 11,64 % композиторов, тогда как доля дирижёров-мужчин, проживших 90 лет и более, составила 6,62 %, а композиторов — 4,55 % (различие с соответствующими показателями для женщин достоверно, $p<0{,}01$).

Среди мужчин — исполнителей классической музыки, игравших на разных инструментах, СВС существенно различался, варьируя от 70 лет у виолончелистов до 65,7 года у игравших на клавесине и 64,0 года у гитаристов. У женщин, исполнителей классической музыки, СВС варьировал от 80,9 года у арфисток до 69,9 года у виолончелисток и 54,4 года у гитаристок (*табл. 2*). Относительное число мужчин, доживших до 90 лет и более, среди этой категории музыкантов варьировало от 7,30 % у скрипачей до 3,70 % у арфистов, а относительное число женщин-долгожительниц — от 19,15 % у скрипачек и до 11,76 % у игравших на виолончели. Неожиданно высокой была доля долгожительниц среди арфисток — 43,75 % ($p<0{,}01$), тогда как

Таблица 1

Средний возраст смерти (СВС) музыкантов-мужчин разных «специализаций»

Категория	Число музыкантов-мужчин	СВС, лет	Количество проживших 90 лет и более	
			абс. число	%
Дирижёры	1435	71,1±0,35	95	6,62
Виолончель	260	70,0±0,89	17	6,54
Скрипка	753	70,0±0,53	55	7,30
Орган	363	69,1±0,76*	18	4,96
Духовые	484	68,8±0,66*	27	5,57
Фортепиано	924	68,6±0,52*	59	6,39
Композиторы	3980	66,8±0,24	181	4,55
Классические певцы	769	67,6±0,48	25	3,25
Арфа	54	66,3±2,03	2	3,70
Клавесин	75	65,7±1,79	4	5,33
Гитара (не рок)	118	64,0±1,49	6	5,08
Эстрадные певцы	546	61,7±0,76	24	4,40
Барды	428	54,0±0,85	8	1,87
Рок	421	45,0±0,69*	0	0

Примечание. Здесь и в табл. 2: * различие с показателем для дирижёров достоверно, $p<0{,}01$

Таблица 2

Средний возраст смерти (СВС) музыкантов-женщин разных «специализаций»

Категория	Число музыкантов-женщин	СВС, лет	Количество проживших 90 лет и более	
			абс. число	%
Арфа	32	80,9±3,04	14	43,75
Клавесин	17	79,9±2,59	3	17,65
Дирижёры	24	79,6±3,35	7	29,17
Скрипка	47	77,4±2,11	9	19,15
Фортепиано	231	74,0±1,12	38	16,45
Классические певицы	582	71,8±0,65*	51	8,76
Орган	7	71,3±7,14	0	0
Виолончель	17	69,9±3,40	2	11,76
Композиторы	146	67,9±1,61*	17	11,64
Духовые	5	62,6±13,35	1	20,00
Эстрадные певицы	383	61,1±1,07*	26	6,79
Гитара (не рок)	9	54,4±7,79*	0	0
Барды	67	49,6±2,43*	4	5,97
Рок	37	37,7±1,97*	0	0

никто из женщин, игравших на органе и гитаре, не дожил до 90 лет.

У певцов-мужчин СВС был наибольшим у исполнителей классического репертуара — 67,6±0,48 года, у исполнителей эстрадного жанра — 61,7±0,76 года; у бардов (исполнителей авторской песни) он составил 54,0±0,85 года ($p<0,01$), и наименьший СВС отмечен у рок-музыкантов — 45,0±0,69 года ($p<0,01$). У женщин соответствующие показатели составили: у исполнительниц классического репертуара — 71,8±0,65 года, у исполнительниц эстрадного жанра — 61,1±1,07 года ($p<0,01$); у исполнительниц авторской песни — 40,6±2,43 года ($p<0,01$), у рок-музыкантов — 37,7±1,97 года ($p<0,01$); достоверность рассчитывали в сравнении с данными исполнителей классического репертуара. У мужчин доля проживших 90 лет и более была максимальна у эстрадных певцов — 4,40 %, у оперных певцов она составила 3,25 % и существенно меньше она была у бардов — 1,87 %. У женщин доля доживших до 90 лет была максимальной у исполнителей классического репертуара — 8,76 %, авторской песни — 5,97 % и эстрады — 6,79 %. Среди рок-музыкантов обоего пола долгожителей не было.

Таблица 3

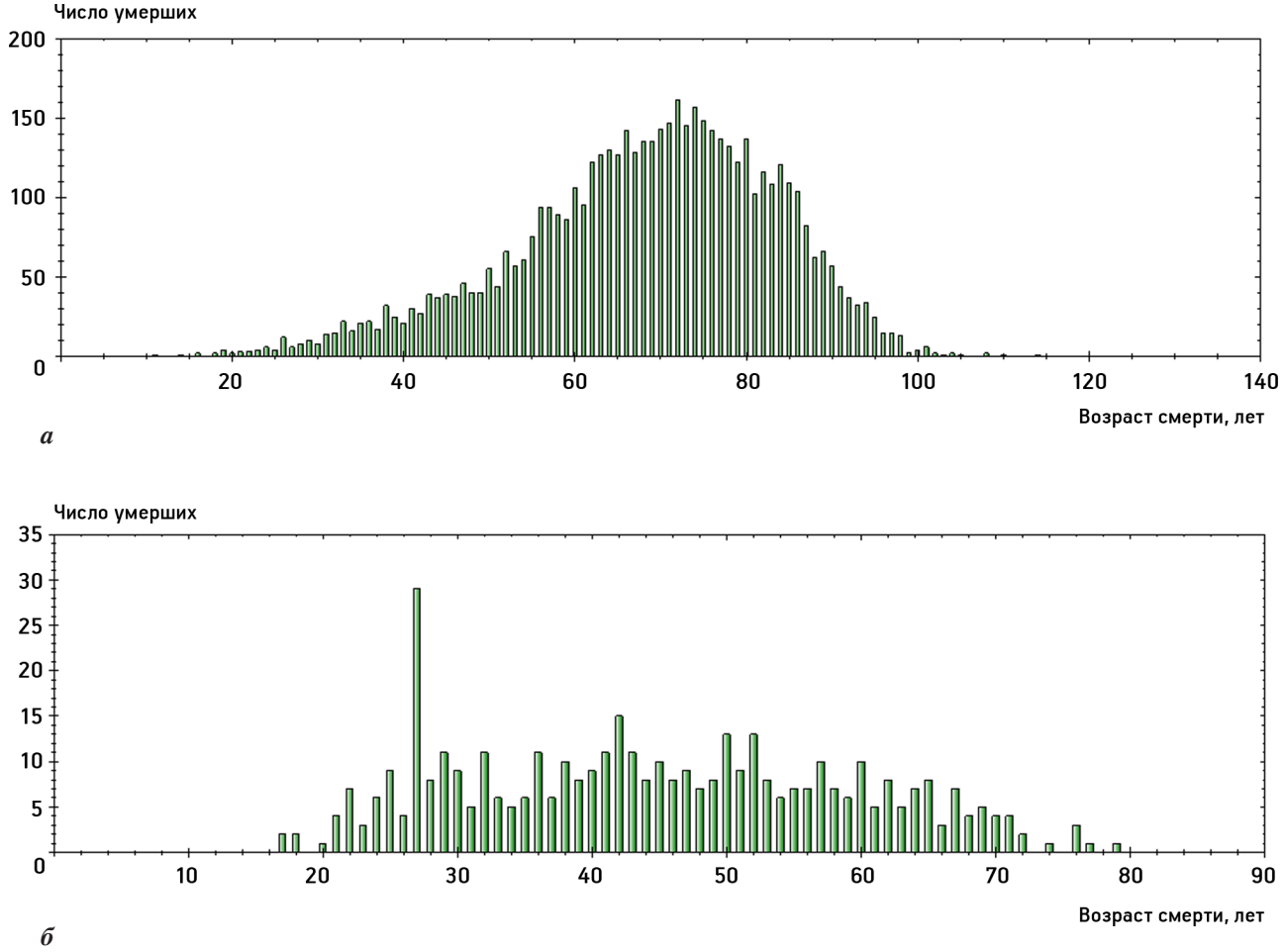
Средний возраст смерти (СВС) и доля долгожителей среди классических певцов

Категория	Число певцов	СВС, лет	Количество проживших 90 лет и более	
			абс. число	%
Мужчины				
Бас	217	66,7±0,95	4	1,84
Баритон	271	68,2±0,78	10	3,69
Тенор	321	67,6±0,75	12	3,74
Контр-тенор	11	66,5±4,49	0	0
Женщины				
Контральто	69	69,0±2,05	7	10,14
Меццо-сопрано	144	69,8±1,31	11	7,64
Сопрано	405	73,1±0,75	38	9,38

Обращают на себя внимание существенные различия в характере распределения СВС у рок-музыкантов и музыкантов других жанров. Если для всех музыкантов (за исключением рок-исполнителей) оно было близко к нормальному с пиком в 73 года (*рисунок, А*), то у рок-музыкантов имеет место необыкновенно высокая частота смерти в 27-летнем возрасте (рисунок, *Б*). Причина этого феномена не ясна и требует дополнительного исследования.

У мужчин в категории певцов классического репертуара достоверных различий в СВС выявлено не было, он варьировал от 66,7 года у басов до 68,2 у баритонов. Среди женщин обладательницы сопрано жили дольше, чем меццо-сопрано — 73,1 и 69,8 года, соответственно ($p<0,01$). Доля долгожительниц составила 10,14 % в группе контральто, 9,38 % — сопрано и 7,64 % — меццо-сопрано. В группе мужчин-певцов доля долгожителей варьировала от 3,69 % у баритонов до 0 % у контр-теноров (*табл. 3*).

Таким образом, продолжительность жизни музыкантов оказалась связанной с особенностями исполняемой ими музыки. Низкий СВС рок-музыкантов и исполнителей авторской песни обоего пола можно было бы объяснить образом их жизни. Однако маловероятно, что различия в СВС и доле долгожителей, выявленные у композиторов и дирижёров, а также в некоторых других категориях музыкантов (арфистки, клавесинистки и другие), могут быть связаны с этими обстоятельствами. Можно предположить, что установленные закономерности определяются особенностями му-



Распределение среднего возраста смерти среди музыкантов обоего пола:
а — без рок-музыкантов, n=6 578; б — рок-музыканты, n=423

зыки, с которыми связана жизнь соответствующих категорий музыкантов.

Наши данные о меньшем СВС певиц-контральто по сравнению с сопрано соответствуют наблюдениям E. L. Abel и соавт. [13]. Эти исследователи также не обнаружили статистически значимых различий в продолжительности жизни среди оперных певцов-мужчин. Авторы полагают, что причиной большей СВС певиц по сравнению с певцами-мужчинами может быть уровень эстрогенов, оказывающих благоприятный эффект на гены долголетия. Показано, что уровень тестостерона у музыкантов-мужчин ниже, а у женщин — выше, чем у соответствующих контрольных групп [22]. В этой же работе указывается, что уровень мелатонина повышен у музыкантов по сравнению с немузыкантами. Имеются данные, что джазовые музыканты живут меньше, чем исполнители классической музыки [28]. Смертность среди 1 489 рок-музыкантов и исполнителей поп-музыки, достигших популярности между 1956 и 2006 г., была существенно большей по сравнению со средней смертностью населения в США и Великобритании, стандартизированной по возрасту, полу, расовой и этнической принадлежности. Средний возраст умерших звёзд рок-музыки составил 45,2 года в Северной Америке и 39,6 года в странах Европейского союза [15], что совпадает с нашими оценками (см. табл. 1, 2).

В ряде работ показано, что у исполнителей инструментальной классической музыки ментальное старение и возрастное снижение когнитивных способностей замедляется пропорционально интенсивности их занятий музыкой [16, 21, 30]. Классическая музыка снижает стрессы у специалистов по музыкотерапии [19]. В экспериментах на крысах было показано, что шумная музыка усиливала метастазирование перевиваемой опухоли, тогда как классическая музыка ослабляла его [24].

Интересным наблюдением оказалось наличие связи между степенью общественного признания музыканта и долголетием. В нашей стране в ка-

честве такого критерия может быть использовано звание народного артиста (СССР, РСФСР или России). Оказалось, что отмеченные таким званием композиторы-мужчины живут на 8,7, а женщины — на 18,1 года дольше «рядовых» композиторов, дирижёры-мужчины — на 2,4, а женщины — на 9,9 года дольше своих не отмеченных столь высоким званием коллег, оперные певцы живут на 5,3, а оперные певицы — на 6,6 года дольше «рядовых» вокалистов. Среди эстрадных певцов-мужчин удостоенные звания народного артиста жили на 8 лет дольше «рядовых» певцов, тогда как среди эстрадных певиц этот разрыв достигал более 20 лет (20,1 года). Аналогичная закономерность прослеживалась при рассмотрении данных о доле долгожителей, то есть проживших 90 лет и более, среди представителей разных специализаций (*табл. 4*).

Сравнение показателей продолжительности жизни представителей разных музыкальных специализаций показало, что лидируют по СВС среди мужчин дирижёры (71,1 года), тогда как меньше всех живут рок-музыканты — 45 лет и барды — 54 года. Среди женщин первые три места по СВС занимают арфистки (80,9 года), дирижёры (79,6 года) и клавесинистки (79,9 года). Меньше других жили женщины, посвятившие себя рок-музыке (37,7 года), авторской песне (49,6 года) и игре на гитаре (54,4 года).

Женщины с большим отрывом опережают мужчин по относительному числу долгожителей (⩾90 лет) в каждой из выборок. Лидируют арфистки (43,75 %), дирижёры (29,17 %) и скрипачки (19,15 %). У мужчин больше всего долгожителей среди дирижёров (6,62 %) и скрипачей (7,30 %). Столетний рубеж перешагнули 6,25 % арфисток. У мужчин доля столетних была на порядок меньшей. Здесь лидерами были пианисты (0,65 %) и скрипачи (0,40 %). Не оказалось ни одного рок-музыканта (и мужчины, и женщины) и контр-тенора, кто дожил бы до 90 лет. Меньше других долгожителей было среди певцов-басов (1,84 %) и бардов (1,87 %).

Полагают, что лица, прожившие 90 лет и более, представляют собой лучший пример успешного старения, поскольку основные ассоциированные со старением заболевания у них практически отсутствуют или развиваются значительно позднее [20]. Примеры исключительного долголетия у музыкантов приведены в *табл. 5*. Музыканты-исполнители классической музыки живут дольше, чем рок-музыканты. Можно предположить, что люди, предпочитающие слушать классическую музыку, имеют больше шансов прожить долгую жизнь, чем любители рок-музыки.

Таблица 4

Средний возраст смерти (СВС) музыкантов, получивших и не получивших звание народного артиста

Профессия	Пол	Наличие звания	Число музыкантов	СВС, лет	Количество проживших 90 лет и более	
					абс. число	%
Композиторы	М	Народные артисты	144	74,4±0,86	13	9,03
		Прочие	2402	65,7±0,33	96	4,00
	Ж	Народные артисты	5	82,2±6,18	2	40,0
		Прочие	89	64,1±2,27	9	10,11
Дирижёры	М	Народные артисты	116	73,6±1,02	7	6,03
		Прочие	1054	71,2±0,41	77	7,31
	Ж	Народные артисты	4	87,3±2,59	2	50,0
		Прочие	16	77,4±4,88	5	31,25
Оперные певцы	М	Народные артисты	99	72,3±1,04	7	7,07
		Прочие	670	67,0±0,53	18	2,69
	Ж	Народные артисты	69	77,6±1,26	6	8,70
		Прочие	513	71,0±0,71	45	8,77
Эстрадные певцы	М	Народные артисты	11	69,5±3,91	1	9,09
		Прочие	535	61,5±0,77	23	4,30
	Ж	Народные артисты	10	80,7±2,75	1	10,00
		Прочие	373	60,6±1,08	25	6,70

Таблица 5

Примеры долгожительства среди музыкантов

№	Фамилия, имя, отчество, род занятий, страна	Годы жизни	ПЖ, лет	Пол
1	Ши Джордж Беверли — американский певец, лауреат премии «Грэмми»	1898–2013	114	М
2	Херц-Зоммер Алиса, чехословацкая и израильская пианистка, педагог	1903–2014	110	Ж
3	Кюэно Юг Адемар, швейцарский певец (тенор)	1902–2010	108	М
4	Орнштейн Лев, американский композитор, пианист и педагог	1893–2002	108	М
5	Хестерс Йоханнес, голландско-австрийский актёр и певец (тенор), в 1997 г. был включен в Книгу рекордов Гиннесса как старейший действующий актёр	1903–2011	108	М
6	Гуссенс Сидони, арфистка, Великобритания	1899–2004	105	Ж
7	Мейнер Уэйд, американский певец и исполнитель на банджо	1907–2011	104	М
8	Ланг Маргарет, американский композитор	1867–1972	104	Ж
9	Барабашов Вячеслав Андреевич, украинский композитор	1901–2004	103	М
10	Картер Эллиотт, американский композитор	1908–2012	103	М
11	Ле Флем Поль, французский композитор	1881–1984	103	М
12	Цириц Грета фон, немецкая пианистка и композитор	1899–2001	102	Ж
13	Лернер Давид Михайлович, российский пианист, народный артист России	1909–2012	102	М
14	Колесса Николай Филаретович, украинский композитор, оперный и хоровой дирижёр, педагог, народный артист СССР	1903–2006	102	М
15	Хоуп Долорес, США, певица	1909–2011	102	Ж
16	Семенченко Галина Павловна, советская и российская певица, актриса оперетты, заслуженная артистка РСФСР	1909–2011	101	Ж
17	Коул Орландо, американский виолончелист, педагог	1908–2010	101	М
18	Родригес Гарсиа Мануэль Патрисио, Испания, певец (бас), брат Полины Виардо	1805–1906	101	М
19	Ирвинг Берлин, американский композитор	1888–1989	101	М
20	Валицкая Марта (Мария) Генриховна, русская певица (драматическое сопрано)	1853–1955	101	Ж
21	Солпитер Макс, британский скрипач	1908–2010	101	М
22	Мюль Марсель, французский саксофонист	1901–2002	101	М
23	Аитофф Ирен, Франция, пианистка	1904–2006	101	Ж
24	Слонимский Николай Леонидович, российский композитор, музыковед, дирижёр, музыкальный критик, пианист	1894–1995	101	М

***

Авторы выражают глубокую признательность программисту А. С. Чиркову, создавшему систему получения и обработки информации, без которой выполнение этой работы было бы невозможным, а также докт. мед. наук М. А. Забежинскому и докт. биол. наук Г. Л. Сафаровой за ценные советы и замечания, высказанные ими при подготовке статьи к печати.

Литература

1. *Алишев Н. В., Свистов А. С., Рыжман Н. Н. и др.* Показатели биологического возраста и ускоренное старение у ликвидаторов последствий радиационных аварий // Успехи геронтол. 2006. Т. 18. С. 110–124.

2. *Анисимов В. Н.* Молекулярные и физиологические механизмы старения: В 2-х т. СПб.: Наука, 2008.

3. *Анисимов В. Н., Жаринов Г. М.* Продолжительность жизни и долгожительство у представителей творческих профессий // Успехи геронтол. 2013. Т. 26. № 3. С. 405–416.

4. *Анисимов В. Н., Михальский А. И.* Стареет ли Нобелевский лауреат? Математический анализ возраста и продолжительности жизни лауреатов Нобелевской премии за 1901–2003 гг. // Успехи геронтол. 2004. Т. 15. С. 14–22.

5. *Башкирёва А. С.* Показатели ускоренного старения у водителей автотранспорта // Успехи геронтол. 2004. Т. 14. С. 34–43.

6. *Березкин В. Г., Буляница А. Л.* О некоторых демографических характеристиках членов Российской академии наук в XX веке // Успехи геронтол. 2007. Т. 20. № 1. С. 29–39.

7. *Большая русская биографическая энциклопедия*. М.:Бизнессофт (ИДДК), 2004.

8. *Википедия*, свободная энциклопедия. http://ru.wikipedia.org.

9. *Гублер Е. Г.* Количественные методы анализа результатов медицинских исследований. Л.: Медицина, 1978.

10. *Музыкальная энциклопедия*. М.: Директ-Медиа Паблишинг, 2006. LSBN: 23 800.

11. *Дворецкий Л. И.* Музыка и медицина: размышления врача о музыке и музыкантах. М.: Анкил, 2007.

12. *Никитина В. Н.* О взаимосвязи раннего старения организма с воздействием электромагнитных излучений // Клин. геронтол. 1997. № 3. С. 14–18.

13. *Abel E. L., Kruger M. M., Pandya K.* Sopranos but not tenors live longer // Aging Male. 2012. Vol. 15. P. 109–110.

14. *Andreev E. M., Jdanov D., Shkolnikov V. M., Leon D. A.* Long-term trends in the longevity of scientific elites: evidence from

the British and the Russian academies of science // Popul. Stud. (Camb). 2011. Vol. 65. P. 319–334.

15. Bellis M.A., Hughes K., Sharples O. et al. Dying to be famous: retrospective cohort study of rock and pop star mortality and its association with adverse childhood experiences // BMJ Open. 2012. Vol. 2(6). pii: e002089. doi: 10.1136/bmjopen-2012–002089. Print 2012.

16. Brodsky W. Rationale behind investigating positive aging among symphony orchestra musicians: A call for a new area of empirical study // Musicae Scientiae. 2011. Vol. 15. № 1. P. 3–15.

17. Evans H.M. Music, medicine and embodiment // Lancet. 2010. Vol. 375(9718). P. 886–887.

18. Fitzpatrick R. Social status and mortality // Ann. intern. Med. 2001. Vol. 134. P. 1001–1019.

19. Fowler K.L. The relations between personality characteristics, work environment, and the professional well-being of music therapists // J. Music Ther. 2006. Vol. 43. P. 174–197.

20. Franceschi C., Motta L., Motta M. et al. The extreme longevity: The state of the art in Italy // Exp. Geront. 2008. Vol. 43. P. 45–52.

21. Hanna-Pladdy B., Gajewski B. Recent and past musical activity predicts cognitive aging variability: direct comparison with general lifestyle activities // Front. Human Neurosci. 2012. Vol. 6. Article 198.

22. Hessler M. Music medicine. A neurobiological approach // Neuroendocr. Lett. 2000. Vol. 21. P. 101–106.

23. MacDonald R.A.R. Music, health, and well-being: A review // Int. J. Qual. Stud. Hlth Wellbeing. 2013; 8: 10.3402/qhw.v8i0.20635. doi: 10.3402/qhw.v8i0.20635.

24. Nunez M.J., Mana P., Linares D. et al. Music, immunity and cancer // Life Sci. 2002. Vol. 71. P. 1047–1057.

25. Potter P.J., Jones I.C. Medical problems affecting musicians // Can. Fam. Physician. 1995. Vol. 41. P. 2121–2128.

26. Redelmeier D.A., Singh S. Survival in academy award-winning actors and actresses // Ann. intern. Med. 2001. Vol. 134. P. 955–962.

27. Schulz-Aellen M.-F. Aging and Human Longevity. Boston: Birkhauser, 1997.

28. Spencer F.J. Premature death in jazz musicians: fact or fiction? // Amer. J. Publ. Hlth. 1991. Vol. 81. P. 804–805.

29. Staud R. Survival in academy award-winning actors and actresses. To the Editor // Ann. intern. Med. 2003. Vol.1 38. P. 77.

30. Wan C.Y., Schlaug G. Music making as a tool for promoting brain plasticity across the life span // Neuroscientist. 2010. Vol. 16. P. 566–577.

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 2. P. 284–290

G. M. Zharinov[1], V. N. Anisimov[2]

MUSICS AND LONGEVITY

[1] Russian Scientific Center of Radiology and Surgery Technologies, 70 ul. Leningradskaya, Pesochny, St.Petersburg, 197758; e-mail: asatur15@mail.ru; [2] N. N. Petrov Research Institute of Oncology, 68 ul. Leningradskaya, Pesochny, St.Petersburg 197758; e-mail: aging@mail.ru

The data on mean age of death of 8 775 musicians (7 371 males and 1 404 females) — composers, conductors, singers, pianists, violinists, etc.) are presented in the paper. Women lived longer than men in any studied categories (p<0,02). The 3 first places of long-livers among men were belonging to conductors (71,1 yrs., n=1 435), players on chello (70,0 yrs, n=260) and on violin (70,0; n=735). Rock-musicians, and author's song singer lived less than other categories (45,0 yrs, n=421; 54,0 yrs, n=428, respectively). Among women leading long-livers were harp-players (80,9 yrs., n=32), clavesin-players (79,9 yrs, n=17), and conductors (79,6 yrs., n=24). The mean age of death in women rock-musicians was 37,7 yrs. (n=37), in author song's singers — 49,6 yrs. (n=67), in guitarists — 54,4 yrs. (n=9). Relative number of nonagenarians (90+) was much higher among women as compared to men. The values were as 43,75 % of harp-players, 29,17 % of conductors, 19,50 % of violinists among women and nobody from rock-musicians and guitar players survived 90 yrs. In men, 7,30 % violinists, 6,62 % of conductors and 6,54 % of cello-players survived 90+ years. Honors give advantage for survival — «People artists» men- composers survived 8,7 yrs longer than ordinary composers, whereas women-composers with this honor lived 18,1 yrs longer than non awarded composers. Opera singers «People artists»-men live longer 5,3 yrs, and women — by 6,6 yrs longer than their no-honored colleagues. For estrada singers these differences were 8,0 yrs for men and 20,1 yrs. for women.

***Key words**: musicians, mean age of death, longevity*

© А. Х. Абашидзе, В. С. Маличенко, 2014
УДК 34:36:616–053.9

Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 2. С. 291–296

А. Х. Абашидзе[1], В. С. Маличенко[1, 2]

МЕЖДУНАРОДНЫЕ И НАЦИОНАЛЬНЫЕ ПРАВОВЫЕ СРЕДСТВА ОБЕСПЕЧЕНИЯ СОЦИАЛЬНОЙ СПРАВЕДЛИВОСТИ В ОТНОШЕНИИ ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

[1] Российский университет дружбы народов, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; e-mail: aslan.abashidze@gmail.com;
[2] Московский государственный институт международных отношений (университет), 119454 Москва, пр. Вернадского, 76; e-mail: vlad.malichenko@gmail.com

Увеличение доли лиц пожилого возраста в составе населения большинства стран влечет изменения в масштабах и структуре заболеваемости, требующие более высоких затрат на медицинскую помощь и медико-социальное обслуживание. Поддержание здоровья и активности пожилых людей является важным показателем эффективности государственных стратегий в области здравоохранения и социального обеспечения. В данных условиях востребованными становятся выработка эффективных мер по содействию благополучному старению, предполагающая, прежде всего, законодательные, административные и иные меры, а также разработка стратегии и плана действий социально-экономического характера, максимально учитывающих потребности пожилых людей.

Ключевые слова: социальные права человека, пожилые люди, международно-правовая защита, демографическая ситуация

Наступившее столетие проявилось принципиально новой демографической ситуацией, которая характеризуется увеличением абсолютной численности населения и доли людей пожилого возраста в его структуре. Эта серьезная тенденция, по ожидаемым прогнозам, будет прогрессировать, и к 2050 г. численность пожилых людей на планете превысит 1,5 млрд человек и составит пятую часть её населения, при этом более 80 % из них будут проживать в развивающихся странах. Увеличение доли лиц пожилого возраста в составе населения большинства стран влечет изменения в масштабах и структуре заболеваемости, требующих более высоких затрат на медицинскую помощь и медико-социальное обслуживание, особенно по лекарственному обеспечению [10].

Увеличение доли населения пожилых людей указывает на прогресс в медицинской и социальной сферах, что, безусловно, является показателем улучшения условий жизни, ради чего была создана ООН, в преамбуле Устава которой говорится о содействии «социальному прогрессу и улучшению условий жизни при большей свободе». Однако в это же время, принимая первый акт о правах человека, Генеральная Ассамблея ООН в ст. 25 Всеобщей декларации прав человека (ВДПЧ) 1948 г. зафиксировала: «Каждый человек имеет… право на обеспечение на случай… наступления старости…».

Поддержание здоровья и активности пожилых людей является важным показателем эффективности государственных стратегий в области здравоохранения и социального обеспечения. Однако цикличные экономические и финансовые кризисы, затрагивающие население всех государств мира, в особенности угрожают благополучию пожилых людей. В данных условиях востребованными становятся выработка эффективных мер по содействию благополучному старению, предполагающая, прежде всего, законодательные, административные и иные меры, а также разработка стратегии и плана действий социально-экономического характера, максимально учитывающих потребности пожилых людей [1].

Договорные органы по правам человека системы ООН причисляют пожилых людей к уязвимым категориям населения, которые больше подвержены разным формам дискриминации. Такой же позиции придерживается один из ныне десяти функционирующих договорных органов по правам человека — Комитет по экономическим, социальным и культурным правам (КЭСКП) в своем Замечании общего порядка № 14 [7].

Уязвимое положение пожилых людей признано во всем мире. Выступая на II Всемирной ассамблее по проблемам старения в июле 2009 г., Генеральный секретарь ООН Пан Ги Мун говорил о том, что пожилые люди нуждаются «в особой защите и под-

держке» [17]. Дело в том, что старость делает их более уязвимыми как в отношении болезней, так и в отношении разных форм насилия и эксплуатации. Пожилые люди становятся особенно уязвимыми в период экономического и финансового кризиса. Они более беспомощны в отношении разных видов преступлений, направленных против них, таких как мошенничество.

Предвзятое отношение к пожилым людям представляет собой весьма распространенное явление, которое принимает форму устойчивых стереотипов и находит свое отражение в принимаемых законах и политике. Нередко именно подобное стереотипное поведение становится первопричиной изоляции и социальной отчужденности пожилых людей, воспринимаемых как непродуктивных и потому бесполезных членов общества.

В 2011 г. Генеральный секретарь ООН в докладе о последующей деятельности по итогам II Всемирной ассамблеи по проблемам старения (A/66/173) выделил четыре основные группы проблем: нищета и неадекватные условия жизни; дискриминация, связанная с возрастом; насилие и жестокое обращение; и недостаток специальных мер, структур и услуг [4].

Хотя пожилые мужчины и женщины включены в число групп, страдающих от нарушений прав человека и нуждающихся в четких механизмах защиты, вопрос разработки эффективных средств и гарантий обеспечения их прав часто ускользает из поля зрения при выработке национальных и международных нормативных актов и политики. Лишь немногие государства учитывают серьезный возрастной сдвиг демографической структуры в своих кампаниях по борьбе с дискриминацией и насилием, в программах обеспечения достаточного доступа к услугам и возможностям и в разных других областях [3].

Несмотря на то, что нормы, закрепленные в существующих международных договорах о правах человека, распространяются на пожилых людей в той же мере, что и на других лиц, есть мнение, что в международной системе прав человека имеется пробел, заключающийся в отсутствии конкретного положения, посвященного пожилым людям.

Вопрос о поощрении и защите прав человека в качестве важнейших элементов создания инклюзивного общества, позволяющего пожилым людям в полной мере участвовать в социальной жизни и не подвергаться дискриминации, по-прежнему актуален и важен для всех государств. В феврале 2013 г. Генеральная Ассамблея ООН 53 голосами «за» при 109 воздержавшихся приняла резолюцию 67/139 «На пути к принятию всеобъемлющего и единого международно-правового документа о защите и поощрении прав и достоинства пожилых людей». Результаты голосования наглядно свидетельствуют об отсутствии единой позиции по данному вопросу. Хотя ряд государств выступает за безотлагательную разработку нового международного документа-конвенции ООН о правах пожилых людей, большинство, о чем свидетельствует принятие резолюции, считают, что защиту прав пожилых людей обеспечивают существующие международно-правовые документы.

Международная конвенция о защите прав пожилых должна: подтверждать основные принципы равенства и недискриминации; признать проблемы пожилых людей, определить статус пожилых людей как уязвимой группы, заслуживающей защиты; уточнить обязанности государств по защите прав пожилых; предусмотреть механизм учета и отчетности и учредить мандат специального докладчика по правам пожилых. Специальный докладчик должен анализировать и отслеживать положение пожилых людей, разрабатывать в этой связи рекомендации, а также стандарты и передовые практические методы для осуществления всех прав человека и основных свобод пожилых людей в полном объеме и на равноправной и недискриминационной основе.

Принятие международной конвенции позволит повысить информированность общественности о проблемах пожилого населения, устранить пробелы в законодательстве, а также возложить на государства конкретные обязательства по уважению и защите прав пожилых.

Социальная защита пожилого населения

Социальное обеспечение является не только одним из прав человека, но и необходимой составляющей социальной и экономической жизни каждой страны. Социальные системы играют важнейшую роль в борьбе с бедностью и обеспечивают экономическую стабильность, помогая гражданам справляться с основными жизненными рисками и быстро адаптироваться к происходящим экономическим, политическим, демографическим и социальным переменам [13]. В международном праве пожилой возраст обычно фигурирует в числе основных условий социального обеспечения.

Право на социальное обеспечение закреплено в ВДПЧ, Международном пакте об экономических,

социальных и культурных правах, Конвенции о ликвидации всех форм дискриминации в отношении женщин и конвенции Международной организации труда. В Замечании общего порядка № 19 о праве на социальное обеспечение (ст. 9) КЭСКП раскрывает ключевые особенности этого права и содержание соответствующих обязательств государств. Комитет отмечает, что государства-члены обязаны последовательно обеспечивать право на социальное обеспечение всем лицам, находящимся на их территории.

Социальная защита в том или ином виде существует почти в каждом государстве, но всеми ее видами обладает лишь ограниченное число стран. Не существует государств, полностью лишенных социальной защиты, однако во многих из них охват ограничен лишь несколькими областями, а доступ к существующим системам — как установленный по закону, так и фактический — имеется лишь у небольшой части населения мира.

На сегодня около 75 % населения мира (5,1 млрд) не имеют полноценной социальной защиты, а 40 % не имеют даже базовой защиты [16].

Деятельность МОТ в области социальной защиты пожилого населения

Значительную роль в формировании международных стандартов социальной защиты играет Международная организация труда (МОТ). МОТ при поддержке организаций системы ООН разработала рамочную основу политики по поддержанию минимального уровня социальной защиты в соответствии с положениями о праве каждого человека на социальное обеспечение и на уровень жизни, достаточный для обеспечения здоровья и благополучия для него самого и членов его семьи.

МОТ является нормотворческой организацией. Международные трудовые нормы оформлены в виде конвенций и рекомендаций и касаются широкого круга вопросов, который включает основополагающие права в сфере труда, социальное обеспечение и другие смежные вопросы социальной политики.

В Филадельфийской декларации 1944 г. признается «торжественное обязательство МОТ способствовать принятию всеми странами мира программ, имеющих целью», в частности, «расширение социального обеспечения, с тем чтобы обеспечить основной доход для всех нуждающихся в такой защите и полное медицинское обслуживание». В июне 2008 г. на Международной конференции труда эта цель была закреплена в Декларации МОТ о социальной справедливости в целях справедливой глобализации. Социальное обеспечение, как важное составляющее прав человека и социально-экономическая необходимость, было подтверждено на Международной конференции труда в 2011 и 2012 гг. [11].

Со времени основания МОТ в 1919 г., Международная конференция труда приняла 31 конвенцию и 23 рекомендации в области социального обеспечения. Рекомендации МОТ, принимаемые на сессиях Международной конференции труда, не подлежат ратификации, однако содержат руководящие указания, к выполнению которых должны стремиться все государства-члены. По сравнению с конвенциями, которые имеют прямое влияние на национальное законодательство, их диапазон шире, а сами рекомендации носят более концептуальный характер. Конвенции могут быть ратифицированы любым входящим в них государством, причем ратификация предполагает возникновение юридических обязательств. Конвенция вступает в силу, будучи ратифицирована определенным числом государств, и с этого момента является для них обязательной к исполнению. Конвенция, не ратифицированная отдельными государствами, имеет для них такой же статус и юридическое значение, как и рекомендации. Рекомендации не могут быть ратифицированы: обычно они прилагаются к конвенциям и служат не имеющим обязательной силы руководством по их применению, однако могут выступать и как отдельный документ.

В дополнение к конвенциям и рекомендациям, Административный совет МОТ регулярно разрабатывает директивные рамочные принципы по отдельным актуальным для многих государств-членов вопросам социальной политики. Выполнение этих директивных принципов зависит, в основном, от действий на национальном или двустороннем уровне.

Согласно Уставу МОТ, государства обязаны периодически отчитываться в реализации ратифицированных ими конвенций в национальном законодательстве и правоприменительной практике. Эти отчеты ежегодно изучаются контрольными органами МОТ, Комитетом по применению норм и Комитетом Конференции по применению норм.

Конвенция МОТ 1952 г. о минимальных нормах социального обеспечения (102) — единственный международный документ, определяющий девять областей социального обеспечения, устанавливает минимальные нормы для каждой из этих областей, принципы устойчивого развития и мето-

ды эффективного управления в этих областях [8]. Другая важная особенность этой конвенции заключается в том, что она содержит гибкие положения, позволяющие ратифицировавшим ее государствам-участникам принять, как минимум, три из девяти областей социального обеспечения, если хотя бы одна из этих трех областей применима к долгосрочным охватываемым случаям, требующим длительной помощи, или к случаям безработицы, чтобы максимально возможное число стран могли отвечать требованиям, указанным в конвенции.

На протяжении многих лет Конвенция 102 оказывала и продолжает оказывать существенное воздействие на развитие социального обеспечения в разных регионах мира. Деятельность МОТ в области технического сотрудничества по вопросам социального обеспечения основана на ее принципах. В результате этого, правительства многих стран при разработке национального законодательства учитывают положения Конвенции 102, даже если они еще не ратифицировали ее, чтобы повысить степень соответствия национального законодательства общепринятым международным стандартам. Таким образом, системы социального обеспечения почти всех европейских стран и многих стран Латинской Америки и Карибского бассейна соответствуют моделям, указанным в Конвенции 102 и в более высоких нормах в области социального обеспечения.

Медленные темпы восстановления экономики оказывают серьезное влияние на системы пенсионного обеспечения. Все более высокие уровни безработицы приводят к сокращению поступлений взносов, необходимых для выплаты пенсионных пособий в ближайшем будущем. Практически повсеместно, за исключением развитых стран, системы пенсий по старости охватывают, главным образом, работников формального сектора экономики, то есть сотрудников предприятий бюджетной сферы и крупных компаний. Неформальный сектор экономики, как правило, характеризуется отсутствием систем пенсионного обеспечения. Учитывая, что в развивающихся странах большинство рабочих мест создается в неформальной экономике, становится ясно, что большинство людей не получают пенсионных пособий.

Реальный охват пенсионными системами значительно ниже законодательно установленного уровня. Только в странах с низким и средним уровнем доходов около 342 млн пожилых людей не имеют в настоящее время адекватной гарантии получения доходов, а к 2050 г. при существующих тенденциях данная цифра может увеличиться до 1,2 млрд человек [2].

Пенсионное обеспечение в развивающихся странах, как правило, предусматривает выплату небольших пенсионных пособий, а охват ими является точечным. Выплата адекватных по размерам пособий по системе социального обеспечения также рассматривается КЭСКП как один из существенных факторов, которые должны применяться в любых обстоятельствах для обеспечения реализации права на социальное обеспечение и права на достаточный уровень жизни в соответствии с МПЭСКП.

Для решения проблемы недостаточного охвата некоторые страны вводят социальные пенсии или пенсии на уровне прожиточного минимума, которые не начисляются с учетом выплаты взносов. Они часто оказывают значительное влияние на сокращение масштабов бедности, а также могут снизить неравенство между пожилыми людьми, что отмечается, например, в Боливии, Бразилии, Ботсване и Южной Африке.

Члены семьи традиционно были основным источником финансовой поддержки для пожилых людей — особенно там, где отсутствует система социальной защиты, — но эти связи начинают ослабевать. С ростом масштабов урбанизации и разрушительного распространения ВИЧ/СПИДа, начинают распадаться неформальные системы социальной защиты, обеспечивавшие денежную и иную поддержку со стороны членов семьи и общины, а в некоторых регионах роли поменялись: пожилые родители все чаще обеспечивают уход за внуками и обеспечивают финансовую поддержку своим потомкам.

Инвестирование в пенсионные системы считается одним из главных способов обеспечения экономической самостоятельности и повышения благосостояния людей старшего возраста. Экономические последствия старения населения для расходов государственного сектора на пенсионное обеспечение и здравоохранение в ближайшие десятилетия можно существенно смягчить, если увеличение продолжительности жизни будет сопровождаться параллельным ростом пенсионного возраста [9].

Региональные и национальные средства обеспечения социальной справедливости

В региональных системах защиты прав человека отдельное внимание уделяется правам пожилых людей. Протокол № 12 Европейской конвенции о

защите прав человека и основных свобод 1950 г. устанавливает запрет дискриминации по признаку возраста. В Хартии Европейского союза об основных правах 2000 г. [15] признается право пожилых людей вести достойную и независимую жизнь, а в пересмотренной Европейской социальной хартии 1996 г. пожилым людям предоставляется право на социальную защиту [6].

Ярким примером формирования правовых инструментов защиты прав лиц пожилого возраста является деятельность Африканской комиссии по правам человека. Хотя в Африканской хартии прав человека и народов 1981 г. уже содержатся нормы, направленные на защиту лиц пожилого возраста, в 2007 г. была принята Резолюция по правам пожилых людей в Африке [12], инициировавшая принятие Протокола по правам пожилых людей к Африканской хартии прав человека и народов. Протокол основывается на рекомендациях, заложенных в политике Африканского союза по вопросам старения, Плане действий по проблемам старения 2002 г., а также Мадридском международном плане действий по проблемам старения 2002 г. [14].

Принцип равенства и недискриминации напрямую признается в ряде конституций, некоторые из которых определяют возраст как запрещенное основание для дискриминации. В нескольких конституциях присутствуют положения о защите пожилых людей от насилия и жестокого обращения, предоставлении им пенсий и ухода на всем протяжении жизни, а также защите их культурных прав и возможностей участвовать в жизни общества.

Всеобщий охват систем социального обеспечения непосредственно связан с разработкой согласованной государственной политики в области социальной защиты, четко определенной и согласованной с политикой в области занятости и другими аспектами социальной политики, учитывающей приоритеты всех заинтересованных сторон.

В ряде стран положения, регулирующие оказание услуг и осуществление конкретных стратегий, децентрализованы и входят в круг ведения местных административных органов. Одним из аргументов в пользу такой децентрализации является предположительно более глубокое понимание потребностей и ограничений на местном уровне, а также более близкая связь с пользующимися соответствующими услугами людьми. Местные административные органы устанавливают список оказываемых услуг и несут юридическую ответственность за обеспечение помощи, скорейшее выявление случаев насилия и жестокого обращения, а также за информирование о таких ситуациях и принятие соответствующих мер.

В Дании создана весьма сложная система социальной защиты, и большое внимание уделяется ее адаптации к меняющейся демографической ситуации. Общий стратегический подход к проблеме старения включает три элемента: а) использование в полной мере возможностей гражданского общества в социальной сфере; б) оказание пожилым людям поддержки для обеспечения их более продолжительной трудовой деятельности; в) содействие поиску новых решений в области долгосрочного ухода, включая средства оказания социальной помощи. Благодаря применению этого подхода, в 2008 г. в законодательство о выплате социальных пенсий были внесены поправки с целью стимулировать труд пенсионеров. В Дании действует «Закон о социальном обслуживании», в соответствии с которым лица с нарушениями физических и психических функций получают необходимую помощь на основании оценки индивидуальных потребностей [5].

В феврале 2013 г. Европейская комиссия приступила к осуществлению Программы социальных инвестиций для обеспечения доступности и стабильности социальной защиты в условиях старения населения. Социальные инвестиции представляют собой стратегический рамочный механизм, позволяющий людям сохранять активность и здоровье и жить независимой жизнью. Примерами социальных инвестиций служат инвестиции в здравоохранение и долгосрочный уход. При подходе, основанном на социальных инвестициях, особое внимание уделяется расширению прав и возможностей пожилых людей, являющихся носителями прав, и предоставлению людям возможности как можно дольше сохранять независимый, здоровый и достойный образ жизни.

В целом правительства развитых и развивающихся стран разрабатывают новаторские стратегии в области здравоохранения, социального обеспечения или социальной защиты. Конкретные законодательные меры, касающиеся проблем старения, начали появляться в таких различных областях, как строительные кодексы, лицензирование и наблюдение за деятельностью патронажных центров и профессиональная подготовка. Органы государственной администрации на всех уровнях, начиная с местного и кончая национальным, приняли на себя долю этой ответственности, создав новые или модернизировав существующие учреждения для

постепенного решения проблем, с которыми сталкиваются люди пожилого возраста.

Литература

1. *Абашидзе А. Х., Маличенко В. С.* Международно-правовые основы защиты прав пожилых людей // Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 1. С. 11–17.

2. *Доклад IV.* Занятость и социальная защита в новом демографическом контексте. Международная конференция труда, 102-я сессия, 2013 г. Международное бюро труда. Женева, 2013.

3. *Доклад* Верховного комиссара ООН по правам человека. E/2012/51. ЭКОСОС. 2012.

4. *Доклад* Генерального секретаря. Последующая деятельность по итогам II Всемирной ассамблеи по проблемам старения. ООН. Генеральная Ассамблея, 2011. A/66/173.

5. *Доклад* Рабочей группы открытого состава по проблемам старения. ООН. Генеральная ассамблея. A/AC.278/2012/1. 2012.

6. *Европейская социальная хартия* (пересмотренная). http://conventions.coe.int/Treaty/rus/Treaties/Html/163.htm.

7. *Комитет* по экономическим, социальным и культурным правам. Замечание общего порядка № 14 «право на наивысший достижимый уровень здоровья» 2000. http://www1.umn.edu/humanrts/russian/gencomm/Rescgencom14.html.

8. *Конвенция* МОТ о минимальных нормах социального обеспечения (№ 102) http://www.ilo.org/public/russian/region/eurpro/moscow/areas/social/convention102.htm.

9. *Новая европейская политика* здравоохранения Здоровье–2020. EUR/RC61/Inf.Doc./4. 2011. Европейское региональное бюро ВОЗ. 2011. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0020/149060/RC61_rInfDoc4.pdf.

10. *Маличенко В. С.* Обращение лекарственных средств — элемент стратегии национальной безопасности США // Обозреватель. 2013. № 7. С. 80–91.

11. *МБТ*: Резолюция и заключения о периодически обсуждаемых проблемах социальной защиты (социального обеспечения), Международная конференция труда, 100-я сессия (Женева, 2011 г.); Рекомендация 2012 г. о минимальных уровнях социальной защиты (202) (Женева, 2012 г.); Социальное обеспечение для всех: Создание минимальных норм социальной защиты и всеобъемлющих систем социального обеспечения: Стратегия Международной организации труда (Женева, 2012 г.).

12. *Резолюция* по правам пожилых людей в Африке от 2007 г. ACHPR/Res. 106 (XXXXI).

13. *Социальное обеспечение* в мире в 2010–2011 гг. Обеспечение охвата во время и после кризиса. МОТ. Женева. 2011.

14. *Солнцев А. М., Кебурия К. О.* К вопросу о создании международного договора о правах пожилых людей // Соц. и пенсионное право. 2013. № 2. С. 45–53.

15. *Хартия* европейского союза об основных правах. http://eulaw.ru/treaties/charter.

16. *Bachelete M.* Social protection floor for a fair and inclusive globalization. Geneva. ILO, 2011. C. 22.

17. *Second World Assembly on Aging*: Report of the Secretary General, 6 July 2009 // Doc. UN. A/64/127.

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 2. P. 291–296

A. H. Abashidze[1], *V. S. Malichenko*[1, 2]

INTERNATIONAL AND NATIONAL LEGAL MECHANISMS OF ENSURING SOCIAL JUSTICE FOR THE ELDERLY

[1] Peoples' Friendship University of Russia, Department of International Law, 6 ul. Miklukho-Maklaya, Moscow 117198; e-mail:aslan.abashidze@gmail.com; [2] MGIMO University, Department of International Law, 76 pr. Vernadskogo, Moscow 119454; e-mail:vlad.malichenko@gmail.com

Increase in the proportion of older persons in the population of most countries entails a change in the scale and structure of morbidity, which requires higher expenditures on health care and social service. Maintaining health and activity of older people is an important indicator of the effectiveness of public policies in the field of health and social welfare. Under these conditions the development of effective measures to promote prosperous aging is required, which includes primarily legislative, administrative and other measures, as well as development of a strategy and action plan of socio-economic nature, taking into account the needs of older people.

Key words*: social rights, elderly people, international security of human rights, demographic situation*

© Коллектив авторов, 2014
УДК 342:362:616–053.9(470)

Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 2. С. 297–301

А. С. Башкирёва[1, 2], В. П. Шестаков[2], А. А. Свинцов[2], В. И. Радуто[2], Е. А. Богданов[3], Г. И. Чернова[2], Т. С. Чернякина[1, 2]

ЗАКОНОДАТЕЛЬНОЕ ЗАКРЕПЛЕНИЕ ВОПРОСОВ СОЦИАЛЬНОГО ОБСЛУЖИВАНИЯ ГРАЖДАН ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (ОБЗОР)

[1] Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 193015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; e-mail: angel_darina@mail.ru; [2] Санкт-Петербургский научно-практический центр медико-социальной экспертизы, протезирования и реабилитации инвалидов им. Г. А. Альбрехта, 195067 Санкт-Петербург, ул. Бестужевская, 50; [3] Главное бюро медико-социальной экспертизы по г. Санкт-Петербург,195046 Санкт-Петербург, ул. Ржевская, 18

Представлены результаты аналитических исследований и систематизации данных по вопросам законодательного закрепления социального обслуживания граждан пожилого возраста и инвалидов в РФ. Определена структура законодательства о социальном обслуживании лиц пожилого и старческого возраста. Проанализирована существующая законодательная база РФ и всех субъектов РФ, обозначен круг субъективных прав граждан пожилого возраста и инвалидов в области социального обслуживания, основания для предоставления социальных услуг, перечень отдельных видов социальных услуг, предоставляемых в соответствии с законодательством субъектов РФ, а также организационно-правовых формирований, осуществляющих данные услуги.

Ключевые слова: социальная геронтология, граждане пожилого возраста, инвалиды, медико-социальное обслуживание, законодательное регулирование, социальные службы

В современных медико-демографических условиях на фоне возрастающих темпов постарения населения эффективная организация социального обслуживания граждан пожилого и старческого возраста является одной из важнейших задач социальной политики государства. Организация социального обслуживания представляет собой процесс целенаправленного воздействия на создание благоприятных, комфортных, стабильных и безопасных условий жизнедеятельности пожилых людей, доступной среды для реализации личностного потенциала и продления активной старости путем их вовлеченности в общественную жизнь, последовательное совершенствование этих условий, более качественное и полное удовлетворение потребностей граждан через предоставление им геронтосоциальных услуг [1, 3]. Концепцией демографической политики России на период до 2025 г. предусмотрено внедрение специальных государственных программ для населения старших возрастных групп, а также разработка мер по сохранению и поддержанию здоровья, повышению качества жизни и продлению трудоспособного периода жизни пожилых людей, развитие многопрофильной геронтологической помощи [12].

По данным Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации, удельный вес лиц пожилого и старческого возраста в демографической структуре населения России постоянно возрастает. Только за последний год число лиц старше трудоспособного возраста увеличилось почти на 700 тыс. человек и составило 33,1 млн граждан, то есть более 23 % от общей численности населения РФ. В этой связи особую значимость приобретают вопросы реабилитации граждан пожилого возраста и инвалидов, их социальная адаптация и интеграция в семью и общество.

Однако принятых на сегодня мер по отношению к пожилым людям со стороны государственных структур и общества недостаточно. Более чем актуальным для людей старшего поколения является решение проблем, связанных с бережным к ним отношением. Одиночество и невостребованность, плохое состояние здоровья, отсутствие должного внимания членов семьи, соседей, в особенности со стороны молодого поколения, негативно отражаются на социальном и духовном самочувствии граждан пожилого возраста. При таком положении дел, безусловно, возрастает роль геронтосоциальных служб. Выявление одиноких пожилых людей, в частности, проживающих в отдаленных населенных пунктах, оказание им помощи со стороны организаций социального обслуживания и волонтеров продолжает являться одной из первостепенных задач. Такой же важной задачей являет-

ся обеспечение им надлежащих безопасных и комфортных условий проживания — как у себя дома, так и в стационарных учреждениях социального обслуживания [11].

Вместе с тем, результаты ранее проведенных исследований выявили необходимость расширения сети разных категорий реабилитационных учреждений для ликвидации очереди в них, совершенствования системы кадрового обеспечения специалистами для повышения занятости имеющихся штатных должностей и эффективности реабилитации граждан пожилого возраста и инвалидов, формирования региональных систем реабилитации с учетом территориальных особенностей субъектов Российской Федерации, создания системы скрининга и мониторинга качества жизни, потребностей в уходе лиц пожилого, старческого возраста и инвалидов, в том числе для расчета необходимых ресурсов и видов медико-социальной помощи и поддержки, применения современных геронтотехнологий активации и оздоровления пожилых граждан и инвалидов внутри системы медико-социального обслуживания, дальнейшего развития инновационных форм их реабилитации для повышения самооценки своих возможностей, успешной социальной адаптации, интеграции в семью и общество [2]. Следовательно, усиление государственной социально ориентированной политики, возрастающая потребность в разных направлениях реабилитации и развитие учреждений геронтосоциального обслуживания населения требуют совершенствования правовых норм, организационных и методических мер при формировании целевых муниципальных, областных и федеральных программ по созданию оптимальных условий реабилитации граждан пожилого возраста и инвалидов, в том числе, изменение структуры и штатной численности социальных учреждений, развитие рынка медико-социальных услуг путем расширения круга учреждений разных организационно-правовых форм [4].

Таким образом, предлагаемая модель оптимизации структуры медико-социальной помощи населению старших возрастных групп должна предусматривать интеграцию медицинской и социальной служб, оказание непосредственных медико-социальных услуг пожилому населению, объединение усилий, этапность и четкую координацию действий всех учреждений и ведомств, призванных оказывать медико-социальную помощь людям старшего поколения, в лице представителей общественности, органов здравоохранения и служб социальной защиты [2, 4].

Основным нормативным правовым актом, регламентирующим общую структуру законодательства в тех или иных отраслях общественных отношений, является Конституция РФ, в соответствии с которой в Российской Федерации обеспечивается государственная поддержка пожилых граждан [9]. Согласно Конституции РФ, координацию вопросов здравоохранения и социальной защиты относят к совместному ведению Российской Федерации и ее субъектов. Правовое регулирование вопросов социального обслуживания включает также и принятие соответствующих законодательных актов. В то же время, систематический анализ норм Федерального закона от 2 августа 1995 г. № 122-ФЗ «О социальном обслуживании граждан пожилого возраста и инвалидов» и Федерального закона от 10 декабря 1995 г. № 195-ФЗ «Об основах социального обслуживания населения в Российской Федерации» позволяет говорить о сосредоточении механизмов предоставления услуг по медико-социальному обслуживанию на региональном уровне [13, 14].

Социальное обслуживание населения включает совокупность социальных услуг (уход, организация питания, содействие в получении медицинской, правовой, социально-психологической видов помощи, помощь в профессиональной подготовке, трудоустройстве, организации досуга, содействие в организации ритуальных услуг и др.), которые предоставляются гражданам пожилого возраста и инвалидам на дому или в учреждениях социального обслуживания независимо от форм собственности. Социальная поддержка граждан с ограниченными возможностями включает также обеспечение жилыми помещениями инвалидов, семей, имеющих детей-инвалидов, нуждающихся в улучшении жилищных условий; льготы по оплате жилого помещения и коммунальных услуг, а также услуг по вывозу бытовых и других отходов; право на получение путевки на санаторно-курортное лечение; право на бесплатный проезд всеми видами пассажирского транспорта и т. д. Защита прав и интересов пожилых людей, граждан с ограниченными возможностями, создание достойных условий для их проживания, поддержание их социального статуса и обеспечение активного долголетия остается важнейшей составляющей социальной политики, проводимой правительством РФ совместно с Министерством труда и социального развития. Государство гарантирует гражданам пожилого воз-

раста возможность получения социальных услуг на основе принципа социальной справедливости независимо от пола, расы, национальности, языка, происхождения, имущественного и должностного положения, места жительства, отношения к религии, убеждений, принадлежности к общественным объединениям и других обстоятельств.

Положения Федерального закона от 10 декабря 1995 г. № 195-ФЗ «Об основах социального обслуживания населения в Российской Федерации» устанавливают основы правового регулирования в области социального обслуживания всего населения в Российской Федерации, в то время как положения Федерального закона от 2 августа 1995 г. № 122-ФЗ «О социальном обслуживании граждан пожилого возраста и инвалидов» регулируют отношения в сфере социального обслуживания, в том числе и граждан пожилого возраста, являющегося одним из направлений деятельности по социальной защите пожилых людей. Среди субъективных прав, принадлежащих гражданам пожилого возраста в области социального обслуживания, следует выделить право на: социальное обслуживание в государственной системе социальных служб; согласие на социальное обслуживание; отказ от социального обслуживания; бесплатную информацию о возможностях, видах, порядке и условиях социального обслуживания; выбор учреждения и формы социального обслуживания в порядке, установленном органами социальной защиты населения субъектов Российской Федерации; информацию о своих правах, обязанностях и условиях оказания социальных услуг; гуманное и уважительное отношение со стороны работников социальных служб; конфиденциальность информации личного характера, ставшей известной работнику учреждения социального обслуживания при оказании социальных услуг; защиту своих прав и законных интересов, в том числе в судебном порядке [7, 13, 14].

Граждане пожилого возраста, проживающие в стационарных учреждениях социального обслуживания, пользуются правами, предусмотренными статьями 12, 13 Федерального закона от 2 августа 1995 г. № 122-ФЗ «О социальном обслуживании граждан пожилого возраста и инвалидов». Согласно данному Федеральному закону, стационарное социальное обслуживание направлено на оказание разносторонней помощи гражданам пожилого возраста и инвалидам, частично или полностью утратившим способность к самообслуживанию и нуждающимся по состоянию здоровья в постоянном уходе и наблюдении. Стационарное социальное обслуживание включает меры по созданию для граждан пожилого возраста и инвалидов безбарьерной среды обитания, то есть наиболее адекватных их возрасту и состоянию здоровья условий проживания, реабилитационные меры медицинского, социального и лечебно-трудового характера. Среди оснований, дающих гражданам пожилого возраста право на предоставление определенных видов социальных услуг, в контексте настоящей работы следует выделить: неспособность к самообслуживанию в связи с преклонным возрастом, болезнью; малообеспеченность; конфликты и жестокое обращение в семье; одиночество.

Из указанных выше оснований можно определить и круг социальных услуг, которые могут предоставляться гражданам пожилого возраста, а именно: материальная помощь, социальное обслуживание на дому, полустационарное социальное обслуживание, социальное обслуживание в стационарных учреждениях, организация дневного пребывания в учреждениях социального обслуживания, срочное социальное обслуживание. Среди организаций, которые, в первую очередь, призваны предоставлять социальные услуги пожилым людям, следует отметить: специальные дома для одиноких престарелых, стационарные учреждения социального обслуживания (дома-интернаты для престарелых и инвалидов, психоневрологические интернаты), геронтологические центры. Согласно данным федерального статистического наблюдения (форма № 3-собес), содержащим сведения о стационарных учреждениях социального обслуживания в Российской Федерации, инфраструктура учреждений социального обслуживания пожилых граждан и инвалидов на 1 января 2013 г. включала 1 406 стационарных учреждений социального обслуживания для граждан пожилого возраста и инвалидов, в том числе 840 домов-интернатов общего типа, 505 психоневрологических домов-интернатов, 22 дома милосердия, 30 геронтологических центров. Кроме того, на сегодняшний день в России функционирует 233 специальных дома для одиноких престарелых. На наш взгляд, для удовлетворения потребностей пожилых граждан и инвалидов в медико-социальных услугах, отвечающих современным требованиям, целесообразно дополнить этот перечень инновационными моделями геронтологических резиденций с определением четких критериев эффективности их работы для каждой возрастной и социальной группы.

В соответствии с положениями Конституции РФ, Федерального закона от 2 августа 1995 г.

№ 122-ФЗ «О социальном обслуживании граждан пожилого возраста и инвалидов», Федерального закона от 10 декабря 1995 г. № 195-ФЗ «Об основах социального обслуживания населения в Российской Федерации», субъектам РФ предоставлено право осуществлять законодательное регулирование в области социального обслуживания. Действующие законы сыграли важную роль в развитии системы социального обслуживания населения в России. На их основе в субъектах РФ сформирована законодательная, материально-техническая база и кадровый потенциал, система управления и сеть учреждений разных типов и форм, осуществляющих социальное обслуживание населения [5].

Исходя из специфики регионов РФ, в области социального обслуживания принимаются законодательные акты как в отношении всего населения региона, так и в отношении отдельных категорий населения, в том числе пожилых людей. Правотворческие органы некоторых субъектов Российской Федерации занимают позицию федерального центра — принятие закона о социальном обслуживании всего населения и отдельного закона о социальном обслуживании пожилых людей. Кроме того, нормативно-правовые акты законодательного уровня в области социального обслуживания могут приниматься по частным аспектам. Например, отдельным законодательным актом могут быть урегулированы вопросы наделения органов местного самоуправления государственными полномочиями в сфере социального обслуживания населения. Закрепления на законодательном уровне могут также потребовать и вопросы функционирования региональных систем социальных служб. Отдельным направлением нормативно-правового регулирования, осуществляемого субъектами Российской Федерации на законодательном уровне, является решение вопросов о предоставлении жилых помещений в системе государственного социального обслуживания населения. Опыт правового регулирования в области социального обслуживания в Санкт-Петербурге и Ленинградской области показывает, что на законодательном уровне могут потребовать решения вопросы технического регулирования деятельности системы социальных служб [6, 8].

Анализ законодательных актов субъектов РФ позволил обозначить отдельные виды социальных услуг, которые могут предоставляться гражданам пожилого возраста в соответствии с региональным законодательством. К таковым следует отнести: социальное сопровождение, вселение в социальные жилые дома, социальное обслуживание — «хоспис на дому», социальный патронаж, организация приемной семьи для граждан пожилого возраста. Представляется также целесообразным оптимизировать деятельность отдельных видов организационно-правовых формирований, которые в соответствии с региональным законодательством призваны предоставлять социальные услуги гражданам пожилого возраста, а именно: пансионаты для ветеранов войны и труда, геронтопсихиатрические центры, центры социального обслуживания граждан пожилого возраста и инвалидов, дома-интернаты малой вместимости для граждан пожилого возраста и инвалидов, специальные дома для граждан пожилого возраста (престарелых) и инвалидов, специальные дома для одиноких престарелых, дома-интернаты интенсивного ухода (милосердия) для граждан пожилого возраста (престарелых) и инвалидов, центры временного проживания граждан пожилого возраста и инвалидов, центры дневного пребывания граждан пожилого возраста и инвалидов, социально-оздоровительные центры для ветеранов, инвалидов и семей с детьми, социальные гостиницы.

В заключение следует остановиться на некоторых правовых нормах проекта Федерального закона от 9 января 2013 г. «Об основах социального обслуживания населения в Российской Федерации» [10]. Положения указанного проекта, в отличие от действующего законодательства, предусматривают, в частности:

- обеспечение социального сопровождения, в том числе осуществление мониторинга жизнедеятельности получателя социальных услуг и эффективности предоставляемых ему социальных услуг и (или) иных услуг;
- презумпцию передачи полномочий органов государственной власти субъектов Российской Федерации в области социального обслуживания — органам местного самоуправления; формирование индивидуальной программы предоставления социальных услуг;
- учет доступа маломобильных групп населения к разным объектам социальной инфраструктуры при предоставлении социальных услуг;
- обозначение структуры системы социального обслуживания населения;
- информационное обеспечение социального обслуживания населения, включающее ведение регистра получателей социальных услуг и реестра поставщиков социальных услуг;

• процессуальные аспекты предоставления социальных услуг; осуществление общественного контроля в области социального обслуживания.

Среди субъективных прав получателей социальных услуг, закрепляемых нормами проекта, можно выделить: досудебное (внесудебное) обжалование решений и действий (бездействия) должностных лиц организаций социального обслуживания в соответствии с законодательством РФ, а также компенсацию самостоятельно оплаченных расходов на социальные услуги, предоставленные поставщиком социальных услуг. Следует отметить, что нормы проекта закрепляют как обязанности получателей социальных услуг, так и права и обязанности поставщиков социальных услуг.

Проведенный глубокий анализ и систематизация данных по вопросам законодательного закрепления социального обслуживания граждан пожилого возраста свидетельствует, что существующая система оказания им социальной помощи в Российской Федерации имеет многоуровневый характер. Конституционное закрепление прав граждан пожилого возраста на социальную помощь является приоритетным и главенствующим в развитии государственной системы оказания социальной помощи населению. Таким образом, в Российской Федерации идет процесс совершенствования законодательства в области социального обслуживания населения с приоритетным выделением права лиц пожилого возраста на оказание социальных услуг.

Литература

1. *Башкирёва А.С., Хурцилава О.Г.* Концептуальные основы профессионального долголетия трудовых ресурсов в России // Медицина труда и промышленная экология. 2013. № 12. С. 4–11.

2. *Башкирёва А.С., Шестаков В.П., Свинцов А.А. и др.* Анализ состояния социального обслуживания граждан пожилого возраста и инвалидов в Российской Федерации // Успехи геронтол. 2013. Т. 26. № 3. С. 569–574.

3. *Бондаренко И.Н., Краснова О.В.* Инновационный подход к социальному обслуживанию пожилых людей // В сб.: Кузбасская модель. М., 2003.

4. *Грачёва А. С.* О комплексном подходе к оказанию медицинской и социальной помощи пожилым людям // Вестн. Росздравнадзора. 2011. № 1. С. 4–11.

5. *Доклад* о результатах и основных направлениях деятельности Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации на 2013–2015 гг. http://www.rosmintrud.ru/

6. *Закон* Ленинградской области от 30 июня 2006 г. № 44-оз (в ред. Закона Ленинградской области от 14.11.2007 № 162-оз) «О государственных стандартах социального обслуживания населения в Ленинградской области».

7. *Закон* Российской Федерации от 27 апреля 1993 г. № 4866–1 (в ред. Федеральных законов от 14.12.1995 № 197-ФЗ, от 09.02.2009 № 4-ФЗ) «Об обжаловании в суд действий и решений, нарушающих права и свободы граждан» // Ведомости Совета народных депутатов и Верховного Совета Российской Федерации. 1993. № 19. Ст. 685.

8. *Закон* Санкт-Петербурга от 20 февраля 2008 г. № 42–10 «О государственных стандартах социального обслуживания населения Санкт-Петербурга».

9. *Конституция* Российской Федерации // Рос. газета. 25 декабря 1993 г. № 237.

10. *Проект* Федерального закона от 9 января 2013 г. «Об основах социального обслуживания населения в Российской Федерации». http://www.rosmintrud.ru/

11. *Телеграмма* Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации №12–3/10/2–5767 от 30 сентября 2013 г. http://www.rosmintrud.ru/

12. *Указ* Президента Российской Федерации от 9 октября 2007 г. № 1351 «Об утверждении Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 г.».

13. *Федеральный закон* от 10.12.1995 г. № 195-ФЗ (в ред. Федеральных законов от 10.07.2002 № 87-ФЗ, от 25.07.2002 № 115-ФЗ, от 10.01.2003 № 15-ФЗ, от 22.08.2004 № 122-ФЗ, от 23.07.2008 № 160-ФЗ, от 25.11.2013 № 317-ФЗ) «Об основах социального обслуживания населения в Российской Федерации».

14. *Федеральный закон* от 2 августа 1995 г. № 122-ФЗ (с изменениями и дополнениями от: 10 января 2003 г., 22 августа 2004 г., 21 ноября 2011 г., 25 ноября 2013 г.) «О социальном обслуживании граждан пожилого возраста и инвалидов».

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 2. P. 297–301

A.S.Bashkireva[1, 2], V.P.Shestakov[1], A.A.Svintsov[1], V.I.Raduto[2], E.A.Bogdanov[3], G.I.Chernova[1], T.S.Chernyakina[1, 2]

THE SYSTEMATIC REVIEW OF THE SOCIAL SERVICES LEGISLATIVE REGULATION AMONG ELDERLY CITIZENS AND DISABLED PERSONS IN RUSSIAN FEDERATION

[1] I.I.Mechnikov North-Western State Medical University, 41 Kirochnaya ul., St.Petersburg 193015; e-mail: angel_darina@mail.ru; [2] G.A.Albrecht St.Petersburg Scientific and Practical Center of Medical and Social Expertise, Prosthetics and Rehabilitation of the Disabled, 50 Bestuzhevskaya ul., St.Petersburg 195067; [3] The head office of medical and social assessment for the city of Saint-Petersburg, 18 ul. Rzhevskaya, St.Petersburg 195046

The systematic review and data analysis of the social services legislative regulation among elderly citizens and disabled persons in Russian Federation was submitted. The structure of the consolidated legislation on social services among citizens of advanced age was defined. The Russian legislative database in all subjects of the Russian Federation was analyzed. Analytical results thus obtained made it possible to designate the subjective rights of elderly citizens in the field of social services, the lists of bases for providing social services, different kinds of these services according to the consolidated legislation in all subjects of the Russian Federation, and various legal organizational forms providing these social services also.

Key words: *social gerontology, elderly citizens, disabled persons, social services, legislative regulation*

© Коллектив авторов, 2014
УДК 612.67

Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 2. С. 302–309

В. С. Мякотных, А. П. Сиденкова, Т. А. Боровкова, Д. А. Березина

МЕДИЦИНСКИЕ, ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ, СОЦИАЛЬНЫЕ И ГЕНДЕРНЫЕ АСПЕКТЫ СТАРЕНИЯ В СОВРЕМЕННОЙ РОССИИ

Уральский государственный медицинский университет, 620036 Екатеринбург, ул. Соболева, 25;
e-mail: vmaykotnykh@yandex.ru

В предлагаемой статье авторы рассматривают спорные вопросы неоднозначного отношения к процессу старения населения Российской Федерации на основе целого ряда индивидуальных различий — психологических, социальных, половых, медицинских. Выдвигается тезис о том, что, к сожалению, борьба со старением в значительной степени оказывается, скорее, борьбой с уже наступившей старостью, и начинать профилактические мероприятия, направленные против старения, необходимо гораздо раньше, чем это делается в настоящее время. Представленные материалы собственных научных исследований подтверждают данную позицию. Предлагается создание системы подготовки, приспособления к новому уровню жизни, к новым ее условиям, связанным с процессом старения, в форме особого рода многопрофильных центров, выполняющих задачи сохранения и поддержания здоровья и молодости.

Ключевые слова: старение, психология, половые и социальные различия, уход за больными родственниками

При знакомстве с большинством публикаций, посвященных изучению процесса старения и возможностям борьбы с ним, нередко возникает ощущение, что современная геронтология пока что борется, преимущественно, со старостью, а не с самим процессом старения. Более того, в погоне за быстрым эффектом от якобы омолаживающих технологий, в основном косметологической направленности, упускается тот факт, что борьбу со старением, в том числе с так называемым ускоренным старением, заведомо поздно начинать тогда, когда этот процесс находится уже в развитии. Это можно сравнить с автомобилем, у которого в силу своего износа плохо работают тормоза: гораздо проще и эффективней вовремя провести наладку и профилактику тормозной системы, чем пытаться остановить автомобиль с неисправными тормозами в критической ситуации, прилагая к этому неимоверные, но тщетные усилия. Почему же все-таки указанная ситуация постоянного отставания успехов геронтологии от того процесса, с которым она призвана бороться, то есть от старения, сохраняется в течение многих лет? Суть проблемы видится в том, что до сего времени не определены достаточно отчетливо сами ориентиры процесса старения не в общем, а конкретно для совершенно особого биологического вида — человека со всеми его не только морфологическими, физиологическими, но и психологическими, социальными, гендерными составляющими. При этом сохраняются очень условные, устаревшие и малопонятные критерии пожилого и старческого возраста, тесно «привязанные» к числу прожитых календарных лет, на основе которых строится, по существу, вся политика социальной, клинической геронтологии, даже пенсионной системы. Отсюда идея представленной публикации — в очередной раз показать неоднозначность, разноплановость самого понятии старения человека и на этой основе обозначить необходимость принципиально новых подходов к организации геронтологической, гериатрической службы.

Указанные в названии статьи аспекты процесса старения очень тесно переплетаются между собой и невозможно, пожалуй, рассматривать их в отрыве друг от друга. За последние годы, особенно в наступившем XXI в., мир сильно изменился, и эти изменения, конечно же, не могли не коснуться представителей пожилого и старческого возраста, проживающих, в частности, в современной России. Даже сами понятия «пенсионер» или «ветеран» приобрели иное, нежели ранее, звучание. Если раньше, во времена Советского Союза, они обозначали, в основном, человека заслуженного, сделавшего многое для своей страны и ушедшего на столь же заслуженный отдых, то сегодня эти понятия заметно приблизились к обозначению человека больного, немощного в силу своего возраста и болезней, зачастую инвалида.

Подобного рода смена общественных ориентиров привела, с одной стороны, к определенному негативизму в отношении к пенсионерам со стороны

молодой части общества, с другой — к стремлению многих пожилых людей, невзирая на возраст, оставаться в своей профессии, бизнесе, сохранить плодотворную деятельность, личную жизнь. Появились две полярные когорты пожилых: 1-я — люди, продолжающие активно трудиться и жить полноценной жизнью и полностью удовлетворенные своим физическим, социальным, финансовым и личным благополучием; 2-я — лица, оставившие работу, полностью перешедшие в статус пенсионеров и, разумеется, неудовлетворенные многими аспектами своей жизни как в физическом отношении, так и в остальных названных ипостасях [9]. К большому сожалению, произошедшие перемены как в сознании, так и в общественном статусе пожилых не нашли своего должного отражения в большинстве руководств и учебных пособий, посвященных геронтологии и гериатрии. Отсюда — множество выводов и рекомендаций, содержание которых отнюдь не жизнеутверждающее.

Более того, создаваемые положения и программы гериатрической службы до сего времени неоправданно узко направлены как раз на оказание помощи, медицинской и социальной поддержки второй названной группе пожилого населения — людям часто и длительно болеющим, нередко нуждающимся в социальной и финансовой поддержке, но при этом не желающим активно поменять свой социальный, да и физический статус. И наоборот, представители первой из названных категорий пожилых просто часто и не нуждаются в подобного рода геронтологической поддержке, а тем более — опеке. Упускается, таким образом, главное несоответствие двух понятий — возраста, то есть числа прожитых лет, и старения в его физическом, психологическом и социальном понимании. Не учитывается часто тот факт, что сохранность (либо несохранность) в физическом, интеллектуальном, профессиональном и другом отношении и возраст — понятия далеко не всегда совместимые.

В значительном количестве работ, посвященных изучению процессов старения, кроме того, обычно упускается из виду необходимость учета половых различий. До сих пор, в том числе и в медицинской среде, нередко бытует мнение о более быстром старении мужчин по сравнению с женщинами, основанное на различиях в средней продолжительности жизни и якобы снижении активной сексуальности, которое приписывается чаще представителям мужского пола и муссируется в средствах массовой информации, рекламирующих разного рода средства поддержания «мужской силы». Но это, отнюдь, не так, и мы знаем, что женщины в 50 лет, в большинстве своем, несмотря на уловки косметологов и пластических хирургов, успехи заместительной гормональной терапии, психологически и физически в значительной степени «выработаны», и именно у них в этом возрасте значительно чаще, чем у мужчин, появляются черты характера, личностные, да нередко — и физические особенности, свойственные пожилым и даже «старушкам». Мужчина же в возрасте за 50 еще долго остается «женихом» при условии его сохранности, которая зависит не столько от возраста, сколько от многих злоупотреблений, свойственных именно мужчинам (пьянство, курение, отказ от физкультуры и спорта, бытовая лень и т. д.).

Забывается аспект так называемого репродуктивного старения: женщина в возрасте за 50 лет крайне редко может в очередной раз стать матерью, тогда как для мужчины возможность стать отцом сохраняется еще долгие годы. Но, тем не менее, большинство заявлений о более быстром старении мужчин исходит именно от женщин. Психологически это может быть объяснимо скрытым, но желаемым обоснованием падения сексуального интереса со стороны мужчин к женщинам — их ровесницам. Отсюда выводы о более быстром «старении» мужчин, их «импотенции», что нередко является следствием обычной и понятной зависти к более молодым и ярким соперницам. В действительности же, относительное число сексуально активных мужчин в возрасте за 65 и за 75 лет в США и других странах, например, значительно выше, чем сексуально активных женщин в этом же возрасте. Но подобного рода активность мужчин проявляется в отношении более молодых женщин, сексуальных партнерш «на стороне», а никак не ровесниц [14]. Отсюда — обида на «импотентов» и частые утверждения о раннем старении представителей сильного пола.

Велико значение фактора сохранности в своей профессии, и здесь тоже есть гендерные различия. Весьма интересно то, что уровень образованности в процентном отношении выше среди женщин, и это подтверждается хотя бы тем, что именно женщины составляют большинство студентов многих высших учебных заведений [11]. А вот уровень востребованности специалистов с тем же высшим профессиональным образованием оказывается более высоким в отношении мужчин. Отсюда — потеря работы женщинами, особенно в предпенсионном и пенсионном возрасте, при сохранении возможности активно трудиться в своей профес-

сии у мужчин. Это, конечно, связано с многими факторами, такими как беременность, воспитание детей, уход за немощными членами семьи, домашними заботами, свойственными, в большинстве своем, женщинам. И это нередко приводит к упущениям в профессиональном, карьерном росте именно женщин, и мужчины оказываются здесь в более выигрышной ситуации. Но именно падение социальных, профессиональных связей, снижение широты интересов, как известно, может являться «катализатором» ускоренного старения [8].

Весьма различно складываются взаимоотношения с детьми и внуками у мужчин и женщин предпенсионного и пенсионного возраста. У женщин эти взаимоотношения более тесные в силу того, что именно у них «в нужное время и в нужном месте» срабатывает известный инстинкт материнства и заботливой хозяйки [12], и этим инстинктом пользуются дети, перекладывая нередко заботу о своих детях (внуках) на плечи матери (бабушки). Итог — «домашняя бабушка» в 45—55 лет при всех вытекающих психологических особенностях в условиях домашней замкнутости [3]. Мужчины не зависят, как правило, от этого «инстинкта», сохраняя востребованность в профессии при привычно широком круге общения и интересов, и данная независимость продлевает им молодость.

Очень интересны наблюдающиеся гендерные различия в отношении своей внешности, манеры одеваться, особенностей поведения в кругу знакомых и незнакомых лиц. Даже среди врачей-женщин очень часты заявления о том, что после 40—45 лет «уже возраст», «уже нужно ходить в другой, чем молодые, одежде, обуви» и т. п. Отсюда — «старушечьи» платья, игнорирование джинсов, коротких юбок, шорт и так далее даже при отсутствии целлюлита и сохранном, красивом теле. Нередко броская одежда и раскованная манера поведения женщин в возрасте «вокруг 50» воспринимается их же сверстницами, не говоря уже о молодых девушках, как нечто не соответствующее приличиям, даже общественной морали. Отсюда — стремление значительного числа женщин указанного возраста к «серости», незаметности, «слиянию с массой», страх «рассмешить» окружающих. И эти странные и ненужные «штампы» нередко насаждаются в телепередачах и журналах (советы о возрастных нормах одежды, например) — в ущерб удобству и красоте. Мужчина в возрасте за 50, 60, 70 лет и так далее обычно не имеет этих проблем либо не придает им значения.

Неравнозначно отношение к физкультуре и спорту. Мужчины нередко сохраняют спортивность и следят за своей физической формой (сила, выносливость, мускулатура) и в достаточно преклонном возрасте, хотя, с другой стороны, образ мужчины «с брюшком» известен всем. Женщины же более склонны к сохранению чисто внешних эффектов молодости — фигура, лицо, морщинки около глаз и т. п. Но СПА-процедуры, косметолог и даже малонагрузочный фитнес — это не панацея. Лишний вес, как правило, несмотря на потраченные деньги (а большие деньги есть далеко не у всех), остается, а негативные эмоции при этом только нарастают и нередко выливаются на окружающих в форме немотивированной раздражительности, порой, злобности и зависти, конечно, к молодым «соперницам». И дело тут в том, что занимавшиеся в молодости спортом мужчины часто впоследствии, не делая перерыва, продолжают эти занятия в виде физкультуры, но уже для поддержания формы, а не для достижения рекордов. Женщины же часто просто бросают спортивные занятия в силу своей домашней занятости, воспитания детей и тому подобного, а возвращаются к регулярным занятиям физкультурой только в силу необходимости (лишний вес, боли в мышцах и суставах, сердечно-сосудистые заболевания и т. д.). В итоге, упускается тот важный период, в котором физкультура является средством профилактики старения, а не средством борьбы с наступающей или уже наступившей старостью.

Велико значение климактерического периода. И дело даже не в проявлениях патологического климакса, климактерического синдрома, который, к сожалению, отмечается у 35—80 % женщин [2, 6, 18], а в том, что климактерический период, период перименопаузы — это рубеж возникновения биологического неравенства между полами, когда женщина уже не может стать матерью, а мужчина еще долгое время сохраняет возможность стать отцом. Конечно, это несправедливо, но так распорядилась природа. Отсюда — эмоциональные эксцессы, семейные проблемы, снижение работоспособности, чувство чрезмерной усталости, «выработанности», возникновение и прогрессирование целого ряда заболеваний, «служебные романы» мужей и т. д.

Нами был составлен короткий опросник, в котором предлагалось дать ряд ответов на вопросы, так или иначе связанные со старением. На вопросы анонимно отвечали только представители врачебной профессии 55 лет и старше, в основ-

Варианты ответов на вопросы предложенной анкеты

Вопрос	Ответы мужчин, *n*=28				Ответы женщин, *n*=54			
	да		нет		да		нет	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Ощущаете ли Вы себя пожилым?	0	0	28	100	48	88,9	6	11,1
Есть ли у Вас серьезные проблемы со здоровьем, связанные с возрастом?	3	10,7	25	89,3	51	94,4	3	5,6
Имеются ли у Вас «возрастные» проблемы с памятью, работоспособностью?	6	21,4	22	79,6	46	85,2	8	14,8
Сохранился ли у Вас интерес к противоположному полу?	28	100	0	0	18	33,3	36	66,7
Ощущаете ли Вы интерес к себе представителей противоположного пола?	26	92,9	2	7,1	8	14,8	46	85,2
Изменилась ли в связи с «пожилым» возрастом Ваша манера одеваться?	2	7,1	26	92,9	53	98,1	1	1,9
Смотрите ли Вы телесериалы, посвященные семейным проблемам?	0	0	28	100	39	72,2	15	27,8
Стали ли объектом Вашего основного внимания в семье дети, внуки?	4	14,3	24	85,7	52	96,3	2	3,7
Есть ли у Вас планы на будущее в отношении профессиональной карьеры?	7	25,0	21	75,0	0	0	54	100

ном терапевты, мужчин было 28, женщин — 54. Ответы могли быть представлены только в двух вариантах — «да» или «нет». Варианты ответов распределились следующим образом (*таблица*), и отчетливые, статистически достоверные ($p<0,01$–$0,001$) гендерные различия налицо.

Нельзя не заметить роль средств массовой информации, а именно целого ряда телевизионных передач, в их эмоциональном воздействии на женщин определенного возраста. Не является секретом направленность на преимущественно женскую аудиторию телевизионных сериалов, передач типа «Давай поженимся» и т. д. С одной стороны, такого рода телевизионные передачи порождают у женщин мысли о том, что «счастье возможно», с другой — «я уже не та, что раньше, не такая, как в фильме или передаче, старая уже, кому я нужна?». При этом женщины нередко принимают актерскую игру, режиссерскую постановку за реальность; отсюда — неуверенность в себе, в своем будущем, в возможности счастья, наконец.

Мужчины подобного рода передачи практически не смотрят и даже смеются над происходящим на экране. Они просто действуют, несмотря на возраст: знакомятся с молодыми женщинами, флиртуют, посещают разного рода встречи, тусовки и не думают при этом о своих седине, лысине, морщинах и других «возрастных особенностях». У мужчин, в отличие от женщин, нет столь развитого тяготения к постоянству, к созданию новой семьи, поэтому и нет «трагедии» от разрыва отношений, отсутствуют обвинения в адрес бывшей подружки.

Женщины более склонны к длительности, постоянству дружеских и интимных отношений, отсюда — обвинения в адрес бывшего поклонника, а тем более — в адрес его новой «пассии», если таковая присутствует. Кто при этом больше страдает в эмоциональном плане? Конечно, женщины. Но негативные эмоции, злость не прибавляют молодости и обаяния. Формируется некая психологически-морфологическая цепочка: стремление к отношениям, более свойственным молодому возрасту, порождает негативизм и страдания при частом и неожиданном завершении таких отношений, разрыве, а возникшие негативные эмоции, в особенности при их глобализации и переносе на отношения мужчин и женщин вообще, приводят к падению чувства любви к себе самой, к неуверенности, к ненужности дальнейшей полноценной жизни во всех ее проявлениях. Отсюда — «уход» в себя, иногда в работу, возникновение пренебрежения к своей внешности, одежде, прическе, походке, радостному выражению лица и т. п. Итог — появление соматических жалоб, наконец, депрессии, сочетающейся с ранним патологическим климаксом. И никакие противоклимактерические средства, в том числе гормональные, не помогут, пока не будет преодолен негативизм в отношении женщины к самой себе, как это ни странно звучит — как к женщине.

Нужна ли здесь помощь психолога? В значительной части случаев, пожалуй, да! Но этим психологом всегда должен быть мужчина — обаятельный, харизматичный, уверенный в себе, умеющий делать красивые комплименты, привлекающий внимание. При умелом психологическом контакте женщина начинает относиться к такому психологу как к возможному объекту своего внимания, в том числе на уровне интимных отношений. Возникают мысли типа: «А ведь я ему нравлюсь, раз он так сказал, так сделал, так взглянул и т. д.». Постепенно, а нередко и очень быстро, бывшая неуверенность женщины сменяется уверенностью, стремлением еще более привлечь к себе внимание. Задача грамотного психолога — поддержать это стремление, переключив связанные с ним интересы на окружающих при отвлечении таковых от собственной личности психолога-мужчины. В противном случае окончание психологических занятий может быть воспринято как очередной разрыв отношений, а этого допустить нельзя. И здесь имеет громадное значение профессионализм специалиста-психолога в умении провести четкую границу между возможным и дозволенным.

Еще один очень важный нюанс, который редко освещается в научной литературе, — это проблема семейного, супружеского старения при наличии тяжелого заболевания одного из пожилых супругов. И здесь возникают вопросы ассоциативности старения с мерами по уходу в отношении лиц, являющихся членами семьи, сверстниками ухаживающих. Особенно указанная ассоциативность проявляется там, где стареющие, но психически и физически вполне сохранные члены семьи ухаживают за пациентами с тяжелым когнитивным расстройством, деменцией.

В отечественных и зарубежных исследованиях подтверждено, что лица, ухаживающие за больными с деменцией, испытывают чрезмерное напряжение, страдают депрессией, переживают длительный психологический дистресс, перегрузки, у них развивается синдром «эмоционального выгорания» [1, 4, 5]. Спектр эмоциональных переживаний лиц, осуществляющих уход, включает также горе, стыд, гнев, вину, смущение, одиночество [15]. К факторам, коррелирующим с высоким уровнем стресса и низким уровнем благополучия опекуна, относятся отсутствие его социальной и эмоциональной поддержки, снижение самостоятельности больного, отрицательная оценка ухаживающим текущих взаимоотношений с больным, стигма болезни, осознание катастрофически меняющейся личности больного, трансформация семейных отношений [10, 15].

С другой стороны, имеются сведения, что даже длительный уход за тяжелобольным не является однозначно фатальным фактором, ведущим к формированию депрессии у ухаживающего лица [16, 17]. При длительном процессе ухода нередко происходит непрерывное изменение и приспособление во взаимоотношениях опекуна и пациента за счет включения целого ряда компенсаторно-адаптационных механизмов, и в этих случаях переживания ухаживающих не исчерпываются отрицательными эмоциями. Бывает, наоборот, опекун нередко поднимает трудные личные вопросы относительно долга, ответственности, и при этом необходимость помогать близкому человеку в период его немощи может явиться ответом на критический экзистенциальный вопрос о смысле индивидуального бытия [13].

Нами проведено обсервационное выборочное сравнительное исследование 79 человек, которые осуществляли неформальный (непрофессиональный) уход за пациентами с деменцией. Средний возраст ухаживающих составил 64,5±3,3 года. Из них 25 (31,6 %) мужчин, 54 (68,4 %) женщины, причем большинство — женщины пенсионного возраста. Родственные отношения с больным: 51 (64,6 %) — супруг или супруга, 19 (24 %) — дети, 9 (11,4 %) — иные родственники. Продолжительность совместного проживания с пациентом — от 1 года до 57 лет (m=22,5±14,3 года), продолжительность ухода — от 6 мес до 4 лет (m=1,7±0,8 года). Исследование психической сферы лиц, ухаживающих за больными, проводили после получения согласия на проведение психиатрического освидетельствования.

Результаты проведенного исследования свидетельствовали о том, что клинические признаки тревожных и аффективных расстройств присутствовали у 45 (57 %) ухаживающих, иные психические расстройства — у 14 (17,7 %) и только у 20 (25,3 %) ухаживающих признаков психических расстройств не определялось (*рисунок*).

Средний возраст ухаживающих, у которых не были выявлены оформленные психические расстройства (n=20), составил 63,1±3,4 года, а продолжительность их ухода за пациентом с деменцией — 2,1±1,1 года. Личностная предиспозиция этих ухаживающих была представлена чаще гармоничным личностным складом (85,0 %), реже — тем или иным вариантом личностной акцентуации (15,0 %). Наличие личностной акцентуации

определяло избирательную уязвимость в отношении микросоциальных воздействий при высокой устойчивости к стрессам в иных сферах жизни. У большинства этих людей (n=18; 90 %) отмечен высокий уровень адаптивности, способности приспособления к меняющимся жизненным ситуациям, что определяло их внутреннюю удовлетворенность.

Средний возраст ухаживающих лиц с наличием тревожных и депрессивных нарушений (n=45) составил 61,3±2,4 года, продолжительность ухода за больным с деменцией — 1,9±1,0 год. Личностная предиспозиция этих ухаживающих характеризовалась чертами тех или иных личностных акцентуаций (82,2 %), резидуально-органической недостаточностью ЦНС (91,1 %), соматопатическими чертами (71,1 %). Значительная часть из них еще до развития признаков аффективного расстройства характеризовалась своеобразной астенической конституцией с низкой толерантностью к физическим и эмоциональным нагрузкам, пониженным психическим и физическим тонусом. Основными дезадаптирующими факторами, приводящими к усугублению симптоматики, являлись необходимость осуществлять физическую помощь и непосредственно уход за больным и потеря эмоционального контакта с близким человеком. Эти ухаживающие четко устанавливали связь между функциональной беспомощностью больного и собственным самочувствием.

В качестве специфического расстройства адаптации, развившегося у 28 (35,4 %) ухаживающих за больными, выступало так называемое «упреждающее вдовство» [7], причем количество мужчин (n=15) и женщин (n=13) оказалось примерно равным, средний возраст составил 65,1±3,4 года, средняя продолжительность ухода за больным — 2,2±0,1 года. Ухаживающие данной группы в ответ на «осознание» диагноза деменции у их близкого человека перенесли выраженное, но непродолжительное, на протяжении нескольких дней, психическое расстройство, расцененное как острая реакция на стресс. На момент исследования состояние ухаживающих характеризовалось нарастающим эмоциональным истощением, снижением эмоциональной близости и вовлеченности в проблемы больного, отстраненностью от текущей реальности. У ухаживающего развивалось чувство одиночества, эмоциональной опустошенности, безразличия к будущему — как собственному, так и больного. В высказываниях зачастую звучал мотив безысходности, ожидания смерти пациента, которая рассматривалась как избавление от многолетних тягот и страданий всей семьи, связанных с болезнью.

Психическое здоровье лиц, ухаживающих за больными

Статистически показаны корреляционные связи между формированием состояния «упреждающего вдовства» и продолжительностью потребности в уходе (r<1,0). Ведущим стилем адаптации являлся «безучастный», то есть избегающее поведение, чаще связанное со стрессом и депрессией ухаживающего (λ=0,817). При этом у пожилых ухаживающих без признаков тревоги и депрессии достоверно чаще выявляли прямо противоположный «активно вовлеченный» стиль адаптации (λ=0,781) с применением методов преодоления стресса по типу «управления событиями». У пожилых ухаживающих с депрессивными переживаниями несколько чаще сохранялась потребность в избегании страдания, новых, неожиданных ситуаций и контактов. У лиц с исключительно тревожными переживаниями наиболее показательной оказывалась потребность в постоянстве, а любое изменение в состоянии своего подопечного они были склонны трактовать как нарушение постоянства среды в целом.

Ухаживающие пожилые лица нередко были ориентированы не на целостное восприятие своей жизни, а лишь ее отдельных периодов, например «счастливая молодость» и «несчастная старость». При развитии депрессии характерными были жалобы на одиночество даже в присутствии родственников. С другой стороны, оказалось возможным выделить ряд основных факторов компенсации позитивного образа своего «я»: 1) высокие позиции

самооценки по шкалам «характер» (λ=0,589), «отношение с людьми» (λ=0,803), «участие в труде» (уход за больным с деменцией рассматривался как труд), λ=0,653; 2) фиксация на позитивных чертах своего характера — пожилые люди чаще приписывают себе позитивные качества и реже указывают на свои недостатки (λ=0,593); 3) реалистичный уровень ожиданий в отношении результатов лечения больного члена семьи (λ=0,597); 4) ретроспективный характер самооценки (λ=0,893). Пожилые ухаживающие склонны были обращать свою самооценку в прошлое, вспоминать совместные с больным достижения прожитых лет, интегрировать отдельные эпизоды жизни в единое целое.

Нами были выбраны 48 человек (20 мужчин, 28 женщин) пожилого возраста, осуществляющих уход за своими больными родственниками. Этим лицам был задан всего один вопрос: «Какой Вы представляете свою дальнейшую жизнь?» Ответы расценивались либо как позитивные (возможен счастливый выход из создавшейся ситуации независимо от дальнейшей динамики в состоянии здоровья родственника), либо как негативные (счастье в принципе уже невозможно, «всё кончено»). В итоге, позитивные ответы дали 18 (90 %) мужчин и 6 (21,4 %) женщин (ρ<0,01). И это — несмотря на то, что мужчинам трудней, чем женщинам, давались меры по уходу за больными.

Данный факт снова возвращает нас к вопросу об особенностях «женского старения», о которых знают так или иначе практически все, но никаких мер не предпринимается: при широко развитой системе подготовки к родам, материнству отсутствует сколько-нибудь стройная система подготовки женщин к старению, к климактерическому периоду. Это плохо. Если есть психологическая (не гинекологическая, не эндокринологическая, а именно психологическая) проблема, нужны средства ее решения, профилактики, наконец.

Сейчас много разговоров о необходимости создания в России целой системы оказания геронтологической помощи. Вероятно, это необходимо и продиктовано особенностями современного мира, а именно — значительным увеличением доли пожилых в популяции и теми трудностями, с которыми они, порой, сталкиваются при переходе на новый, ранее неведомый уровень жизни при отсутствии системы подготовки к данному переходу. В этом-то и весь вопрос — в отсутствии системы подготовки к пожилому и старческому возрасту. Этой подготовкой систематически и целенаправленно никто не занимается и заниматься особенно не планирует, хотя специалисты в области возрастной психологии данный вопрос периодически обсуждают [3]. Вместо этого для решения постоянно предлагается два аспекта рассматриваемой проблемы оказания геронтологической помощи — медицинский и социальный, причем при их объединении в рамках повседневной деятельности специалиста с базовым медицинским образованием — врача-гериатра. Парадокс заключается в том, что предлагается медико-социальная работа с уже постаревшими или состарившимися людьми, другими словами — работа с опозданием на многие годы. Нужна ли такая форма деятельности? Конечно! Но она представляется уже вынужденной. Борьбу со старением и связанными с ним медицинскими, социальными, психологическими проблемами нужно начинать как можно раньше, не ожидая достижения 55—60—65—75 лет и «накопления букета» возрастзависимой патологии со всеми ее якобы основополагающими возрастными особенностями. Первейшей задачей специалиста-геронтолога, гериатра должно быть, вероятно, не осуществление консультативной медико-социальной или медико-психологической помощи престарелым, убогим и уже, к сожалению, лишенным полноценной жизни людям, страдающим, также к сожалению, массой заболеваний, а профилактика связанных со старением проблем. Данная профилактика предполагает несколько направлений, в том числе физиологическое, морфологическое, психологическое, социологическое, терапевтическое, реабилитационное, гендерное, наконец. Уже в молодом и среднем возрасте каждый человек должен задумываться над некоторыми вопросами, основные из которых представляются примерно следующими:

- Всегда ли я буду оставаться таким же молодым, красивым, сильным и работоспособным, как сейчас?
- В каком возрасте мне нужно начинать бороться с неизбежным процессом старения и грядущей утратой своих возможностей?
- С чего начинать эту борьбу — с сохранения внешней привлекательности, физических, интеллектуальных, сексуальных возможностей или как-то по-иному?
- Нужна ли мне будет помощь специалиста в достижении поставленной мною цели сохранения молодости и связанных с этой молодостью потенциальных возможностей?

Думается, что последний вопрос является наиболее важным, так как в любом незнакомом доселе деле нужен тренер, наставник, режиссер.

Даже выдающиеся спортсмены или музыканты-«самородки» для завоевания своих высоких титулов вынуждены были прибегать к услугам наставников. И в вопросах профилактики старения этим наставником и должен стать специалист-геронтолог. Должен ли такой специалист быть медиком, врачом? Пожалуй, да! Но врачом с хорошей профессиональной подготовкой как в вопросах гериатрии — чисто врачебной специальности, так и психологии, социологии, профессиональной ориентации, тренерской работы и т. д. Более того, вероятно, нужна целая команда подобно тому, как это происходит в современной реабилитологии. Но при этом речь будет идти не о реабилитации как форме восстановления здоровья, социального положения, психического настроя, а об абилитации — системе подготовки, приспособления к новому уровню жизни, к новым ее условиям. Эти задачи можно постепенно решить при создании и совершенствовании особого рода многопрофильных центров, выполняющих задачи сохранения и поддержания здоровья и молодости, и над этим следует задуматься уже сейчас.

Литература

1. *Водопьянова Н.Е., Старченкова Е. С.* Синдром выгорания: диагностика и профилактика. СПб.: Питер, 2008.
2. *Гинекология*: Национальное руководство / Под ред. В.И.Кулакова и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
3. *Глуханюк Н.С., Сергеева Т.Б.* Психология позднего возраста: результаты исследований. Екатеринбург: Рос. гос. проф.-пед. ун-т, 2007.
4. *Гуткевич Е.В., Павлова О.А., Лебедева В.Ф.* Семья геронтопсихиатрического пациента (исследование востребованности семейно-генетической превенции) // В сб.: Онтогенетические аспекты психического здоровья населения: Тезисы докладов научно-практической конференции (Омск, 19–20 апреля 2010 г.) / Под ред. В.Я.Семке. Томск: Иван Федоров, 2010. С. 52–56.
5. *Друзь В.Ф., Олейникова И.Н., Захарченко Д.В.* Социально-психологический подход в психокоррекционной работе с опекунами одиноко проживающих психически больных позднего возраста // В сб.: Материалы общероссийской конференции «Реализация подпрограммы “Психические расстройства” Федеральной целевой программы “Предупреждение и борьба с социально-значимыми заболеваниями (2007–2011)”». М., 2008. С. 247–248.
6. *Медицина климактерия* / Под ред. В.П.Сметник. Ярославль: Литера, 2006.
7. *Михайлова Н.М.* Психические расстройства у пациентов геронтопсихиатрического кабинета общесоматической поликлиники (клинико-статистический и лечебно-организационный аспекты): Автореф. дис. докт. мед. наук. М., 2000.
8. *Мякотных В. С.* Патология нервной системы у ветеранов современных военных конфликтов. Екатеринбург: УГМА, 2009.
9. *Мякотных В. С.* Некоторые проблемы современной геронтологии и гериатрии в Российской Федерации: взгляд врача-клинициста // Успехи геронтол. 2012. Т.25. № 2. С. 197–204.
10. *Полищук Ю.И.* Актуальные вопросы пограничной геронтопсихиатрии // Соц. и клин. психиатрия. 2006. Т.16. Вып. 3. С. 12–17.
11. *Собкин В.С., Ткаченко О.В.* Студент педагогического вуза. Жизненные и профессиональные перспективы. М.: Центр социологии образования РАО, 2007.
12. *Цареградская Ж.В.* Ребенок от зачатия до года. М.: Астрель; АСТ, 2005.
13. *Farran C., Keane-Hagerty E., Salloway S. et al.* Finding meaning: an alternative paradigm for Alzheimer’s disease family caregivers // Gerontologist. 1991. № 31. P. 483–489.
14. *Gray P.B., Garcia J.R.* Evolution and human sexual behavior. Cambridge: Harvard University Press, 2013.
15. *Hope T., Oppenheimer C.* Ethics and the psychiatry of old age // In: Psychiatry in the Elderly. Jacoby R., Oppenheimer C. (eds). Oxford: Oxford University Press, 1997. P. 709–735.
16. *Hughes J.C., Hope T., Savulescu J.* Carers, ethics and dementia: a survey and review of the literature // Int. J. Geriat. Psychiat. 2002. № 17. P. 35–40.
17. *Parfit D.* Reasons and Persons // Hlth Care Philosophy. 2001. № 4. P. 153–159.
18. *Writing Group* for the Women’s Health Initiative Risks and Benefits of Estrogen plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. Principal results from the Women’s Health Initiative Randomized Controlled Trial // J.A.M.A. 2002. Vol. 288. P. 321–333.

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 2. P. 302–309

V.S.Myakotnykh, A. P.Sidenkova, T.A.Borovkova, D.A.Berezina

MEDICAL, PSYCHOLOGICAL, SOCIAL AND GENDER ASPECTS OF AGING IN MODERN RUSSIA

Ural State Medical University, 25 ul. Soboleva, Ekaterinburg 620036; e-mail: vmaykotnykh@yandex.ru

In this article, the authors considered controversial issues ambiguous attitude to the aging process of the population of the Russian Federation on the basis of a number of individual differences — psychological, social, sexual, and medical. The thesis is that, unfortunately, the fight against aging appears rather to be more a struggle with an already existing old age, and you need to develop preventive measures against aging much earlier than is currently done. Submissions own research confirm this position. The system of training, adjustment to a new level of life, to the new conditions associated with aging process, in the form of a special kind of multidisciplinary centers that carry out the tasks of improving health and young is proposed.

Key words: *aging, psychology, sex and social differences, care for sick relatives*

© Е. Ю. Голубева, 2014
УДК 362:616–053.9

Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 2. С. 310–314

Е. Ю. Голубева

РОЛЬ СОЦИАЛЬНО-МЕДИЦИНСКОГО ОБСЛУЖИВАНИЯ В ПОВЫШЕНИИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПОЖИЛОГО НАСЕЛЕНИЯ В РОССИЙСКОЙ ЧАСТИ БАРЕНЦ-ЕВРОАРКТИЧЕСКОГО РЕГИОНА

Северный (Арктический) федеральный университет им. М. В. Ломоносова, 163002 Архангельск, наб. Северной Двины, 17;
e-mail: e.golubeva@narfu.ru

Обсуждаются взаимосвязи качества жизни (КЖ) и вклада социально-медицинского обслуживания в его повышение для лиц пожилого и старческого возраста. Рассмотрена удовлетворенность КЖ в зависимости от полученного ухода в разных учреждениях системы социального обслуживания населения. Определена высокая потребность лиц старшей возрастной группы в медицинской и социальной помощи (особенно 80–89-летних — как в городской, так и в сельской местности). Выявлено, что проживающие в северных малозаселенных территориях сельской местности в своей повседневной деятельности традиционно опираются на помощь супруги(а) и детей, так как ресурсы системы социальной защиты и общепринятые формы медико-социального обслуживания малодоступны на отдаленных арктических территориях, что снижает КЖ.

Ключевые слова: лица пожилого и старческого возраста, качество жизни, социально-медицинский уход, Баренц-Евроарктический регион

Качество жизни (КЖ) населения определяется их потребностями, интересами и ценностями. Базовой категорией в этой триаде поведения является удовлетворенность от реализации потребностей. В научных обзорах российских и зарубежных авторов приводится ряд определений КЖ, одним из наиболее известных является описание самого понятия, данное ВОЗ (1999), которая рекомендует определять качество жизни как индивидуальное соотношение своего положения в жизни общества в контексте его культуры и систем ценностей с целями данного индивидуума, его планами, возможностями и степенью неустройства. Таким образом, КЖ — это уровень удовлетворенности человеком своей жизнью по его собственной субъективной самооценке. Можно выделить три основные позиции, которые детерминируют КЖ у лиц пожилого и старческого возраста: особенности физического здоровья (структура заболеваний, профилактика здоровья, качество и доступность медицинской помощи), особенности социально-психического здоровья (реакция на смещение ролевых функций, подверженность стереотипам, одиночество) и социально-экономическое положение (уровень доходов, условия проживания, экономическая адаптация) [3].

Данные зарубежных исследователей доказывают, что условия проживания (приспособленная к нуждам лиц пожилого возраста микросреда) вносят существенный вклад в КЖ [7]. Согласно исследованиям отечественных ученых, высокая потребность лиц пожилого и старческого возраста в медико-социальной помощи превышает возможности ресурсов системы социальной защиты, что является предпосылкой для более тесного сотрудничества всех заинтересованных служб и организаций [1]. Медико-демографическая ситуация на северных территориях обусловлена многими факторами, в том числе экстремальностью и дискомфортом природно-климатических условий, специфическим характером территориального расселения и занятости [2]. Этот многообразный и сложный комплекс факторов, безусловно, влияет на процесс формирования здоровья населения и его параметры, деятельность системы здравоохранения и социальной защиты населения.

Цель данного исследования — выявление значения социально-медицинского обслуживания в повышении КЖ пожилого населения, проживающего на отдаленных малонаселенных территориях российской части Баренц-Евроарктического региона, БЕАР (на примере Архангельской области).

Материалы и методы

В исследовании был обоснован и применен комплексный социально-экологический подход к определению влияния системы медико-социального обслуживания на основные компоненты качества

жизни лиц пожилого и старческого возраста, взаимодействия системы медико-социального обслуживания с пожилым индивидом как потребителем социальных и медицинских услуг. Общее количество лиц, принявших участие в исследовании, было распределено на три возрастные группы: 60–69 лет — 55,2 %, 70–79 лет — 35,1 % и 80–89 лет — 9,7 % обследованных. Общее количество обследованных — 1 016 человек: 713 лиц пожилого и старческого возраста 60–89 лет, из которых 23 % — мужчины, 77 % — женщины, 24,5 % принадлежали к городской популяции, 75,5 % — к сельской. Все обследованные проживали в российской части в Холмогорском, Приморском, Пинежском, Вельском, Лешуконском, Мезенском, Верхнетоемском районах Архангельской области, городах Архангельск, Нарьян-Мар и Новодвинск.

Исследование проводили методом интервьюирования с использованием многоаспектного опросника ELSA WHO (1992), включающего 125 вопросов закрытого типа. Он используется в европейском лонгитудинальном исследовании старения и содержит следующие блоки: социофункциональный статус респондента, социально-экономическое положение, социально-психическое состояние респондента, субъективная оценка собственного здоровья, наличие хронических заболеваний с уточнением их характера, изменение состояния здоровья за последние 10 лет, способность к самообслуживанию, потребность в медико-социальных услугах, круг общения (с родными, детьми, друзьями, приятелями), ощущение чувства одиночества, забытости, ненужности, посещение социальных и медицинских учреждений, беспокойство о своем будущем и своей семьи, удовлетворенность материально-бытовыми условиями, удовлетворенность жизнью.

Статистический анализ данных проводили с помощью программного пакета SPSS 15.0 с использованием пакета программ Excel 2000. Дисперсионный анализ интерпретировали лишь при однородности дисперсий. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Зарубежные исследователи отмечают, что функциональный статус пожилого индивида и тип применяемого ухода (обслуживания) обусловливает КЖ при нахождении его в системе учреждений социального обслуживания [4, 6]. Чем больше ограничение функциональных способностей с возрастом, тем большее значение приобретает микросреда, являясь основной детерминантой КЖ.

КЖ определялось удовлетворенностью, которая выше у женщин по сравнению с мужчинами, во всех возрастных группах ($F=6,080$). При этом число лиц пожилого и старческого возраста, оценивших свою жизнь на «удовлетворительно», одинаково как в группе матерей, так и женщин, не имеющих детей. Установлено, что наличие или отсутствие детей не играет ключевой роли в уровне социального самочувствия, тогда как присутствие рядом супруга или супруги является наиболее значимым фактором. Однако, независимо от проживания обследованных в городской или сельской местности и вида получаемого обслуживания, распределение показателя «удовлетворен» и «не удовлетворен жизнью» практически одинаково. Показатели неудовлетворенности жизнью возрастают в группе 80–89-летних ($F=4,042$, $p<0,05$), *рис. 1*.

Многофакторный дисперсионный анализ позволил определить удовлетворенность КЖ лиц пожилого и старческого возраста в зависимости от вида проживания и получаемого обслуживания:

• у проживающих в специальном доме для одиноких пожилых и инвалидов в городской местности удовлетворенность жизнью определяется только состоянием здоровья в связи с большим количеством хронических заболеваний ($r=0,792$, $p<0,01$);

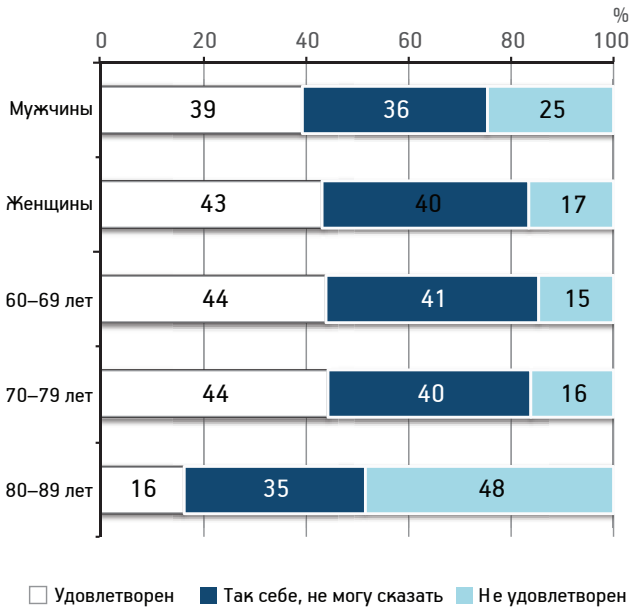


Рис. 1. Удовлетворенность жизнью лиц пожилого и старческого возраста в зависимости от половозрастных характеристик

• в домах-интернатах малой вместимости отмечается высокая удовлетворенность настоящей жизнью вне зависимости от состояния здоровья, присутствия детей и супругов (r=0,811, p<0,01);

• сельские жители, опираясь на традиции общинной жизни, чаще обращаются за помощью друг к другу, чем к государственным и общественным структурам.

Взаимопомощь, посредством которой вовлекается в сеть взаимной поддержки большое число участников, является важным средством социальной поддержки, что, по-видимому, определяет высокий показатель удовлетворенности жизнью у 95,5 % респондентов. В сельской местности удовлетворенность жизнью в большей степени зависит от семьи (наличия или проживания с ней). Зарегистрирована отрицательная взаимосвязь (p<0,01) семейного положения и ощущений одиночества и ненужности. Проживание в семье у лиц пожилого и старческого возраста в сельской местности является основанием для улучшения эмоционального состояния, чувства социальной безопасности и нахождения смысла дальнейшего проживания, несмотря на плохое здоровье и материальное положение.

Полученные данные частично противоположны результатам исследования зарубежных авторов [5], которые отмечают, что проживание дома

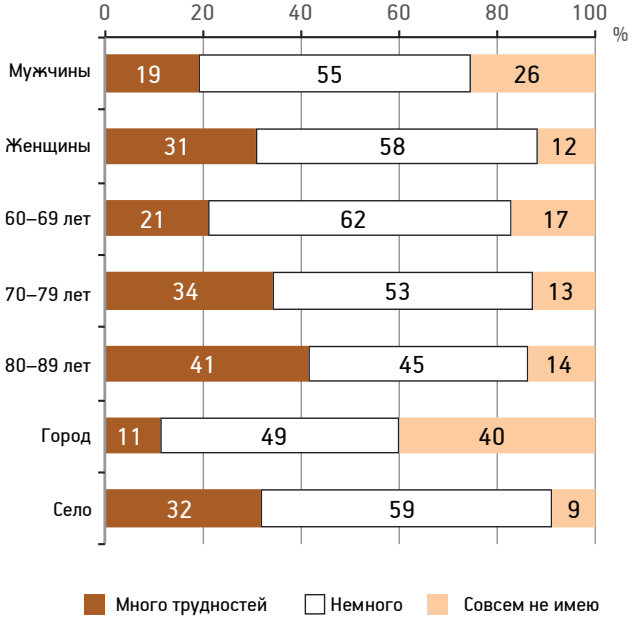


Рис. 2. Оценка трудностей в повседневной деятельности у лиц пожилого и старческого возраста в зависимости от половозрастных характеристик и места проживания

в собственной комнате или разделяя ее с кем-то является более благоприятным вариантом для лиц пожилого и старческого возраста по сравнению с совместным проживанием с детьми.

Взаимосвязь высокого уровня (p<0,01) отмечена между самооценкой здоровья и трудностями при повседневной деятельности. Невозможность выполнения повседневных дел с возрастом увеличивает потребность в срочных услугах социального ухода на дому, долговременном обслуживании у лиц старческого возраста, проживающих на дому, особенно у группы 80—89 лет — жительниц сельской местности. Объективная оценка потребностей в необходимых видах социальной и медицинской помощи лицам пожилого и старческого возраста для сохранения здоровья и улучшения КЖ является ключевой в выборе соответствующих услуг. Лица пожилого и старческого возраста, проживающие как в городской, так и в сельской местности, отметили увеличивающиеся трудности в повседневной деятельности и необходимость получения помощи. Факторный анализ ответа на вопрос «Много ли у вас трудностей в повседневной деятельности?» представлен на *рис. 2*.

У обследованных лиц сельской местности трудностей в повседневной деятельности в три раза больше, чем у жителей города. В связи с более благоустроенной микросредой, у последних возможность получения помощи на дому от социальных служб значительно выше (F=26,757, p<0,01). Анализируя гендерный аспект, отмечено, что женщины легче справляются с повседневной рутинной деятельностью, включающей как самообслуживание, так и домашние обязанности по хозяйству (F=10,668, p<0,05). С возрастом доля лиц старческого возраста, нуждающихся в помощи, быстро нарастает: около 86 % лиц 80 лет и старше нуждаются в персональной помощи. По данным зарубежных авторов, до 20 % лиц пожилого возраста имеют разные функциональные нарушения, они нуждаются в базовой поддержке их повседневной деятельности.

Помощь в выполнении повседневных дел лица пожилого и старческого возраста ищут, в первую очередь, в семье (у супруги(га) и детей), что характерно для мужчин — 80 % (*рис. 3*). Лица пожилого и старческого возраста, проживающие на отдаленных территориях в сельской местности, традиционно больше опираются на помощь супруги(а) и детей в выполнении повседневных

дел (76–46 %), неформальную помощь соседей и друзей, которая представлена в выборке от 9 до 21 %, чем на государственную (официально зарегистрированную) — от 7 до 25 %.

Социальные ресурсы лиц пожилого и старческого возраста включают такие факторы, как наличие семьи, друзей, привычного окружения. По данным ВОЗ, $^3/_4$ пожилых, живущих дома и страдающих от тех или иных нарушений, зависят от семьи или друзей во многих видах помощи. При исследовании источников социальной поддержки в европейских странах было найдено, что в 77 % случаев помощь исходила от взрослых детей, в 72 % — от друзей, в 58 % — от одного из супругов, в 57 % — от домашних животных, в 55 % — от духовенства [8].

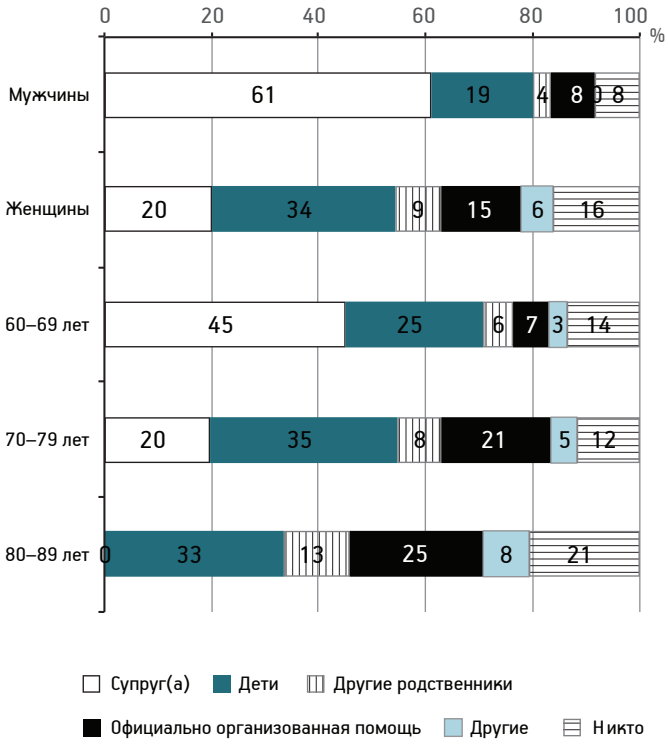


Рис. 3. Характеристика помощи в выполнении повседневной деятельности в зависимости от половозрастных характеристик

Выводы

Группа населения пожилого и старческого возраста, проживающая в сельской местности, мало информирована о возможностях оказания разных видов поддержки и помощи, показывая ее недоступность в отдаленной сельской местности. 86 % респондентов назвали наиболее важной вспомогательной службой медицинскую, не назвав другие, 14 % затруднились с ответом. Обнаружена высокая потребность лиц всех обследованных возрастных групп в медицинской и социальной помощи (особенно в группе 80–89-летних — как в городской, так и в сельской местности).

Удовлетворенность качеством жизни выше у женщин во всех возрастных группах, чем у мужчин, и при всех видах проживания и полученного обслуживания. В домах-интернатах малой вместимости 95,5 % обследованных удовлетворены настоящей жизнью, что достоверно больше по сравнению с домами-интернатами большой вместимости.

Лица пожилого и старческого возраста, проживающие в северных малозаселенных территориях сельской местности, в своей повседневной деятельности традиционно опираются на помощь супруги(а) и детей, так как ресурсы системы социальной защиты и традиционные формы медико-социального обслуживания малодоступны на отдаленных арктических территориях, что ухудшает качество жизни.

Российские территории Баренц-Евроарктического региона нуждаются в развитии и укреплении системы неформальной социальной поддержки, семейного ухода за лицами пожилого и старческого возраста как фактора, существенно влияющего на качество жизни, что может способствовать совершенствованию системы социально-медицинского ухода.

Литература

1. *Бондаренко И.Н.* О повышении доступности и качества социальных услуг // Соц. обслуживание. 2005. № 4. С. 62–100.

2. *Дегтева Г.Н.* Качество жизни населения как приоритетное направление инициатив российской науки в освоении Арктики // В сб.: Циркумполярная медицина: влияние факторов окружающей среды на формирование здоровья человека: Материалы Междунар. науч.-практич. конф. 27–29 июня 2011 г. Архангельск: СГМУ, 2011. С. 13–14.

3. *Краснова О.В.* Социальный контекст дома-интерната для пожилых людей // Психология зрелости и старения. 2006. № 2. С. 49–59.

4. *Hellstrem Y., Hallberg I.R.* Perspectives of elderly people receiving home help on health, care and quality of life // Hlth Soc. Care Community. 2001. № 9(2). P. 61–71.

5. *Vaarama M.* Care-related quality of life. Conceptual and empirical exploration // In: H. Mollenkopf, A. Walker (Eds.). Quality of life in old age. International and multi-disciplinary perspectives. Dordrecht. The Netherlands: Springer, 2007. P. 215–232.

6. *Vaarama M., Pieper R.* Managing integrated care for older persons. STAKES, 2005.

7. *Vaarama M., Pieper R., Sixsmith A.* Care-related quality of life. Springer, 2008.

8. *Vaarama M., Luomahaara J., Peiponen A., Voutilainen P.* The whole municipality working together for elderly people. Perspectives on the development of elderly people's independent living care and services. Saarijarvi. Finland. STAKES. Helsinki, 2001.

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 2. P. 310–314

E. Yu. Golubeva

THE ROLE OF SOCIAL-MEDICAL CARE IN ENHANCING QUALITY OF LIFE OF ELDERLY PEOPLE IN RUSSIAN PART OF BARENTS-EUROARCTIC REGION

M. V. Lomonosov Northern Arctic Federal University, 17, nab. Severnoi Dviny, Arkhangelsk 163002;
e-mail: e.golubeva@narfu.ru

Interactions between quality of life for group of elderly people and social-medical care contribution to it have been discussed. There have been showed satisfaction of quality of life depending on getting care in different care system's organizations. There have been defined high level needs of elderly and aged people in medical and social care (especially of 80–89 years group in urban and rural areas). There have been exposed that elderly people living in sparsely populated areas in theirs everyday activity traditionally leaned on support on spouse's and children's help because of resources of social system protection and medical-social service less available in arctic territories which decreased the quality of life.

Key words*: elderly people, quality of life, care system, Barents-Euroarctic region*

© В. И. Долгова, 2014
УДК 159.9:614.253.89:613.98

Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 2. С. 315–320

В. И. Долгова

ОСОБЕННОСТИ ЭМОЦИОНАЛЬНОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ВОЛОНТЁРОВ ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОГРАММ

Челябинский государственный педагогический университет, 454080 Челябинск, пр. В. И. Ленина, 69; e-mail: 23a12@list.ru

В статье представлен анализ особенностей эмоциональной устойчивости волонтеров геронтологических программ (из числа студентов факультета психологии) в зависимости от структуры их смысложизненных и ценностных ориентаций, личностных факторов и профессионально важных качеств. Показано, что эмоциональная устойчивость волонтеров определяет основные направления изучения потенциальных возможностей психики волонтера; моделирования соответствующих профессиограмм; организации работы волонтеров в конкретной программе.

***Ключевые слова:** геронтологическая программа, волонтер, эмоциональная устойчивость, смысложизненные ориентации, ценностные ориентации, профессионально важные качества, личностные факторы*

Особенности эмоциональной устойчивости волонтеров геронтологических программ вызваны тремя группами факторов: с одной стороны, это индивидуальные особенности и их изменение по ходу жизни и опыта волонтерской деятельности, с другой, социокультурные формы, которые обнаруживает волонтер и выработка эмоционального отношения к которым является условием включенности волонтера в социокультурную среду. Третьим фактором является скорость присвоения социокультурных форм, адекватно оперируя которыми, реализуя их требования волонтер демонстрирует прогнозируемый успех.

Эмоциональная устойчивость в этом контексте обеспечивает адекватное восприятие эмоциогенных факторов и явлений, а также эмоциональную независимость от них, предупреждает эмоциональные перегрузки, способствует проявлению конструктивного эмоционального отношения к внутренним и внешним условиям волонтерской деятельности и, в частности, к возрастным особенностям пожилых людей.

Возрастные особенности психической сферы у пожилых людей характеризуются ухудшением образного мышления, снижением силы, уравновешенности, концентрации и подвижности основных нервных процессов, изменением темпа психомоторных реакций и составляют основной механизм нарушений психической адаптации [5, 8]. Сказанное предъявляет конкретные требования к формированию эмоциональной устойчивости волонтеров геронтологических программ. Однако до сих пор вне поля зрения ученых остается проблема исследования названного личностного образования в контексте волонтерской деятельности, с позиций системного и субъектно-деятельностного подходов, предполагающих изучение категорий «эмоциональная устойчивость» и «волонтерская деятельность» в их взаимосвязи и взаимообусловленности. Поэтому целью нашего исследования является изучение особенностей эмоциональной устойчивости волонтеров геронтологических программ, разработка и апробация научно-методических предпосылок ее развития.

Материалы и методы

Исследование особенностей эмоциональной устойчивости волонтеров проводили в естественных условиях учебно-воспитательного процесса факультета психологии Челябинского государственного педагогического университета и с параллельным участием волонтеров в реализации геронтологических программ (n=165). Геронтологические программы работают у нас с 2004 г. («Психологическое сопровождение ветеранов ЧГПУ», «Психологическое сопровождение пожилых людей, пострадавших от падения метеорита в Челябинской области», «Психологическое сопровождение пожилых людей, содержащих домашних животных», «Телефон доверия», «Горячая линия», «Психологическая служба»).

Интегрирует все названные геронтологические программы решение проблем своевременной и эффективной психолого-педагогической реабилитации лиц с последствиями влияния стрессогенных факторов, которые считаются прио-

ритетными в современном психологическом сопровождении [11, 12]. Наши геронтологические программы психолого-педагогического сопровождения основаны на мобилизации функциональных резервов самого организма, имеют минимум нежелательных побочных реакций, обладают длительным позитивным эффектом и соответствуют необходимым требованиям [6, 7].

Цель волонтерской деятельности при этом — актуализация ресурсов пожилого человека по формированию его психологической безопасности.

Задачи:

1) сформировать у пожилого человека систему представлений о собственной психологической безопасности;

2) повысить уровень его психологической безопасности в процессе целенаправленной психолого-педагогической коррекции;

3) развить умение осознавать, понимать и адекватно выражать свой страх, подозрение, переживание;

4) закрепить у него навыки самокоррекции агрессивности и тревожности;

5) создать условия для реализации приобретенных знаний и умений в окружающей пожилого человека социальной среде.

Эти задачи геронтологических программ реализуют преподаватели и магистранты факультета психологии с помощью сочетанного использования разномодальных психологических факторов, включающих психодиагностику, индивидуальную работу, игромоделирование, тренинги, викторины, дискуссии, конкурсы, подготовку и распространение наглядных материалов, коррекцию личности и межличностных отношений, театрализованные представления, аудио- и видеопостановки, психологическое консультирование пожилых людей, членов их семей, соседей и др. Дифференцированно используется метод зоотерапии (в том числе фантазийные игры, непосредственный контакт человека с животным, направленное выражение эмоций, релаксация, стимулирование положительных эмоциональных реакций и т. д.).

Методы:

• теоретические: системный подход, субъектно-деятельностный подход, моделирование;

• эмпирические: пилотажное исследование, наблюдение, беседа, эксперимент, метод экспертных оценок;

• психодиагностические: методика «Самооценка психических состояний» Г. Ю. Айзенка [10]; 16-факторный личностный опросник Р. Б. Кэттелла [9]; психодиагностическая методика «Характеристика эмоциональности» Е. П. Ильина [2], «Методика диагностики “помех” в установлении эмоциональных контактов» В. В. Бойко [1] и разработанная нами «Профессиограмма волонтера геронтологических программ»;

• методы формирующего эксперимента (комплексные образовательные и тренинговые взаимодействия со студентами по профессиональному, индивидуальному и психологическому направлению, спецкурсы, ролевые игры, тренинги, стажировки в качестве волонтеров геронтологических программ);

• методы математико-статистического анализа (методы описательной статистики — вычисление среднего, дисперсии, стандартного отклонения); коэффициенты корреляции К. Пирсона, Ч. Спирмена; *t*-критерий Стьюдента (для связанных и несвязанных выборок), кластерный анализ, метод семантического дифференциала [4]. Для обработки данных был использован пакет программ Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

Уровень эмоциональной устойчивости волонтера достигается не в личностном вакууме, а в сложном взаимопереплетении условий, определяющих полимотивность его становления. Важнейшими из них являются смысложизненные и ценностные ориентации, личностные факторы и профессионально важные качества.

В нашем исследовании смысложизненные ориентации характеризуются, во-первых, социально-значимой регуляцией волонтерской деятельности и осознанной необходимостью волонтерской деятельности в структуре профессиональной психолого-педагогической деятельности, во-вторых. Эмоциональный аспект смысложизненных ориентаций интегрирует такие элементы, как эмоциональная насыщенность жизни, удовлетворенность самореализацией, духовное удовлетворение. Обсудим динамику их проявления у студентов-волонтеров и неволонтеров до и после эксперимента (*табл. 1*).

У волонтеров на этапе пост-теста (см. табл. 1) произошли количественные и качественные изменения по всем показателям, это подтверждено наличием статистически значимых различий при $\rho<0{,}05$ или $\rho<0{,}001$.

Незначительные приращения обсуждаемых показателей произошли и в группе неволонтеров; это объясняется влиянием учебно-воспитательного

Таблица 1

Динамика проявления элементов эмоционального компонента смысложизненных ориентаций студентов-волонтеров и неволонтеров до и после эксперимента, *n*=80

Элемент эмоционального компонента смысложизненных ориентаций	Волонтеры, средние значения		*t*-критерий Стьюдента	Неволонтеры, средние значения		*t*-критерий Стьюдента
	пред-тест	пост-тест		пред-тест	пост-тест	
Эмоциональная насыщенность жизни	25,6	30,8	–4,34 $p<0,001$	26,2	26,6	–0,41 $p<0,69$
Удовлетворенность самореализацией	21,7	26,2	–5,18 $p<0,002$	21,9	22,2	–0,33 $p<0,74$
Моральное удовлетворение	31,4	35,6	–8,83 $p<0,0006$	31,5	32	–0,39 $p<0,69$

процесса на проявления элементов эмоционального компонента смысложизненных ориентаций студентов. Но в группе волонтеров проводили дополнительную работу, поэтому показатели значительно отличаются. Например, «эмоциональная насыщенность жизни» у волонтеров повысилась на 5,2, а у неволонтеров только на 0,4; «удовлетворенность самореализацией» у волонтеров повысилась на 4,5, у неволонтеров только на 0,3; «моральное удовлетворение» — на 4,2 у волонтеров и на 0,5 у неволонтеров.

В исследовании ценностей обращают на себя внимание следующие ценностные блоки.

Терминальные ценности. Наибольшего предпочтения — интересная работа, активная деятельная жизнь, продуктивная жизнь, развитие, познание, творчество, общественное признание, здоровье, счастливая семейная жизнь. Среднего предпочтения — уверенность в себе, материальное обеспечение, друзья, свобода, жизненная мудрость.

Инструментальные ценности. Самые значимые — образованность, эффективность, широта взглядов, ответственность, честность, смелость, рационализм и твердая воля. Среднезначимые — воспитанность, терпимость, самоконтроль, жизнерадостность и независимость. Наименее значимые — непримиримость к себе и другим, высокие запросы, исполнительность, чуткость и аккуратность.

Частота актуализации ценностных морально-психических качеств личности волонтеров (до порога в 50 %) распределилась следующим образом: эмоциональная устойчивость (97 %); честность (96 %); способность адаптироваться к пожилым людям (94 %); гуманность (81 %); способность к самооценке (72 %); этика поведения (70 %); дисциплинированность (68 %); справедливость (65 %); лидерство (53 %); коммуникативность (50 %); общая культура (49 %). На первом месте оказалась именно эмоциональная устойчивость.

Контент-анализ профессионально важных качеств волонтеров геронтологических программ тоже выводит на первое место эмоциональную устойчивость: эмоциональная устойчивость, эмпатия, самостоятельность принятия решений, коммуникативность, знание содержания деятельности педагога-психолога, умения и навыки деятельности педагога-психолога, гуманность, организованность, ответственность, инициативность, направленность, способность к саморегуляции, способность к адекватной самооценке, честность, лидерство, интеллектуальность, находчивость и гибкость мышления, способность к творческому применению профессионального опыта, общая культура, оптимистичность, работоспособность, организованность, ответственность, инициативность, направленность. Эти качества входят в профессиограмму волонтера геронтологических программ, по каждому из них нами разработаны критерии экспертной и самооценки.

Например, уровни обсуждаемого профессионально важного качества «эмоциональная устойчивость» оценивают по четырем критериям.

Желаемый уровень: в эмоциогенной ситуации взаимодействия обладает высокой степенью устойчивости эмоционального состояния, способствующего выбору эффективной тактики и стратегии действий и поведения; развита способность к регулированию эмоционального состояния в условиях напряженной деятельности, повышающему ее продуктивность (5 баллов). Пять баллов по этому критерию получили 15 % волонтеров и 3 % неволонтеров.

Приемлемый уровень: в эмоциогенной ситуации, а также в условиях напряженной деятельности, при определенных усилиях способен регулировать и сохранять эмоциональное состояние,

способствующее выполнению поставленных задач (4 балла). Четыре балла в нашей выборке получили 38 % волонтеров и 15 % неволонтеров.

Эмоциональная устойчивость на желаемом и приемлемом уровнях значительно выше у волонтеров, нежели у неволонтеров. Это объясняется не только целенаправленным отбором в волонтеры, но и подготовкой к этой деятельности.

Критический уровень: в эмоциогенной ситуации взаимодействия, а также в условиях напряженной деятельности затрудняется регулировать и сохранять эмоциональное состояние, способствующее выполнению поставленных задач; склонен к эмоциональным переживаниям, эмоциональному возбуждению в стрессорных условиях взаимодействия, в условиях незапланированных изменений (3 балла). Три балла получили 35 % волонтеров и 62 % неволонтеров. На критическом уровне эмоциональная устойчивость более выражена у неволонтеров. Но и у волонтеров этот показатель, конечно же, высокий.

Недопустимый уровень: преобладает импульсивность, отсутствует контроль над эмоциональными состояниями в эмоциогенных ситуациях взаимодействия; в условиях напряженной деятельности допускает эмоциональные срывы, затрудняющие выполнение поставленных задач (2 балла). Два балла по этому критерию получили 12 % волонтеров и 20 % неволонтеров. Импульсивные студенты есть и в группе волонтеров и неволонтеров. Волонтерам с такой характеристикой мы стараемся поручать опосредованные формы работы с пожилыми людьми.

Кластерный анализ выборки волонтеров по показателям методики 16PF Р. Кэттелла, имеющим при тестировании недопустимый и критический уровни эмоциональной устойчивости, позволил выделить две типичные подгруппы.

Первую подгруппу эмоционально неустойчивых волонтеров составили лица мягкие, женственные (фактор I), обладающие высоким самоконтролем (фактор Q3), тревожные и подозрительные (факторы O и L).

Вторую подгруппу эмоционально неустойчивых волонтеров составили лица столь же тревожные и подозрительные, но отличающиеся высокой доминантностью (фактор E), низкой самодостаточностью (фактор Q2), жестковатостью (фактор I), беспечностью и низким самоконтролем (факторы F и Q3). В этой группе по такому качеству, как психологическая защита (Δtэмп=2,25), достигнуты менее значимые положительные изменения.

Волонтеры с такими особенностями эмоциональной устойчивости часто бывают близки к невротическим срывам и нуждаются в эмоциональной поддержке со стороны, в снижении собственной эмоциональной напряженности.

Постоянно требовалась целевая психолого-педагогическая подготовка и сопровождение волонтеров геронтологических программ. При этом традиционные, объяснительно-иллюстративные методы обучения не содержат достаточных средств развития эмоциональной устойчивости студентов, актуальной становится разработка инновационных способов учебного взаимодействия, требующих передачи не только целей и содержания дисциплины, но и актуализации смысложизненных и ценностных ориентаций, личностных факторов и профессионально важных качеств.

Поэтому в наших магистратурах по направлениям «Геронтопсихология и геронтопедагогика» и «Психология безопасности личности» дисциплин «Психология старения», «Психологическая безопасность личности», «Психология обучения пожилого человека», «Формирование психологически комфортной и безопасной среды», «Психофизиологические основы старения», «Смысложизненные ориентации человека в период старения», «Технологии психологической помощи пожилым людям», «Психопрофилактика и психотерапия проблем пожилого человека», «Психологическое консультирование пожилого человека», «Психодиагностика на поздних этапах онтогенеза» и других, преподаватели и магистранты разрабатывают и проводят практические занятия с волонтерами геронтологических программ. Для интроспективного анализа предлагаем волонтерам написать сочинение «Моя проблема», в котором просим изложить не только саму проблему, но и проанализировать причины ее появления и возможные способы решения. Организована рефлексивно-феноменологическая практика по профессиограмме волонтера геронтологических программ с обязательным анализом психологической составляющей геронтологического образования [3].

Подсчет среднего значения по 16 основным шкалам методики 16PF Р. Кеттелла показал, что в личностном групповом профиле волонтеров проявляются факторы, лежащие в диапазоне «ниже нормы» (стандартная норма по методике =5,5; фактор Q4 (фрустрированность) составил 4,26 — самый низкий показатель). Наибольшую степень выраженности проявили факторы A (открытость),

I (сензитивность), Q3 (самоконтроль), H (социальная смелость). Факторы A (8,66) и I (7,78) характеризовали респондентов как открытых, нежных и сензитивных в социальном плане людей в сочетании с высоким уровнем самоконтроля (7,67) и социальной смелостью (7,32). При этом результаты мужской выборки не показали статистических различий от женской.

Средние показатели C (эмоциональной устойчивости) у испытуемых составили 6,9 балла (стандартизированные показатели в стенах, принимающие значения от 0 до 10). Это говорит о том, что у волонтеров факультета психологии показатель эмоциональной стабильности был значительно выше, чем в генеральной совокупности, характеризующей молодое поколение в целом. Лишь 24 % волонтеров имели показатель фактора C ниже среднего значения (5 стенов); 24 % имели показатель 5–7; 26 % — 7–8; 25 % — 8–10.

Корреляционный анализ показал наличие тесных обратных связей фактора C с показателями нейротизма по опроснику Айзенка ($k_{корр}$ = –0,461), напряженности Q4 ($k_{корр}$ = –0,571), чувства вины O ($k_{корр}$ = –0,493) и высокой прямой связи с показателем смелости в общении H ($k_{корр}$=0,405).

Менее проявлена, но высоко статистически достоверна связь фактора эмоциональной устойчивости волонтеров факультета психологии с факторами самоконтроля Q3 ($k_{корр}$=0,275), открытости A ($k_{корр}$=0,265), доверчивости L ($k_{корр}$= –0,256), беспечности *F* ($k_{корр}$=0,179), мечтательности M ($k_{корр}$=0,141).

Значения, характеризующие эмоциональную устойчивость ($\rho \leqslant 0{,}0004$) волонтеров, стали существенно превышать аналогичные у неволонтеров. Снизились у волонтеров средние показатели таких негативных эмоциональных состояний, как тревога ($\rho \leqslant 0{,}03$), фрустрация ($\rho \leqslant 0{,}05$) и агрессия ($\rho \leqslant 0{,}03$).

Эти различия между волонтерами и неволонтерами согласуются с показателями по общей выборке студентов, где формирование инвариантных профессионально важных качеств педагога-психолога осуществлялось дополнительно по экспериментальной программе (*табл. 2*).

Дальнейший факторный анализ данных, полученных по опроснику Р. Кеттелла, выполнен на выборке, имеющей балл по лжи не более четырех. В общей сложности выделилось четыре фактора. Самым сильным опять оказался фактор, где эмоциональная устойчивость заняла ведущее место. Этот фактор объединил все перечисленные выше показатели индивидуальных различий в смысложизненных, ценностных ориентациях и профессионально важных качествах. Его можно было интерпретировать как показатель относительного эмоционального благополучия волонтеров геронтологических программ.

Таблица 2

Различия в распределении экспериментальных данных по качествам эмоционального компонента системы ИПВК педагога-психолога на этапе выходного контроля у волонтеров (*n*=87) и неволонтеров (*n*=83)

Шкала профессиограммы	ПВК педагога-психолога		
	эмпатия	эмоциональная устойчивость	самостоятельность принятия решений
Самооценка	**1,96**	0,3	**3,8**
Экспертная оценка	**2,1**	**2,19**	**3,75**

Примечание. Значимые показатели выделены жирным шрифтом

Выводы

Генетически индивидуальная эмоциональная устойчивость волонтеров отражает влияние объективных социальных условий, в которых протекает их деятельность, и роль индивидуальных различий в смысложизненных, ценностных ориентациях и профессионально важных качествах, обеспечивающих соответствующий уровень эмоциональной устойчивости (неустойчивости) личности в ответ на ту или иную ситуацию. Функционально эмоциональный (сензитивный) компонент определяет валентность установок в отношении личности к деятельности волонтера.

Внутреннюю организацию системы (структурный аспект), интеграцию и характер связи элементов, ее составляющих, в первую очередь, обеспечивают эмоциональные связи. Внутренней движущей силой, обеспечивающей переход с уровня на уровень, является разрешение противоречия между выдвигаемыми задачами геронтологических программ и реальными возможностями волонтеров. В этой связи логично говорить о таких уровнях эмоциональной устойчивости волонтеров, которые предполагают, прежде всего, целенаправленное преодоление негативных отношений к этой деятельности, вызванных самыми разными причинами (включая дефекты психофизиологического, социального развития, личностные характеристики и профессионально важные качества).

Литература

1. *Бойко В. В.* Энергия эмоций в общении: взгляд на себя и других. М.: Наука, 1996.

2. *Ильин Е. П.* Эмоции и чувства. СПб.: Питер-Пресс, 2008.

3. *Максимова С. Г., Черепанова О. В.* Психологическая составляющая геронтологического образования как фактор гуманизации общества // Психология обучения. 2009. № 3. С. 80–88.

4. *Положинцев Б. И.* Теория вероятностей и математическая статистика: Учеб. пособие. СПб.: Изд-во Политехн. ун-та, 2010.

5. *Психология* старости и старения: Хрестоматия / Сост. О. В. Краснова, А. Г. Лидерс. М.: Издательский центр «Академия», 2003.

6. *Тихонова Н. В., Иванова Т. А., Ильюшенко В. М., Астанина Н. Г.* Роль социально-психологического фактора в реабилитации пожилого пациента // Современные исследования социальных проблем. 2013. № 2. С. 209–221.

7. *Фокин И. В.* Общинная социально-геронтологическая работа в США // Успехи геронтол. 2004. Вып. 15. С. 119–127.

8. *Эндрюс Г. Р., Сидоренко А. В., Гатман Г. и др.* Исследование старения: приоритеты для европейского региона // Успехи геронтол. 2006. Вып. 18. С. 7–14.

9. *Cattell R. B.* Structured personality-learning theory: A Wholistic Multivariate research approach. Centennial Psychology Series. New York: Praeger, 1983.

10. *Eysenck H. J., Eysenck S. B. G.* Manual of the Eysenck Personality Inventory. London: University of London Press, 1964. P. 46.

11. *Phillipson C., Biggs S.* Population ageing and the sociological tradition // Educat. Aging. 1999. Vol. 14. № 2. 1999. P. 159–160.

12. *Psychological*, biological, medical and social problems of human aging, its causes and ways of overcoming: resolution of the 1st session of the sectoral psychological Congress of the IASHE in the field of psychological, biological, medical and social problems of human aging, its causes and ways of overcoming (London, February 25 — March 25, 2013). Scientific edition by V. Pavlov, S. Georgievski, V. Dolgova / International Academy of Science and Higher Education. London: IASHE, 2013. www: http://gisap.eu.

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 2. P. 315–320

V. I. Dolgova

FEATURES OF EMOTIONAL STABILITY IN VOLUNTEERS OF GERONTOLOGY PROGRAMS

Chelyabinsk State Pedagogical University, 69 pr. Lenina, Chelyabinsk 454080; e-mail: 23a12@list.ru

The paper presents an analysis of the characteristics of emotional stability in volunteers of gerontology programs (among the students of the Faculty of Psychology), depending on the structure of their life meaning and values, personal factors and professional important qualities. It is shown that the emotional stability of volunteers determines the main directions to explore the potential of the psyche of volunteers; modeling appropriate professiogram; organization of volunteer work in a particular program.

Key words*: gerontology program, volunteer, emotional stability, orientation of the meaning of life, values, professional and important qualities, personality factors*

© А. И. Михальский, 2014
УДК 613.98

Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 2. С. 321–327

А. И. Михальский

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДОВ АНАЛИЗА ДАННЫХ В ГЕРОНТОЛОГИИ И ГЕРИАТРИИ

Институт проблем управления РАН, 117997 Москва, ул. Профсоюзная 65; e-mail: ipuran@yandex.ru

Современные проблемы, стоящие перед теорией и практикой наук о старении, требуют привлечения и разработки новых методов исследования данных наблюдений и результатов экспериментов. Это связано как с экстенсивным развитием измерительной и экспериментальной базы биологических исследований, так и с успехами в информационном обеспечении исследований по старению, в результате которых стало возможно создание объёмных баз данных по состоянию здоровья больших контингентов людей, доживших до преклонного возраста. Сочетание достижений в этих направлениях делает возможным привлечение для решения задач геронтологии методов анализа данных, успешно применяемых для решения сложных задач в экономике, медицинской диагностике, организации сети Интернет и в других областях науки и техники. В публикации приводятся примеры применения методов анализа данных в геронтологии.

Ключевые слова: геронтология, анализ данных, классификация, восстановление зависимостей, гетерогенность, факторы и генетические детерминанты долголетия, состояние организма в старости

Анализ данных, часто именуемый в англоязычной литературе data mining, является активно развивающимся направлением применения методов, используемых в областях машинного обучения (machine learning), распознавания образов (pattern recognition), восстановления зависимостей (dependency reconstruction), искусственного интеллекта (artificial intelligence). Эти области имеют сильное пересечение и дополняют друг друга при решении конкретных практических задач. Сочетание анализа данных с современными эффективными методами автоматической обработки информации (data processing) обеспечили проникновение прежде сугубо теоретико-алгоритмических методов в широкую практику. Эти методы используют при проектировании самолётов и ракетной техники, создании «интеллектуальных» энергетических систем, автоматически реагирующих на сбои и перегрузки для сохранения устойчивости и работоспособности, при разработке и добыче полезных ископаемых, а также в медицине и биологии [7]. Наиболее ярким примером использования методов анализа данных в медицине является компьютерная томография, позволяющая восстанавливать пространственную структуру объекта по его плоским проекциям.

В настоящее время развитие технологической базы проведения биологических экспериментов, создание обширных баз данных экспериментальных наблюдений над модельными организмами и результатов масштабных исследований состояния здоровья людей создало предпосылки для применения методов анализа данных в геронтологических исследованиях. Применяемые в геронтологии математические методы моделирования [4] будут усилены методами анализа данных. С помощью методов анализа данных информация о процессах старения различных организмов может быть отражена на разных уровнях организации организма, включая и молекулярный, что, в свою очередь, позволит интегрировать разнородные экспериментальные данные о старении и продолжительности жизни различных организмов.

В статье рассматриваются примеры использования современных методов анализа данных для изучения дожития нематод *C. elegans* в присутствии гетерогенности, а также для исследования равномерности их старения. Описывается оценка возраста развития эмбриона *Drosophila* по экспрессии генов и поиск генетических детерминант долголетия у дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. Приводится пример оценки влияния внешних негативных воздействий на продолжительность жизни нематод *C. elegans* и мух *Drosophila*, генетических факторов на продолжительность жизни мышей и связь генного полиморфизма на состояние организма человека в старости. Рассматриваются примеры прогноза продолжительности жизни мышей по показателям, измеренным в среднем возрасте, прогноза предстоящей продолжительности жизни столетних людей на основании данных о состоянии здоровья, о психическом и социальном благополучии. Описывается пример поиска связи разных за-

болеваний с возникновением рака у человека. Все приведённые примеры демонстрируют эффективность внедрения методов анализа данных в область изучения закономерностей процессов старения, долголетия и активности в пожилом возрасте.

Примеры применения методов анализа данных в геронтологии

Анализ дожития в присутствии гетерогенности

Примером эффективного использования идей учёта ненаблюдаемых факторов на дожитие является анализ результатов дожития нематод *C. elegans* после термического воздействия [13]. Червей линии *TJ*1060 (*spe*-9; *fer*-15) выращивали в течение трёх дней на жёсткой подложке при температуре 25,5 °C. На четвёртый день жизни черви были разделены на десять групп, которые содержались в течение разного времени при температуре 35 °C. Одну группу червей не нагревали и рассматривали как контрольную. В каждой группе было от 100 до 200 червей. Начиная с пятого дня жизни, в каждой из групп ежедневно проводили подсчёт живых и умерших червей.

Для объяснения наблюдаемых в эксперименте кривых дожития рассматривалась гипотеза, что черви представляют собой неоднородную по признаку стрессоустойчивости популяцию, в процессе развития индивидуальная стрессоустойчивость поддерживается на высоком уровне до окончания репродуктивного периода, после чего резко падает. Было показано, что в результате нагревания в начале жизни происходит перераспределение организмов в популяции между группами «слабые», «нормальные» и «устойчивые» [20], и при умеренном нагревании эти различия проявляются. Объяснением с точки зрения биологии этому явлению служит гипотеза о том, что в результате стрессорного воздействия активизируются различные системы противодействия стрессу (производство белков теплового шока, СОД и каталазы, энзимы ремонта ДНК), которые оказываются в разной степени эффективны на индивидуальном уровне. Баланс между агентами, повреждающими клеточные структуры в результате термического стресса, и продуктами систем защиты выражается в снижении смертности и перераспределении организмов между группами в популяции. Стационарная точка, отвечающая за этот баланс, с возрастом смещается в сторону уменьшения эффективности антистрессовой защиты и происходит резкое увеличение смертности в пострепродуктивном периоде [2].

Оценка равномерности процесса старения

Неожиданное применение методов анализа данных для решения проблем геронтологии описано в [16]. В геронтологии одни учёные связывают процесс старения со случайным накоплением повреждений в организме в результате действия АФК, другие указывают на закономерный, запрограммированный ход процесса старения [1]. От того, какая точка зрения ближе к истине, зависят перспективы и стратегия влияния и управления процессом старения.

Чтобы получить дополнительные количественные свидетельства в пользу той или иной точки зрения, авторы исследовали изменение морфологической структуры мышечной ткани нематод *C. elegans* с возрастом. Для этого в возрастном интервале от 0 до 12 дней каждые два дня делали фотоснимок среза мышечной ткани, который затем анализировали формальными математическими методами оценки структуры изображения. В каждом возрасте исследовали по 50 животных. Использовали методы вычисления энтропии матрицы смежности (Haralik's cooccurrence matrix) и характеристики направленности (Tamura's directionality). Энтропия матрицы смежности характеризует количество информации, содержащейся в распределении пар пикселей изображения, удалённых на разные расстояния и имеющих заданные уровни тона серого цвета, а характеристики направленности количественно указывают на степень ориентированности изображения. Результаты анализа структуры мышечной ткани нематод разного возраста показали, что с возрастом происходит изменение мышечной ткани нематоды *C. elegans* от структурированной к хаотической, и эти изменения немонотонны во времени. Наибольшие изменения происходят между 2-м и 4-м и между 8-м и 10-м днем жизни. Это касается как величины энтропии матрицы смежности, так и степени ориентированности изображения. Полученные данные свидетельствуют в пользу того, что старение нематод *C. elegans* не является результатом накопления стохастических дефектов, а подчиняется программе развития. Аналогичный вывод подтверждается и данными анализа экспрессии генов в процессе старения нематод [9].

Оценка возраста развития эмбриона Drosophila

Современный метод восстановления регрессионных зависимостей, основанный на выделении опорных векторов (*SVR*), использовали для оценки возраста развития эмбриона мушки *Drosophila* по экспрессии генов [14]. По данным из обучающего набора, состоявшего из 103 результатов измерений экспрессии генов и измерений возраста эмбриона по степени инвагинации мембраны, с помощью полиномиальных ядер первой и второй степени строили регрессионную зависимость. Качество построенной зависимости проверяли методом скользящего контроля, называемого в англоязычной литературе cross-validation. Суть метода заключается в поочерёдном удалении из обучения одного наблюдения, построении по оставшимся данным регрессионной зависимости и вычислении ошибки, допущенной построенной зависимостью на удалённом наблюдении. Критерием, характеризующим точность метода построения регрессии, служит сумма ошибок, допущенных построенными зависимостями на удалённых наблюдениях. По этому же критерию осуществляли и настройку дополнительных параметров модели.

Результаты расчётов показали, что с помощью регрессии опорных векторов удаётся на основании данных экспрессии генов предсказывать возраст развития эмбриона *Drosophila* с точностью до 2 мин при том, что длительность развития эмбриона лежит в пределах 20–60 мин. Этот результат улучшается, если вместо экспрессии генов перейти к факторам, то есть к линейным комбинациям экспрессий, определяемых методами факторного анализа. При этом выделяются наборы генов, экспрессии которых слабо коррелируют и вносят основной вклад в уменьшение ошибки предсказания возраста развития эмбриона. Авторы показали, что в данном исследовании таких наиболее существенных факторов оказалось всего три.

Поиск генетических детерминант долголетия

Поиску генов, влияющих на долголетие, с использованием методов анализа данных посвящена публикация [12]. Кроме уточнения молекулярных механизмов старения, выявление таких генов указывает потенциальные цели терапевтического воздействия при заболеваниях старшего возраста, как, например, онкологических, сердечно-сосудистых и нейродегенеративных, диабета. В исследовании изучали дрожжи *Saccharomyces cerevisiae*.

В работе применяли алгоритм построения сети наикратчайших путей по данным о взаимодействии белков. Была построена сеть, состоящая из 171 гена, включающая и 33 из 40 генов, известных по литературным данным как гены, ассоциированные с долголетием. В эту сеть вошло также и 45 незаменимых для поддержания жизни генов. Для подтверждения полученных результатов определяли потенциал репликативного старения 88 штаммов дрожжей с делецией по одному из генов, входивших в построенную сеть. Эти штаммы содержат существенно больше мутаций, влияющих на репликативную продолжительность жизни, по сравнению с 564 штаммами с делецией по случайно выбранному гену. Кроме того, были выявлены гены, связь которых с продолжительностью жизни не была ранее известна и которые в рамках проведённого исследования влияли на долголетие в ответ на ограничение питания.

В [17] для изучения влияния генетических манипуляций на продолжительность жизни мышей применяли модель ускоренных испытаний, широко используемую при расчетах надёжности технических систем. Использовали данные о продолжительности жизни мышей при генетических манипуляциях из 16 опубликованных исследований. Под генетическими манипуляциями понимались нокаутные мутации и трансгенные модели с повышенной экспрессией специфических генов. В каждом исследовании участвовали экспериментальная и контрольная когорты мышей. Число животных в группах изменялось от 20 до 190, в некоторых экспериментах различения по полу не проводили.

В качестве базовой модели дожития рассматривали модели Вейбулла, Гомпертца, log-логистическую и log-нормальную. Выбор в пользу конкретной модели производили с помощью популярного в области анализа данных информационного критерия Акаике [5]. По этому критерию оказалось, что в 15 случаях наиболее адекватной данным является модель Вейбулла и лишь в одном исследовании — log-нормальная. Информационный критерий Акаике использовали и для выбора ковариат, таких как пол, дата рождения и так далее, включаемых в каждом исследовании в модель.

Исследование показало, что большинство генетических манипуляций производит мультипликативный эффект на дожитие мышей, который не зависит от возраста и хорошо описывается с помощью фактора замедления в модели ускоренных испытаний. Кроме того, изменение масштаба представляется более естественной, интуитивно понят-

ной мерой влияния воздействия на продолжительность жизни, чем отношение смертностей в модели пропорциональных рисков. Модель ускоренных испытаний оказалась и более устойчива, чем модель пропорциональных рисков, по отношению к отклонениям от теоретических предположений относительно базовой модели.

Результаты расчётов выявили, что наибольший эффект на продолжительность жизни мышей среди рассматривавшихся генетических манипуляций имели мутации гена *Prop1*, продукция которого участвует в стимуляции гипофиза. Эти мутации по сравнению с контрольной когортой приводят к фактору замедления, равному 1,48 с 95 % доверительным интервалом (1,34; 1,63).

Оценка влияния факторов и воздействий на продолжительность жизни

Эффекты влияния на продолжительность жизни разных негативных воздействий описаны в обширной литературе. Эффект снижения смертности нематод *C. elegans* в пострепродуктивном периоде в результате непродолжительного нагревания в начале жизни описан в [13]. Там же предложена математическая модель для объяснения влияния воздействия в начале жизни на смертность в её конце. В [15] описан отложенный эффект увеличения продолжительности жизни мух *Drosophila melanogaster* в результате нелетального нагревания в начале жизни. Для выяснения генетической основы такого отложенного эффекта изучали изменение экспрессии генов в экспериментальной и контрольной группах через 10—51 день после окончания воздействия. Для оценки эффекта нагревания использовали методы построения линейных моделей, методы Байесовского анализа и иерархической кластеризации, используемые в анализе данных. Было обнаружено изменение в 1,7—2 раза в экспрессии генов *hsp70* у мух из экспериментальной группы. Результат кластеризации экспериментов показал, что подвергнутые термическому воздействию мухи группируются в кластеры по возрасту, что подтверждает влияние событий в ранний период на последующую жизнь организма на генетическом уровне.

Выявление генов, влияющих на состояние организма в старости

Состояние организма человека в старости, кроме повышенной по отношению к среднему возрасту заболеваемости и смертности, характеризуется ещё и снижением ряда физических, функциональных и когнитивных способностей [3]. Одной из важных причин, лежащих в основе этих изменений на молекулярном уровне, многие авторы видят в нарушении баланса между происходящими в организме повреждениями в результате действия АФК и способностью организма защищаться от такого воздействия и устранять возникшие повреждения. В [10] изучается связь 38 генов, входящих в проантиоксидантные пути, с физической и когнитивной способностями людей старше 90 лет. Исследовали силу сжатия кисти, способность выполнять действия, необходимые для повседневной жизни, скорость передвижения на ногах, когнитивные способности, оцениваемые на основании выполнения ряда тестов и упражнений. Дополнительно изучали влияние генов, входящих в проантиоксидантные пути, на продолжительность жизни.

При изучении связи генов с состоянием человека в старости использовали традиционные в анализе данных линейную и логистическую регрессионные модели, а также новый подход построения робастной процедуры выбора значимых генов [11]. Связь выделенных генов с продолжительностью жизни оценивали с использованием широко распространенной в области исследования дожития Кокс-регрессии.

В результате анализа данных 311 мужчин и 769 женщин старше 90 лет было выделено 14 генов, входящие в проантиоксидантные пути, связанных, по крайней мере, с одним из изучавшихся показателей состояния человека в старости. Вероятность отсутствия связи при этом ограничивалась величиной 0,05. Сила сжатия кисти оказалась связанной с генами *UCP3* и *NDUFS1*, а скорость передвижения на ногах — с генами *GCLC*, *UCP2*, *UCP3* и *NDUFS1*. В исследуемой когорте была обнаружена положительная статистическая связь оценки когнитивных способностей с генами *NDUFV1*, *MT1AI* и *GSTP1*. В меньшей степени эта связь проявилась для гена *UQCRFS1*. Наиболее статистически надёжная связь со способностью выполнять действия, необходимые для повседневной жизни, была обнаружена для гена *TXNRD*. Оказалось, что ни один из перечисленных генов не показал статистически значимой связи с дожитием. В то же время, анализ выявил три гена, статистически связанных с долголетием в исследуемой когорте людей. Ген *LOX* показал положительное влияние на долголетие, а гены *SOD2* и *UQCRFS1* — отрицательное.

Прогноз продолжительности жизни

Важным направлением применения современных методов анализа данных в геронтологии является прогноз предстоящей продолжительности жизни и поиск её детерминант. В [19] описывается результат изучения продолжительности жизни среди столетних жителей Рима с помощью нейронных сетей. В исследовании участвовали 110 человек. На основании опросника, формировавшего 100 показателей, которые отражали состояние здоровья, психическое и социальное благополучие на основании принятых в гериатрических исследованиях шкал, строили трёхуровневую нейронную сеть без обратных связей. Целью исследования было выяснение факторов, точнее всего предсказывавших шансы дожития в течение следующего года. Наиболее точный результат был получен при использовании 23 переменных, которые отражали структуру сопутствующей заболеваемости, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, когнитивное состояние, настроение, функциональный статус и наличие социальных связей. Среди выделенных факторов, наличие социальных связей оказалось наиболее значимым для сохранения долголетия в старшем возрасте даже при высокой степени инвалидизации.

В [18] проводится сравнение разных методов классификации для предсказания продолжительности жизни мыши. Целью этого исследования была демонстрация возможности предсказания индивидуальной продолжительности жизни мыши по показателям, измеренным в среднем возрасте, и сравнение эффективности решения этой задачи с помощью 22 разных алгоритмов машинного обучения.

В эксперименте участвовала генетически неоднородная популяция мышей, полученная при скрещивании *CB6F*1 самок и *C3D2F*1 самцов. Наблюдали 1 188 мышей, из них 403 девственных самца, 457 девственных самок, 299 недевственных самок. После удаления тех, кто погиб не от старости или не пережил возраст 2 года, осталась 741 мышь. По окончании эксперимента каждую мышь отнесли к одному из четырех классов по квартилю продолжительности жизни. Такая характеристика была выбрана, поскольку многие рассматривавшиеся алгоритмы машинного обучения были разработаны для решения задач классификации и в результате своей работы формировали признак класса. В качестве признаков, связанных с продолжительностью жизни, на основании предыдущих исследований и литературных данных были выбраны показатели *T*-клеток крови, которые измеряли в возрасте 8 и 18 мес, уровень гормонов сыворотки крови, измерявшийся в возрасте 4 и 15 мес, масса тела, измерявшаяся в возрасте 8 и 18 мес, показатели катаракты, измерявшиеся в возрасте 8 и 24 мес.

В исследовании рассматривали 22 современных алгоритма машинного обучения, принадлежащих широкому классу методов, простирающемуся от линейной регрессии, метода наивного Байеса и нейронных сетей до методов случайных деревьев и машины опорных векторов. В результате, было показано, что на основании массы тела мыши и набора характеристик *T*-лимфоцитов в возрасте до 2 лет удаётся предсказывать квартиль, в который попадёт индивидуальная продолжительность жизни мыши с точностью 35,3 % (±0,10 %). Это исследование показывает, что сочетание методов анализа данных и биологического подхода может повысить точность предсказания продолжительности жизни мышей и должна способствовать прогрессу в развитии междисциплинарных подходов в биогеронтологии и изучении старения млекопитающих.

Изучение коморбидности

Статистическая связь разных заболеваний с возникновением рака рассматривалась в [6]. Анализировали неперсонифицированные данные о заболеваниях, которыми страдал человек в конце жизни, и причине смерти, собранные Национальным центром статистики по здравоохранению США в 1980 г. среди лиц старше 64 лет. Использованная методология заключалась в поиске таких заболеваний, при которых распределение людей, умерших от рака конкретной локализации, максимально отличается от распределения людей, умерших от другой причины. Для реализации этой процедуры использовали методы оценки равномерного уклонения расстояния Кульбака—Лейблера, которое характеризует расстояние между распределениями случайных величин от его эмпирического аналога, вычисляемого с использованием гистограмм.

Рассмотрение трёх наиболее распространённых форм заболеваний раком — органов пищеварения и брюшины, органов дыхания и грудной клетки, мочеполовых органов — показало, что сердечно-сосудистые заболевания значимо связаны с группой людей, умерших не от онкологического заболевания. Это связано с высокой летальностью от сердечно-сосудистых заболеваний в старшем воз-

расте, и они выступают в качестве конкурирующего риска смерти по отношению к раку. В результате анализа были выделены и заболевания, выступающие в роли лидирующих факторов риска возникновения рака. Для рака органов пищеварения и брюшины такими факторами является класс «другие заболевания пищеварительной системы», для рака органов дыхания — класс «заболевания органов дыхания», для рака мочеполовых органов — класс «заболевания мочеполовых органов». Полученные данные указывают на важность своевременного лечения заболеваний для профилактики онкологии.

Заключение

Приведённые примеры доказывают практическую ценность применения методов анализа данных при решении задач геронтологии и гериатрии. Эти методы позволяют обобщать статистические данные, формализовать процедуры построения содержательных выводов, проверять статистическую значимость сделанных заключений. Весь спектр современных методов анализа данных — от методов классификации до непараметрических методов прогнозирования и восстановления зависимостей — применим при изучении закономерностей развития и старения различных организмов, при описании и выявлении факторов, влияющих на состояние организма в конце жизни, на заболеваемость и смертность. Возможность интерпретации состояния организма на молекулярном уровне, которую предоставляют методы анализа данных, позволяет синтезировать наборы данных, объединяющие и дополняющие наблюдения над дрожжами, червями, мухами, мышами и человеком при поиске детерминант здоровья и долголетия.

Методы анализа данных играют вспомогательную роль в том смысле, что они призваны выделять зависимости, скрытые в эмпирических данных, и указывать направления дальнейших исследований. Все выводы, полученные в результате математической обработки, могут считаться окончательными лишь после их экспериментальной проверки на реальных биологических объектах.

Проблемы биологии и геронтологии, в свою очередь, ставят новые задачи анализа данных. Примером служит исследование результатов экспрессии генов на микрочипах. В результате развития технологии в настоящее время возможно в автоматическом режиме получить по одному образцу ткани данные об экспрессии десятков тысяч генов. Для надёжного статистического анализа экспрессии всех этих генов и выяснения влияния генов на фенотипические особенности организма, для поиска возможных мишеней действия новых лекарственных препаратов необходимо использовать на порядок больше образцов тканей, чем генов. Причём все эти образцы должны иметь одинаковые свойства и признаки, различаясь лишь статистически независимыми возмущениями. Ясно, что практически невозможно обеспечить сбор такого обширного материала как из-за организационных трудностей, так и в силу естественной неоднородности популяций живых организмов. Поэтому возникает задача поиска генов и генетических связей — генетических сетей, которые статистически наиболее важны при формировании исследуемого фенотипа, связаны с риском возникновения тяжёлых заболеваний [8]. Дополнительной к этой выступает задача идентификации статистических моделей, размерность которых, например число параметров, соизмерима или превосходит число представленных образцов.

В связи с необходимостью построения сложных статистических моделей обостряется и проблема верификации полученных результатов. Традиционные критерии проверки значимости результатов статистических расчётов могут оказаться либо слишком оптимистичны, если не учитывается сложность модели, либо слишком пессимистичны при её грубом учёте. Современные направления развития методов анализа данных, такие как непараметрическое оценивание с контролем сложности, методы отсеивания и построение оценок, адаптированных к данным, способны преодолеть указанные трудности.

Литература

1. *Анисимов В.Н.* Молекулярные и физиологические механизмы старения (в 2-х т.). СПб.: Наука, 2008.
2. *Михальский А.И., Яшин А.И.* Биологическая регуляция и продолжительность жизни // Пробл. управления. 2003. Т. 3. С. 61–65.
3. *Михальский А.И., Родионов Ю.А., Мэнтон К.Г. и др.* Исследование распространенности инвалидизации среди мужчин и женщин старшего возраста // Успехи геронтол. 2009. Т. 22. № 4. С. 569–587.
4. *Новосельцев В.Н., Михальский А.И.* Математическое моделирование и старение: программа научных исследований // Успехи геронтол. 2009. Т. 22. № 1. С. 117–128.
5. *Носко В.П.* Эконометрика. Элементарные методы и введение в регрессионный анализ временных рядов. М.: ИЭПП, 2004.
6. *Цурко В.В., Михальский А.И.* Статистический анализ связи рака и сопутствующих заболеваний // Успехи геронтол. 2013. Т. 26. № 4. С. 766–774.
7. *Azzalini A., Scarpa B.* Data analysis and data mining: An introduction. Oxford University Press, 2012.

8. Barabasi A.L., Gulbahce N., Loscalzo J. Network medicine: a network-based approach to human disease // Nat. Rev. Genet. 2011. Vol. 12. P. 56–68.

9. Budovskaya Y.V., Wu K., Southworth L.K. et al. An elt-3/elt-5/elt-6 GATA transcription circuit guides aging in C. elegans // Cell. 2008. Vol. 134. P. 291–303.

10. Dato S., Soerensen M., Lagani V. et al. Contribution of genetic polymorphisms on functional status at very old age: A gene-based analysis of 38 genes (311 SNPs) in the oxidative stress pathway // Exp. Geront. 2014. Vol. 52. P. 23–29.

11. Li Q., Yu K., Li Z. et al. MAX-rank: a simple and robust genome-wide scan for case-control association studies // Hum. Genet. 2008. Vol. 123. P. 617–623.

12. Managbanag J.R., Witten T.M., Bonchev D. et al. Shortest-path network analysis is a useful approach toward identifying genetic determinants of longevity // PLoS. ONE. 2008. Vol. 3. e3802.

13. Michalski A., Johnson T., Cypser J. et al. Heating stress patterns in *Caenorhabditis elegans* longevity and survivorship // Biogerontology. 2001. Vol. 2. P. 35–44.

14. Myasnikova E., Samsonova A., Samsonova M. et al. Support vector regression applied to the determination of the developmental age of a Drosophila embryo from its segmentation gene expression patterns // Bioinformatics. 2002. Vol. 18 (Suppl. 1). P. S87–S95.

15. Sarup P., Sorensen P., Loeschcke V. The long-term effects of a life-prolonging heat treatment on the Drosophila melanogaster transcriptome suggest that heat shock proteins extend lifespan // Exper. Geront. 2014. Vol. 50. P. 34–39.

16. Shamir L., Wolkow C.A., Goldberg I.G. Quantitative measurement of aging using image texture entropy // Bioinformatics. 2009. Vol. 25. P. 3060–3063.

17. Swindell W.R. Accelerated failure time models provide a useful statistical framework for aging research // Exp. Geront. 2009. Vol. 44. P. 190–200.

18. Swindell W.R., Harper J.M., Miller R.A. How long will my mouse live? Machine learning approaches for prediction of mouse lifespan // J. Geront. A Biol. Sci. Med. Sci. 2008. Vol. 63. P. 895–906.

19. Tafaro L., Cicconetti P., Piccirillo G. et al. Is it possible to predict one-year survival in centenarians? A neural network study // Gerontology. 2005. Vol. 51. P. 199–205.

20. Yashin A., Cypser J., Johnson T. et al. Heat shock changes the heterogeneity distribution in populations of Caenorhabditis elegans: does it tell us anything about the biological mechanism of stress response? // J. Geront. A. Biol. Sci. Med. Sci. 2002. Vol. 57. P. B83–B92.

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 2. P. 321–327

A.I. Michalski

ASPECTS FOR DATA MINING IMPLEMENTATION IN GERONTOLOGY AND GERIATRICS

Institute of Control Sciences, RAS, 65 ul. Profsoyuznaya, Moscow 117997; e-mail: ipuran@yandex.ru

Current challenges facing theory and practice in ageing sciences need new methods of experimental data investigation. This is a result as of experimental basis developments in biological research, so of information technology progress. These achievements make it possible to use well proven in different fields of science and engineering data mining methods for tasks in gerontology and geriatrics. Some examples of data mining methods implementation in gerontology are presented.

Key words*: gerontology, data mining, classification, dependency reconstruction, heterogeneity, factors and genetic determinants of longevity, health condition at advanced age*

© Коллектив авторов, 2014
УДК 615.874:612.017.2+613.98

Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 2. С. 328–335

А. И. Божков, Н. И. Кургузова, Т. В. Криворучко, Е. Н. Лебедь, А. О. Михайлец, С. Д. Данлади, А. А. Божков, М. С. Гирич

ЦИКЛИЧЕСКИЙ РЕЖИМ КОРМЛЕНИЯ — НОВАЯ МОДЕЛЬ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГЕРОНТОЛОГИИ

НИИ биологии Харьковского национального университета им. В. Н. Каразина, Украина, 61022 Харьков, пл. Свободы, 4;
e-mail: bozhkov@univer.kharkov.ua

Исследовано влияние циклического режима кормления (ЦРК), который обеспечивал 30% потерю массы тела крыс за 14 дней и ее восстановление за 14 дней, и периода стандартного содержания (30 дней) с последующим повторением ЦРК. Было показано, что молодые и старые животные различались между собой по интенсивности потери и восстановления массы тела после трех циклов ЦРК. Масса печени также циклически изменялась, как и масса тела. Было обнаружено, что содержание глюкозы и белка в сыворотке крови циклически изменялось только в первом цикле ЦРК, а во втором цикле того же режима кормления животных наблюдали совершенно иную динамику этих показателей. Такой характер динамики на многократно повторяющиеся однотипные воздействия свидетельствует о смене стратегии адаптации и использование альтернативных путей метаболизма, которые обеспечивают выживание в экстремальных условиях. Каждый последующий цикл потери–восстановления массы тела отличался от предыдущего и имел выраженный возрастзависимый характер. Животные, которые успешно прошли три последовательных ЦРК с 19-месячного возраста, имели бóльшую продолжительность жизни по сравнению с контрольной группой. ЦРК может быть использован как новая модель в геронтологии, которая обеспечивает увеличение продолжительности жизни не только при переводе на диету молодых, но и старых животных.

***Ключевые слова:** циклический режим кормления, возраст, продолжительность жизни*

Понимание механизмов регуляции продолжительности жизни — основная задача геронтологии, так как только знания механизмов онтогенеза могут обеспечить адекватное моделирование процессов возрастного развития и управления продолжительностью жизни. Однако существующие знания механизмов старения пока остаются фрагментарными и не позволяют добиться значимых практических результатов и, прежде всего, моделирования темпов старения.

Вместе с тем, в настоящее время существует целый ряд эмпирически полученных моделей экспериментального увеличения продолжительности жизни [6, 15, 16]. Эти модели могут быть использованы как инструмент в разгадке проблемы регуляции продолжительности жизни [1]. И чем больше будет существовать таких экспериментальных моделей, тем больше вероятность достичь успеха в этом направлении. В связи, с этим разработка экспериментальных моделей для геронтологии чрезвычайна актуальна.

Одной из наиболее удачных и признанных моделей экспериментального увеличения продолжительности жизни является калорийно ограниченная диета (КОД) [7, 10, 12]. КОД имеет свою длительную историю и внесла большой вклад в развитие геронтологии. Сегодня можно утверждать, что ограничение энергетической ценности питания сопровождается увеличением продолжительности жизни у различных экспериментальных объектов — млекопитающих [9], беспозвоночных [11] и микроорганизмов [13], то есть можно говорить о наличии общего механизма регуляции длительности онтогенеза. Однако моделирование увеличения продолжительности жизни предусматривает перевод на КОД только молодых животных, а результат увеличения продолжительности жизни при этом виде диеты сопряжен с эффектами селекции, то есть гибелью части экспериментальных животных [1]. Было показано, что КОД обеспечивает селекцию особей, имеющих специфические эпигенотипы, которые и обеспечивают максимально возможную продолжительность жизни для данного вида [8].

Ранее была высказана гипотеза, что процесс старения является следствием накопления эпигенетической и метаболической памяти в непрерывном процессе адаптации организма [3]. Такое запоминание метаболических паттернов сужает возможный выбор новых стратегий адаптации к последую-

щим воздействиям, и это проявляется как процесс старения.

Проверка и доказательство этой гипотезы — достаточно сложная задача. Она может быть решена только при наличии специальных экспериментальных моделей.

Мы исходим из того, что память — это способность системы воспроизводить прошлый опыт, а следовательно, иметь предысторию, которая будет влиять на предстоящие адаптации [4].

Как известно, одним из самых мощных факторов перестройки и регуляции метаболизма является голодание, энергетическая ценность (калорийность) и состав диеты.

Можно полагать, что периодически повторяющиеся воздействия и, в частности, потеря и восстановление массы тела животного будут индуцировать формирование адаптивных метаболических паттернов и в случае их «запоминания» могут оказывать влияние на продолжительность жизни животных. Необходимо отметить, что подвергаться таким циклическим режимам кормления могут как молодые, так и старые животные, и оценка ответных реакций у них представляет большой интерес, так как может позволить понять механизмы формирования возрастзависимых хронических патологий.

В связи с этим, был разработан циклический режим кормления (ЦРК) крыс и проведена оценка некоторых соматометрических показателей: динамика массы тела, массы печени, температуры тела и продолжительности жизни, а также определены такие гомеостатические показатели, как динамика содержания глюкозы и белка в сыворотке крови этих животных.

Материалы и методы

Эксперименты проведены на самцах крыс линии *Wistar* 3- и 19-месячного возраста в момент постановки опыта. Исследования выполнены с соблюдением правил Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей.

Животных 3- и 19-месячного возраста разделили на контрольную и экспериментальную группы: животные контрольной группы находились на стандартном режиме кормления, экспериментальные группы были переведены на ЦРК.

Суть ЦРК состояла в переводе экспериментальных животных на такой режим кормления, при котором за 14 дней они теряли до 30 % массы тела. После этого изменяли режим кормления так, чтобы обеспечить им восстановление массы тела за 14 дней. Далее животных переводили на обычные условия содержания в виварии на 30 дней (реабилитация), — это составляло первый цикл режима кормления (*рис. 1*). Таких циклов было не менее двух и не более трех, так как один цикл занимал 58 дней.

Для достижения 30 % потери массы тела за 14 дней, животные получали корм через день, а в дни кормления они получали только по 6 г на 100 г массы тела полноценной по белкам и витаминам пищи — сухого комбикорма с кормовой ценностью 360 ккал на100 г.

При переводе животных в режим восстановления массы тела, они получали полноценные специализированные корма ежедневно *ad libitum*. При 30-дневном режиме реабилитации животные находились на стандартном рационе вивария.

Для определения динамики исследуемых показателей, экспериментальных молодых и старых животных разделили на семь групп, по 10—12 животных в каждой (см. рис. 1): 1-я — контрольные животные, до начала эксперимента, соответственно, 3- и 19-месячного возраста; 2-я — животные, которые находились на ограниченном питании 14 дней и теряли 30 % от исходной массы тела (период потери массы тела); 3-я — животные, которые после 30 % потери массы тела 14 дней находились на кормлении *ad libitum* и восстанавливали массу тела (период реабилитации); 4-я — животные, которые прошли цикл потеря—восстановление массы тела и на протяжении 30 дней находились на обычном рационе вивария, то есть период полной реабилитации; 5-я — животные, которые прошли полный период реабилитации и 14 дней находились

Рис. 1. Временны́е и возрастные интервалы потери (I), восстановления массы тела (II) и реабилитации (III) при первом и втором циклах кормления

на ограниченном кормлении через день — второй цикл потери массы тела; 6-я — животные, которые проходили второй период восстановления массы тела; 7-я — животные, которые находились 30 дней на втором периоде реабилитации.

Экспериментальных животных регулярно взвешивали в одно и то же время до кормления.

Перед забоем животных усыпляли эфирным наркозом. Кровь собирали в сухие центрифужные пробирки и выдерживали 30 мин при 20 °С, центрифугировали 15 мин при 1500 g и в полученной сыворотке определяли содержание глюкозы, как описано [2]. Содержание белка определяли по Лоури [14]. Полученные результаты обрабатывали статистически, используя непараметрические (критерий Вилкоксона—Манна—Уитни) и параметрические (t-критерий Стьюдента) методы [5], с помощью компьютерного пакета программ Statistika 6. Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения проводили с помощью критерия Шапиро—Уилка. Выживаемость крыс рассчитывали по методу Каплана—Майера, а сравнение кривых выживаемости проводили по методу Гехана с поправкой Йетса. Достоверно разными считали результаты при $p<0,05$.

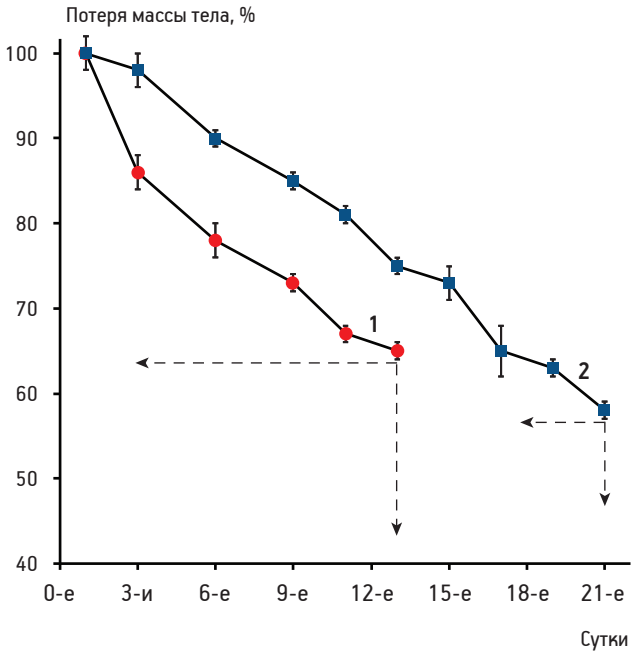


Рис. 2. Потери массы тела естественно формирующихся групп с быстрой (1) и медленной потерей массы тела (2); стрелками указано время наступления гибели и максимальная доля потери массы тела

Результаты и обсуждение

Определение возможных пределов потери массы тела экспериментальными животными

Как известно, КОД ограничивает интенсивность роста животных по сравнению с контрольными животными за счет ограничения энергетической ценности и объема пищи. Как было показано, такое ограничение может сопровождаться потерей массы тела от 40 до 63 % по сравнению с массой тела контрольных животных [8]. Перевод одномесячных крыс сопровождался гибелью 10—15 % в течение первого месяца содержания на такой диете [8].

На первом этапе работы необходимо было определить предельно допустимую потерю массы тела при ЦРК, которая не сопровождалась бы гибелью животных. Экспериментальная группа из 25 крыс была переведена на ЦРК, как описано в методике. Оказалось, что по скорости потери массы тела животных, которые находились на одинаковом режиме кормления, сформировалось две разные выборки. Первая выборка составила 70 % от всех животных, которые быстро теряли массу тела. Так, за первые 2 дня они теряли более 10 % массы и на 14—15-й день погибали (*рис. 2*). Вторая часть выборки, которая составила 30 % при тех же условиях содержания на диете, ограничивающей рост, очень медленно теряла массу тела в начале эксперимента. Это обеспечивало им выживание, и они погибали только на 21-й день, а потеря их массы тела составляла 42 % от исходной по сравнению с 30 % 1-й группы (см. рис. 2).

Следовательно: 1) выборка крыс неоднородна по способности переносить ограничения в кормлении; вместе с тем, все животные могут быть разделены на две группы: первая — быстро, вторая — медленно теряющие массу тела в начале эксперимента при одинаковых условиях содержания, что может определяться особенностями их метаболизма; 2) чем быстрее животные теряли массу тела, тем быстрее наступала гибель при небольшой потере массы (до 35 %) и, напротив, медленная потеря массы тела могла обеспечить до 42 % потери массы от исходной.

Потеря до 30 % массы тела за 14 дней была использована при ЦРК. Вся дальнейшая работа была построена так, что экспериментальные животные в первом цикле теряли 28—32 % массы тела.

Динамика потери и восстановления массы тела при циклическом режиме кормления молодых и старых крыс

Перевод экспериментальных животных на ЦРК обеспечивал выраженную цикличность изменения массы тела (*рис. 3*). Естественно, что эта цикличность была выражена в разной степени для молодых (3 мес) и старых (19 мес) животных. При этом первый цикл потери массы тела был одинаков для молодых и старых животных, а в последующем эта динамика существенно различалась у животных разного возраста (см. рис. 3).

Так, потери массы тела у молодых крыс в трех последовательных циклах составляли, соответственно, 30→34→37 %, а у старых 26→25→9 % (см. рис. 3). Следовательно, молодые крысы с каждым последующим циклом теряли бóльшую массу тела, причем в третьем цикле она составляла 37 %. Эти результаты хорошо согласуются с тем, что величина потери массы зависит от временнóго фактора: при повторных воздействиях потери могут увеличиваться без наступления смерти. В то же время, старые крысы с каждым последующим циклом теряли не больше, чем в предыдущем, а в третьем цикле, который совпадал с возрастом 23–24 мес, их масса тела почти не изменялась. Можно заключить, что каждый последующий цикл отличается от предыдущего по потере массы тела и имеет выраженный возрастзависимый характер.

Важно отметить, что способность к восстановлению массы тела в последующих циклах также отличалась у животных разного возраста. Увеличение массы тела в первом цикле откорма у молодых крыс составляло 75 %, во втором — 65 %, а в третьем — только 47 %, даже после длительного периода реабилитации. Молодые животные после третьего цикла ЦРК отставали от контрольных животных по массе тела на 18 %, и это отставание сохранялось в дальнейшем. В то же время, у старых животных увеличение массы тела в первом цикле составляло 37 %, а в последующих — 30 и 27 %, при этом они даже превосходили по массе тела контрольных животных своего возраста (см. рис. 3).

Следовательно, при многократно повторяющихся циклах потери и восстановления массы тела, которые обусловлены ЦРК, имели место выраженные возрастзависимые изменения соматометрических показателей. Предположительно, они обусловлены проявлением возрастзависимых механизмов адаптации к экстремально измененным режимам питания.

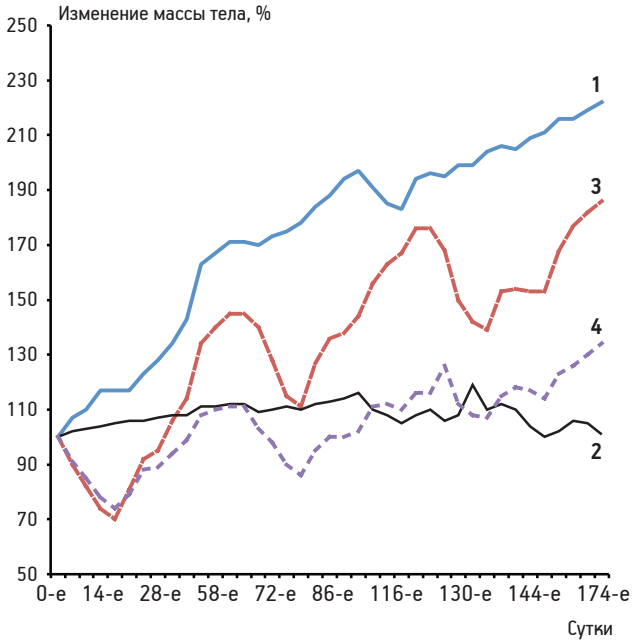


Рис. 3. Динамика массы тела в контрольной группе у 3-месячных (1) , 19-месячных крыс (2) и динамика массы тела у 3-месячных (3) и 19-месячных крыс (4) при циклическом режиме кормления

Можно также полагать, что разные стратегии адаптации к изменениям питания будут проявляться и на морфометрических показателях печени как основного органа углеводно-жирового и белкового обмена.

Динамика изменения массы печени у молодых и старых крыс при циклическом режиме кормления

Как известно, рост массы печени в онтогенезе отстает от роста массы тела, и их соотношение имеет выраженную возрастную зависимость (*рис. 4*). Так, масса печени контрольных 3-месячных крыс составляла 4,47±0,4 % от массы тела, а после потери массы тела относительная масса печени уменьшалась до 2,87±0,29 %. Восстановление массы тела сопровождалось и восстановлением относительной массы печени — 4,14±0,22 %. Однако при дальнейшем месячном содержании на обычном рационе и увеличении массы тела, рост массы печени отставал от массы тела и составлял 3,70±0,16 %. Такой характер изменений массы печени может отражать возрастные особенности животных. В пользу этого свидетельствует и динамика изменения массы печени у этих животных при втором цикле ЦРК. Так, при втором цикле потери массы тела, печень составляла 2,43±0,24 %, а после восстановления массы тела она составляла 4,03±0,17 %, спустя месяц — уже 3,12±0,63 %.

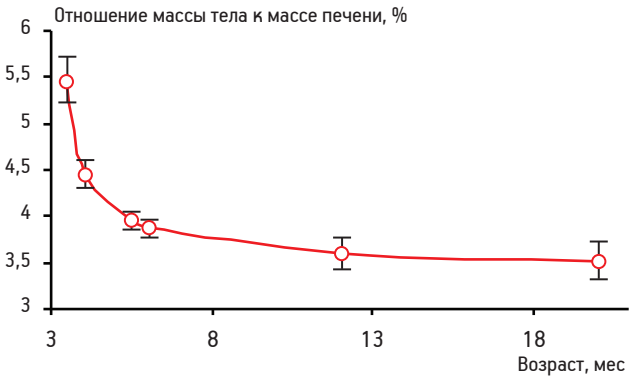


Рис. 4. Возрастные изменения массы печени и общей массы тела крыс

Также ритмически изменялась и относительная масса печени у старых животных. Следовательно, потеря массы тела экспериментальных животных коррелировала с выраженными ритмическими изменениями массы печени, что свидетельствует о глубоких метаболических перестройках в организме таких животных. Прежде всего, это связано с усилением углеводно-липидно-белкового обмена.

Характеристика некоторых гомеостатических показателей животных, находившихся на циклическом режиме кормления

Одним из важнейших показателей углеводного обмена организма является содержание глюкозы в сыворотке крови. Было обнаружено, что первый цикл потери массы тела животных на 30 % у молодых и на 26 % у старых сопровождался уменьшением содержания глюкозы в сыворотке крови на 30 % по сравнению с контрольным уровнем, в одинаковой степени у молодых и старых крыс (*рис. 5*). Восстановление массы тела сопровождалось и восстановлением до контрольного уровня содержания глюкозы в сыворотке (см. рис. 5).

После перевода и содержания этих экспериментальных животных в течение месяца на стандартной диете, содержание глюкозы в сыворотке крови у них также продолжало увеличиваться и превосходило контрольный уровень на 21 % в одинаковой степени у молодых и старых животных (см. рис. 5). Если спустя месяц этих животных переводили на второй цикл ЦРК, то содержание глюкозы в сыворотке крови у них оставалось неизменным и таким же высоким, как в исходной точке у молодых и старых животных (см. рис. 5).

Следовательно, несмотря на потерю массы тела во втором цикле ЦРК, содержание глюкозы сохранялось на высоком уровне как у молодых, так и у старых животных. Кроме того, динамика

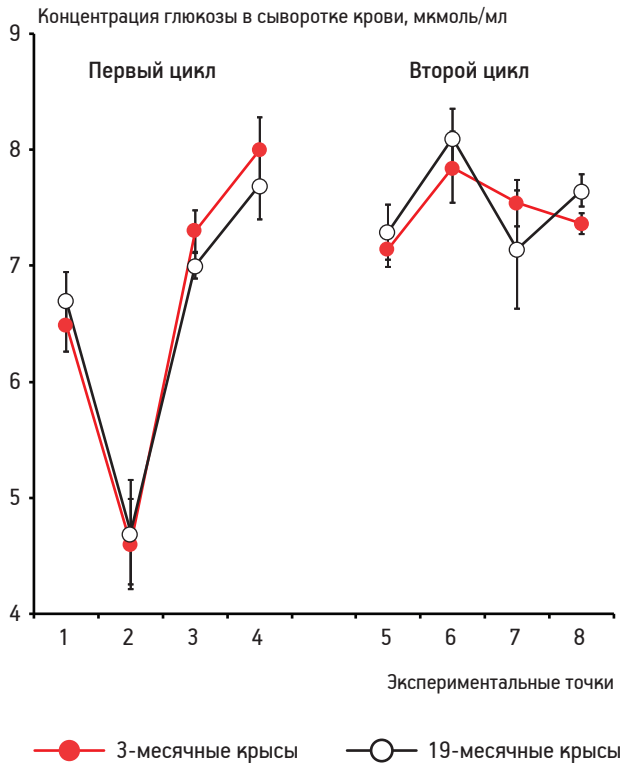


Рис. 5. Содержание глюкозы у 3-месячных и 19-месячных животных в первом и втором цикле циклического режима кормления в экспериментальных точках: контрольные животные (1 и 5), при потере массы тела (2 и 6), восстановлении массы тела (3 и 7) и после периода реабилитации (4 и 8)

содержания глюкозы в сыворотке крови в первом и втором циклах ЦРК достоверно различалась. Можно полагать, что «вклад» углеводного обмена в поддержание энергетического статуса у крыс в разных циклах ЦРК был различен. Это говорит о формировании новых метаболических паттернов при повторных циклах голодания, что указывает на смену стратегии выживания.

В следующей серии экспериментов определяли содержание белка в сыворотке крови крыс, находившихся на ЦРК. Было обнаружено, что потеря массы тела в первом цикле сопровождалась увеличением содержания белка в сыворотке на 40 % как у молодых, так и у старых животных, и в дальнейшем после восстановления и особенно после месяца содержания этих животных на стандартной диете (период реабилитации), содержание белка восстанавливалось до исходного уровня независимо от возраста (*рис. 6*). Перевод на второй цикл ЦРК сопровождался — при потере массы тела молодыми животными — резким и достоверным уменьшением этого показателя на 60 % по сравнению с исходным уровнем (см. рис. 6). В дальнейшем, после восстановления массы тела, наблюдали восстанов-

ление содержания белка в сыворотке у молодых и, спустя месяц после содержания этих животных на стандартном режиме кормления, оно продолжало увеличиваться и было на 30 % больше исходного контрольного значения. Подобную динамику содержания белка сыворотки наблюдали и у старых животных (см. рис. 6).

Эти результаты показали, что белковый обмен сильно изменился при ЦРК, при этом первый и второй циклы ЦРК вызывали разные ответы, которые были однотипными у молодых и старых животных. Если в первом цикле ЦРК уменьшение содержания глюкозы сопровождалось увеличением содержания белка, то во втором цикле между углеводным и белковым обменом устанавливались иные соотношения в сыворотке крови.

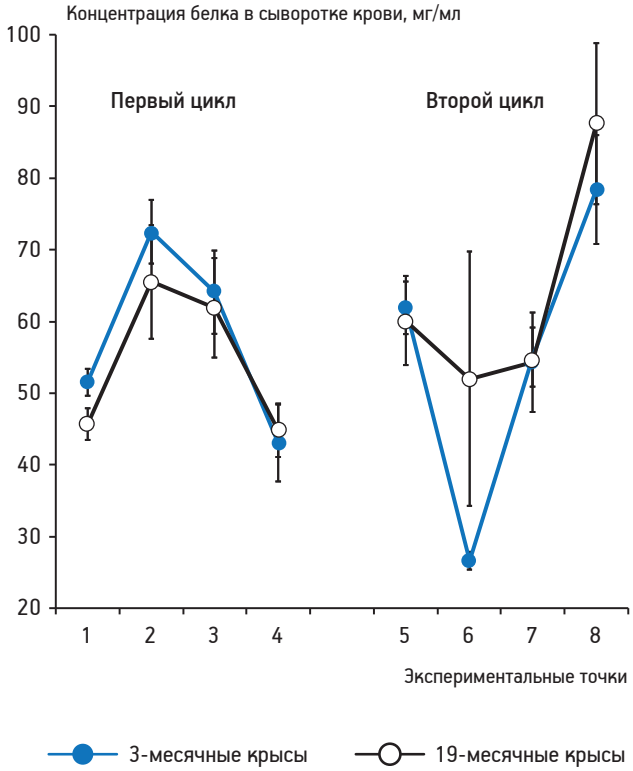


Рис. 6. Содержание белка у 3-месячных и 19-месячных животных в первом и втором цикле циклического режима кормления в экспериментальных точках: контрольные животные (1 и 5), при потере массы (2 и 6), восстановлении массы тела (3 и 7) и после периода реабилитации (4 и 8)

Продолжительность жизни крыс, находившихся на калорийно ограниченной диете и циклическом режиме кормления

Выживаемость крыс, содержащихся в стандартных условиях вивария, в разных исследованиях показала, что «естественная» гибель животных начиналась после 20–21-месячного возраста, и основная масса животных погибала достаточно быстро — с 24- до 32-месячного возраста (*рис.* 7). Последнее животное в контрольной группе (ко-

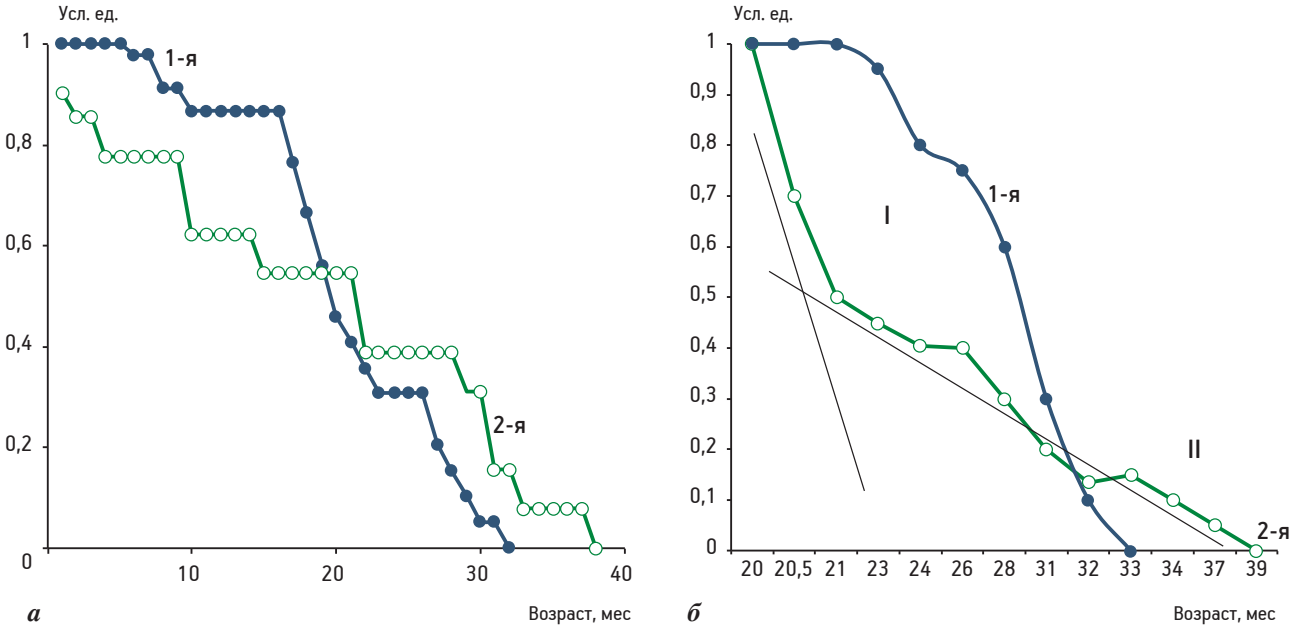


Рис. 7. Кривые выживаемости крыс при калорийно ограниченной диете (а) в контрольной (1-я) и группе крыс, переведенных на калорийно ограниченную диету с одномесячного возраста (2-я), и при циклическом режиме кормления (б) в контрольной группе (1-я) и группе крыс, прошедших три циклических режима кормления, которые были переведены на него в 19-месячном возрасте (2-я); I — группа животных с короткой продолжительностью жизни после перевода на циклический режим кормления; II — группа животных с увеличенной продолжительностью жизни после перевода на циклический режим кормления

личество не менее 100) пало в 33 мес. На рис. 7 представлены данные по продолжительности жизни контрольных животных, полученные в разные годы и хорошо воспроизводимые.

В том случае, если одномесячных животных переводили на КОД, которая ограничивала массу тела на 40—57 %, кривая выживаемости отличалась от контрольного варианта (см. рис. 7, *а*). Так, часть животных (около 15 %) погибала на протяжении одного месяца такой диеты, а в дальнейшем смерть животных происходила монотонно и не так резко, как в контрольной группе; последнее животное пало в 39 мес (см. рис. 7, а).

Девятнадцатимесячных животных, которые прошли три цикла ЦРК и потом были переведены на обычный режим содержания, разделили на две группы по скорости наступления смерти. I группа животных (около 40 %) пала достаточно быстро, в 21—23 мес, во II группу (около 60 %) вошли животные с увеличенной продолжительностью жизни по сравнению с контрольной группой (см. рис. 7, *б*). По динамике смертности они были очень близки к животным, находившимся на КОД с одномесячного возраста. Последнее животное в группе пало в возрасте 39 мес, как и при КОД (см. рис. 7).

Следовательно, перевод даже 19-месячных крыс на ЦРК позволил увеличить продолжительность жизни, подобно модели КОД, у большей части экспериментальных животных.

Заключение

Наиболее яркие и значимые результаты в биологии были получены на модельных объектах. Особенности биологических моделей могут стать определяющими в получении новых знаний, поэтому биологические модели должны быть достаточно полно исследованы и охарактеризованы.

Идея циклического режима кормления была основана на нескольких допущениях: 1) он может индуцировать и синхронизировать эндогенные ритмы в организме, что не может не повлиять на метаболические возрастзависимые изменения; 2) может усилить обмен углеводов, липидов и белков в период восстановления и, тем самым, обеспечить формирование новых метаболических паттерновэпигенотипов; 3) может индуцировать неспецифические защитные реакции организма, которые могут оказать влияние на продолжительность жизни; 4) может косвенно повлиять на устранение некоторых причин, вызывающих гибель животных, за счет метаболической перестройки, которая индуцирована потерей массы тела; 5) может усилить эффект влияния продуктов питания на всю метаболическую систему и «направленно сформировать» новые эпигенотипы.

Исходя из этого, можно было ожидать, что циклический режим кормления будет оказывать интегративное влияние на метаболизм, индуцировать неспецифическую устойчивость к стресс-факторам и, как следствие, оказывать влияние на продолжительность жизни.

Результаты настоящей работы могут быть сведены к нескольким положениям.

1. Потеря массы тела у крыс независимо от возраста может составлять 30—42 % от исходной массы в первом цикле циклического режима кормления. По скорости потери массы тела крысы могут быть разделены на две группы — быстро и медленно теряющие массу тела при одинаковых условиях содержания. Чем медленнее скорость потери массы, тем больше могут терять в массе животные без опасности наступления смерти. Это может отражать ведущую роль временнóго фактора в регуляции метаболизма.

Такие различия природной популяции крыс в интенсивности потери массы тела могут определяться исходными, возможно, генетически обусловленными различиями в их углеводно-липидном обмене. Можно полагать, что эта особенность в темпах потери массы тела и лежит в основе селективной смертности экспериментальных животных при калорийно ограниченной диете и циклическом режиме кормления. Можно предположить, что такая быстрая потеря массы тела с последующей высокой смертностью связана с тем, что у этих животных отсутствуют запасы гликогена и липидов и происходит интенсивный протеолиз. Эти предположения необходимо проверять экспериментально.

2. Повторные циклы потери и восстановления массы тела сопровождаются существенными возрастзависимыми отличиями, как в скорости потери, так и восстановления массы тела. Эти эффекты не исследованы и их механизмы неясны. Вместе с тем, можно утверждать, что на последовательные однотипные «трофические» влияния формируется пищевой импринтинг и, вероятно, новые метаболические паттерны, которые обеспечивают выживание этих животных.

3. Циклический режим кормления индуцирует ритмические изменения не только массы тела, но и массы печени и других внутренних органов, а также глубокие метаболические изменения. При этом ритмика этих изменений имеет сложный и за-

тухающий характер. Модель циклического режима кормления может быть использована при исследовании метаболической памяти и эндогенных ритмов.

4. Кинетика выживания крыс, прошедших три цикла циклического режима кормления, отличалась от кинетики выживания контрольной группы животных и была подобна таковой у животных, находившихся на калорийно ограниченной диете с одномесячного возраста. Циклический режим кормления может быть «использован» как дифференциальный возрастзависимый фильтр, который позволяет разделить популяцию крыс на несколько групп по продолжительности предстоящей или ожидаемой жизни.

Так, в первую группу входят животные (около 40 % от природной выборки), которые умирали спустя 20—23 мес после перевода на циклический режим кормления. Они вымирали с той же скоростью, как и контрольные животные, однако процесс вымирания у них начинался раньше.

Вторая группа животных (около 60 % от природной выборки) характеризовалась почти в 2 раза меньшей скоростью вымирания особей по сравнению с первой группой. Отдельные особи этой группы умирали в 38—39 мес, также как и при калорийно ограниченной диете. Эти животные с пролонгированной продолжительностью жизни могут быть уникальной моделью для геронтологических исследований долгожительства.

Литература

1. *Божков А.И.* Низкокалорийная диета как модель увеличения продолжительности жизни и исследования механизмов старения // Успехи геронтол. 2001. Вып. 8. С. 89–99.

2. *Божков А.И., Длубовская В.Л., Малеев В.А., Мешайкина Н.И.* Неопределенность функционирования биологических систем и старение // Пробл. старения и долголетия. 2008. Т. 17. № 4. С. 413–420.

3. *Божков А.И., Никитченко Ю.В., Сидоров В.И.* и др. Гормезисная модель метаболической памяти и возможности регуляции темпов старения // Пробл. старения и долголетия. 2012. Т. 21. № 3. С. 245–254.

4. *Божков А.И. Сидоров В.И., Кургузова Н.И., Длубовская В.Л.* Метаболическая память усиливает эффект гормезиса к ионам меди и имеет возрастзависимый характер // Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 1. С. 72–80.

5. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика (пер. с англ.). М.: Практика, 1998.

6. *Фролькис В.В., Мурадян Х.К.* Старение, эволюция и продолжительность жизни. Л.: Наука, 1988.

7. *Bitterman K.J., Medvedik O., Sinclair D.A.* Longevity regulation in *Saccharomyces cerevisiae*: linking metabolism, genome stability and heterochromatin // Microbiol. Mol. Biol. Rev. 2003. Vol. 67. № 3. P. 376–399.

8. *Bozhkov A.I., Nikitchenko Yu.V.* Caloric Restriction Diet Induces Specific Epigenotypes Associated with Life Span Extension // J. Nutrit. Ther. 2013. Vol. 2. № 1. P. 30–39.

9. *Cohen H.Y., Miller C., Bitterman K.J. et al.* Calorie restriction promotes mammalian cell survival by inducing the SIRT1 deacetylase // Science. 2004. Vol. 305. P. 390–392.

10. *Guarente L., Kenyon C.* Genetic pathways that regulate ageing in model organisms // Nature. 2000. Vol. 409. P. 255–262.

11. *Hansen M., Hsu A.-L., Dillin A., Kenyon C.* New genes tied to endocrine, metabolic, and dietary regulation of lifespan from a Caenorhabditis elegans genomic RNAi screen // PLoS Biol. 2005. Vol. 1. № 1. P. 119–128.

12. *Koubova J., Guarente L.* How does calorie restriction work? // Genes & Dev. 2003. Vol. 17. P. 313–321.

13. *Lin Su-Ju, Kaeberlein M., Andalis A.A. et al.* Calorie restriction extends Saccharomyces cerevisiae lifespan by increasing respiration // Nature. 2002. Vol. 418. P. 344–348.

14. *Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J.* Protein measurement with the Folin phenol reagent // J. biol. Chem. 1951. Vol. 193. P. 265–275.

15. *Masoro E.J.* Caloric restriction and aging: an update // Exp. Geront. 2000. Vol. 35. P. 299–305.

16. *Mccarty M.F.* Longevity effect of chromium picolinate: 'Rejuvenation' of hypothalamic function? // Med. Hypotheses. 1994. Vol. 43. № 4. P. 253–265.

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 2. P. 328–335

A.I. Bozhkov, N.I. Kurguzova, T.V. Krivoruchko, E.N. Lebed', A.O. Mikhailets, S.D. Danlady, A.A. Bozhkov, M.S. Girich

CYCLIC FEEDING REGIME — A NEW MODEL FOR EXPERIMENTAL GERONTOLOGY

V.N. Karazin Kharkov National University, Research Institute of Biology, 4, pl. Svobody, Kharkov 61022, Ukraine;
e-mail: bozhkov@univer.kharkov.ua

The influence of specific cyclic feeding regime (CFR) providing 30 % loss of body weight for 14 days and 14 days recovery period followed by the standard feeding diet in the course of 30 days, on rat life span was investigated. It has been shown that young and old animals differed in intensity loss and recovery of body weight after three cycles CFR. The mass of liver changes cyclically as well as body weight. It was found that the content of glucose and protein in serum was cyclically changed only in the first cycle of CFR; during the second cycle of the same feeding regime a completely different trend of these parameters was observed. Such nature of the dynamics on the same type of repetitive exposure indicates change in adaptation strategies. This indicates the usage of alternative metabolic pathways that provide survival in extreme conditions. Each subsequent cycle of weight loss–restoration differed from the previous one and had a pronounced age-related character. Animals that have successfully passed three consecutive CFR beginning from 19-months of age had longer life span as compared with the control animals group. CFR can be used as a new model in gerontology providing increased life when transferred on a diet not only young but also old animals.

Key words: *cyclic feeding regime, age, life span*

© Коллектив авторов, 2014
УДК 612.67:599.323.4

Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 2. С. 336–340

Н. Г. Колосова, Н. А. Стефанова, Е. Е. Корболина, А. Ж. Фурсова, О. С. Кожевникова

КРЫСЫ *OXYS* — ГЕНЕТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ И СВЯЗАННЫХ С НИМ ЗАБОЛЕВАНИЙ*

Институт цитологии и генетики СО РАН, 630090 Новосибирск, пр. Лаврентьева, 10; e-mail: kolosova@bionet.nsc.ru

Генетическая модель преждевременного старения и связанных с ним заболеваний — крыс линии *OXYS* — создана селекцией и инбридингом крыс *Wistar*, чувствительных к катарактогенному эффекту галактозы. В пяти первых поколениях развитие катаракты провоцировали нагрузкой галактозой, в дальнейшем проводили отбор по ранней спонтанной катаракте, сцепленно с которой животные унаследовали комплекс признаков преждевременного старения. В настоящее время это уже 103-е поколение крыс *OXYS*, у которых в молодом возрасте, помимо катаракты, развиваются ретинопатия, аналогичная возрастной макулярной дегенерации у людей, остеопороз, артериальная гипертензия, ускоренная инволюция тимуса, саркопения и нейродегенеративные изменения мозга с характерными для болезни Альцгеймера признаками. В обзоре обсуждаются возможные механизмы их преждевременного старения: результаты сравнения транскриптомов сетчатки крыс *OXYS* и *Wistar* (контрольная группа) разного возраста, исследования маркеров болезни Альцгеймера в сетчатке и структурах мозга, итоги построения линий конгенных животных, полученных переносом в геном крыс *WAG* локусов 1-й хромосомы крыс *OXYS*, ассоциированных с развитием у них признаков преждевременного старения. Уникальность крыс *OXYS* определяет комплексность проявлений признаков, что позволяет их использовать как для исследования механизмов старения и развития связанных с ним заболеваний, так и для объективной оценки новых способов их лечения и профилактики.

***Ключевые слова:** преждевременное старение, биологические модели, линия крыс OXYS*

Увеличение продолжительности жизни людей со второй половины XX в. определили достижения медицины, обеспечившие успешное лечение связанных со старением заболеваний. Задача современной геронтологии — продление здорового периода жизни. Люди не умирают от «здорового» старения, — причиной смерти становятся патологии, вероятность развития которых растет с возрастом: рак, инсульты, сердечная недостаточность, нейродегенеративные заболевания и др. Их развитие в более раннем возрасте рассматривается как проявление ускоренного старения, более позднее — становится основой успешного старения, долголетия [5]. Управление процессами старения станет возможным при условии раскрытия молекулярно-генетических основ преждевременного старения, разработки надежных способов выявления его предпосылок в молодом возрасте. Для исследований в этом направлении необходимы биологические модели. Уникальной генетической моделью преждевременного старения и связанных с ним заболеваний является созданная в ИЦиГ СО РАН линия крыс *OXYS*. Её история берет начало в 70-е гг. XX в., когда селекцией и инбридингом крыс *Wistar*, чувствительных к катарактогенному эффекту галактозы [3], была создана сублиния *W/SSM* (*Wistar* Салганик—Соловьева—Морозкова), которую авторы позиционировали как модель наследственной галактоземии. В пяти первых поколениях развитие катаракты вызывали обогащенной галактозой диетой. В дальнейшем уже без нагрузки галактозой, сыгравшей, по-видимому, роль мутагена, у крыс, помимо катаракты, спонтанно развивались кардиомиопатия, сколиоз, эмфиземы, предраковые состояния и некоторые биохимические признаки галактоземии [16]. Но следует отметить, что анализ развития этих признаков был выполнен, в основном, на фоне нагрузки галактозой либо в ближайших последующих поколениях животных.

Интерес к линии возрос после выявления методом электронного парамагнитного резонанса повышенной способности гомогенатов печени и миокарда генерировать АФК в ответ на добавление пероксида водорода [16]. На основании этих результатов крысы были зарегистрированы Р. И. Салгаником в международной базе RGD (Rat genome database) как линия *OXYS* с ключевой характеристикой «врожденная гиперпродук-

* Работа поддержана бюджетным проектом № 53.2.3 и президиумом РАН (проект № 14).

ция радикалов кислорода». Тогда же нами были выявлены нарастающие с возрастом дисфункции митохондрий, которые рассматривались как одна из наиболее вероятных причин гиперпродукции радикалов кислорода и преждевременного старения крыс *OXYS* [4]. Действительно, митохондрии — основной источник АФК в клетках, но оценка их генерации в митохондриях печени методами хемолюминесцентного анализа показала, что у крыс *OXYS* она даже ниже, чем у контрольных крыс *Wistar* [2]. В дальнейшем также оказалось, что не все заявленные ранее свойства у крыс *OXYS* проявляются. Так, не было обнаружено признаков галактоземии, достаточно поздно развивалась катаракта.

Для установления инбредного статуса и стабилизации фенотипических признаков нами в 58–63-м поколении крыс *OXYS* было проведено усиление отбора по признаку ранней спонтанной катаракты, что привело к её развитию уже в молодом возрасте [1]. Результатом усиления отбора явилось устойчивое спонтанное проявление комплекса признаков преждевременного старения в последующих поколениях. Сегодня мы имеем 103-е поколение крыс *OXYS*, у которых уже в молодом возрасте, помимо катаракты, развиваются ретинопатия, аналогичная возрастной макулярной дегенерации у людей [13], остеопороз [14], артериальная гипертензия [6], ускоренная инволюция тимуса [15], саркопения [20] и ускоренное старение мозга с характерными для болезни Альцгеймера признаками [19]. Все эти патологические состояния связывают с окислительным стрессом — нарушением баланса в системах генерации и детоксикации АФК, но повышенный уровень окислительных повреждений липидов, белков и ДНК регистрируют в тканях крыс *OXYS* позже, чем происходит манифестация признаков преждевременного старения [7].

Принципиально важно также, что исследование энергетического метаболизма методами P31ЯМР-спектроскопии не выявило признаков дефицита высокоэнергетических фосфатов в мозгу молодых крыс *OXYS* [17] с уже выраженными признаками ранних нейродегенеративных изменений [19]. При этом в ранний постнатальный период в мозгу крыс *OXYS* присутствуют изменения, типичные для адаптации к гипоксии — усилены накопление фосфокреатина и его расход на синтез АТФ [17]. Проявлением истощения адаптивных резервов становятся характерные для хронической ишемии изменения церебрального кровотока и реактивности сосудов в мозгу годовалых крыс *OXYS*, зарегистрированные методами МРТ [19]. Признаки тканевой гипоксии и ишемии выявлены также в сосудистой оболочке глаз животных, в миокарде, функциональные изменения которого (нарушения ЭКГ) регистрируются уже в 3 мес и к 12 мес нарастают на фоне склеротических изменений коронарных сосудов.

Анализ изменений транскриптома, предшествующих и сопутствующих фенотипическим проявлениям старения и развитию связанных с ним заболеваний, — на сегодня общепринятый подход к поиску молекулярных мишеней-генов, вовлеченных в их этиологию и патогенез. Выясняя природу развития ретинопатии, мы исследовали транскриптом сетчатки крыс *Wistar* и крыс *OXYS* на разных стадиях заболевания (в возрасте 3 и 18 мес) методом массового параллельного секвенирования (*RNA-seq* на платформе Illumina). Анализ результатов показал [10], что с возрастом у крыс обеих линий изменяется экспрессия более 100 генов. Большинство из них связано с организацией внеклеточного матрикса, клеточной адгезией и иммунной системой. Несмотря на то, что эти гены принадлежат к одним и тем же категориям генных онтологий и представляют общие метаболические пути, только 24 из них оказались общими для крыс *Wistar* и *OXYS*. Важно, что у крыс *Wistar* в 18 мес уровень мРНК многих генов становился таким, как у крыс *OXYS* в 3 мес, что указывает на ускоренное старение последних.

Развитие ретинопатии у крыс *OXYS* ассоциировано с изменением уровней мРНК более 600 генов. Подавляющее большинство этих генов имели у крыс *OXYS* сниженный уровень мРНК. Их основная часть связана с иммунным ответом, воспалением, ответом на окислительный стресс, $Ca2^{+}$-гомеостазом, апоптозом, клеточной адгезией и метаболизмом ретиноевой кислоты. Уровень мРНК генов из функциональных категорий «дыхательная цепь митохондрий» и «митохондрия» в сетчатке крыс *OXYS* и *Wistar* в возрасте 3 мес не различался, а в возрасте 18 мес эти категории были представлены небольшим количеством дифференциально экспрессирующихся генов. Только в возрасте 18 мес у крыс *OXYS* выявлен сниженный уровень мРНК генов, регулирующих окислительно-восстановительный гомеостаз и защищающих клетки от окислительного стресса, — ферментов, катализирующих реакции с глутатионом (*Gpx*2 и *Gstm*4), и оксиредуктаз тиоредоксинового семейства (*Glrx*1 и *Txn*1).

Такие результаты укладываются в современные представления о том, что окислительный стресс в большей степени не причина, а следствие старения. Изменения активности АФК-зависимых сигнальных путей вносят более существенный вклад в снижение функциональных возможностей организма и развитие патологических процессов, чем накопление окислительных повреждений макромолекул. Как и другие признаки преждевременного старения, ретинопатия развивается в период завершения полового созревания и начала инволюции тимуса, у крыс *OXYS* — ускоренной. В комплексе с результатами анализа транскриптома это позволяет рассматривать ускоренное иммуностарение как одну из вероятных причин преждевременного старения крыс *OXYS*.

Для определения характера наследования признаков преждевременного старения нами были проведены гибридологические скрещивания. Анализ популяции гибридов от скрещиваний крыс *OXYS* с крысами инбредной линии *WAG* показал, что ретинопатия и катаракта развиваются лишь у части гибридов *F*1 (у самок в большей степени, чем у самцов). Картина заболеваемости в поколении гибридов *F*2 не соответствовала расщеплению по схемам моногенного аутосомно-доминантного и рецессивного наследования [9], что закономерно для заболеваний полигенной и мультифакторной природы. Последующий *QTL*-анализ (quantitative trait loci — локусы количественного признака) показал, что локусы, соответствующие интервалам между микросателлитными маркерами *D*1*Rat*30 и *D*1*Rat*219 (100,6–188,0 *Mb*) и *D*1*Rat*219 и *D*1*Rat*81 (188,0–250,4 *Mb*) 1-й хромосомы, ассоциированы с развитием катаракты, ретинопатии и одновременно — признаков ускоренного старения мозга у крыс *OXYS*.

Для доказательства существования в найденных локусах гена/генов, влияющих на развитие фенотипических признаков крыс *OXYS*, выявленные локусы, маркированные микросателлитами крыс *OXYS*, были перенесены возвратными скрещиваниями в геном крыс *WAG* [9]. У крыс каждой из полученных конгенных линий *WAG*/*OXYS*-1.1 и *WAG*/*OXYS*-1.2 развиваются и катаракта, и ретинопатия, что свидетельствует в пользу влияния генов-кандидатов из установленных *QTL* на развитие этих признаков у крыс родительской линии *OXYS*. Анализ однонуклеотидных полиморфизмов (*SNP*) 1-й хромосомы конгенных животных и крыс родительских линий *OXYS* и *WAG* (выполнен методом RNASeq) подтвердил, что животные обеих конгенных линий действительно несут локусы, перенесенные от крыс *OXYS*. Однако катаракта и ретинопатия проявляются у них с более низкой пенетрантностью и менее выраженной прогрессией с возрастом, чем у крыс *OXYS*, линии-донора *QTL* [9], при этом у крыс *WAG*/*OXYS*-1.2 заболеваемость выше, чем у *WAG*/*OXYS*-1.1.

Так, в возрасте 1,5–2 мес признаки I стадии ретинопатии были выявлены в 11 % глаз крыс конгенной линии *WAG*/*OXYS*-1.1, к 3-му месяцу заболеваемость достигала 55 %, что вдвое ниже, чем у крыс *OXYS*. У крыс *WAG*/*OXYS*-1.2 в возрасте 1,5–2 мес ретинопатия I стадии была выявлена в 41 % глаз, к 3–4-му месяцу ею было поражено 97 % глаз. Для сравнения: у крыс *OXYS* к возрасту 3 мес заболеваемость достигает 100 %, в 30–50 % глаз регистрируются изменения сетчатки, соответствующие II стадии возрастной макулярной дегенерации у людей. При этом клиническая картина изменений глазного дна, согласно офтальмоскопическим осмотрам, у животных конгенных линий отлична от таковой у крыс *OXYS*.

Гистологическое исследование показало, что, в отличие от крыс *OXYS*, у крыс *WAG*/*OXYS*-1.2 развитие ретинопатии начинается не с поражения клеток ретинального пигментного эпителия и сосудов хориоидеи, а с повреждения ганглионарного и внутреннего ядерного слоев, то есть с нейродегенеративных изменений. Также поражаются интраретинальные сосуды, в которых выявлены признаки нарушения микроциркуляции. Дистрофические изменения сетчатки происходят на фоне массовой миграции во внутренний сетчатый и ганглионарный слои мононуклеарных фагоцитов, что свидетельствует о развитии воспалительного процесса. Это отличает крыс *WAG*/*OXYS*-1.2 от крыс *OXYS*, у которых признаки полноценного воспалительного ответа не наблюдаются. Тем не менее, проявление признаков ретинопатии у конгенных животных свидетельствует в пользу участия выявленных *QTL* в развитии заболевания. В целом, можно заключить, что нами получен уникальный инструмент для исследования механизмов участия представленных в перенесенных локусах генов в развитии дистрофии сетчатки в условиях отличного от материнской линии генетического окружения.

Функциональная аннотация локусов выявила обогащение района генами, связанными с нейродегенерацией, в том числе — с метаболическим путем болезни Альцгеймера. Проанализировав литературу, мы отобрали из этих локусов гены-кандидаты и разработали для них целевой олиго-

нуклеотидный ДНК-микрочип. Исследование с его помощью уровня мРНК генов-кандидатов в сетчатке выявило различия между крысами *Wistar* и *OXYS* в уровнях мРНК генов *Picalm* и *Apba2*, продукты которых связаны с процессингом белка-предшественника β-амилоида (*AβPP*) [11].

Это обстоятельство, наряду с результатами функциональной аннотации *QTL* и анализа ДНК микрочипов, послужило основанием для исследования в сетчатке и мозгу крыс *OXYS* маркеров болезни Альцгеймера. Их оценка подтвердила связь развития нейродегенеративных изменений у крыс *OXYS* с изменениями метаболического пути болезни Альцгеймера: усиленным накоплением в коре головного мозга и гиппокампе *AβPP*, растворимого белка *A*β-42, образования амилоидных бляшек и гиперфосфорилирования τ-белка — ключевых маркеров заболевания. Примечательно, что гиперфосфорилирование τ-белка у крыс *OXYS* регистрируется уже в возрасте 3 мес. К этому возрасту у них формируется пассивный тип поведения, повышается тревожность, нарушаются способность к обучению и память, формирование длительной посттетанической потенциации, что по времени опережает патологическое накопление Aβ, которое выявляется у годовалых животных и с возрастом нарастает [18, 19].

Принципиально важно, что характер нейродегенеративных изменений в мозгу крыс *OXYS* в целом соответствует таковому при спорадической форме болезни Альцгеймера, на которую приходится 95 % случаев этого заболевания. Усиленным накоплением *A*β сопровождается и развитие ретинопатии у крыс *OXYS*, что указывает на общность механизмов развития нейродегенеративных процессов в сетчатке и мозгу, открывает новые возможности для исследования молекулярно-генетических основ этих комплексных полигенных заболеваний — болезни Альцгеймера и возрастной макулярной дегенерации.

Биологические модели заболеваний человека активно используют для исследования фундаментальных механизмов их патогенеза. В последние годы лавинообразно нарастает число генетических моделей, среди которых доминируют моногенные: это или трансгенные, или животные с нокаутом генов, или животные с определенными мутациями. Такой подход приближает к пониманию вклада конкретного гена в развитие признака, но не воспроизводит все фенотипические проявления комплексных заболеваний полигенной природы, к которым относятся заболевания пожилого возраста. Заболевания эти развиваются зачастую параллельно на фоне комплексных проявлений старения, возраст манифестации которых существенно различается, затрудняя отделение причин от эффектов старения. Уникальность созданной нами модели определяет комплексность проявлений признаков уже в молодом возрасте. Это позволяет использовать крыс *OXYS* как для исследования молекулярно-генетических механизмов старения и развития связанных с ним заболеваний, так и для объективной оценки новых способов их лечения и профилактики. Пример успешного использования крыс *OXYS* — выявление терапевтического потенциала митохондриального антиоксиданта пластохинонил-децил-трифенилфосфония (*SkQ*1, «ионы Скулачёва»). Установлено, что он способен не только замедлять развитие катаракты и ретинопатии, но и снижать выраженность патологических изменений хрусталиков и сетчатки [12, 18] и ряда других признаков ускоренного старения [8]. Использование крыс *OXYS* позволило сократить до семи лет путь от синтеза *SkQ*1 до создания на его основе лекарственного препарата — глазных капель «Визомитин», показать перспективность использования *SkQ*1 для замедления развития характерных для болезни Альцгеймера признаков [19].

Литература

1. *Колосова Н.Г., Лебедев П.А., Фурсова А.Ж. и др.* Преждевременно стареющие крысы *OXYS* как модель сенильной катаракты человека // Успехи геронтол. 2003. № 12. С. 143–148.

2. *Меньщикова Е.Б., Шабалина И.Г., Зенков Н.К., Колосова Н.Г.* Генерация активированных кислородных метаболитов митохондриями преждевременно стареющих крыс *OXYS* // Бюл. экспер. биол. 2002. № 2. С. 207–210.

3. *Соловьева Н.А., Морозкова Т.С., Салганик Р.И.* Получение сублинии крыс с признаками наследственной галактоземии и исследование их биохимических особенностей // Генетика. 1975. Т. 18. № 5. С. 63–71.

4. *Шабалина И.Г., Колосова Н.Г., Гришанова А.Ю. и др.* Активность окислительного фосфорилирования, F0F1-АТФазы и содержание цитохромов митохондрий печени крыс с врожденным повышением способности радикалообразования // Биохимия. 1995. Т. 60. № 12. С. 45–52.

5. *Blagosklonny M.V.* Prospective treatment of age-related diseases by slowing down aging // Amer. J. Pathol. 2012. Vol. 181. P. 1142–1146.

6. *Bobko A.A., Sergeeva S.V., Bagryanskaya E.G. et al.* 19F NMR measurements of NO production in hypertensive ISIAH and *OXYS* rats // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2005. Vol. 330. P. 367–370.

7. *Kolosova N.G., Shcheglova T.V., Sergeeva S.V., Loskutova L.V.* Long-term antioxidant supplementation attenuates oxidative stress markers and cognitive deficits in senescent-accelerated *OXYS* rats // Neurobiol. Aging. 2006. Vol. 27. P. 1289–1297.

8. Kolosova N. G., Stefanova N. A., Muraleva N. A., Skulachev V. P. The mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 but not N-acetylcysteine reverses aging-related biomarkers in rats // Aging (Albany NY). 2012. Vol. 4. P. 686–694.

9. Korbolina E. E., Kozhevnikova O. S., Stefanova N. A., Kolosova N. G. Quantitative trait loci on chromosome 1 for cataract and AMD-like retinopathy in senescence-accelerated *OXYS* rats // Aging (Albany NY). 2012. Vol. 4. P. 49–59.

10. Kozhevnikova O. S., Korbolina E. E., Ershov N. I., Kolosova N. G. Rat retinal transcriptome: effects of aging and AMD-like retinopathy // Cell Cycle. 2013. Vol. 12. P. 1745–1761.

11. Kozhevnikova O. S., Korbolina E. E., Stefanova N. A. et al. Association of AMD-like retinopathy development with an Alzheimers disease metabolic pathway in *OXYS* rats // Biogerontology. 2013. Vol. 14. P. 753–762.

12. Markovets A. M., Fursova A. Z., Kolosova N. G. Therapeutic action of the mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 on retinopathy in *OXYS* rats linked with improvement of VEGF and PEDF gene expression // PLoS One. 2011. Vol. 6. e21682. 14.

13. Markovets A. M., Saprunova V. B., Zhdankina A. A. et al. Alterations of retinal pigment epithelium cause AMD-like retinopathy in senescence-accelerated *OXYS* rats // Aging. Albany N. Y. 2011. Vol. 3. P. 44–54.

14. Muraleva N. A., Ofitserov E. N., Tikhonov V. P., Kolosova N. G. Efficacy of glucosamine alendronate alone & in combination with dihydroquercetin for treatment of osteoporosis in animal model // Indian J. Med. Res. 2012. Vol. 135. P. 221–227.

15. Obukhova L. A., Skulachev V. P., Kolosova N. G. Mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 inhibits age-dependent involution of the thymus in normal and senescence-prone rats // Aging (Albany NY). 2009. Vol. 1. P. 389–401.

16. Salganik R. I., Solovyova N. A., Dikalov S. I. et al. Inherited enhancement of hydroxyl radical generation and lipid peroxidation in the S strain rats results in DNA rearrangements, degenerative diseases, and premature aging // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1994. Vol. 199. P. 726–733.

17. Sergeeva S., Bagryanskaya E., Korbolina E., Kolosova N. Development of behavioural dysfunctions in accelerated-senescence *OXYS* rats is associated with early postnatal alterations in brain phosphate metabolism // Exp. Geront. 2006. Vol. 41. P. 141–150.

18. Stefanova N. A., Fursova A. Zh., Kolosova N. G. Behavioral effects induced by mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 in Wistar and senescence-accelerated *OXYS* rats // J. Alzheimers Dis. 2010. Vol. 21. P. 479–491.

19. Stefanova N. A., Muraleva N. A., Skulachev V. P., Kolosova N. G. Alzheimer's disease-like pathology in senescence-accelerated *OXYS* rats can be partially retarded with mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 // J. Alzheimers Dis. 2014. Vol. 38. P. 681–694.

20. Vays V. B., Eldarov C. M., Vangely I. M. et al. Antioxidant SkQ1 reduce effects of sarcopenia by improving skeletal muscle mitochondria: a electron microscopic study // Aging (Albany NY). 2014. [Epub ahead of print].

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 2. P. 336–340

N. G. Kolosova, N. A. Stefanova, E. E. Korbolina, A. Zh. Fursova, O. S. Kozhevnikova

THE SENESCENCE-ACCELERATED OXYS RATS — A GENETIC MODEL OF PREMATURE AGING AND AGE-DEPENDENT DEGENERATIVE DISEASES

Institute of Cytology and Genetics, SB of RAS, 10 pr. Acad. Lavrentjeva, Novosibirsk 630090;
e-mail: kolosova@bionet.nsc.ru

The genetic model of accelerated senescence and the associated diseases — the *OXYS* strain of rats — was created using selection and inbreeding of *Wistar* rats sensitive to cataractogenic effects of galactose. In the first 5 generations, the development of cataract was induced by galactose overconsumption, and after that, the rats were selected for early spontaneous cataract. Genetically linked with the latter was a set of features of accelerated senescence, which were inherited by the subsequent generations of the animals. At present, we have a 103rd generation of *OXYS* rats, who at young age develop retinopathy (similar to age-related macular degeneration in humans), osteoporosis, arterial hypertension, accelerated thymus involution, sarcopenia, and neurodegenerative changes in the brain (with the features characteristic of Alzheimer's disease), besides the cataract. This review discusses possible mechanisms of the accelerated senescence: the results of comparison of retinal transcriptomes between *OXYS* and *Wistar* (control) rats at different ages, studies of the markers of Alzheimer's disease in the retina and in certain brain regions, and the outcome of the efforts to develop congenic strains of animals via a transfer of several quantitative trait loci (QTLs) of chromosome 1 from *OXYS* to *WAG* rats that are associated with the signs of accelerated senescence. The uniqueness of *OXYS* rats lies in the complex composition of manifestations of the traits; accordingly, this rat model can be used not only for studies of the mechanisms of aging and pathogenesis of the age-related diseases but also for objective evaluation of new methods of treatment and prevention.

Key words: *accelerated senescence, animal model, OXYS rats*

© В. Н. Новосельцев, Ж. А. Новосельцева, 2014
УДК 577.71

Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 2. С. 341–347

В. Н. Новосельцев, Ж. А. Новосельцева

ГОМЕОСТАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ СТАРЕНИЯ: СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Институт проблем управления РАН, 117997 Москва, ул. Профсоюзная, 65; e-mail: novoselc@yandex.ru

В 2001 г. была предложена гомеостатическая модель старения, формализующая концепцию оксидативных повреждений организма. Такая формализация обусловила широкие возможности применения модели для анализа репродукции и продолжительности жизни различных организмов. В настоящее время при моделировании жизненных процессов у плодовых мушек большое внимание уделяется распределению ресурсов с учетом действия генетических шумов. В результате, появляется гетерогенность индивидуальной репродукции и при несбалансированном распределении ресурсов возникает смерть от репродуктивной перегрузки. В статье рассматривается модель механизма случайности индивидуальной репродукции и возможности ее использования для оценки максимально переносимых изменений внешней среды.

***Ключевые слова:** старение, репродукция, плодовая мушка, гомеостатическая модель, распределение ресурсов, гетерогенность*

Одна из широко распространенных теорий старения связывает наступление старости с накоплением оксидативных повреждений [9]: нарушая работу клеточных систем, оно приводит к снижению гомеостатической способности организма. В 2001 г. нами была предложена гомеостатическая модель старения [14], формализующая эту теорию. Название «гомеостатическая» связано с тем, что в модели воспроизводится непосредственно снижение эффективности гомеостатических механизмов организма с возрастом. Накопление оксидативных повреждений в ней не рассматривается, а сразу анализируется гомеостатическая способность организма.

Важным аспектом гомеостатического подхода к старению явилась концепция естественной «смерти от старости», разработанная Джеймсом Фризом. Он писал: «...Медицинская модель болезни <...> предполагает, что смерть всегда является результатом развития болезни; если бы не было болезни, не было бы и смерти» [7]. Д. Фриз полагал, что смерть наступает даже у тех организмов, которые никогда не болели. Хотя в молодом организме гомеостатические способности многократно превышают необходимый минимум, с возрастом способность поддерживать гомеостаз уменьшается, и в какой-то момент даже слабые возмущения делают его восстановление невозможным. «Неизбежным результатом является естественная смерть, наступающая даже без болезни» [7].

Гомеостатическая модель старения

Старение в гомеостатической модели представляется как постепенное снижение эффективности гомеостатической способности организма с возрастом, вызываемое накоплением повреждений АФК. Скорость старения индивида определяется темпом накопления АФК, то есть темпом потребления кислорода и эффективностью антиоксидантной защиты. Следствием старения является постепенное снижение энергетического ресурса организма индивида и естественная смерть от старости.

Старение описывается простым уравнением:

$$S(t) = S(0) \cdot \exp[-\beta \cdot \int_U^t Q(\tau)\, d\tau], \qquad (1)$$

где t — возраст, $S(t)$ — гомеостатическая способность, $S(0)$ — ее начальное значение, $Q(\tau)$ — суммарный расход кислорода, а β — коэффициент оксидативной уязвимости. Это уравнение носит общий характер и может относиться как к организму в целом, так и к отдельным физиологическим системам.

Примеры применения гомеостатической модели в задачах геронтологии

Гомеостатическую модель старения широко использовали при моделировании различных процессов в организме [1].

Видовая продолжительность жизни человека. Для ее определения были использованы данные метаанализа изменений максимального потребления кислорода с возрастом. Идея состояла в том, что энергетические возможности с возрастом уменьшаются и в некоторый момент они становятся меньше минимально необходимых для поддержания жизни. Организм умирает от старости [1]. Оказалось, что при активном образе жизни мужчины и женщины способны прожить 133±11 (м) и

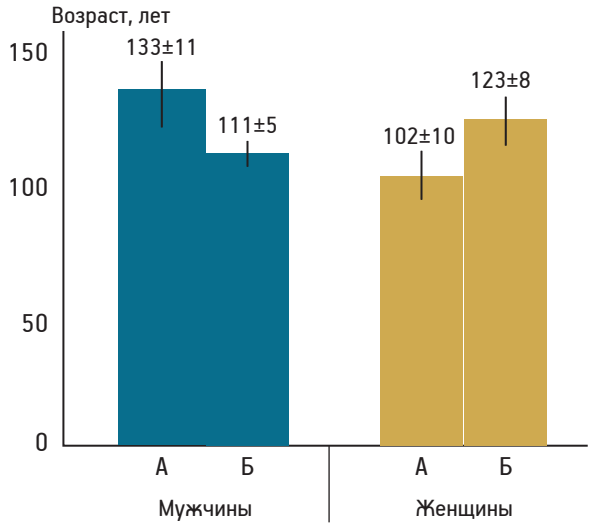


Рис. 1. Видовая продолжительность жизни у мужчин и женщин: А — тренированные, Б — нетренированные (показаны 90% доверительные интервалы). Среди лиц, ведущих сидячий образ жизни (Б), мужчины живут достоверно меньше женщин ($p<0,1$). С той же вероятностью продолжительность жизни у мужчин достоверно больше, чем у женщин, среди лиц, ведущих активный образ жизни (А)

102±10 (ж) лет ($p<0,1$), при сидячем образе жизни эти цифры равны 111±5 (м) и 123±8 (ж), соответственно (*рис. 1*).

Популяционные процессы у плодовых мушек. Моделированию жизненных процессов у дрозофилы *D. melanogaster* и мушки *Medfly* была посвящена статья [11], в которой *in silico* воспроизводились классические эксперименты Майнарда Смита. Результаты этих экспериментов были положены им в основу так называемой пороговой теории старения. Моделирование позволило объяснить парадоксы, возникшие в результате этих экспериментов.

Вопросам эволюции была посвящена публикация [13], в которой показано, что характеристики организма *D. melanogaster* обладают свойством эволюционной оптимальности.

Задача распределения ресурсов в организме решалась в работах [4, 12]. В процессе развития распределение ресурсов происходит в различных узлах так называемого *Y*-дерева [15], представленного на *рис. 2*. Фенотипические вариации распределения ресурсов в организме зависят от определенных внешних и внутренних генетических шумов [6]. В то же время, динамика процесса дифференциации зависит как от архитектуры и количественных параметров, так и от «шумов» в соответствующих генетических цепях [8].

Индивидуальная репродукция у плодовых мушек. С 2003 г. гомеостатическую модель старения применяют для анализа индивидуальной репродукции у плодовых мушек *D. melanogaster* и *Medfly*. Было выдвинуто положение о том, что индивидуальная репродукция у плодовых мушек подчиняется трехстадийной возрастной зависимости, в которой выделяются стадии взросления, здоровья (взрослости) и старения [12]. Каждая мушка обладает собственным репродуктивным паттерном, который стохастически описывается набором случайных параметров — временем до начала откладки яиц, длительностью «плато», постоянной времени экспоненциального «хвоста» t и репродуктивной способностью — максимально возможным темпом производства яиц RC. Типичный паттерн показан на *рис. 3*.

Фенотипическая вариабельность индивидуальной репродукции. В зависимости от распределения ресурсов было предложено делить популяции *D. melanogaster* и плодовой мушки *Medfly* на *z*-, *s*-, *m*- и *l*-субпопуляции (*рис. 4*). Мухи *z*-фенотипа (от франц. zero — ноль) были бесплодны, *s*-мухи жили относительно мало (от англ. short — короткий) и умирали в разгар яйценесения, а *l*-мухи (от англ. long — длинный) доживали до старости и умирали спустя некоторое время после исчерпания своего репродуктивного потенциала. Основную часть популяции составляли *m*-мухи (от лат. *medium* — средний), которые умирали, успев полностью реализовать свой потенциал. Смерть у этих мух наступает согласованно с окончанием процесса репродукции.

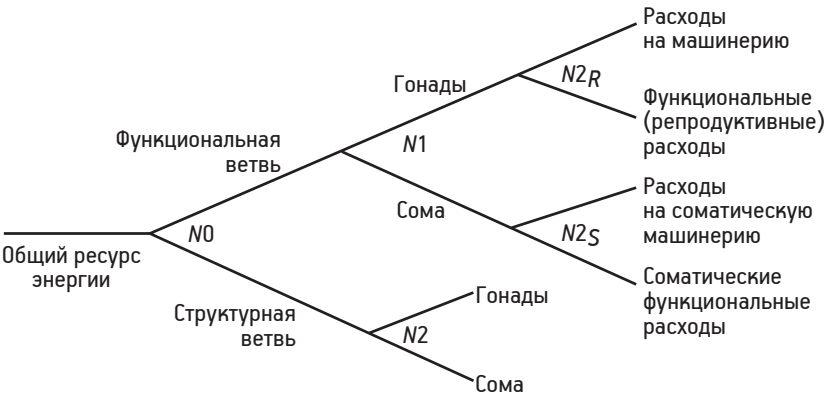


Рис. 2. Y-дерево распределения энергетических ресурсов, формирующее историю жизни самки. N0–N2 — узлы дерева; R, S — репродуктивные и соматические расходы, соответственно

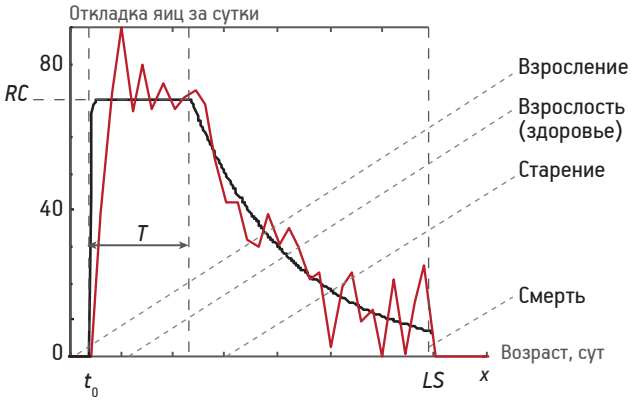


Рис. 3. Паттерн индивидуальной репродукции у мушки D. melanogaster; RC — максимально возможный темп откладки

Параметры трехстадийного паттерна для графиков рис. 1 приведены в *табл. 1*.

Таблица 1

Значения трехстадийного паттерна

Параметр	*D. melanogaster*			*Medfly*		
	s-	*m-*	*l-*	*s-*	*m-*	*l-*
t_0	2	3	3	3	6	9
T	24	16	25	17	21	13
RC	55	66	55	28	46	24
LS	27	60	74	21	42	73
τ	–	18	10	–	8	5

Стохастический характер индивидуальной репродукции у мушек

Дальнейшее развитие гомеостатического подхода связано с рассмотрением физиологических механизмов, в частности энергетических, которые определяют изменение гомеостатической способности с возрастом. Гомеостатическая модель старения (1) предполагает, что все функции организма единообразно снижаются с возрастом под действием оксидативных нарушений. Примером такого подхода является анализ случайного процесса репродукции у плодовых мушек [3].

Случайные колебания в репродуктивном паттерне индивида возникают в результате сложных процессов, в которых участвует, по меньшей мере, три системы организма: энергетическая система; система закладки яиц, включающая переработку пищевого белка в yolk-протеин; система откладки

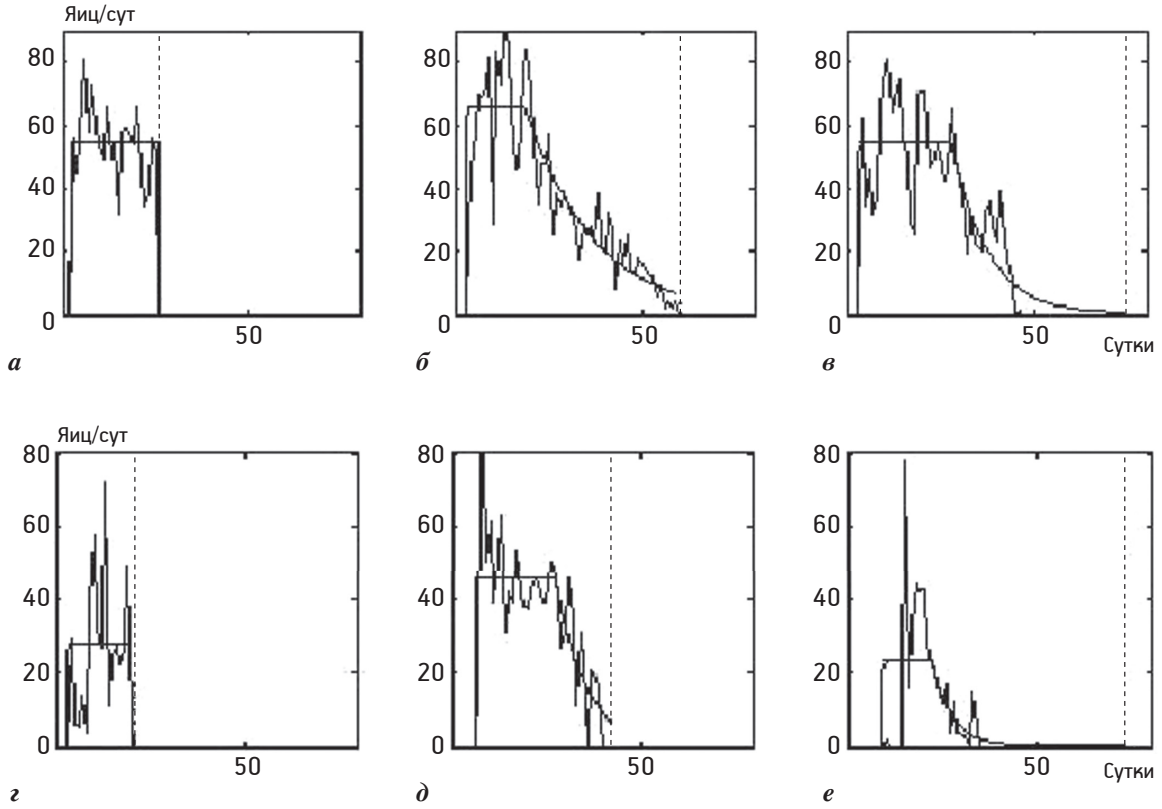


Рис. 4. Аппроксимация индивидуальных паттернов репродукции неслучайными регулярными функциями.

Показаны паттерны s-, m- и l-мушек D. melanogaster и Medfly с укороченной, средней и длинной продолжительностью жизни (а—в — мушки популяции Р. Аркинга, г—е — мушки популяции Дж. Кэрри [5]). Показана смерть от репродуктивной перегрузки у s-мушек (первый столбец) и смерть от старости (m- и l-мушки — 2-й и 3-й столбцы, соответственно); вертикальная пунктирная линия — возраст смерти

яиц, включающая систему овариол, в которых яйца созревают. Две первые системы определяют медленные изменения в организме мушек — в частности, задают начало периода зрелости (откладки яиц) и периода старения. Медленные случайные процессы отражаются трехступенчатой аппроксимацией репродуктивного паттерна (см. рис. 3). Эти процессы могут длиться до 10 сут и более. В то же время, в системе откладки яиц возникают быстрые случайные колебания, характерное время которых связано с циркадным ритмом и составляет 1 сут.

Рассмотрим теперь системы, участвующие в создании случайных явлений в репродукции.

Энергетическая система. Эта система задает длительность «плато» репродуктивного паттерна и скорость его падения на стадии старения.

Энергетический ресурс организма $P(t)$ — это максимальная энергия, которую организм может произвести в возрасте t за сутки. Величина $P(t)$ измеряется в единицах мощности.

Пусть $P(0)$ — максимально возможная мощность системы переработки веществ в энергию в момент вылупления. В соответствии с гипотезой оксидативных повреждений [9], предельная мощность $P(t)$, которую организм может потратить на сохранение соматической системы и на выполнение репродуктивной функции, с возрастом уменьшается:

$$P_s(t) = P_s(0)\cdot\exp[-\beta\cdot\int_U^t Q(\tau)d\tau], \qquad (2)$$

$$P_r(t) = P_r(0)\cdot\exp[-\beta\cdot\int_U^t Q(\tau)d\tau]. \qquad (3)$$

Здесь $P_s(t)$ и $P_r(t)$ — максимальная мощность, которую организм может потратить на поддержание соматических тканей и на репродукцию, соответственно; Q — суммарный суточный расход энергии на сому и репродукцию:

$$Q(t)=Q_s(t)+Q_r(t). \qquad (4)$$

Квазиэкспоненциальный член в (2) и (3) определяет снижение эффективности систем организма, а β — коэффициент его оксидативной уязвимости. Напомним, что разделение общего ресурса организма на $P_s(0)$ и $P_r(0)$ зависит от действия генетических шумов на ранних стадиях развития.

Сначала, в молодом возрасте возможности $P_s(t)$ соматической и $P_r(t)$ репродуктивной систем настолько велики, что максимальные мощности превышают текущие расходы на поддержание сомы и на репродукцию, соответственно.

Соматические расходы $Q_s(t)$ считаются постоянными. Они полностью удовлетворяются наличным запасом мощности вплоть до возраста T_0. В этом возрасте спрос и предложение мощности на соматику впервые становятся равными, после чего расходы на соматическое поведение начинают ограничиваться наличным ресурсом мощности. Когда в возрасте $t=LS$ максимально возможных ресурсов перестает хватать для восполнения минимальных совместимых с жизнью расходов Q_s^*, наступает смерть.

Репродуктивные расходы $Q_r(t)$ определяются генетической программой производства яиц. Сначала на интервале $(0, T_1)$ идет закладка яйцеклеток в овариолы, затем на интервале (T_1, T_2) реализуется максимальный темп откладки созревших яиц. Расходуемая мощность $Q_r(t)$ пропорциональна количеству отложенных в день яиц при стоимости одного яйца α. После возраста T_2 максимально доступная мощность P_r впервые становится меньше потребной Q_r, поэтому при $t>T_2$ откладка яиц сокращается, будучи ограниченной доступной мощностью. Наконец, в возрасте T_3, когда доступная мощность становится меньше некоторого минимума Q_r^*, откладка яиц прекращается.

Система закладки яиц — переработка белка в yolk-протеин. Репродуктивный аппарат у самок плодовых мушек устроен следующим образом [10]. Два яичника мушки содержат множество овариол. В дорзальной части каждой овариолы расположен гермарий, переходящий в собственно овариолу. Яйцеклетки из гермария попадают в овариолы, где и созревают. Для закладки яйцеклетки необходим yolk-протеин, образующийся в организме мушки из пищевого белка.

Белок преобразуется в yolk-протеин в специальной системе переработки. Модель этой системы описывается следующим образом. Пусть a=const — поступление белка в организм (единиц в день, единица измерения — количество белка, необходимое для одного яйца), а $x(k)$ — количество белка в организме на k-й день. Пусть далее $n(k)$ — поступление белка в систему переработки, $x_y(k)$ — количество белка в ней, а L — емкость этой системы (максимальное количество одновременно перерабатываемого белка), то есть $x_y(k)\leqslant L$. Весь белок $n(k)$, поступивший в систему переработки на k-е сутки, через день уходит в овариолы в виде yolk-протеина. Тогда баланс белка определяется соотношением:

$$x(k)=x(k-1)+a-n(k). \qquad (5)$$

Количество белка, находящегося в системе переработки, равно:

$$x_y(k)=x_y(k-1)+n(k-1)-n(k-2). \qquad (6)$$

Количество yolk-протеина $y(k)$, поступающего в овариолы из системы переработки, зависит от величин a, L и от начального количества белка в организме $x(0)$. В зависимости от питания, возможны два варианта. Если с пищей поступает много белка

($a>{}^{L}/_{2}$), то величина плато паттерна репродукции RC определяется возможностями системы переработки. Если же поступление белка меньше возможностей системы переработки, $2a\leqslant L$, уровень плато определяется темпом поступления белка в организм. В результате, плато яйценесения располагается на уровне:

$$RC=\min({}^{L}/_{2}, a). \quad (7)$$

Чтобы исключить возникновение колебаний, ниже рассматривается второй вариант.

Система откладки яиц. Образовавшийся yolk-протеин идет на создание яйцеклеток. Яйцеклетки поступают в свободные овариолы и по очереди заполняют их, начиная с первой. Обозначим общее число овариол в организме как J.

Поступление новых яйцеклеток в овариолу определяется условием $x_{ov}(j, k)\leqslant M_j$, где $x_{ov}(j, k)$ — количество яиц в j-й овариоле на k-е сутки, а M_j — емкость j-й овариолы. Это означает, что как только на k-е сутки в процессе откладки яиц в j-й овариоле образуется «свободное место», в нее загружается новая порция яйцеклеток.

Различие овариол по величине M_j и по темпу созревания яиц появляется в результате действия генетических шумов на ранних стадиях развития организма. Ниже все овариолы считаются одинаковыми, $M_j=8$, $j = 1,2. \ldots j$. Однако энергообеспечение овариол оказывается разным из-за действия шумов, так что темп созревания в каждой овариоле случаен.

Зададим случайное время созревания ζ следующим образом: ζ — целое число из интервала $[\rho+1, \rho+q]$ с равномерным распределением вероятностей. Величина $\rho=0, 1, 2 \ldots$ определяет день откладки первого созревшего яйца, а величина q — случайную задержку. Так, при $\rho=0$, $q=4$ созревание яиц в овариолах занимает 1, 2, 3 или 4 сут с вероятностью ${}^{1}/_{4}$. Созревшие в овариоле через ζ сут яйца откладываются. Количество яиц, отложенных из j-й овариолы за k-е сутки, обозначим как $s(j, k)$. Тогда количество яиц в j-й овариоле со временем k меняется:

$$x_{ov}(j, k)=x_{ov}(j, k-1)+n(j, k-1)-s(j, k-1), \quad (8)$$

где $n(j, k)$ — поступление yolk-протеина в j-ю овариолу на k-е сутки. Количество яиц, отложенных из j-й овариолы за k-е сутки (при $\rho=0$), равно:

$$s(j,k-1)=\sum_{r=2}^{5} n_{\mathrm{ov}}(j,k-\xi_r(j,k-1)), \quad (9)$$

где n_{ov} — суточное поступление белка в овариолы. Полное количество яиц $s(k)$, снесенных мушкой на k-е сутки, получается суммированием яиц, отложенных из всех J овариол, а суточный расход энергии на репродукцию в k-й день, $P_r(k)$, при $k>T_1$ определяется количеством яиц, отложенных в этот день: $P_r(k)=\alpha\cdot s(k)$, где α — энергетическая стоимость одного яйца.

Анализ стохастичности индивидуальной репродукции *in silico*

В предыдущих разделах не делалось никаких предположений о виде рассматриваемых плодовых мушек. Тем самым предполагалось, что механизмы закладки, созревания и откладки яиц и старения у всех плодовых мушек одинаковы, а виды различаются между собой только величиной параметров. Таким образом, выбор параметров модели позволяет воспроизводить характеристики разных видов плодовых мушек *in silico* [3]. На *рис. 5* приведены полученные *in silico* паттерны *s*-, *m*- и *l*-мушек в популяциях *D. melanogaster* и *Medfly*, представленные ранее на рис. 4.

При моделировании использовали расчетные параметры (*табл. 2*). Например, для *l*-мушек *Medfly* начальные значения соматической и репродуктивной энергии (точки пересечения вертикальной оси и экспоненциального «хвоста») равны $P_s(0)=16\cdot10^6$ и $P_r(0)=5\cdot10^3$, соответственно. Параметры квазиэкспоненциального хвоста (см. рис. 5) базируются на этих цифрах.

В реальности таких значений ожидать не приходится. Возможное объяснение расхождения расчетных и реально ожидаемых данных — то, что на стадиях взросления и зрелости предложение энергии может сохраняться постоянным или снижаться медленнее по сравнению с экспонентой. Но это объяснение не очень важно с точки зрения моделирования: в модели важна только конечная часть квазиэкспоненциальных кривых, непосредственно заканчивающаяся смертью.

Полученные *in silico* случайные паттерны яйценесения, показанные на рис. 5, затем аппроксимировались так же, как и экспериментальные паттерны. Значения t_0, T, RC, LS и t для аппроксимирующих регулярных паттернов представлены в *табл. 3*.

Перспективы применения гомеостатической модели

Предложенная в начале века гомеостатическая модель старения оказалась удачной формализацией гипотезы оксидативных повреждений. Она позволила понять механизмы распределения ресурсов между различными функциями организма и выявить гетерогенность популяций по репродук-

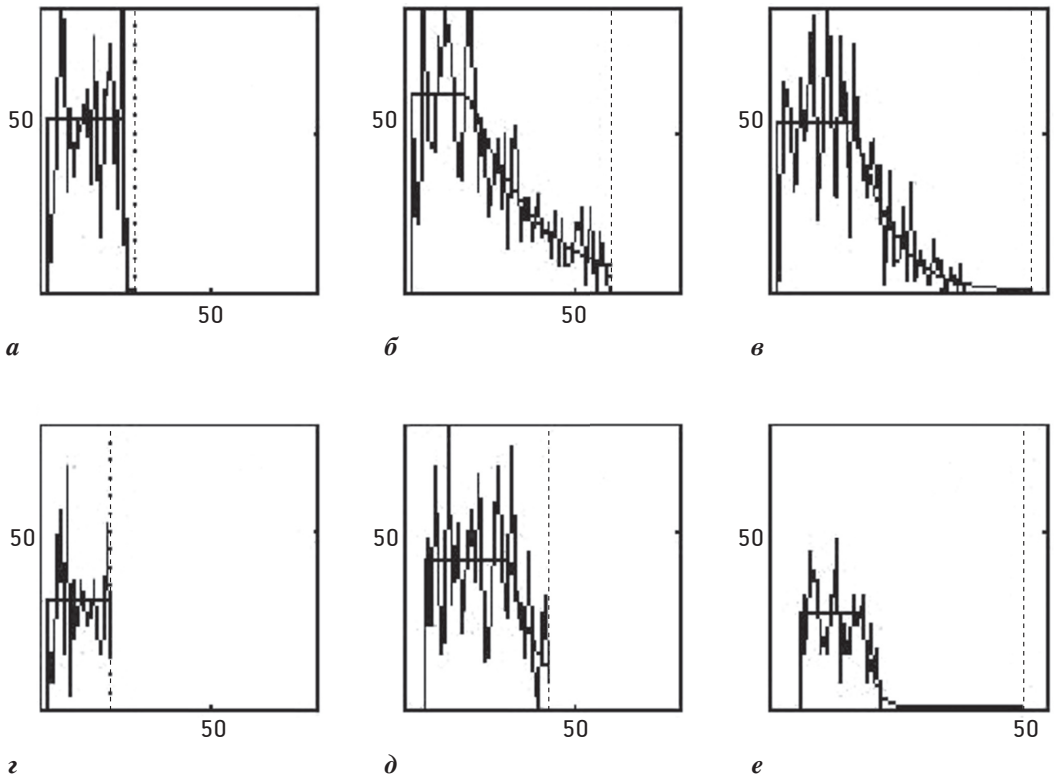


Рис. 5. Паттерны репродукции in silico для разных фенотипов плодовых мушек. Смерть у самок D. melanogaster от репродуктивных перегрузок (а) и от старости (б, в), то же самое у Medfly — (г) и (д, е). Приведены паттерны для конкретных мушек, показанных на рис. 4 (параметры — в табл. 2)

Таблица 2

Расчётные параметры моделирования

Параметр	*D. melanogaster*									*Medfly*								
	s-	*m-*	*l-*	*m-*	*m-*	*l-*	*l-*	*m-*	*l-*	*s-*	*m-*	*l-*	*m-*	*m-*	*l-*	*l-*	*m-*	*l-*
a	55			66			55			28			46			24		
$Ps_{(0)}$	$15 \cdot 10^4$			$4 \cdot 10^2$			$16 \cdot 10^3$			$2 \cdot 10^4$			$3 \cdot 10^3$			$16 \cdot 10^6$		
$Pr_{(0)}$	$16 \cdot 10^4$			$3 \cdot 10^2$			$1 \cdot 10^3$			$12 \cdot 10^4$			$1 \cdot 10^3$			$5 \cdot 10^3$		
β	$5 \cdot 10^{-3}$			$9 \cdot 10^{-4}$			$16 \cdot 10^{-4}$			$6 \cdot 10^{-3}$			$21 \cdot 10^{-4}$			$36 \cdot 10^{-4}$		
p	0			0			0			2			4			7		

Таблица 3

Значения t_0, T, RC, LS и τ для аппроксимирующих регулярных паттернов

Параметр	*D. melanogaster*			Medfly		
	s-	*m-*	*l-*	*s-*	*m-*	*l-*
t_0	2	2	2	2	6	9
T	23	17	23	19	25	18
RC	54	62	53	30	42	27
LS	27	60	76	21	43	73
τ	–	20	10	–	8	3

тивным параметрам. В частности, удалось выявить и понять происхождение *s-*, *m-* и *l-*фенотипов, которые приводят к разным причинам смерти плодовых мушек.

Современное состояние этой области исследований связано с повышенным интересом исследователей к механизмам поддержания гомеостаза организма, его связью с процессами репродукции, старения и долгожительства. Здесь же лежат и перспективы дальнейшего применения гомеостатической модели. Количественное описание механизмов закладки, старения и откладки яиц по-

зволило понять причины и механизмы появления стохастичности в репродукции плодовых мушек. В репродукции присутствуют две случайных компоненты — медленная и быстрая. Их моделирование хорошо воспроизводит особенности паттерна индивидуальной репродукции, что позволяет использовать этот метод при углубленных исследованиях репродукции и в анализе связей между репродукцией, старением и долгожительством.

При моделировании часто обсуждается вопрос об адекватности математических моделей в пространстве внешних по отношению к модели переменных. Чем шире область адекватности, тем лучше модель и тем больше ее возможности [2]. Количественное моделирование репродуктивных процессов дает возможность получения индивидуальных паттернов репродукции *in silico*, которые практически неотличимы от реальных паттернов. Это открывает широкие возможности их использования.

Важнейшей областью применения гомеостатической модели старения в последнее время становится анализ сопротивляемости индивидов и популяций действию экстремальных факторов внешней среды, меняющихся, в частности, под влиянием человека. К задачам противодействия организмов и популяций действию внешних факторов относится определение предельных возможностей организма путем модификации старения для увеличения продолжительности жизни и возможности репродукции в позднем возрасте. Гомеостатическая модель старения оказывается полезным инструментом при оценке влияния на выживаемость климатических условий и изменяющихся географических условий среды, таких, например, как доступность или отсутствие мест для откладки яиц.

Литература

1. *Геронтология in silico*: становление новой дисциплины / Под ред. Г.И. Марчука и др. М: Бином. Лаборатория знаний, 2007.
2. *Новосельцев В.Н.* Математическое моделирование организма // Наука в России. 2006. № 1. P. 52–58.
3. *Новосельцев В.Н., Новосельцева Ж.А.* Стохастичность репродукции у плодовых мушек // В сб.: Труды XII Конференции по проблемам управления. М.: Ин-т проблем управления, 2014.
4. *Новосельцев В.Н., Вайсерман А.М., Новосельцева Ж.А., Аркинг Р.* Репродуктивные перегрузки у самок *D. melanogaster*: связь с продолжительностью жизни // Онтогенез. 2009. Т. 40. № 6. С. 435–441.
5. *Carey J.R., Liedo P., Müller H.-G. et al.* Relationship of age patterns of fecundity to mortality, longevity, and lifetime reproduction in a large cohort of Mediteruanean fruit fly females // J. Geront. Biol. Sci. 1998. Vol. 53A. P. B245–B251.
6. *Elowitz M.B., Levine A.J., Siggia E.G. et al.* Stochastic gene expression in a single cell // Science. 2002. Vol. 297. P. 1183–1186.
7. *Fries J.F.* Aging, natural death and the compression of morbidity // New Eng. J. Med. 1980. Vol. 303. P. 130–135.
8. *Gurol M.S., Kulkarni R.P., Dworkin J. et al.* Tunability and noise dependence in differentiation dynamics // Science. 2007. Vol. 315. P. 1716–1719.
9. *Harman D.* The free-radical theory of aging // In: Modern biological theories of aging / H.R. Warner et al., eds. N. Y.: Raven Press, 1987. P. 81–87.
10. *Markow T.A.* Evolution of Drosophila mating system // Evol. Biol. 1996. Vol. 29. P. 73–106.
11. *Novoseltsev V.N., Novoseltseva J.A., Yashin A.I.* A homeostatic model of oxidative damage explains paradoxes observed in earlier aging experiments: a fusion and extension of older theories of aging // Biogerontology. 2001. Vol. 2. № 2. P. 127–138.
12. *Novoseltsev V.N., Novoseltseva J.A., Yashin A.I.* What does a fly individual fecundity pattern look like? The dynamics of resource allocation in reproduction and ageing // Mech. Ageing Dev. 2003. Vol. 124. P. 605–617.
13. *Novoseltsev V.N., Arking R., Novoseltseva J.A., Yashin A.I.* Evolutionary optimality applied to Drosophila experiments: hypothesis of constrained reproductive efficiency // Evolution. 2002. Vol. 56. P. 1136–1149.
14. *Novoseltsev V.N., Carey J., Liedo P. et al.* The reversal of aging in virgin female fruit flies: an anticipation of oxidative damage hypothesis // Exp. Geront. 2000. Vol. 35. P. 971–987.
15. *van Noordwijk A.J., de Jong G.* Acquisition and allocation of resources: their influence on variation in life history tactics // Amer. Nat. 1986. Vol. 128. P. 137–142.

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 2. P. 341–347

V.N. Novoseltsev, J.A. Novoseltseva

HOMEOSTATIC MODEL OF AGING: STATE AND PERSPECTIVES

Institute of Control Sciences RAS, 65 ul. Profsoyuznaya, Moscow 117997; e-mail: novoselc@yandex.ru

The homeostatic model of aging formalizing the concept of oxidative damage to the body was proposed in 2001. This formalization led to extensive opportunities for using the model to analyze reproduction and longevity of living organisms. Currently, the simulation of life processes in fruit flies gives much attention to the distribution of resources, taking into account the action of genetic noise. The result is arising of individual heterogeneity, in which unbalanced allocation of resources ends with the death from reproductive overload. The article considers the model of the mechanism of individual reproduction of stochasticity and possibility of its use to assess the maximally tolerated changes in the external environment.

Key words: *aging, reproduction, fruit fly, homeostatic model, resource allocation, heterogeneity*

© Д. Ю. Гребнев, И. Ю. Маклакова, А. П. Ястребов, 2014
УДК 612.119:614.875:612.014:616–092.9

Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 2. С. 348–352

Д. Ю. Гребнев, И. Ю. Маклакова, А. П. Ястребов

ПЕРСПЕКТИВА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ДЛЯ АКТИВАЦИИ КРОВЕТВОРЕНИЯ В УСЛОВИЯХ ВОЗРАСТНОЙ ИНВОЛЮЦИИ НА ФОНЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ

Институт медицинских клеточных технологий, 620000 Екатеринбург, ул. Соболева, 21; Уральская государственная медицинская академия, 620219 Екатеринбург, ул. Репина, 3; e-mail: dr-grebnev77@mail.ru

Целью работы явилось изучение влияния сочетанной трансплантации стволовых клеток (мультипотентных мезенхимальных стромальных и гемопоэтических стволовых клеток) на гемопоэз старых и зрелых лабораторных животных в условиях воздействия ионизирующего излучения. В результате исследования получено, что в физиологических условиях сочетанная трансплантация стволовых клеток зрелым и старым лабораторным животным приводит к активации эритропоэза, в условиях воздействия ионизирующего излучения — к активации эритро- и гранулоцитопоэза. Кроме того, сочетанная трансплантация мультипотентных мезенхимальных стромальных и гемопоэтических стволовых клеток оказывает цитопротективное действие на миелоидную ткань за счет уменьшения содержания цитогенетически измененных клеток у зрелых животных в условиях воздействия ионизирующего излучения, тогда как у старых животных этот эффект проявляется и в физиологических условиях.

Ключевые слова: гемопоэз, миелоидная ткань, старение, ионизирующее излучение, стволовые клетки

Трансплантация стромальных клеток здорового донора способна ускорить процесс приживления трансплантата гемопоэтических стволовых клеток и, соответственно, процесс восстановления гемопоэза [1]. Эффективность применения мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) в качестве котрансплантата при введении гемопоэтических стволовых клеток обусловлена следующим: 1) ММСК стимулируют ряд важных гемопоэтических факторов, таких как *IL*-6, *IL*-11, *LIF*, *SCF* и *Fit3*-лиганд; 2) ММСК экспрессируют на своей поверхности протеины экстрацеллюлярного матрикса, участвующие в хоуминге стволовых клеток, в том числе *VCAM*1, *E*-селектин, коллаген 1-го типа и фибронектин [4]. ММСК дифференцируются в клетки стромы, способные синтезировать экстрацеллюлярный матрикс, формирующий костномозговое микроокружение, необходимое клеткам гемопоэза. Иммуносупрессивное действие ММСК обусловлено способностью экспрессировать фермент индоламин-2,3-диоксгеназу, выработкой простагландина *E*, трансформирующего фактора роста (*TGF*), и др. [6, 7]. Известно, что с возрастом происходит существенное уменьшение содержания стволовых клеток в организме. Учитывая свойства ММСК, представляется перспективным восстановление активности гемопоэза в условиях возрастной инволюции при помощи сочетанной заместительной клеточной терапии [5].

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на 48 белых лабораторных мышах-самцах возраста 3—4 мес, массой 30 г и 48 мышах-самцах возраста 3 года, массой 50 г. Культуры ММСК и гемопоэтических стволовых клеток выделены из плаценты 16 лабораторных животных мышей-самок возраста 3—4 мес, массой 30 г, срок гестации 18 дней [2, 3]. Выделение гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) из плаценты осуществляли методом прямой иммуномагнитной сепарации (ПИМС) с использованием следующих наборов: Mouse *CD*117(cKIT) Selection Cocktail (StemCell Technologies, США); Mouse *SCA*1 POSITIVE Selection KIT (StemCell Technologies, США).

После проведенных ПИМС во фракции трансплантируемых клеток оценивали содержание ГСК с иммунофенотипом *CD*117+, *Sca*-1+, *Lin*— на проточном цитометре «BD FACSCalibur».

Состав *Lin*— (BD Biosciences): Anti-mouse *CD3*e, clone 145—2C11; Anti-mouse *CD*45R/*B*220, clone *RA*3—6*B*2; Anti-mouse *TER*-119/

Erythroid Cell, clone *TER*-119; Anti-mouse *CD*11, clone *M*1/70; Anti-mouse *Ly*-6*G* and *Ly*-6C (*Gr-1*), clone *RB*6–8*C*5.

Содержание клеток *CD*117+, *Sca*-1+, *Lin*– составило 85–93 %. Жизнеспособность клеток, определенная с использованием трипанового синего, составила 95–97 %.

Идентификацию ММСК иммуноцитохимическим методом проводили с использованием набора «MILLIPORE®s Mesenchymal Stem Cell Characterization Kit». Этот набор содержит панель позитивных и негативных маркеров, характеризующих популяцию мультипотентных стволовых клеток. Позитивные маркеры включают антитела, направленные против антигенов, расположенных на поверхности клеток, — интегрин-β1, *CD*54, а также антитела к молекулам внеклеточного матрикса, формирующихся в культуре ММСК — фибронектину и коллагену 1-го типа. К негативным маркерам для мезенхимальных стволовых клеток относятся специфичные антигены гемопоэтических клеток — *CD*14 и *CD*45. Также идентификация ММСК была определена по их способности дифференцироваться в остеогенном и адипоцитарном направлениях.

Животные опытной группы были подвержены воздействию ионизирующего излучения в дозе 4,0 Гр. Контрольную группу составили животные, не подвергшиеся облучению. В каждой группе были выделены опытная и контрольная подгруппы. Животным опытных подгрупп внутривенно вводили суспензию ММСК и ГСК, соответственно, в дозе 6 млн кл/кг и 330 тыс. кл/кг, контрольным подгруппам вводили 0,9 % раствор *NaCl* — 0,2 мл внутривенно. Внутривенные введения осуществляли через 1 ч после облучения однократно. Для определения содержания цитогенетически измененных клеток производили анализ микроядерного теста (МЯТ).

$$\text{МЯТ} = \frac{\text{Число полихроматофильных эритроцитов с микроядрами}}{\text{1000 нормохромных эритроцитов}} \cdot 1000\ ‰.$$

Цитологические препараты костного мозга и периферической крови анализировали с помощью микроскопа «Micros MC-50» (Австрия) при ув. 100×15. Для каждого ряда значений вычисляли среднюю арифметическую, стандартную ошибку среднего. Достоверность отличий между подгруппами оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при $p<0,05$. Сравнение изучаемых показателей лабораторных животных, которым вводили препараты, проводили с контрольной группой и контрольной подгруппой.

Результаты и обсуждение

На 1-е сутки после сочетанной трансплантации ММСК и ГСК в физиологических условиях, а также на фоне воздействия ионизирующего излучения отмечено, что изучаемые показатели не отличаются от контрольных.

При анализе миелограммы зрелых лабораторных животных на 7-е сутки после сочетанной трансплантации ММСК и ГСК в эритроидном ростке выявлено увеличение содержания полихроматофильных нормобластов на 49,8 % (2,30±0,35 млн кл/бедро, $p<0,05$). Указанное изменение привело к увеличению общего содержания эритроидных элементов на 37,7 % относительно контрольного. Содержание цитогенетически измененных клеток в миелоидной ткани соответствовало значению спонтанного уровня мутагенеза. В то же время, у старых лабораторных животных установлено существенное увеличение содержания базофильных нормобластов (0,35±0,03 млн кл/бедро, $p<0,05$) и полихроматофильных нормобластов (1,13±0,17 млн кл/бедро, $p<0,05$), соответственно, на 26,8 и 37,04 %. Указанные изменения привели к увеличению общего содержания эритроидных элементов в костном мозгу на 35,6 % по сравнению с контрольным. При анализе гранулоцитарного дифферона зрелых и старых животных не отмечено существенных отличий относительно контрольной подгруппы (*табл. 1*).

При анализе микроядерного теста у старых животных обнаружено уменьшение содержания полихроматофильных эритроцитов с микроядрами относительно контрольного на 30,0 % (2,45±0,30 ‰, $p<0,05$).

Выявленные изменения в костном мозгу соответствовали установленным изменениям в периферической крови, где отмечено увеличение содержания ретикулоцитов (170,83±8,17 Г/л, $p<0,05$) как у зрелых, так и у старых лабораторных животных (130,67±7,00 Г/л, $p<0,05$).

При анализе миелограммы зрелых лабораторных животных на 7-е сутки после воздействия повреждающего фактора на фоне сочетанной трансплантации ММСК и ГСК выявлено восстановление до нормы миелобластов, увеличение содержания миелоцитов, а также палочкоядер-

Таблица 1

Содержание клеток костного мозга в бедренной кости лабораторных мышей на 7-е сутки, *n*=9 (*M±m*)

Клеточный элемент		Содержание клеток, млн кл/бедро			
		зрелые животные		старые животные	
		NaCl (контрольная группа)	стволовые клетки	*NaCl* (контрольная группа)	стволовые клетки
Миелокариоциты, общее число		12,33±1,67	14,33±2,00	9,42±0,68	9,57±0,61
Нейтрофильные клетки	миелобласты	0,21±0,05	0,24±0,04	0,12±0,02	0,13±0,02
	промиелоциты	0,17±0,03	0,20±0,06	0,09±0,02	0,11±0,02
	миелоциты	0,24±0,04	0,27±0,04	0,13±0,02	0,14±0,02
	метамиелоциты	0,61±0,07	0,62±0,04	0,29±0,02	0,27±0,04
	палочкоядерные и сегментоядерные	5,10±0,59	5,84±0,04	4,37±0,47	4,70±0,33
Эозинофилы (всех генераций)		0,22±0,05	0,22±0,05	0,13±0,03	0,12±0,02
Все гранулоцитарные элементы		6,53±0,67	7,39±0,60	5,12±0,46	5,47±0,29
Эритробласты		0,03±0,01	0,05±0,01	0,04±0,013	0,06±0,01
Нормобласты	базофильные	0,52±0,08	0,58±0,06	0,27±0,04	0,35±0,03**
	полихроматофильные	1,53±0,07	2,30±0,35*	0,82±0,09	1,13±0,17**
	оксифильные	0,09±0,03	0,07±0,03	0,02±0,01	0,02±0,09
Все эритроидные элементы		2,17±0,14	2,99±0,36*	1,15±0,10	1,56±0,19**
Лимфоциты		3,44±0,34	3,42±0,04	2,72±0,22	2,68±0,25
Прочие		0,37±0,06	0,35±0,06	0,26±0,04	0,26±0,03
Индекс созревания нейтрофилов		0,24±0,02	0,23±0,04	0,14±0,02	0,14±0,01
Индекс созревания эритронормобластов		0,75±0,02	0,79±±0,02	0,73±0,04	0,74±0,03
Гранулоцитарно-эритробластическое отношение		3,03±0,41	2,52±0,40	4,49±0,52	3,56±0,35

* Отличие от группы зрелых интактных животных (контрольная группа), достоверно с $p<0,05$; ** отличие от группы старых интактных животных (контрольная группа), достоверно с $p<0,05$

ных и сегментоядерных форм лейкоцитов, соответственно, на 75,3; 51,1 и 21,7 % относительно контрольной подгруппы. Указанные изменения привели к активации гранулоцитопоэза и увеличению общего содержания гранулоцитов на 23,6 % (Гр.эл.: 5,38±0,19, $p<0,05$). В эритроидном дифферoне зрелых животных выявлено увеличение содержания полихроматофильных нормобластов (1,34±0,06 млн кл/бедро, $p<0,05$). При этом отмечено увеличение общего содержания эритроидных элементов на 22,1 %. В то же время, у старых мышей в эритроидном дифферoне отмечено увеличение содержания эритробластов на 37,9 %, базофильных — на 42,1 %, полихроматофильных нормобластов — на 32,3 %, увеличение общего содержания эритроидных элементов на 35,6 % по сравнению с контрольной подгруппой. В гранулоцитарном дифферoне старых мышей обнаружено восстановление содержания до нормы миелобластов и промиелоцитов. Также выявлено увеличение содержания миелоцитов, метамиелоцитов, а также палочкоядерных и сегментоядерных форм нейтрофилов относительно контрольной подгруппы. Описанные изменения соответствовали восстановлению до нормы общего содержания гранулоцитарных элементов старых животных. Обнаружено увеличение содержания лимфоцитов относительно контрольной подгруппы на 23,7 % (*табл. 2*).

Содержание полихроматофильных эритроцитов с микроядрами у зрелых и старых животных не только снизилось относительно контрольной подгруппы, но и соответствовало значениям спонтанного уровня мутагенеза. При анализе данных периферической крови зрелых и старых животных выявлены изменения, соответствующие ранее установленным в костном мозгу. Так, отмечено увеличение содержания ретикулоцитов, лейкоцитов относительно контрольной подгруппы.

Выводы

Таким образом, в физиологических условиях сочетанная трансплантация мультипотентных

Таблица 2

Содержание клеток костного мозга в бедренной кости лабораторных мышей на 7-е сутки после воздействия ИИ, *n*=9 (*M*±*m*)

Клеточный элемент		Содержание клеток, млн кл/бедро			
		зрелые животные		старые животные	
		NaCl (контрольная подгруппа)	стволовые клетки	*NaCl* (контрольная подгруппа)	стволовые клетки
Миелокариоциты, общее число		7,98±1,35[1)*]	10,07±0,83[1)*, 2)*]	6,28±0,72[3)*]	7,82±0,95
Нейтрофильные клетки	миелобласты	0,15±0,03	0,26±0,03[2)*]	0,09±0,03	0,12±0,03
	промиелоциты	0,11±0,02[1)*]	0,13±±0,02[1)*]	0,07±0,02	0,10±0,02
	миелоциты	0,15±0,03[1)*]	0,22±0,03[2)*]	0,09±0,02[3)*]	0,15±0,02[4)*]
	метамиелоциты	0,42±0,02[1)*]	0,47±0,02[1)*]	0,21±0,02[3)*]	0,26±0,02[4)*]
	палочкоядерные и сегментоядерные	3,40±0,06[1)*]	4,14±0,05[2)*]	3,18±0,38[3)*]	4,13±0,30[4)*]
Эозинофилы (всех генераций)		0,14±0,02[1)*]	0,16±0,02	0,09±0,02[3)*]	0,11±0,02
Все гранулоцитарные элементы		4,35±0,40[1)*]	5,38±0,19[1)*, 2)*]	3,74±0,39[3)*]	4,86±0,31[4)*]
Эритробласты		0,022±0,004[1)*]	0,02±0,01[1)*]	0,028±0,005	0,04±0,003[4)*]
Нормобласты	базофильные	0,30±0,07[1)*]	0,40±0,04[1)*]	0,19±0,04[3)*]	0,27±0,02[4)*]
	полихроматофильные	1,15±0,04[1)*]	1,34±0,06[2)*]	0,59±0,07[3)*]	0,78±0,04[4)*]
	оксифильные	0[1)*]	0,05±0,05	0,01±0,006	0,02±0,01
Все эритроидные элементы		1,48±0,08[1)*]	1,80±0,08[1)*, 2)*]	0,82±0,10[3)*]	1,11±0,06[4)*]
Лимфоциты		1,67±0,33[1)*]	1,93±0,14	1,90±0,20[3)*]	2,35±0,35[4)*]
Прочие		0,21±0,02[1)*]	0,24±0,04[1)*]	0,19±0,03[3)*]	0,21±0,02
Индекс созревания нейтрофилов		0,25±0,03	0,26±0,01	0,15±0,03	0,15±0,01
Индекс созревания эритронормобластов		0,78±0,03	0,77±0,02	0,73±0,04	0,72±0,02
Гранулоцитарно-эритробластическое отношение		2,95±0,21	2,99±0,16	4,67±0,89	4,37±0,34

[1)*] Отличие от группы зрелых интактных животных (контрольная группа), достоверно с $p<0,05$; [2)*] отличие от подгруппы зрелых интактных животных после воздействия ионизирующего излучения (контрольная подгруппа), достоверно с $p<0,05$; [3)*] отличие от группы старых интактных животных (контрольная группа), достоверно с $p<0,05$; [4)*] отличие от подгруппы старых интактных животных после воздействия ионизирующего излучения (контрольная подгруппа), достоверно с $p<0,05$

мезенхимальных стромальных клеток и гемопоэтических стволовых клеток зрелым и старым лабораторным животным приводит к активации эритропоэза, в условиях воздействия ионизирующего излучения — к активации эритро- и гранулоцитопоэза. Кроме того, сочетанная трансплантация мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток и гемопоэтических стволовых клеток оказывает цитопротективное действие на миелоидную ткань за счет уменьшения содержания цитогенетически измененных клеток у зрелых животных в условиях ионизирующего излучения, тогда как у старых животных этот эффект проявляется и в физиологических условиях.

Литература

1. *Гребнев Д.Ю.* Перспектива применения сочетанной трансплантации стволовых клеток для восстановления гемопоэза // Вестн. Урал. мед. акад. науки. 2012. № 3 (40). С. 67–68.

2. *Сериков В.Б., Куйперс Ф.* Плацента человека как источник гемопоэтических стволовых клеток // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2008. Т. III. № 2. С. 51–56.

3. *Тепляшин А. С.* Способ выделения мезенхимальных стволовых клеток: Патент № 225252. Заявка № 2004110701/13 от 2004.04.09.

4. *Ястребов А.П., Гребнев Д.Ю., Маклакова И.Ю.* Схема влияния трансплантации ММСК на регенерацию быстрообновляющихся тканей зрелых и старых лабораторных животных в физиологических условиях и при воздействии экстремальных факторов: Патент № 80507. Заявка № 2011500584/49 от 02.03.2011.

5. *Ястребов А.П., Гребнев Д.Ю., Маклакова И.Ю.* Экспериментальное обоснование использования сочетанной трансплантации стволовых клеток для коррекции регенерации быстрообновляющихся тканей после лучевого повреждения // Вестн. Урал. мед. акад. науки. 2012. № 2 (39) С. 141.

6. *Reyes M., Verfaillie C.M.* Characterization of multipotent adult progenitor cells, a subpopulation of mesenchymal stem cells // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2001. Vol. 938. P. 231–233 (discussion 233–235).

7. *Wagers A. J., Weissman I. L.* Plasticity of adult stem cells // Cell. 2004. Vol. 116. P. 639–648.

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 2. P. 348–352

D. Yu. Grebnev, I. Yu. Maklakova, A. P. Yastrebov

THE OPPORTUNITY TO USE COMBINED STEM CELLS TRANSPLANTATION FOR HAEMOPOESIS ACTIVATION IN THE OLD AND MATURE LABORATORY ANIMALS UNDER THE CONDITIONS OF IONIZING RADIATION

Institute for Medical Cell Technologies, 21 ul. Soboleva, Ekaterinburg 620000; Ural State Medical Academy, 25 ul. Soboleva, Ekaterinburg 620036; e-mail: dr-grebnev77@mail.ru

The objective of this work was to study the influence of combined transplantation of stem cells (multypotent mesenchimal stromal and haemopoetic stem cells) on the haemopoesis of old and mature laboratory animals under the condition of ionizing radiation. The result of the experiment shows that under physiological conditions the combined transplantation brings the erithropoesis activation, under the ionizing radiation conditions it brings the erythroid and granulocytopoesis activation. Moreover the combined MMSC and HSC transplantation gives cytoprotective action on the myeloid tissue due to decrease of cyto genically changed cells in the mature animals under the condition of ionizing radiation, but in the old animals this effect can be seen even under physiological condition. Combined transplantation of MMSC and GSC can be used in the mature and old laboratory animals under the conditions of ionising radiation for the haemopoesis activation.

Key words*: haemopoesis, myeloid tissue, aging, ionizing radiation, stem cells*

© Л.С.Козина, 2014
УДК 613.98:378.245

Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 2. С. 353–357

Л.С.Козина

ПОДГОТОВКА СПЕЦИАЛИСТОВ ВЫСШЕЙ КВАЛИФИКАЦИИ ПО ГЕРОНТОЛОГИИ И ГЕРИАТРИИ. ОПЫТ РАБОТЫ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 601.001.01

Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110 Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3;
e-mail: milakozina@mail.ru

В статье приведены основные сведения о создании и деятельности диссертационного совета по геронтологии и гериатрии при Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии, сыгравшем неоценимую роль в подготовке высококвалифицированных кадров в этой интенсивно развивающейся в последние десятилетия области науки в нашей стране. За период с июня 2001 по декабрь 2013 г. была защищена 41 докторская диссертация, в том числе 32 по медицинским и девять по биологическим наукам. За это же время было защищено 186 кандидатских диссертаций (152 — по медицинским и 34 — по биологическим наукам) из разных регионов России и зарубежных стран. Динамика распределения защит за весь период деятельности диссертационного совета свидетельствует о том, что количество защищенных докторских диссертаций было невелико на протяжении 2002–2008 гг. и значительно возросло в 2009–2013 гг. Число защищенных кандидатских диссертаций за этот период времени также претерпело существенный рост. В рассмотренных советом диссертациях важное место занимают работы, посвященные фундаментальным исследованиям в области геронтологии и гериатрии. Приоритетной темой многих диссертационных работ, выполненных как в Санкт-Петербурге, так и других городах России, является исследование механизмов возрастной патологии, геропротекторного действия регуляторных пептидов и эффективности их применения в клинической практике.

***Ключевые слова:** геронтология, гериатрия, подготовка кадров*

Среди критериев, свидетельствующих о зрелости любой научной дисциплины, к которым в современном научном сообществе принято относить наличие научно-исследовательских учреждений (институтов, лабораторий), специализированных научных журналов, кафедр в высших учебных заведениях, готовящих профессиональные кадры, и профессиональных научных обществ (ассоциаций), объединяющих специалистов, проведение ими научных конференций и съездов, одним из важнейших является наличие диссертационных советов, в которых защищаются диссертации по соответствующей научной специальности. История развития отечественной геронтологии и гериатрии свидетельствует о безусловном становлении этого направления в качестве самостоятельной научной дисциплины в современной России [1–4]. Создание Ленинградского научного общества геронтологов и гериатров в 1957 г. и геронтологической секции Московского общества испытателей природы (МОИП), организация в 1958 г. в Киеве НИИ геронтологии АМН СССР, проведение I Всесоюзной конференции (съезда) геронтологов и гериатров (1963 г.) и учреждение в том же году Всесоюзного научно-медицинского общества геронтологов и гериатров дали мощный толчок развитию геронтологии и гериатрии в СССР. Однако несмотря на то, что вопрос о введении в номенклатуру научных специальностей геронтологии и гериатрии неоднократно поднимался на всех всесоюзных съездах (Киев, 1976; Кишинев,1982; Тбилиси, 1988), он так и не получил в те годы своего решения. Неудивительно, что после распада СССР Санкт-Петербургское городское общество геронтологов и гериатров, вновь созданный в 1992 г. Институт биорегуляции и геронтологии (СПбИБГ) и организованный в 1994 г. Городской гериатрический медико-социальный центр выступили с инициативой создания Геронтологического общества (1994 г.), которое в ряд первоочередных задач поставило издание научного журнала по геронтологии и подготовку к введению научной специальности «геронтология и гериатрия». При непосредственном участии СПбИБГ, проделавшего большую часть организационной работы, в «Номенклатуру специальностей» научных работников ВАК в 2000 г. (приказ № 17/4 дсп от 25.01.2000) была введена новая специальность — **«14.00.53 — геронтология и гериатрия» (меди-**

цинские и биологические науки) [5]. В 2009 г. шифр специальности был изменен на 14.01.30.

В июне 2001 г. Приказом ВАК Минобрнауки России при Институте открыт диссертационный совет Д 601.001.01 по защите докторских и кандидатских диссертаций по данной специальности в количестве 25 человек, среди которых два академика РАМН, один член-корреспондент РАН, два члена-корреспондента РАМН. Диссертационный совет перерегистрирован Приказом ВАК Минобрнауки РФ от 6 апреля 2007 г. № 798–743/88 в количестве 25 человек и Приказом № 105/нк от 11 апреля 2012 г. Срок полномочий диссертационного совета установлен на период действия номенклатуры специальностей. В октябре 2001 г. СПбИБГ впервые в России получил лицензию Минобразования РФ на право проведения профессиональной общеобразовательной деятельности по специальности «геронтология и гериатрия». В декабре 2005 г. аналогичная лицензия получена от Федеральной службы по надзору в сфере образования и науки. В соответствии с лицензиями на базе Института функционирует система послевузовского (аспирантура) и дополнительного (переподготовка, повышение квалификации) профессионального образования по указанной специальности с выдачей удостоверений установленного образца.

За период с июня 2001 по декабрь 2013 г. была защищена 41 докторская диссертация, в том числе 32 по медицинским и девять по биологическим наукам. Степень доктора наук получили 30 ученых из Санкт-Петербурга: 19 из них являются сотрудниками Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии, а 11 соискателей представлены другими научными учреждениями города. В *таблице* представлены данные проведения защит по годам, начиная с 2001 г., в котором на нашем совете была защищена первая кандидатская диссертация.

Региональное распределение защищенных докторских диссертаций следующее: Москва — 2; Архангельск — 1, Белгород — 1; Петрозаводск — 1; Ростов-на-Дону — 1; Самара — 1; Санкт-Петербург — 30, Челябинск — 1; Беларусь — 2; Казахстан — 1. За это же время было защищено 186 кандидатских диссертаций (152 — по медицинским и 34 — по биологическим наукам) из разных регионов России и ближнего зарубежья. 128 диссертаций было представлено из Санкт-Петербурга и 50 — из других городов России (Москва — 5; Архангельск — 2; Белгород — 9; Екатеринбург — 2; Йошкар-Ола — 4; Краснодар — 1; Магадан — 1; Мурманск — 1; Новосибирск — 1; Петрозаводск — 4; Петропавловск-Камчатский — 1, Ростов-на-Дону — 9; Самара — 3; Сочи–Адлер (НИИ медицинской приматологии РАМН) — 3; Сыктывкар — 5; Якутск — 1) и восемь — из зарубежных стран (Беларусь — 2; Украина, Грузия, Казахстан, Сирия, Швеция и Эквадор — по 1).

В рассмотренных советом диссертациях важное место занимают работы, посвященные *фундаментальным исследованиям в области геронтологии и гериатрии*, более 100 исследовательских работ соответствует этому критерию. Приоритетной для СПбИБГ теме — исследованию механизмов возрастной патологии и геропротекторного действия регуляторных пептидов, изучению эффективности их применения в клинике — посвящено довольно много диссертационных работ, выполненных как в Санкт-Петербурге, так и других городах России. Среди них, в первую очередь, следует отметить докторские диссертации *Г. А. Рыжак* «Геропротекторы на основе нуклеопротеиновых комплексов в профилактике возрастной патологии» (2003); *И. А. Виноградовой* «Влияние светового режима, мелатонина и эпиталона на биомаркеры старения, возрастную патологию и продолжительность жизни (экспериментальное исследование)» (2009); *Л. С. Козиной* «Антиоксидантное действие геропротекторных пептидных биорегуляторов» (2009); *С. В. Анисимова* «Применение стволовых клеток при возрастной нейродегенеративной патологии (экспериментальное исследование)» (2011); *А. В. Трофимова* «Методология исследования биологической активности геропротекторных

Динамика защищенных в диссертационном совете Д 601.001.01 диссертаций по специальности «14.01.30 — геронтология и гериатрия»

Диссертации	Годы													Итого
	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	
Кандидатские	1	11	12	16	14	17	11	14	14	18	25	17	16	**186**
Докторские	–	3	3	2	2	2	2	1	6	6	4	6	4	**41**
Всего	1	14	15	18	16	19	13	15	20	24	29	23	20	**227**

пептидов» (2011) и др. Этому же направлению посвящено значительное число (более 20) кандидатских диссертаций. В семи из них было изучено влияние олигопептидов и аминокислот на культуры тканей молодых и старых животных.

Значительное число докторских и кандидатских диссертаций посвящено изучению нейроиммуноэндокринных механизмов инволюции органов и сигнальных молекул нейроиммуноэндокринной системы при старении. Среди них докторские диссертации *С.С.Коновалова* «Нейроиммуноэндокринные механизмы старения» (2005); *В.О.Поляковой* «Молекулярно-клеточные механизмы старения тимуса человека» (2007); *П.Н.Зезюлина* «Роль нейроиммуноэндокринных механизмов в развитии соматической патологии у людей пожилого возраста» (2009); *С.В.Филиппова* «Клиническая нейроиммуноэндокринология возраст-ассоциированной патологии предстательной железы» (2010); *Н.И.Жернакова* «Клиническая нейроиммуноэндокринология язвенной болезни у людей пожилого возраста» (2010); *Д.С.Медведева* «Общепатологические и нейроиммуноэндокринологические аспекты применения крайне высокочастотной терапии в комплексном лечении пациентов пожилого и старческого возраста» (2011), а также 10 кандидатских диссертаций.

Результаты изучения маркеров преждевременного старения и клинические модели преждевременного старения были представлены в докторских диссертациях *Т.В.Кветной* «Мелатонин как биологический маркер опухолевых и нейродегенеративных заболеваний в пожилом и старческом возрасте» (2003), *И.В.Князькина* «Экстрапинеальный мелатонин в процессе старения» (2008); *Н.Н.Севостьяновой* «Молекулярно-клеточные механизмы радиационного старения» (2013) и более чем в 12 кандидатских диссертациях.

Среди общего массива диссертационных работ значительное число составили *диссертации, посвященные заболеваниям, особенно тяжело протекающим у лиц пожилого возраста*. Особо следует отметить, что с учетом необходимости лечения у пожилых пациентов одновременно нескольких заболеваний многие диссертационные работы были защищены *по двум специальностям*.

Наиболее многочисленной в этом ряду оказалась специальность *кардиология*: три докторские: *М.Ф.Баллюзек* «Возрастные особенности течения и адъювантная фототерапия метаболического сердечно-сосудистого синдрома» (2002); *К.И.Прощаев* «Тактика и особенности ведения больных с артериальной гипертензией в пожилом и старческом возрасте при хирургических вмешательствах» (2005); *Н.Г.Репетий* «Клинико-диагностическое значение мелатонина при артериальной гипертонии в пожилом возрасте и ее коррекция пептидными биорегуляторами» (2006) и 25 кандидатских диссертаций.

По важности проблемы и количеству представленных к защите работ далее следует *хирургия*: докторская диссертация *Р.В.Лютова* «Особенности лечения больных пожилого и старческого возраста при распространенном раке желудка и его рецидиве» (2009) и четыре кандидатских диссертации, а также *сердечно-сосудистая хирургия* (10 кандидатских диссертаций).

Онкогеронтологическим проблемам были посвящены докторские диссертации *Т.В.Кветной* «Мелатонин как биологический маркер опухолевых и нейродегенеративных заболеваний в пожилом и старческом возрасте» (2003) и *В.Х.Хейфеца* «Флюоресцентная цистоскопия и иммуноцитохимические маркеры в диагностике и оценке прогноза рака мочевого пузыря в пожилом и старческом возрасте» (2004), девять кандидатских диссертаций.

Необходимо отметить и *работы по нефрологии*. По этому направлению исследований защищены две докторские диссертации: *Т.С.Рябова* «Этиопатогенетические механизмы развития и подходы к лечению больных пожилого возраста с *IGA*-нефропатией» (2012); *Н.А.Куницкая* «Подагра и метаболический синдром у лиц пожилого возраста» (2013) и пять кандидатских диссертаций.

По глазным болезням, как второй специальности, была защищена докторская диссертация *С.В.Трофимовой* «Возрастные особенности регуляторного действия пептидов при пигментной дегенерации сетчатки (экспериментально-клиническое исследование)» (2003) и пять кандидатских диссертаций. *Патогенезу сахарного диабета у пожилых людей и мерам его профилактики и лечения* посвящено пять кандидатских диссертаций, *неврологическим проблемам* — четыре кандидатских диссертации.

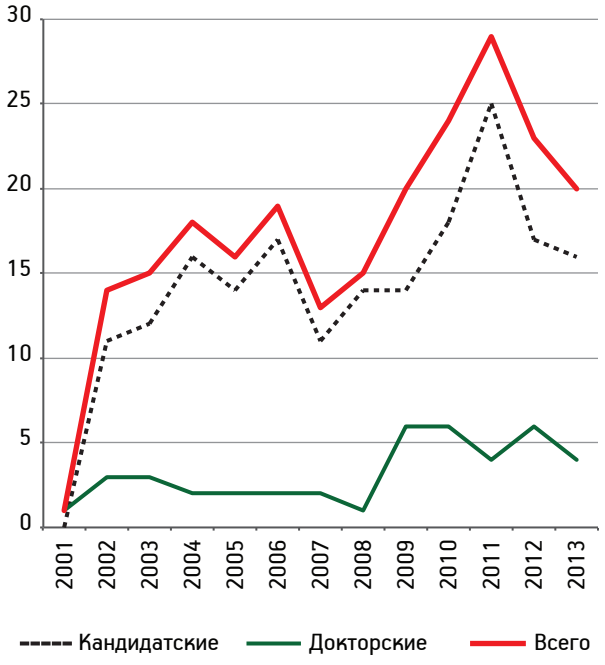
Геронтопсихология и влияние пептидов на психосоматическое состояние людей представлены докторской диссертацией *Ю.А.Парфёнова* «Закономерности возрастной динамики и геронтогенеза функционального состояния военных врачей при профессиональном выгорании: концепция

развития, профилактики и коррекции» (2012) и 10 кандидатскими диссертациями.

Актуальным направлением, представленным на нашем диссертационном совете, является *геронтостоматология*. Были успешно защищены две докторские диссертации: *Т. Б. Ткаченко* «Возрастные особенности слизистой оболочки полости рта и губ» (2009); *Б. К. Ботабаев* «Комплексная реабилитация пациентов пожилого и старческого возраста с разными видами адентии» (2010) и 15 кандидатских диссертаций.

Современным и новым направлением исследований является *геронтокосметология*, по которой защищены две докторские диссертации: *И. О. Смирнова* «Нейроиммуноэндокринные маркеры старения кожи» (2004); *И. И. Курилов* «Возрастные особенности репаративного процесса в коже и костной ткани (экспериментальное исследование)» (2010) и три кандидатские диссертации.

Большое внимание уделяется в специальности «геронтология и гериатрия» *вопросам коморбидности и полиморбидности*, так как в пожилом и старческом возрасте человек имеет, как правило, несколько заболеваний и нужен специфический подход по лечению таких пациентов. Поэтому много работ защищено с учетом этого фактора, это докторские диссертации: *Г. И. Гурко* «Системные проявления хронической обструктивной болезни легких в пожилом возрасте (клинико-эпидемиологическое, нейроиммуноэндокринологическое и медико-организационное исследования)» (2012); *К. В. Перелыгина* «Полиморбидность у людей пожилого возраста, страдающих вестибулярной дисфункцией: клинико-эпидемиологическое и медико-социальное исследования» (2013); *И. О. Прохоренко* «Предикторы развития коморбидной соматической патологии у лиц старших возрастных групп» (2013) и несколько кандидатских диссертаций.



Динамика защит диссертаций по годам

По проблемам *физкультуры и спорта в геронтологии* было защищено две докторские диссертации: *М. А. Савенко* «Детерминанты активного долголетия людей пожилого возраста» (2009); *Д. А. Бурмистров* «Двигательная реабилитация лиц среднего и пожилого возраста при дегенеративно-дистрофических процессах в позвоночнике» (2012) и две кандидатские диссертации.

Широко представлены в палитре наших защит и *работы по социальной геронтологии*, в числе которых рассмотрены вопросы медико-социальной профилактики болезней у людей пожилого возраста. Прежде всего, это докторские диссертации *А. С. Башкирёвой* «Концептуальные основы профилактики преждевременного старения работающих во вредных производственных условиях» (2010); *Е. Ю. Голубевой* «Качество жизни населения пожилого и старческого возраста в российской части Баренц-Евроарктического региона (на примере Архангельской области): пути совершенствования организации медико-социального обслуживания» (2012), *С. А. Рукавишниковой* «Индивидуальная и групповая вариабельность лабораторных показателей в прогнозировании резистентности человека к факторам, вызывающим ускоренное старение» (2012); *В. Н. Федорца* «Ишемическая болезнь сердца у больных пожилого возраста с поведенческим типом А (психосоциальные, клинико-функциональные, лечебно-профилактические аспекты)» (2012). Изучению этой же темы посвящено шесть кандидатских работ.

Важным направлением, которое нашло отражение в работе нашего диссовета, являются *исследования, связанные со специальностью «общественное здоровье и здравоохранение»*: докторская диссертация *Л. П. Хорошининой* «Особенности соматической патологии у людей старших возрастных групп, переживших в детстве блокаду Ленинграда») (2002) и девять кандидатских диссертаций.

По проблемам *демографии и математического моделирования* были защищены докторские

диссертации *Г.Л. Сафаровой* «Демографические закономерности старения населения» (2002) и *А.И. Михальского* «Старение гетерогенных популяций: статистический анализ и математическое моделирование» (2010) и три кандидатские диссертации.

На *рисунке* приведены данные, отражающие динамику распределения защит за весь период деятельности диссертационного совета Д 601.001.01, из которого видно, что число защищенных докторских диссертаций было невелико на протяжении 2002–2008 гг. и значительно возросло в 2009–2013 гг. Число защищенных кандидатских диссертаций за этот период времени также претерпело существенный рост.

В заключение следует отметить, что успешная работа диссертационного совета является важным инструментом подготовки квалифицированных кадров и развития исследований в области геронтологии и гериатрии. Учитывая научный потенциал Северо-Западного региона России и актуальность комплексной разработки проблем геронтологии и гериатрии, полноценная работа совета будет обеспечена и в последующие годы. В настоящее время Институт является единственным научно-исследовательским центром, занимающимся разработкой теоретических основ процессов старения в Северо-Западном регионе РФ. Решение практических и научных задач, которые осуществляются Институтом, требует постоянного внимания к вопросам подготовки научных кадров и совершенствования профессионального уровня специалистов.

Литература

1. *Анисимов В.Н.* Геронтологическое общество при Российской академии наук // Рос. физиол. журн. 2000. Т. 10. С. 1355–1362.
2. *Анисимов В.Н.* Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2003; 2008.
3. *Геронтология и гериатрия.* Основные публикации отечественных авторов. Библиографический указатель за 1994–2006 гг. / Под ред. В.Н. Анисимова, В.Х. Хавинсона. СПб.: ООО «ИПК “Коста”», 2007.
4. *Михайлова О.Н., Анисимов В.Н., Сидоренко А.В.* Развитие геронтологии в России: роль международного сотрудничества. СПб.: ООО «Фирма КОСТА». 2005.
5. *Подготовка* научных кадров по специальности «14.00.53 — геронтология и гериатрия» (нормативные акты и рекомендации): Метод. пособие / Под ред. В.Х. Хавинсона, В.Ю. Рыбникова, А.Л. Арьева и др. СПб.: ООО «Фирма КОСТА», 2002.

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 2. P. 353–357

L.S. Kozina

CHARTERED SPECIALIST TRAINING IN GERONTOLOGY AND GERIATRICS. DISSERTATION COUNCIL NO. Д 601.001.01 WORKING PRACTICE

Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 Dinamo pr., St. Peterburg 197110;
e-mail: milakozina@mail.ru

The article highlights basic facts about the foundation and activity of the Gerontology and Geriatrics Dissertation Council of St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, which took invaluable part in chartered specialist training in this field of science that has actively developed in Russia in recent decades. Over the period from June, 2001 to December, 2013, a total of 41 doctoral dissertations were defended, of which 32 dissertations were on Medicine and 9 on Biological Sciences. Likewise, over the same period, a total of 186 candidate's dissertations were defended, of which 152 dissertations were on Medicine and 34 on Biological Sciences, the defenders coming from various regions of Russia and other countries. The defence-representative trend data acquired over the period of the Dissertation Council activities shows that the number of defended doctoral dissertations was relatively small within the period from 2002 to 2008, but it increased significantly in the years 2009 to 2013. The number of defended candidate's dissertations increased significantly over the same period, too. Among many others considered by the Dissertation Council, there were dissertations dedicated to basic research in the field of gerontology and geriatrics. The priority topics of a large number of dissertations performed in St. Petersburg and other Russian towns are age pathology mechanisms, geroprotective effects of regulatory peptides and effectiveness of their use in clinic.

Key words: *gerontology, geriatrics, training of specialists*

© А. А. Смолькин, Е. А. Макарова, 2014
УДК 613.98:378.245

Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 2. С. 358–365

А. А. Смолькин, Е. А. Макарова

ГУМАНИТАРНЫЕ ДИССЕРТАЦИИ ПО ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКИМ ТЕМАМ В РОССИИ В 1995–2012 гг.: НАУКОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Российская академия народного хозяйства и государственной службы при президенте Российской Федерации, 119571 Москва, пр. Вернадского, 82; e-mail: anton.smolkin@gmail.com

В статье представлен наукометрический анализ социальных и гуманитарных диссертационных работ (исключая экономические) по геронтологическим темам в отечественной науке за 1995–2012 гг. За этот период в России было защищено 238 кандидатских и 15 докторских диссертаций. В годы подъёма (2005–2006 и 2009–2010 гг.) защищено около половины всех работ. Число защищаемых диссертаций в 2000-е по сравнению со второй половиной 1990-х значительно выросло, но в процентном отношении к общему количеству защит в рамках соответствующих специальностей практически не поменялось и осталось весьма незначительным (в среднем менее 0,3%). Дисциплиной-лидером в изучении проблем старения среди гуманитарных наук является социология, на которую приходится более $^1/_3$ всех защит. Диссертации защищались в 48 городах, но более половины приходится на Москву, Санкт-Петербург и Саратов. Тематический анализ показал, что лидирующее положение занимают две темы — «пожилые люди и государство» (42%) и «(ре)социализация/адаптация пожилых людей» (25%). 14% работ посвящено отношениям между поколениями и социальному статусу пожилых. Остальные темы (личность пожилого, самовосприятие в старости, насилие и преступность, одиночество, дискриминация и тому подобное) представлены, по большей части, весьма немногочисленными исследованиями.

***Ключевые слова:** гуманитарные диссертации, социальная геронтология, наукометрический анализ, исследования старения*

Общеизвестная максима об информационных перегрузках, прилагаемая, в первую очередь, к миру повседневности, в действительности в гораздо большей степени влияет на процесс производства научного знания. Появление и широкое распространение научных баз данных (Web of Science, Scopus и т. п.) — показательная попытка упорядочивания огромного объема научной информации, с которым сегодня приходится сталкиваться исследователю. Даже в относительно узких специальностях, не относящихся к научному мейнстриму, число ежегодно публикуемых работ весьма значительно. Это актуализирует не только обзорные статьи и рецензии, но и наукометрические исследования отдельных областей знания, особенно важные для проблем, изучаемых разными, не связанными друг с другом дисциплинами.

Цель данной статьи — обзор гуманитарных диссертационных работ по геронтологическим* темам в отечественной науке за 1995–2012 гг. Безусловно, наукометрический подход не позволяет судить о качестве, глубине и многих других принципиально важных характеристиках исследуемых работ, однако эти данные дают возможность не просто целиком увидеть картину геронтологических исследований в России, но и, в опоре на эти данные, попытаться выявить взаимосвязи отдельных работ и дисциплин**, историю возникновения и взаимодействия отдельных школ и тематик и так далее — иными словами, всё то, что обычно скрыто от глаз даже непосредственного участника научного процесса.

Практически с момента появления первых средневековых университетов, защита диссертации — своего рода обряд инициации, единственный полноценный и общепризнанный способ причислить себя к цеху профессиональных ученых. Если научное знание производится и артикулируется в научных статьях и монографиях, то сам ученый, пишущий эти статьи, приобретает соответствующий *официально признанный* статус именно через защиту диссертации [1]. Как известно, специфика кандидатской диссертации (в России) заключается в том, что это одновременно и квалификационная, и научная работа. В отличие от научной статьи или

* В данном случае мы понимаем геронтологию максимально широко, с включением туда практически любых исследований по старости, от искусствоведческих до биологических, то есть фактически как экспертную, а не строго научную область знания.

** Особенно учитывая тот факт, что для отечественных социологов (как и, кажется, для отечественных гуманитариев в целом) приоритетен, скорее, объект, чем теория/метод, в результате чего мы чаще имеем экспертное, а не научное знание. Отсюда преобладание просветительского пафоса над научной строгостью, подробнее [4].

иных видов научных работ, диссертация обязана быть строго индивидуальной, демонстрирующей личный вклад автора в избранную научную область. Научный руководитель/консультант играет, скорее, роль советчика, проводника в профессиональное сообщество. В совокупности требований, предъявляемых соискателю ученой степени кандидата наук, решающая роль отводится именно подготовке/защите самого текста; прочие требования (посещение лекций, сдача кандидатского минимума и тому подобное) вторичны вплоть до откровенных формальностей [2]. Таким образом, сам факт защиты диссертации может в первом приближении считаться (формальным) показателем приращения научного знания и появления сертифицированного специалиста в соответствующей области, что, как мы полагаем, оправдывает начало наукометрического изучения отдельной области науки именно с фокусировки на диссертационных работах.

Методы

Поиск материала осуществлялся в электронном каталоге Российской государственной библиотеки, РГБ (http://diss.rsl.ru/). Особенностью выборки был отбор только среди диссертаций, а не авторефератов*, учтённых в электронном каталоге РГБ, с добавлением некоторых общеизвестных работ, отсутствовавших в каталоге (например, докторская диссертация В. Д. Альперовича).

Временны́е рамки выборки обусловлены следующими обстоятельствами: 1) число работ по интересующей нас тематике, написанных до 1995 г. и включенных в электронный каталог РГБ, весьма незначительно**: по всей видимости, не все диссертации этого периода были проиндексированы; 2) верхняя граница (2012 г.) обусловлена сомнениями в полноте данных каталога по диссертациям 2013 г. (мы предполагаем, что даже данные по защитам 2012 г. могут быть нерепрезентативны).

Выборку формировали по данным, собранным в апреле—октябре 2013 г. За этот период в электронном каталоге РГБ по поисковым словам*** было найдено 1 715 работ****. Отсеивались работы, соответствовавшие поисковым словам, но содержательно не являющиеся исследованиями на интересующие нас темы, как, например, работы по социологии/психологии возраста о детях, молодежи или представителях среднего возраста, работы о межпоколенных отношениях без участия пожилых, или работы о ветеранах, предполагающие изучение участников недавних войн (Афганистан, Чечня и тому подобное), не являющихся пожилыми, и т. п.

Также из всего найденного массива работ были исключены диссертации по негуманитарным и экономическим специальностям. Сфокусированность обзора на социально-гуманитарных дисциплинах обусловлена спецификой научных интересов авторов, предполагаемым незначительным взаимовлиянием гуманитарных и естественно-научных работ по данной теме (в результате чего мы имели бы дело с двумя параллельными, слабо связанными друг с другом массивами) и сложностями, неизбежно возникшими бы при дальнейшем анализе текстов в тех областях знания, в которых авторы не являются компетентными. Работы по экономическим специальностям, кроме причин, перечисленных выше, не вошли в итоговый массив в силу их узкой тематической направленности (почти исключительно пенсионные системы — их функционирование и история) при значительном числе таких работ (230 — практически столько же, сколько содержится всего работ в итоговом массиве), что осложнило бы тематический анализ. К этой группе работ планируется вернуться в дальнейших исследованиях.

---

* То есть речь идёт о состоявшихся защитах, независимо от итогового решения ВАК.

** В период с 1964 (год защиты самой ранней найденной диссертации) по 1994 г. нашим критериям отбора работ удовлетворяли всего 8.

*** Был составлен список из 111 слов, по которым производился поиск работ в электронном каталоге диссертаций РГБ. Критерием для включения работы в итоговый массив было наличие в названии хотя бы одного поискового слова, за вычетом случайных совпадений (омонимия, метафоры и т.п.). Поисковая система каталога не позволяет осуществлять поиск по центральной морфеме (корню), поэтому длина списка обусловлена перечислением всех возможных вариантов поискового слова. Ключевыми поисковыми морфемами были: -ветеран-, -геронт-, -пенси-, -стар-, также использовались и комбинации морфем -возраст-, -долгожит-, -межгенер-, -пожил-, -поколен-. Слова, не давшие результатов при поиске: эйджизм (включая редко встречающиеся варианты: агеизм, айджизм), седой и сенильность. Мы допускаем наличие некоторого числа работ, чьё геронтологическое содержание не нашло соответствующего отражения в названии диссертации, но предполагаем, что их пренебрежимо мало.

**** Из них медицинских — 724, экономических — 230, социологических — 227, биологических — 104, психологических — 88, педагогических — 73, юридических — 50, философских — 44, технических — 39, исторических — 33, политических — 33, по культурологии — 18, филологических — 18, физико-математических — 15, сельскохозяйственных — 4, фармацевтических — 3, химических — 3, по архитектуре — 3, по искусствоведению — 2, ветеринарных — 2, географических — 1, геолого-минералогических — 1.

Итоговый анализ производили по массиву, включающему 253 работы. Далее под «общим числом работ» будет подразумеваться содержание данного массива.

Результаты и обсуждение

Распределение по годам

За исследуемый 18-летний период в России было защищено 238 кандидатских и 15 докторских диссертаций по социальным и гуманитарным наукам, в среднем по 14 работ в год. С 2000 г. их число практически не опускается ниже отметки 10 диссертаций в год. На *рис. 1* при общей тенденции роста работ с незначительными колебаниями на большей части графика мы можем видеть два пика в защите диссертаций, на которые приходится практически половина (47,8 %) общего числа работ (за 2005–2006 гг. защищена 71 работа, за 2009–2010 — 50).

Общий рост числа защит по гуманитарным дисциплинам в 2005–2006 гг. и его снижение в последующие годы (*рис. 2*), по всей видимости, в первую очередь связан с введением ВАКом правила обязательных публикаций в журналах из списка ВАК для защиты диссертации. Второй пик отчасти может быть объяснен теми же причинами — не успевшие защититься до введения новых правил вынуждены были отложить защиты до момента публикации своих статей в соответствующих журналах.

График защит докторских диссертаций (*рис. 3*) в целом повторяет логику обобщенной гистограммы, см. рис. 1 (можно разве что отметить, что в годы первого, наиболее значительного пика 2005–2006 гг. было защищено по две докторских, в то время как в подъем 2009–2010 гг. — по три), однако число работ здесь слишком мало для обоснованных предположений.

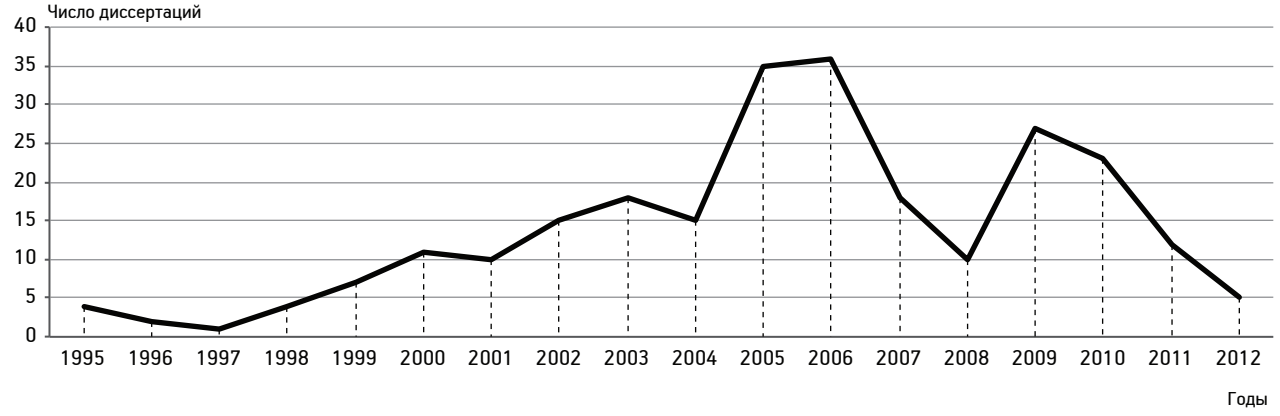


Рис. 1. Число защищенных диссертаций по геронтологическим темам за 1995–2012 гг.

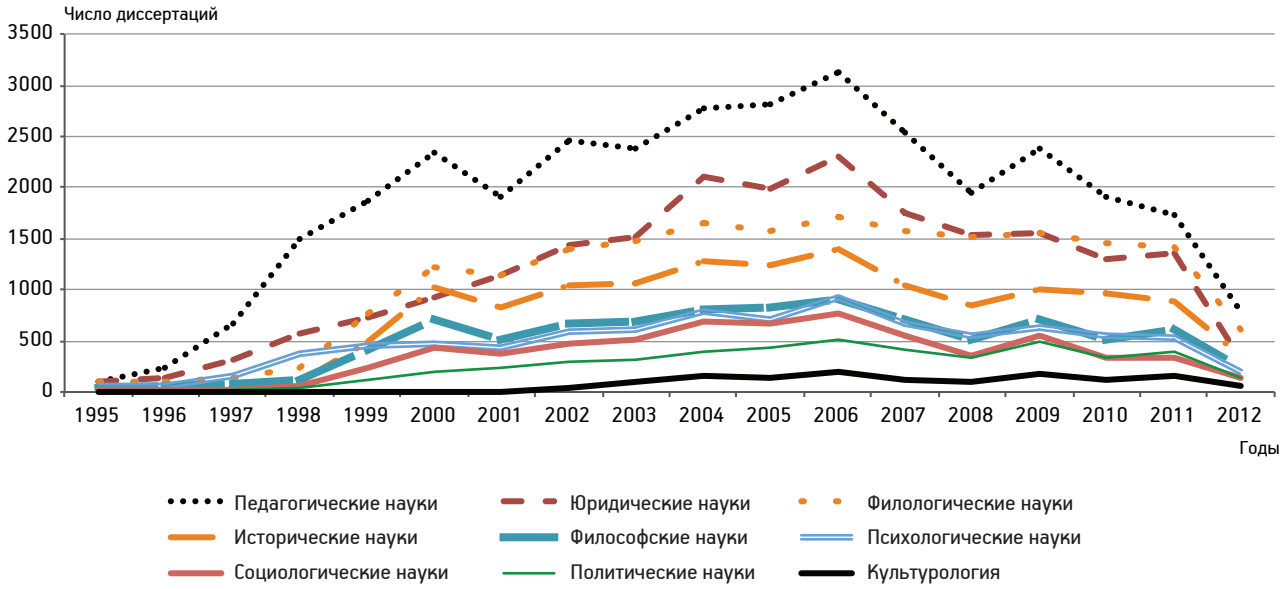


Рис. 2. Число защищенных диссертаций по гуманитарным наукам за 1995–2012 гг.

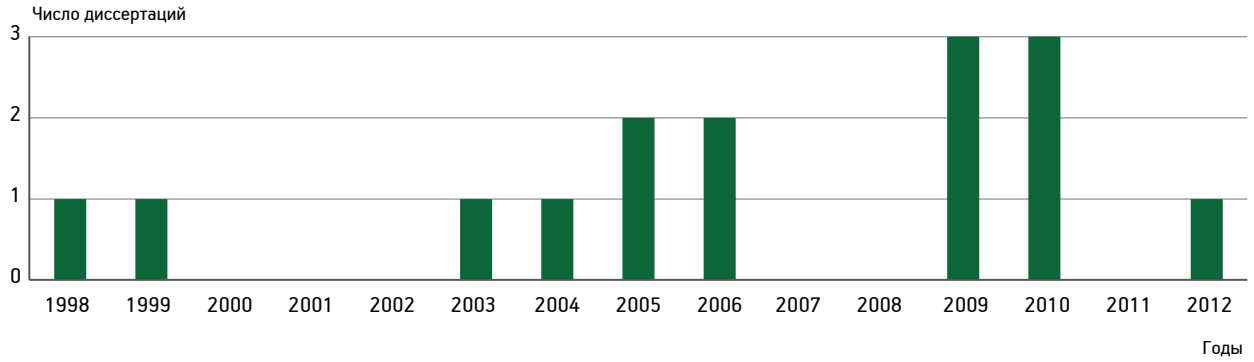


Рис. 3. Число защищенных докторских диссертаций по геронтологическим темам за 1995–2012 гг.

Следует оговориться, что в целом речь идет не об относительном, а об абсолютном росте геронтологических исследований. В относительных цифрах мы наблюдаем лишь незначительные колебания в районе 0,1–0,3 % от общей доли защит (несколько выше аналогичные показатели в отдельно взятой социологии — в пределах 0,8–2,5 %). Иными словами, число работ по геронтологии увеличилось практически пропорционально росту общего числа диссертаций (см. рис. 1 и 2) и, следовательно, говорить о значительном росте в гуманитарных науках особого интереса к старению оснований нет.

Географическое распределение

Еще менее симметричным, чем временно́й, оказывается географический разброс диссертаций (*табл. 1*), что, впрочем, вполне предсказуемо: два города-«лидера» из трех в числе защит — крупнейшие научные центры страны. Очевидным лидером является Москва, доля работ которой составляет 32 %, однако третье место (вслед за Санкт-Петербургом) занимает Саратов, причём приоритет северной столицы здесь довольно условен — при общем числе защит 26 против 20, Саратов демонстрирует значительное преимущество в количестве докторских диссертаций — одна против 5 (столько же, сколько и в Москве!), соответственно. Учитывая «эффект престижа» (очевидно, что исследователи из соседних городов/областей предпочтут защищаться, как правило, в более авторитетных столичных диссертационных советах; кроме того, в их родных городах соответствующего совета может просто не быть, что не редкость), следует отметить успех «саратовской

Таблица 1

Распределение диссертаций по геронтологическим темам в городах России

Город	Число диссертаций в каждом городе	Общее число диссертаций	Вклад каждого города, %	Общий % от всех работ	Число городов
Москва	81 (5*)	81	32	32	1
Санкт-Петербург	26 (1*)	26	10,3	10,3	1
Саратов	20 (5*)	20	7,9	7,9	1
Екатеринбург, Нижний Новгород, Ростов-на-Дону*	8 (3*)	24	3,2	9,5	3
Казань, Курск	7	14	2,8	5,5	2
Пенза, Тамбов	5	10	2	4	2
Волгоград, Омск, Саранск, Тюмень, Челябинск	4	20	1,6	7,9	5
Барнаул*, Иркутск, Краснодар, Махачкала, Новосибирск, Улан-Удэ, Уфа, Ярославль	3 (1*)	24	1,2	9,5	8
Владивосток, Владикавказ, Кострома, Магнитогорск, Майкоп, Орел, Пермь, Тверь, Хабаровск	2	18	0,8	7,1	9
Арзамас, Астрахань, Воронеж, Грозный, Иваново, Карачаевск, Кемерово, Красноярск, Новочеркасск, Пятигорск, Самара, Смоленск, Сочи, Томск, Ульяновск, Южно-Сахалинск	1	16	0,4	6,3	16
Итого		253		–	48

* В скобках указано число докторских диссертаций в числе прочих; при наличии вариантов город защиты также обозначен звездочкой

социально-геронтологической школы» (все 20 саратовских диссертаций защищены по социологии*).

Так или иначе, в трех городах (а это 6 % от общего количества городов) было защищено более половины (50,2 %, 127 работ) геронтологических диссертаций по социальным и гуманитарным наукам, тогда как на остальные 45 городов (94 %) приходится меньшая часть защит (49,8 %, 126 работ).

Ни один из других городов не имеет вклада больше, чем 3,2 % (то есть 8 диссертаций — таковых всего три: Екатеринбург, Нижний Новгород, Ростов-на-Дону). Города с вкладом 4–8 работ составляют $^1/_4$ учитываемых городов (12) и симметрично имеют в своём активе 26,9 % всех диссертаций. При этом в 25 городах (то есть более чем в половине) было защищено по 1–2 работы (0,4–0,8 %), а в сумме на них приходится лишь 13,4 % всех диссертаций.

* Следует оговориться, что саратовская социология в целом по многим показателям занимает примерно ту же позицию — сразу вслед за Москвой и Санкт-Петербургом, подробнее [3].

Картографирование данных табл. 1 дает возможность наглядно оценить географию диссертационно-геронтологической активности и, возможно, отчасти подтвердить предположение об «эффекте престижа». По крайней мере, ни одна из территорий-«лидеров» не соседствует с другой, и наиболее авторитетные площадки, по всей видимости, притягивают диссертантов из соседних областей — Москва и Санкт-Петербург (единственный в нашей выборке город Северо-Западного федерального округа), на *рис. 4* окружены «прозрачными» областями.

Временна́я динамика защит по городам в целом достаточно синхронна — по крайней мере, можно говорить об общей тенденции подъема в 2005–2006 гг., последовавшим за ним спадом и вторым пиком в 2009–2010 гг. Сравнительно поздно на гистограмме появляется третий город-«лидер» Саратов, первая работа в котором была защищена лишь в 1999 г.; однако же в дальнейшем он вполне успешно конкурирует с Санкт-Петербургом, лишь ненамного отставая от последнего во второй половине 2000-х (*рис. 5, 6*).

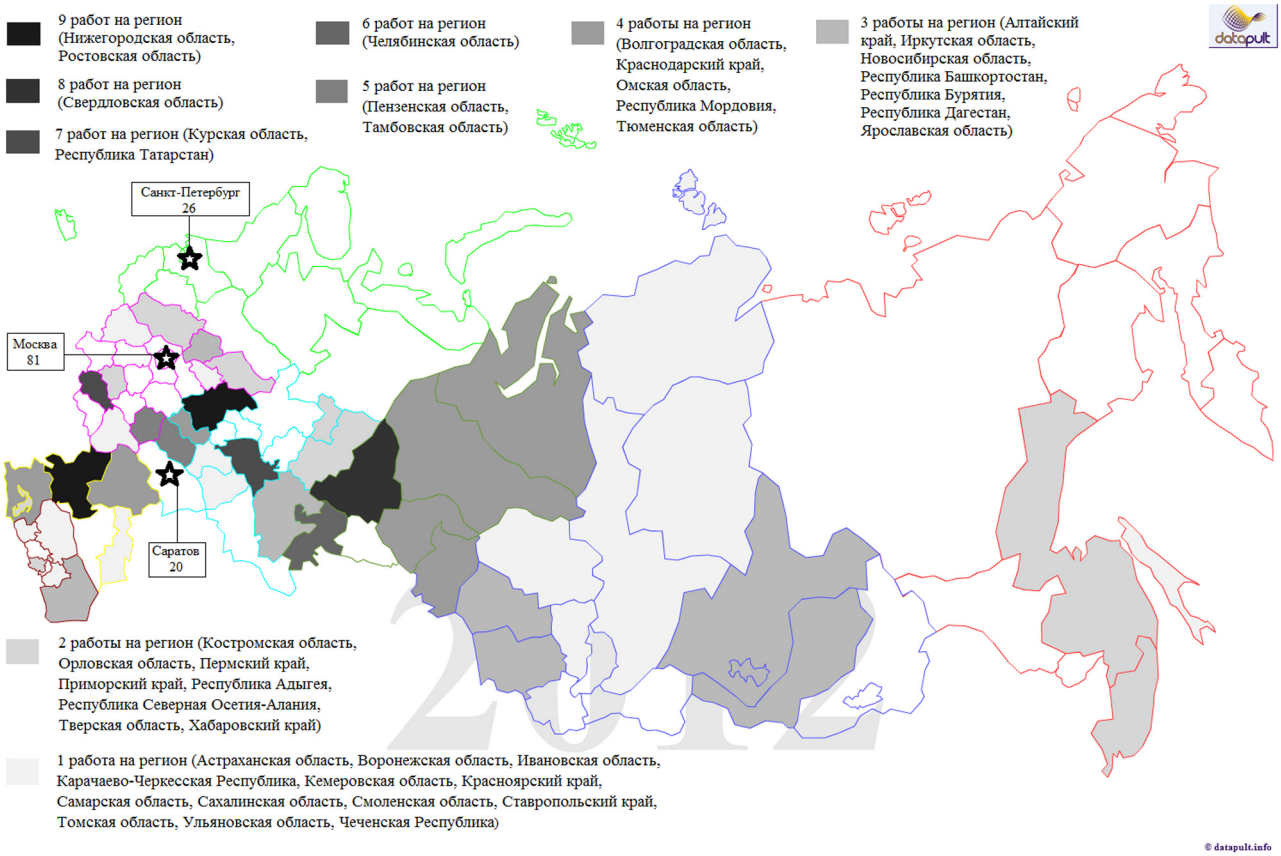


Рис. 4. Число защищенных диссертаций по геронтологическим темам в регионах России. Так как из 48 городов 34 — административные центры краёв и областей и 8 — столицы республик, то наибольшей репрезентативностью будет обладать картограмма распределения работ по регионам России, число которых при переводе учитываемых городов в регионы будет равняться 41; звездами обозначены города-лидеры

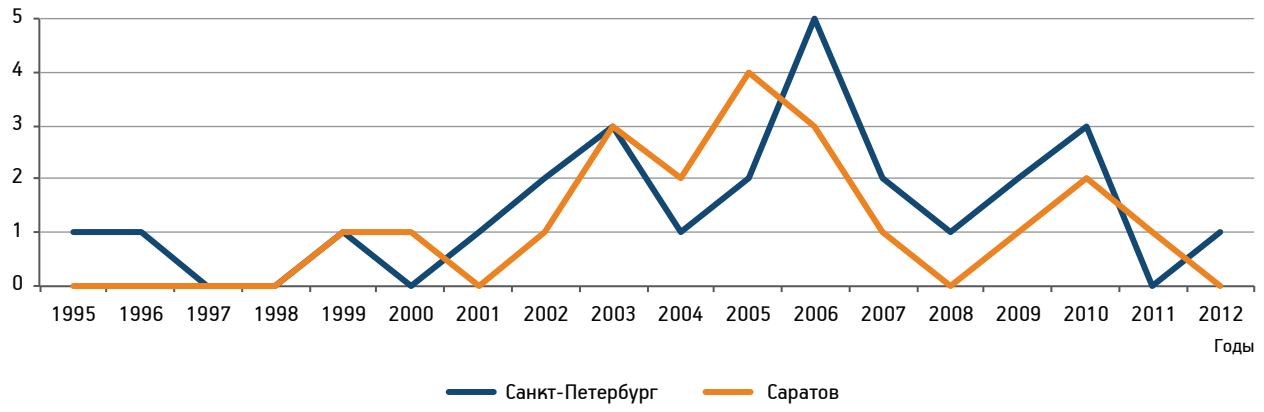


Рис. 5. Сравнительная динамика защит диссертаций в Санкт-Петербурге и Саратове

Распределение по дисциплинам

Не менее значительный дисбаланс мы наблюдаем в разнице дисциплинарных интересов к исследуемой тематике (*рис. 7, 8*). Среди социально-гуманитарных наук наибольшей популярностью геронтологические сюжеты пользуются в социологии (37 % — 93 работы, из них 7 докторских). Значительно более скромный вклад приходится на педагогические (16 % — 41 работа, 1 докторская), юридические (15 % — 38 кандидатских) и психологические науки (14 % — 34 диссертации, из них 3 докторских). Все прочие дисциплины дают в сумме лишь 18 % работ (философия — 17, из них 3 докторских, история, филология — по 11, из них одна докторская по истории, политология — 6, культурология — 2).

Активное осмысление проблем старости в рамках социологии можно, в числе прочего, объяснять и «ранним началом» относительно других наук: к 2005 г. имелось 5 защищенных докторских по социологической тематике (*табл. 2*; мы включаем в это число и докторскую В. Д. Альперовича 1998 г., формально защищавшуюся по философии, но в наибольшей степени повлиявшую на социологическую разработку сюжета) и ни одной докторской в других рассматриваемых дисциплинах. Мы предполагаем, что докторские диссертации нередко сами являются источниками новых перспективных для разработки сюжетов (на уровне кандидатских), для которых авторы-доктора обычно готовы выступить научными руководителями.

С 2000 г. социология с пятью работами выходит в лидеры среди дисциплин, и с этого момента лишь на 2010 г. уступит лидерство психологии, в то время как в остальные годы лидирует, как правило, с заметным запасом (см. рис. 8). При этом социология среди рассматриваемых дисциплин по числу защит всех диссертаций опережает лишь культурологию (институционализировавшуюся от-

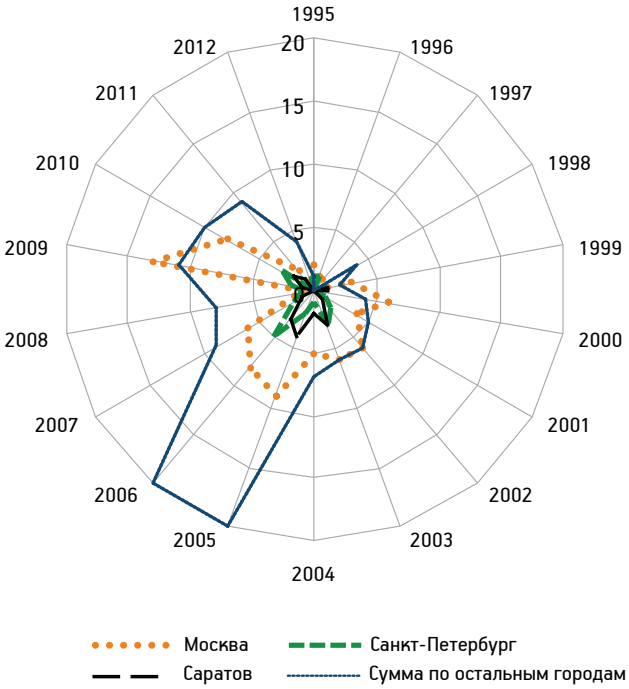


Рис. 6. Показатели лидирующих городов и их сумма по другим городам за 1995–2012 гг.

Рис. 7. Распределение диссертаций по специальностям

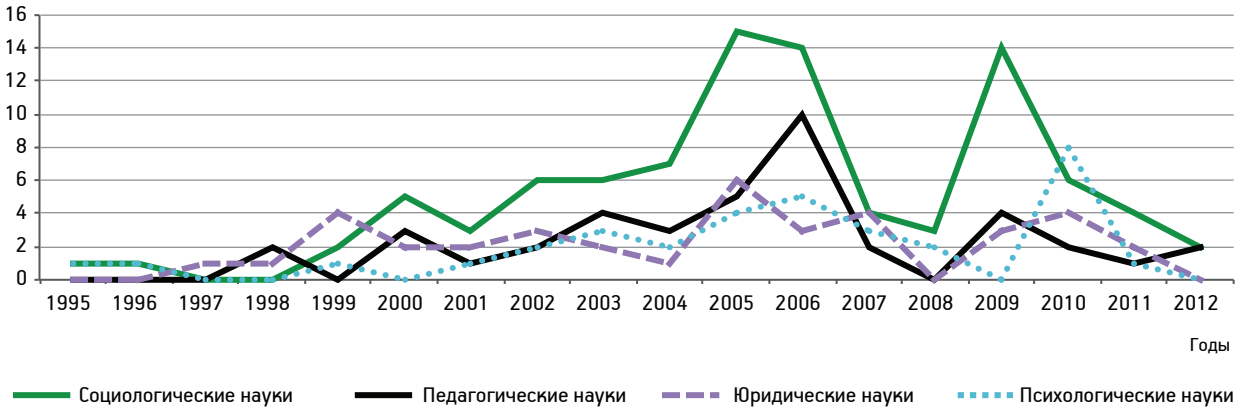


Рис. 8. Динамика защиты диссертаций по геронтологическим темам в науках-«лидерах»

Таблица 2

Число и годы защиты докторских диссертаций по геронтологическим темам

Специальность	Число докторских диссертаций	Годы защиты
Социологическая	7	1999, 2003, 2004, 2005, 2006, 2009, 2010
Психологическая	3	2006, 2010, 2010
Философская	3	1998, 2005, 2012
Историческая	1	2009
Педагогическая	1	2009

носительно недавно — до 2002 г. защищено всего 9 диссертаций) и политологию (начиная с 2008 г. фактически сравнявшуюся с социологией по числу защит, см. рис. 2).

Тематическое распределение

В отличие от прочих характеристик диссертаций, рассматриваемых в данной статье, их тематическое разделение во многом условно (например, непосредственно дискриминации, если судить по названиям работ, посвящено всего 3 диссертации (1,2 %), однако нет сомнений, что сама тема ущемления прав так или иначе поднимается в едва ли не большинстве рассматриваемых исследований) и зависит от целей исследования. (Так, сюжеты по информационному обеспечению пожилых являются титульными для двух работ, которые, тем не менее, обсчитываются нами в блоке по социальной поддержке как наиболее подходящем, исходя из содержания работ; однако если бы нас интересовал, в первую очередь, вопрос взаимодействия пожилых с информационными технологиями, неактуальными для тематизации оказались бы сами контексты социальной помощи.)

Наиболее крупный и однородный блок (*рис. 9*) — сюжеты с общей тематикой «пожилой человек и государство/институциональные учреждения»: 42 % всех работ связано с вопросами социальной политики и социальной работы (12 % текстов из 42 % приходится на пенсионное обеспечение даже в отсутствие экономических диссертаций).

Около 25 % работ — исследования по социальной реабилитации, интеграции/реинтеграции пожилых людей (активизация, социализация, оздоровление пожилых, трудовая деятельность, политическое поведение, социальная активность), 14 % работ посвящены отношениям между поколениями и статусу пожилого человека в обществе в целом, 5 % сфокусированы на проблемах насилия и преступности, одиночества и дискриминации пожилых. 8 % работ посвящены личности пожилого человека и особенностям самовосприятия в старости. Остальные темы, объединенные нами в группу «прочее», представлены единичными работами (пожилая семья, досуг и культурная деятельность).

Заключение

Условившись, что защита диссертации означает появление сертифицированного научного работника в данной теме (при всей спорности такого предположения), мы можем считать, что в период 1995–2012 гг. в России появилось около 250 специалистов-гуманитариев в области проблем старения, защищавших свои работы почти в 50 городах (в действительности нет сомнений, что география изучавших проблему еще шире — диссертационные советы по соответствующим специальностям нередко отсутствуют даже в крупных городах), однако больше половины всех защит приходится на Москву, Санкт-Петербург и Саратов (распределение числа защит по изучаемой проблеме в общих чертах сопоставимо с вкладом городов в социологию в целом).

Количество защищаемых работ в 2000-е гг. значительно выросло, но в относительном отношении к общему количеству защит практически не поменялось и осталось весьма незначительным (в пределах 0,1–0,3 % по всему массиву). Дисциплиной-«лидером» в изучении проблем старения среди гуманитарных наук была и остается социология (здесь соответствующая доля несколько выше — 0,8–2,5 %), на которую приходится более $^1/_3$ всех гуманитарных защит по проблемам старения, что, в числе прочего, может быть объяснено ранним пробуждением интереса к проблеме. Далее со значительным отставанием идут педагогика, юриспруденция и психология; сумма защитившихся работ по всем прочим социальным и гуманитарным дисциплинам, вместе взятым, сопоставима с вкладом любой из этих трех.

Более $^2/_5$ работ посвящено разным формам институциональной заботы о пожилых людях, включая пенсии, обслуживание в специализированных учреждениях и т. п. Примерно такое же количество диссертаций сосредоточено на изучении положения пожилого человека в семье и обществе — от социализации и трудовой деятельности до проблем одиночества и дискриминации. Последний крупный тематический блок — исследования личностных особенностей пожилых людей (8 %). Прочие темы (досуг, пожилая семья и тому подобное) представлены относительно немногочисленными диссертациями.

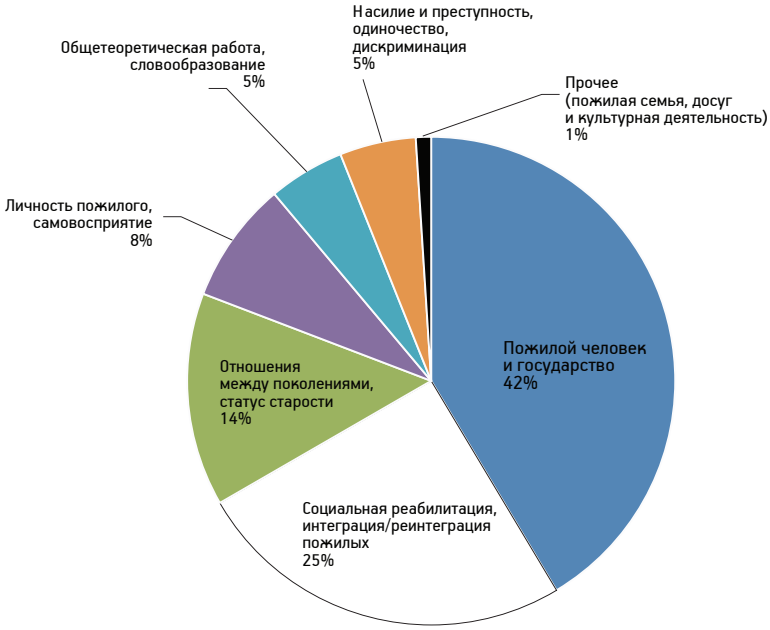


Рис. 9. Тематическое распределение диссертаций

Литература

1. *Демина Н.В.* Институционализация в сообществе ученых: защита кандидатской диссертации как обряд перехода // Журн. социол. и соц. антропол. 2005. Т. VIII. № 1. С. 97–112.

2. *Москвичев Л.Н.* Диссертация как научная квалификационная работа // Социол. исследования. 2001. № 3. С. 110–116.

3. *Прошанов С.Л.* Докторские диссертации по социологии (1990–2010 гг.) // Социол. исследования. 2011. № 1. С. 30–39.

4. *Радаев В.В.* Российская социология в поисках своей идентичности // Социол. исследования. 2013. № 7. С. 4–17.

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 2. P. 358–365

A.A. Smol'kin, E.A. Makarova

PHD THESES ON GERONTOLOGICAL TOPICS IN RUSSIA 1995–2012: SCIENTOMETRIC ANALYSIS

The Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA), 82 pr. Vernadskogo, Moscow 119571; e-mail: anton.smolkin@gmail.com

The paper presents a scientometric analysis of PhD theses on gerontological topics in Russian humanities (excluding economics) for the period from 1995 to 2012. During this period, 253 PhD theses (238 of «candidate dissertations» and 15 of «doctoral dissertations») were defended in Russia. Almost half of them were defended during the boom years (2005–2006; 2009–2010). The number of theses defended in the 2000-s has increased significantly compared to the second half of 1990-s. However for gerontological PhD-s overall as a percentage of all theses defended in Russian humanities, the number hardly changed and remained small (less than 0,3 %). The leading discipline in the study of aging (within the humanities) is sociology accounting for more than a third of all defended theses. Though the theses were defended in 48 cities, more than half of them were defended in 3 cities, which are Moscow, St. Petersburg and Saratov. Thematic analysis showed that the leading position was occupied by two topics: «the elderly and the state» (42 %) and «(re)socialization/adaptation of the elderly» (25 %). 14 % of the works are devoted to intergenerational relations and social status of the elderly. Other topics (old man/woman's personality, self-perceptions of aging, violence and crime against the elderly, loneliness, discrimination, etc.) are presented by very few studies.

***Key words**: PhD theses, humanities, social gerontology, scientometric analyses, study of aging and the elderly*

© Е. Г. Зоткин, Т. В. Харитонова, С. Ю. Шкиреева, 2014
УДК 616.72–007.248–085–053.9

Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 2. С. 366–375

Е. Г. Зоткин[1, 2], Т. В. Харитонова[1], С. Ю. Шкиреева[1]

ВОЗМОЖНОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ХОНДРОИТИН СУЛЬФАТА ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОАРТРОЗОМ В ГЕРИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

[1] Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 193015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; e-mail: ezotkin@mail.ru; [2] Городской гериатрический медико-социальный центр, 190103 Санкт-Петербург, наб. реки Фонтанки, 148

В статье представлены результаты проведенного проспективного клинического исследования, целью которого явилось изучение влияния болезнь-модифицирующего препарата (хондроитин сульфата) на болевой синдром и функциональные показатели в комплексной терапии остеоартроза коленных суставов у пациентов старшего возраста. Показано достоверное снижение боли и скованности по визуальной аналоговой шкале, а также функциональной недостаточности суставов через 2 мес терапии Артрадолом® для внутримышечного применения. В последующие 2 мес наблюдения сохранялся достигнутый положительный эффект. Уменьшилась потребность в дополнительном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов. Удовлетворенность проведенной терапией оказалась высокой как по мнению пациентов, так и врачей.

Ключевые слова: остеоартроз, хондроитин сульфат, Артрадол®

Остеоартроз (ОА) — одно из чаще всего встречающихся хронических неинфекционных заболеваний человека. ОА является главной причиной боли, нарушения трудоспособности, инвалидности, а также ограничения двигательной и социальной активности у людей старшего возраста. Поскольку ожидаемая продолжительность жизни неуклонно повышается, число пациентов с тяжелой формой ОА будет только нарастать.

Распространенность ОА. Манифестация основных клинических симптомов первичного ОА начинается, как правило, у людей после достижения ими 40 лет, а в более молодом возрасте дегенеративные изменения в суставах носят вторичный характер (после перенесенных травм, инфекций, операций). Среди взрослого населения распространенность ОА коленных и тазобедренных суставов составляет 24 и 11 %, соответственно [11]. У женщин ОА встречается чаще, чем у мужчин, и начинает развиваться значительно раньше. Эти гендерные различия особенно характерны для ОА кистей и коленных суставов. Фрамингемское исследование (1994) показало, что наличие типичных симптомов ОА кистей определялось у 16 % женщин и 8 % мужчин. По мере старения распространенность ОА увеличивалась, при этом основным фактором риска становилось ожирение [4].

Диагностика ОА традиционно основывается на сочетании клинических и рентгенологических признаков заболевания. Классификационные критерии ОА были разработаны Американским колледжем ревматологов в 80-х гг. прошлого столетия и не подвергались каким-либо изменениям. Рентгенологическая стадия болезни определяется в соответствии со шкалой Келлгрена—Лоуренса.

Гетерогенность ОА. Безусловно, что ОА не может считаться однородным заболеванием, в литературе уже давно он обсуждается как гетерогенный синдром с разными фенотипическими чертами. Более того, лечение ОА должно рассматриваться только с позиции полиморбидности. Многие пожилые люди с клиническими признаками ОА нуждаются в тщательном и всестороннем обследовании из-за множественной сопутствующей патологии (артериальная гипертензия и ИБС, сахарный диабет, ожирение и др.), что оказывает значимое влияние на выбор терапии. Так, примерно в 60 % случаев пациенты с ОА крупных суставов указывали на наличие у них других хронических заболеваний [2, 3]. В связи с полипрагмазией, обусловленной полиморбидностью, возрастает риск развития побочных нежелательных явлений у пожилых пациентов с ОА. С другой стороны, наличие сопутствующих заболеваний может изменять/ускорять течение ОА.

Некоторые авторы предлагают выделять следующие фенотипы первичного ОА в зависимости от преобладания тех или иных патофизиологических механизмов: генетически детерминированный тип I, эстрогензависимый тип II, обусловленный старением тип III [6]. Другие авторы указывают на роль сахарного диабета и метаболических нарушений в генезе ОА [1, 15]. Последнее время широко обсуждается роль общей минеральной плотности костной ткани в прогрессировании ОА [7].

При ОА в патологический процесс вовлекаются все околосуставные мягкие ткани, включая хрящ, а также субхондральная кость. В соответствии с формирующимся повреждением определенной структуры сустава также можно выделять разные фенотипы ОА. Поражение субхондральной кости (ее склерозирование) ассоциируется с болевым синдромом за счет развития ишемии и/или отека костного мозга, что в настоящее время хорошо визуализируется с помощью магнитно-резонансной томографии суставов [12]. Вместе с тем, методами визуализации можно выделить фенотипы с преобладанием потери суставного хряща (в виде сужения суставной щели, так называемая хондропения) или гипертрофическими изменениями (остеофиты). Если преимущественно поражается синовиальная оболочка, то в клинической картине будет доминировать синовит («воспалительный» фенотип). В случаях поражения околосуставных мягких тканей могут преобладать признаки бурсита и тендинита. На ранней стадии ОА все эти клинические фенотипы могут чередоваться и сочетаться, манифестируясь определенной симптоматикой. На более поздних этапах развития ОА основные симптомы болезни становятся более гомогенны [9].

Принципы оказания медицинской помощи пациентам с ОА. В международных и отечественных рекомендациях выделяют следующие направления: нефармакологические методы воздействия, лекарственная терапия, хирургическое лечение. Последнее десятилетие стал делаться упор на разработку и внедрение в клиническую практику безлекарственной терапии. Однако перечень медицинских услуг, их количество, частота применения и продолжительность воздействия четко не определены. При этом каждое из трех направлений может иметь самостоятельное значение, вместе с тем, грамотное их сочетание, вероятно, способно оказать максимальный положительный эффект у пациентов с ОА. В настоящее время насчитывается не менее 20 международных и национальных рекомендаций и консенсусов, основанных на принципах доказательной медицины (ОА коленных и тазобедренных суставов).

В соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12 ноября 2012 г. № 900н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "ревматология"», пациентам с ОА мелких и средних суставов, а также крупных суставов без синовита, не нуждающимся в эндопротезировании, первичная врачебная медико-санитарная помощь оказывается врачом-терапевтом или врачом общей практики (семейным врачом) после консультации врача-ревматолога. Таким образом, каждый пациент с ОА должен быть хотя бы однократно осмотрен специалистом. Вместе с тем, в большинстве стран Европейского сообщества, а также в США пациенты с ОА получают медицинскую помощь у врача общей практики.

Последние рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR) по применению нефармакологических методов лечения ОА коленных и тазобедренных суставов были опубликованы в апреле 2013 г. [5]. Рекомендации были подготовлены группой экспертов, состоявшей из ревматологов (5), ортопедов-травматологов (2), психотерапевтов (3), физиотерапевтов (2), медицинских сестер (2), психолога, диетолога, врача общей практики, клинического эпидемиолога, врача-исследователя и двух пациентов с ОА. В основу рекомендаций был положен принцип индивидуализированной терапии (*табл. 1*).

В 2010 г. Osteoarthritis Research Society International (OARSI) обновило рекомендации по лечению ОА коленных и тазобедренных суставов, основанные на систематическом анализе данных литературы за 2006–2009 гг. [14].

Принципы лечения были сформулированы следующим образом.

1. При лечении ОА необходима комбинация фармакологических и нефармакологических методов лечения.

2. Выбор метода лечения должен зависеть от:
- факторов риска ОА (ожирение, степень физической активности, механическая нагрузка на суставы и т. д.);
- общих факторов риска (возраст, пол, коморбидность);
- интенсивности боли;
- признаков воспаления;
- степени повреждения хряща.

Таблица 1

EULAR рекомендации по лечению остеоартроза коленных и тазобедренных суставов нефармакологическими методами

Рекомендации	Уровень доказательности
У пациентов с ОА тазобедренных и/или коленных суставов необходимо использование, прежде всего, биопсихосоциального подхода, включающего оценку: физического статуса (наличие боли, утомляемости, качество сна, оценка крупных суставов нижних конечностей, подвижности, силы, оценка симметричности суставов и осанки, наличие сопутствующих заболеваний, масса тела); повседневной физической активности; участия в работе, досуге, выполнение социальной роли; настроения; потребности и мотивации к лечению и самоконтролю над заболеванием	Ib
Лечение ОА тазобедренных и/или коленных суставов должно быть индивидуализировано согласно пожеланиям и ожиданиям пациента, локализации ОА, факторам риска (возраст, пол, коморбидность, ожирение, серьезные механические факторы), наличию воспаления, тяжести структурных изменений, уровню боли, ограничению повседневной активности, социальному участию и качеству жизни	Ib
Для всех пациентов с ОА коленных/тазобедренных суставов необходима разработка индивидуализированного плана лечения, включающего нефармакологические методы: • обучение пациентов, предоставление им необходимой информации об ОА; • сохранение двигательной активности; • индивидуализированная разработка комплекса ежедневных физических упражнений; • снижение массы тела у пациента с ожирением; • ограничение воздействия механических факторов (использование удобной или ортопедической обуви); • использование вспомогательных средств при ходьбе	Ib
В случае рекомендаций по изменению образа жизни пациенту с ОА тазобедренных/коленных суставов необходима разработка индивидуальной программы, включающей долгосрочные и краткосрочные цели, пути их достижения, регулярную оценку результатов и корректировку программы в соответствии с достигнутыми результатами	Ib
Для эффективности информирование и обучение пациентов с ОА коленных/тазобедренных суставов должно быть: • индивидуализированным к возможностям пациента; • продуманным в рамках индивидуальной программы по контролю за данным заболеванием; • этиопатогенетическим, оценивающим причины и последствия развития ОА у данного пациента, его прогноз; • информирование пациента в виде предоставления ему литературы, листовок, DVD дисков с информацией о его заболевании (причинах развития ОА, методах его самоконтроля), организация встреч пациентов с ОА с врачом для обмена опытом самоконтроля; • использование в случае необходимости (невозможности самообслуживания) персонала по уходу	Ia
Обучение физическим упражнениям (индивидуальное или групповое); использование бассейнов или тренажеров должно быть рекомендовано, основываясь на предпочтениях пациента и пригодности метода у этого пациента. Важные принципы всех физических упражнений включают: • небольшие упражнения по длительности и частоте; • возможность введения комплекса упражнений «в привычку», включения их в повседневный образ жизни; • все упражнения необходимо начинать исходя из начального уровня физической подготовки и возможностей пациента, постепенно повышая уровень нагрузки в течение нескольких месяцев	Ia
Пациенты с ОА коленных/тазобедренных суставов должны быть обучены регулярным ежедневным физическим упражнениям (индивидуализированный комплекс), включающим: растяжку для мышц обеих нижних конечностей; аэробные упражнения; дополнительный ряд силовых упражнений/упражнений на растяжку исходя из индивидуальных способностей пациента. Необходимы индивидуальные инструкции пациента о мерах самоконтроля нагрузки	Ia

3. Нефармакологические методы должны включать обучение пациентов с ОА, упражнения, снижение массы тела, использование ортезов.

4. Парацетамол — анальгетик первого ряда.

5. Местное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) эффективно и безопасно.

6. НПВП должны применяться при неэффективности парацетамола. При высоком риске гастропатий предпочтение следует отдавать ингибиторам ЦОГ-2.

7. Опиоиды в сочетании с парацетамолом или без него могут применяться при неэффективности НПВП и парацетамола.

Окончание табл. 1

Рекомендации	Уровень доказательности
Обучение снижению массы тела должно основываться на индивидуальной стратегии, направленной на наиболее успешное снижение массы тела и ее дальнейшее поддержание: • регулярный самоконтроль массы тела, его изменение и фиксирование (ежемесячно); • регулярные собрания/встречи для оценки и обсуждения достигнутых результатов; • увеличение физической активности; • следование индивидуальному плану питания; • снижение потребления жиров; • снижение потребление сахара и соли; • увеличение в питании фруктов и овощей (по крайней мере, 5 порций в день); • уменьшение размера каждой порции; • контроль над привычками в питании и «провокаторами» приемов пищи (стресс, перерывы на работе); • самообразование в вопросах питания; • перенятие опыта других пациентов	III для бедра, Ia для коленного сустава
Использование индивидуальной и комфортной обуви	Ib
Вспомогательные средства, приспособления для дома/работы необходимо использовать для уменьшения боли и увеличения возможностей пациента в выполнении тех или иных действий, манипуляций, например: • трость, рамка для ходьбы, костыли; • увеличение высоты кресла, кровати, сиденья унитаза; • поручни вдоль ступенек лестницы; • замена ванны душевой кабинкой; • замена машины на другую, с более высокими сиденьями, легкой посадкой	III

8. Медленно действующие противоартрозные препараты (хондроитин, глюкозамин, диацереин, неомыляемые соединения авокадо/сои) могут оказывать симптоматический эффект, а также замедлять прогрессирование заболевания.

9. Глюкокортикоидные препараты внутрисуставно вводятся при синовите, особенно при наличии выпота.

10. Эндопротезирование крупных суставов применимо при стойком характере боли и ограничении движений.

Поскольку одной из основных задач, которую должен решать врач при лечении пациента с ОА, является эффективное воздействие на болевой синдром, OARSI ранжировало все возможные вмешательства (методы лечения) в зависимости от уровня доказательности и размера эффекта (*табл. 2*).

Если число применяемых методов лечения практически не поменялось, то качество научных исследований, использованных при формировании рекомендаций, существенно улучшилось. В соответствии с данными, представленными в табл. 2, практикующий врач может осуществить выбор тех методов, которые составят индивидуальную программу лечения.

Американская коллегия ревматологов (ACR) также разработала рекомендации по применению нефармакологических и фармакологических методов лечения остеоартрита суставов кистей, тазобедренных и коленных суставов, обновив существовавшие ранее рекомендации от 2000 г. Рекомендации ACR (2012) предполагают, что ведением пациентов с ОА коленных и тазобедренных суставов будут заниматься врачи первого контакта в тех случаях, когда отсутствуют заболевания сердечно-сосудистой системы и нет признаков заболеваний ЖКТ в прошлом и настоящем, а также хронической болезни почек [8]. В качестве лекарственной терапии могут использоваться простые анальгетики (ацетаминофен, трамадол), НПВП местно и системно, а также внутрисуставные введения глюкокортикоидов. ACR и Американская ассоциация гериатров ввели ограничения на применение НПВП у людей старше 75 лет, предлагая не назначать их в виде таблетированных форм, а использовать только в виде гелей (кремов, мазей). В таких случаях предпочтение следует отдавать трамадолу, дулоксетину (антидепрессант) и внутрисуставным введениям гиалуроновой кислоты. Вместе с тем, существуют различия в лечебной

Таблица 2

Методы, облегчающие боль (OARSI, 2010)

Метод	Эффективность (95 % доверительный интервал), уровень доказательности
Самоконтроль	0,06 (0,02; 0,10), Ia
Обучение/информирование	0,06 (0,03; 0,10), Ia
Упражнения при ОА коленного сустава	
растяжка	0,32 (0,23; 0,42), Ia
аэробика	0,52 (0,34; 0,70), Ia
Упражнения при ОА тазобедренного сустава	0,38 (0,08; 0,68), Ia
Упражнения в воде при ОА коленного и тазобедренного сустава	0,19 (0,04; 0,35), Ia
Снижение массы тела	0,20 (0,00; 0,39), Ia
Акупунктура	0,35 (0,15; 0,55), Ia
Электромагнитная терапия	0,16 (–0,08; 0,39), Ia
Парацетамол	0,14 (0,05; 0,22), Ia
НПВП	0,29 (0,22; 0,35), Ia
Наружные НПВП	0,44 (0,27; 0,62), Ia
Опиоиды	0,78 (0,59; 0,98), Ia
Внутрисуставное введение глюкокортикоидов	0,58 (0,34; 0,75), Ia
Внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты	0,60 (0,37; 0,83), Ia
Глюкозамина сульфат	0,58 (0,30; 0,87), Ia
Глюкозамина гидрохлорид	–0,02 (–0,15; 0,11), Ib
Хондроитин сульфат	0,75 (0,50; 1,01), Ia
Диацереин	0,24 (0,08; 0,39), Ib
Неомыляемые соединения сои и авокадо	0,38 (0,01; 0,76), Ia
Шиповник	0,37 (0,13; 0,60), Ia
Лаваж/хирургическая санация	0,21 (–0,12; 0,54), Ib

тактике между пациентами с ОА коленных и тазобедренных суставов. Так, у пациентов с коксартрозом местные средства неэффективны, а внутрисуставные введения нецелесообразны. Эксперты ACR обратили внимание на тот факт, что некоторые рекомендации встретили непонимание со стороны практикующих врачей по поводу того, что хондроитин и глюкозамин не являются препаратами для применения при ОА нижних конечностей. Эксперты ссылаются на несколько метаанализов и результаты исследования GAIT, в которых была показана гетерогенность размера эффекта.

Лекарственная терапия ОА. Использование парацетамола в лечении ОА крупных суставов в пожилом возрасте является предпочтительным (согласно рекомендациям EULAR и OARSI). Рекомендуемая суточная доза может составлять не более 4 г/сут. По данным литературных обзоров, использование парацетамола в течение 12 нед приводило к уменьшению болевого синдрома по шкале WOMAC у 44 % пациентов, в то время как в группе плацебо — в 39 % случаев. Однако улучшение функции пораженного сустава на фоне терапии парацетамолом было статистически недостоверным.

В случае неэффективности парацетамола согласно рекомендациям EULAR и OARSI при лечении ОА крупных суставов должны быть использованы пероральные формы НПВП [13]. Однако у пациентов с повышенным гастроинтестинальным риском (в том числе при наличии в анамнезе язвенной болезни или кровотечения из верхних отделов ЖКТ, но не в течение последнего года) допустимо использование неселективных НПВП только в сочетании с гастропротекторами (ингибиторами протонной помпы) или селективных ингибиторов ЦОГ-2. Отмечено, что следует стремиться к применению минимально эффективной дозы НПВП в лечении ОА. Как селективные, так и неселективные НПВП должны использоваться с осторожностью при высоком кардиоваскулярном риске. В случае приема пациентом низких доз ацетилсалициловой кислоты или варфарина с кардиопро-

тективной целью показано использование только селективных НПВП.

Использование НПВП для местного применения является безопасной альтернативой анальгетикам или пероральным НПВП, эффективность которых доказана во многих клинических исследованиях (согласно рекомендациям EULAR и OARSI). Хорошие результаты в терапии ОА пожилых продемонстрировали препараты местнораздражающего действия, в частности капсаицина, эффективность которого также была доказана клиническими исследованиями [10].

Опиоиды, согласно EULAR, в сочетании с парацетамолом или без него рекомендованы пациентам, не отвечающим на терапию НПВП (в том числе ингибиторами ЦОГ-2), или если лечение НПВП противопоказано по какой-либо причине. Согласно рекомендациям OARSI, терапия слабыми опиоидами может быть рассмотрена в случаях отсутствия эффекта на фоне другой медикаментозной терапии. Сильные опиоиды могут быть использованы только для купирования выраженного болевого синдрома.

По рекомендации EULAR, в пожилом возрасте при выраженной стадии ОА крупных суставов с сильным болевым синдромом, неэффективности терапии НПВП и парацетамолом и других немедикаментозных методов лечения, а также невозможности выполнить по какой-либо причине эндопротезирование сустава, показан прием опиодов и антидепрессантов.

Хондроитин сульфат (ХС) и глюкозамина сульфат (ГС) в лечении ОА. Все три основные профессиональные организации (EULAR, OARSI и ACR) сошлись во мнении, что модифицирующие средства замедленного действия в лечении ОА имеют длительную историю применения. Так, например, результаты лабораторных и клинических исследований свидетельствуют о наличии у ХС и ГС симптоматических свойств и, главное, о возможном структурно-модифицирующем эффекте препаратов. Вместе с тем, последняя версия рекомендаций OARSI свидетельствует о том, что глюкозамина гидрохлорид по своему воздействию на боль и функцию при ОА крупных суставов сравним с плацебо. Согласно рекомендациям американских профессиональных организаций (OARSI, ACR), ХС и ГС относятся к нутриентам, хотя доказательная база по этим соединениям существует. Поскольку результаты многочисленных клинических исследований оказались неоднозначными, в США Национальным институтом здоровья в 2005 г. было завершено широкомасштабное исследование GAIT (Glucosamine/Chondroitin Arthritis Intervention Trial). В исследовании приняли участие 1 600 пациентов с достоверным диагнозом ОА коленных суставов и стойким болевым синдромом. Выводы были сделаны следующие:

• бóльшую эффективность в снижении боли оказала комбинация ХС и ГС по сравнению с плацебо;

• пациенты со средним и тяжелым ОА коленных суставов, получавшие комбинацию ХС и ГС, в 79,2 % случаев отмечали достоверное снижение боли по сравнению с плацебо;

• достоверного снижения боли у пациентов, принимавших целекоксиб, ГС, ХС, плацебо в виде монотерапии в данном исследовании показано не было;

• у пациентов с невыраженным болевым синдромом в коленных суставах статистически достоверных отличий в снижении боли между группами, получавшими комбинацию ГС с ХС и плацебо, выявлено не было.

Вместе с тем, актуальными остаются наблюдательные клинические исследования, показывающие эффективность комплексных методов лечения ОА с применением разных лекарственных форм ХС.

Опыт применения Артрадола® у пациентов с ОА коленных суставов. Нами на базе Городского гериатрического центра Санкт-Петербурга было проведено клиническое исследование, основной задачей которого явилась оценка эффективности, переносимости и безопасности хондроитина сульфата для внутримышечного применения (Артрадол®).

Цель исследования — оценка влияния хондроитина сульфата для внутримышечного применения (Артрадол®) в комплексной терапии на болевой синдром и функциональные показатели пациентов старшего возраста с ОА коленных суставов.

Критерии включения: мужчины и женщины старше 60 лет; установленный диагноз первичного тибиофеморального ОА согласно критериям АРА; боль при ходьбе ⩾40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); II или III стадия ОА по Келлгрену—Лоуренсу; потребность в приеме НПВП (прием в течение 30 дней за последние 3 мес); подписанное информированное согласие.

Материалы и методы

В исследование были включены 24 пациента с достоверным диагнозом ОА коленных суставов

(критерии АРА), средний возраст — 73,4±9,5 года. Всем пациентам после клинического обследования и анализа рентгенограмм коленных суставов назначали терапию Артрадолом® в/м по схеме: Артрадол® 2,0 (лиофилизат для приготовления раствора) по 100 мг через день № 5, затем по 200 мг № 20 через день. Всего в течение 2 мес пациентам было выполнено 30 инъекций. Первые инъекции пациентам проводили в условиях стационара (8–12), последующие — в условиях поликлиники. Во время исследования пациенты получали разные НПВП в терапевтической дозе, которые были назначены ранее до момента включения в исследование (с возможным снижением дозы в последующем). Контрольную группу составили 23 пациента (средний возраст 72,6±9,4 года) с достоверным диагнозом ОА коленных суставов (критерии АРА), получавшие комплексную терапию по поводу основного заболевания без системного применения структурно-модифицирующих препаратов (хондропротекторов).

Длительность исследования составила 4 мес: 2 мес — период лечения и 2 мес — период наблюдения. Больные обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту, длительности заболевания ОА, ИМТ и выраженности болевого синдрома (*табл. 3*).

Таблица 3

Клиническая характеристика больных с остеоартрозом, включенных в исследование

Показатель	Артрадол® + НПВП, *n*=24	НПВП, *n*=23
Возраст, лет	73,4±9,5	72,6±9,4
Длительность заболевания, лет	6,5±6,0	6,2±5,4
Длительность ОА		
до 5 лет	4 чел.	5 чел.
5–10 лет	12 чел.	11 чел.
более 10 лет	8 чел.	7 чел.
Полиостеоартроз с поражением коленных суставов	19 чел.	20 чел.
Двусторонний гонартроз	5 чел.	3 чел.
ИМТ, кг/м^2	31,1	31,3
Индекс тощей массы, %		
норма	0	0
умеренная саркопения	28,9	31,1
тяжелая саркопения	71,1	68,9
Стадия ОА	II	II
Сахарный диабет, %	35	32
Гипертоническая болезнь + + ИБС, %	100	100

Пациенты, включенные в исследование, характеризовались наличием множественной сочетанной патологии: комбинация гипертонической болезни и ИБС встречалась у всех пациентов, $^1/_3$ больных страдала сахарным диабетом 2-го типа. Особенностью данной группы пациентов явилось то, что дебют ОА был относительно поздним. Средняя длительность заболевания к моменту включения в исследование составила 6,55 года. 86,7 % пациентов имели полиостеоартроз с преимущественным поражением коленных суставов, 13,3 % страдали первичным двусторонним гонартрозом. В обеих группах примерно у 70 % больных по результатам оценки тощей массы выявлялась умеренная саркопения (снижение мышечной массы нижних конечностей).

Основные методы исследования:

1) динамика индекса WOMAC (боли, скованность и функциональная недостаточность);

2) тест «Встань и иди»; пациентам необходимо было встать со стула, пройти расстояние 3 м, развернуться, возвратиться и снова сесть; тест выступает в качестве оценки динамического равновесия, оценивается по пятибалльной шкале; тест выполняется за 10–12 с;

3) потребность в НПВП;

4) оценка эффективности терапии врачом и пациентом;

5) мышечная масса нижних конечностей (программа «Все тело» на рентгеновском денситометре «Hologic»).

Результаты и обсуждение

В результате проведенного лечения препаратом «Артрадол®» у пациентов уже через 1 мес отмечали достоверное снижение боли по ВАШ (в среднем боль уменьшилась на 30,1 % к концу 2-го месяца терапии), которая не нарастала в течение последующих 2 мес наблюдения (*рис. 1*).

В контрольной группе, получавшей разные НПВП для лечения ОА в терапевтических дозах, также отмечали снижение боли по ВАШ, которая вновь наросла после отмены НПВП в периоде наблюдения.

Аналогично изменению болевого синдрома на фоне лечения препаратом «Артрадол®» наблюдали отчетливое уменьшение и скованности по WOMAC (*рис. 2*), более выраженное, чем в группе больных, получавших только НПВП.

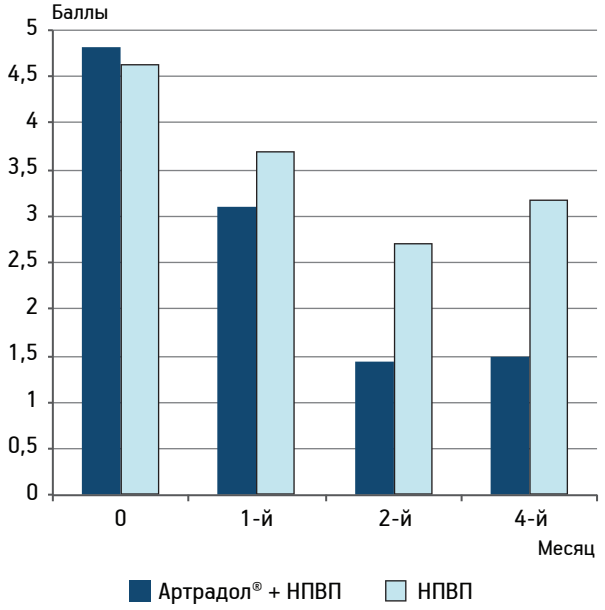


Рис. 1. Оценка пациентом боли по визуальной аналоговой шкале

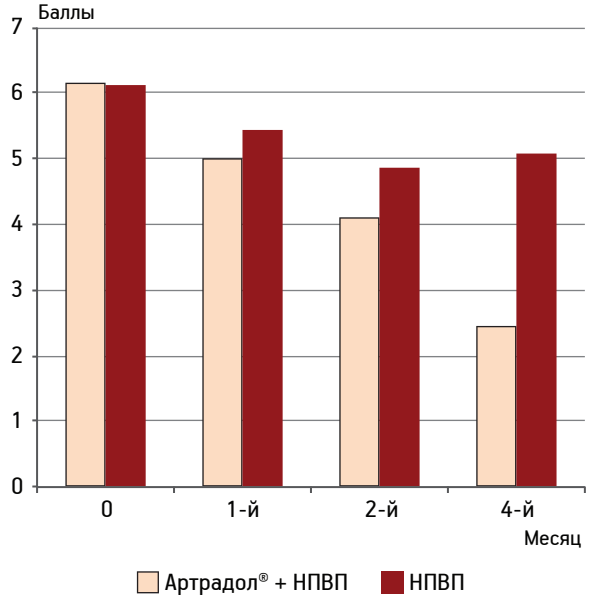


Рис. 2. Оценка пациентом скованности (подвижности) коленных суставов

Достоверные различия между группами отмечались уже через 1 мес лечения (p=0,025) и сохранялись до конца наблюдения. Вместе с тем, в контрольной группе после перевода пациентов на режим применения НПВП по требованию скованность сохранялась на прежнем уровне.

Улучшение функционального состояния по WOMAC наблюдали в обеих группах больных, начиная с 1-го месяца лечения, однако значимые различия в группах были достигнуты к 3-му месяцу лечения: WOMAC в основной группе составил 30,14 мм против 30,5 мм в контрольной (p=0,047), *рис. 3*.

Спустя 4 мес по окончании лечения у больных контрольной группы функция суставов не ухудшилась, в то время как у пациентов основной группы отмечалось дальнейшее улучшение функционального состояния.

Нами в исследовании применялся еще один функциональный тест, широко используемый в гериатрической практике, — «Встань и иди» (*рис. 4*).

На фоне терапии Артрадолом® к концу 2-го месяца у пациентов улучшилась функциональная способность, что выразилось в увеличении скорости походки при прохождении теста «встань и иди». За период дальнейшего наблюдения отмечали достоверные различия между контрольной и исследуемой группой в скорости походки.

Сравнительная эффективность лечения, оцениваемая пациентом и врачом, представлена в *табл. 4*.

Анализ данных свидетельствует о том, что удовлетворенность терапией как со стороны пациентов, так и врачей оказалась высокой. Обращает на себя внимание тот факт, что в группе пациентов, получавших Артрадол®, отмечались лучшие результаты лечения. Об отсутствии клинического

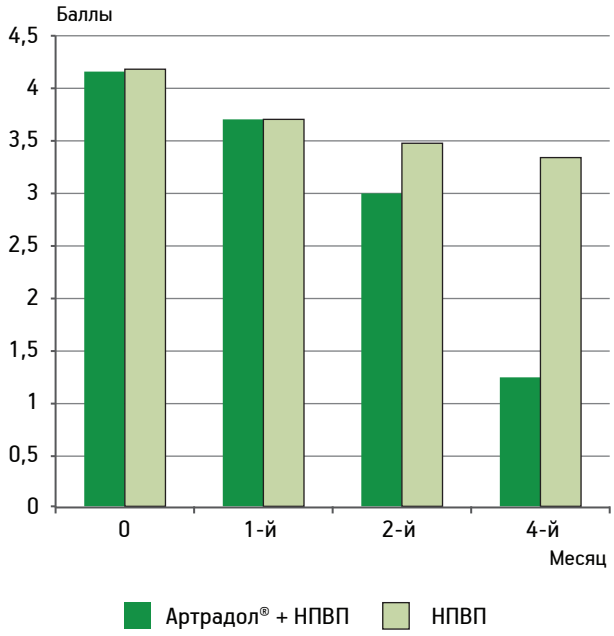


Рис. 3. Динамика функциональной недостаточности в суставах по визуальной аналоговой шкале

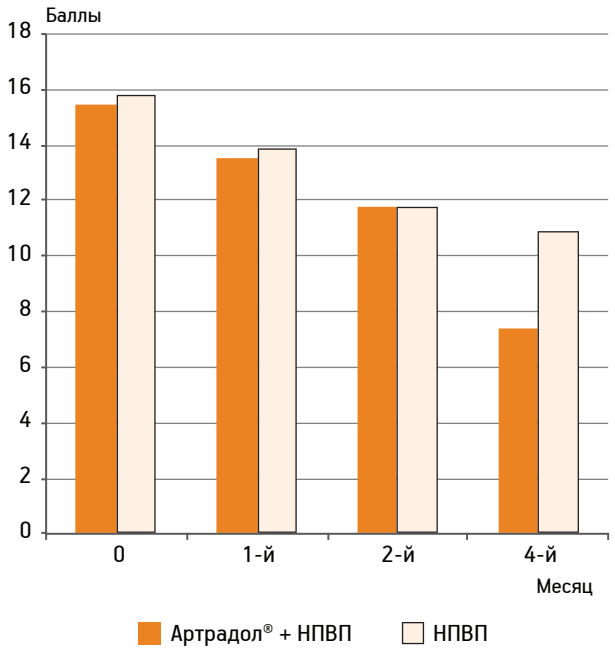


Рис. 4. Оценка врачом выполнения теста «Встань и иди»

Таблица 4

Эффективность терапии Артрадолом®, оцениваемая пациентом и врачом, %

Эффект	Артрадол® + НПВП, *n*=24		НПВП, *n*=23	
	пациент	врач	пациент	врач
Отличный	18,1	9,1	0	0
Хороший	72,8	81,8	46,3	39,2
Умеренный	9,1	9,1	53,7	60,8
Отсутствует	0	0	0	0
Отрицательный	0	0	0	0

эффекта терапии не сообщил ни один из пациентов, включенных в исследование.

Потребность в приеме НПВП оценивали следующим образом: пациент нуждается в приеме полной (терапевтической) дозы препарата, пациент нуждается в приеме НПВП в режиме «по требованию», пациент не нуждается в приеме НПВП. Через 1 мес после начала терапии Артрадолом® все пациенты стали принимать НПВП в режиме «по требованию». В контрольной группе таких пациентов оказалось 78,1%. Только незначительная группа пациентов продолжала постоянный прием НПВП.

Побочные эффекты от применения Артрадола® наблюдали у двух больных — у одной после второй инъекции в виде местного зуда кожи, у другой — в виде покраснения в месте инъекции. В обоих случаях нежелательные явления не привели к отмене препарата.

Заключение

Комбинированная терапия гонартроза с включением Артрадола®, нестероидных противовоспалительных препаратов, лечебной физкультуры, физиотерапии в течение 2 мес (30 дней стационар и 30 дней амбулаторно) привела к снижению боли, скованности и улучшению функционального состояния пациентов. В последующие 2 мес наблюдения после прекращения терапии сохранялись/продолжили улучшаться мониторируемые показатели в группе больных, получавших Артрадол®. Кроме того, длительный период последействия Артрадола® дает возможность более гибкого использования разных схем лечения остеоартроза — постоянная терапия препаратом или прерывистые курсы лечения, сравнительная эффективность которых нуждается в дополнительной оценке. Нежелательных явлений, которые привели бы к прекращению терапии Артрадолом®, не наблюдали.

Ограничениями данного исследования являются его открытый характер, наблюдение включало как стационарный, так и амбулаторный периоды, а также использование различных нестероидных противовоспалительных препаратов.

Сильными сторонами данного исследования можно считать достигнутое значительное и стойкое (в течение 4 мес) улучшение по таким проявлениям остеоартроза, как боль, скованность, функциональное состояние пациентов с гонартрозом II стадии старше 60 лет. За госпитальный период лечения удалось достаточно быстро купировать основные симптомы остеоартроза. Результаты лечения получены в условиях реальной клинической практики.

Литература

1. *Berenbaum F.* Diabetes-induced ostheoarthritis: from a new paradigm to a new phenotype // Ann. Rheum. Dis. 2011. Vol. 70. P. 1354–1356.

2. *Damush T., Perkins S., Mikesky A. et al.* Motivational factors influencing older adults diagnosed with knee osteoarthritis to join and maintain an exercise program // J. Aging Phys. Act. 2005. Vol. 13. P. 45–60.

3. *DiMatteo M., Haskard K., Williams S.* Health beliefs, disease severity, and patient adherence: a meta-analysis // Med. Care. 2007. Vol. 45. P. 521–528.

4. *Felson A.A., Anderson D.T.* The effects of specific medical conditions on the functional limitations of elders in the Framingham Study // Amer. J. Publ. Hlth. 1994. Vol. 84. № 3. P. 351–358.

5. *Fernandes L., Hagen K.B., Bijlsma J.W. et al.* EULAR recommendations for the non-pharmacological core management

of hip and knee osteoarthritis // Ann. Rheum. Dis. 2013. Vol. 10. P. 1136.

6. Herrero Beaumont G., Roman-Blas J.A., Castaneda S. et al. Primary osteoarthritis no longer primary: three subsets with distinct etiological, clinical, and therapeutic characteristics // Seminars Arthr. Rheum. 2009. Vol. 39. № 1. P. 71–80.

7. Herrero Beaumont G., Roman-Blas J.A., Largo R. et al. Bone mineral density and joint cartilage: four clinical settings of a complex relationship in osteoarthritits // Ann. Rheum. Dis. 2011. Vol. 70. P. 1523–1525.

8. Hochberg M.C., Altman R., April K. et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of non-pharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee // Arthr. Care Res. 2012. Vol. 64. P. 465–474.

9. Knoop J., Van der Leeden M., Thorstensson C.A. et al. Identification of phenotypes with different clinical outcomes in knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative // Arthr. Care Res. 2011. Vol. 63. P. 1535–1542.

10. Knotkova H., Pappagallo M., Szallasi A. Capsaicin (TRPV1 agonist) therapy for pain relief: Farewell or revival? // Clin. J. Pain. 2008. Vol. 24. P. 142–154.

11. Pereira D., Peleteiro B., Araujo J. et al. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review // Osteoarthr. Cartilage. 2011. Vol. 377. P. 2115–2126.

12. Roemer F.W., Guermazi A., Javaid M.R. et al. Change in MRI-detected sunchondral bone marrow lesions is associated with cartilage loss: the MOST Study // Ann. Rheum. Dis. 2009. Vol. 68. P. 1461–1465.

13. Towheed T.E., Maxwell L., Judd M.G. et al. Acetaminophen for osteoarthritis // Cochrane Database Systematic Rev. 2006. Vol. 1: CD004257.

14. Zhang W., Moskowitz R.W., Nuki G. et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part I: Critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence // Osteoarthr. Cartilage. 2007. Vol. 15. P. 981–1000.

15. Zhuo Q., Yang W., Chen J. et al. Metabolic syndrome meets osteoarthritis // Nat. Rev. Rheumatol. 2012. Vol. 8. № 5. P. 729–737.

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 2. P. 366–375

E.G.Zotkin[1, 2], T.V.Kharitonova[1], S.Yu.Shkireeva[1]

CLINICAL USE OF CHONDROITIN SULFATE IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS IN GERIATRIC PRACTICE

[1] I.I.Mechnikov North-Western State Medical University, 41 ul. Kirochnaya, St.Petersburg 193015;
e-mail: ezotkin@mail.ru; [2] St.Petersburg Geriatric Medical and Social Center,
148 nab. reki Fontanki, St.Petersburg 190103

The article presents the results of prospective longitudinal study. The aim of the study was to investigate influence of complex therapy with chondroitin sulfate on pain and functional disorders in elderly patients with knee osteoarthritis. The study shows sufficient decreasing of pain, stiffness and functional disorders with complex therapy with chondroitin sulfate in comparison with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) by the second month of therapy with stable effect the next 2 months. All patients decrease their NSAID intake by the end of the study. Satisfaction of complex therapy was high according to patient's and physician's opinion.

***Key words**: osteoarthritis, chondroitin sulfate, Artradol®*

© Коллектив авторов, 2014
УДК 612.858.71-053.9

Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 2. С. 376–381

Л. Е. Голованова[1], М. Ю. Бобошко[2], Н. Ю. Тахтаева[1], Е. В. Жилинская[3]

СЛУХОВЫЕ НАРУШЕНИЯ У ЛИЦ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

[1] Городской гериатрический медико-социальный центр, Городской сурдологический центр, 190103 Санкт-Петербург, наб. реки Фонтанки, 148; e-mail: lgolovanova@inbox.ru; [2] Лаборатория слуха и речи Научно-исследовательского центра I Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, корп. 5;
[3] Санкт-Петербургский государственный университет, 199106 Санкт-Петербург, В. О., 21-я линия, 8а

В статье приведены данные исследования слуха с помощью тональной пороговой аудиометрии у лиц старшего возраста, проживающих в социальных домах Санкт-Петербурга, анализ распространенности тугоухости в зависимости от возраста, оценка частоты встречаемости разных форм нарушения слуха и тяжести поражения слухового анализатора, а также обсуждение возможных причин снижения слуха (выявление сопутствующей соматической патологии, работа на шумном производстве в анамнезе, отягощенная по слуху наследственность).

Ключевые слова: распространенность пресбиакузиса, анкетирование, аудиометрия, социальные дома

Снижение слуха (тугоухость) является серьезной медицинской и социальной проблемой. Эта патология распространена по всему земному шару и поражает все возрастные группы населения. По данным ВОЗ, 4–7 % населения страдает нарушениями слуховой функции (взрослых — 17,6 на 1000, детей — 1,2 на 1 000). Если в 2002 г. в мире насчитывалось примерно 240 млн человек, страдающих нарушениями слуха, то к 2030 г. прогнозируется увеличение числа лиц с социально значимыми дефектами слуха более чем на 30 % [32].

Увеличение числа глухих и тугоухих среди населения многих стран мира связывают с распространением инфекционных заболеваний, особенно гриппа, с возрастающим действием шума и вибрации, с применением ототоксических лекарственных препаратов, с увеличением продолжительности жизни и возникновением у пожилых лиц явлений пресбиакузиса. Эта проблема делается все более актуальной, во-первых, в связи со всеобщим старением населения почти во всех странах, а во-вторых, с тенденцией к более раннему появлению слуховых расстройств: ухудшение слуха нередко диагностируют у лиц моложе 30 лет. Нарушения слуха приобретенного характера встречают у 14 % лиц 34–45 лет и у 20 % людей 50–60 лет. После 65-летнего порога тугоухость наблюдают у 30 %, а после 70 — более чем у 40 % населения [7, 15].

Число людей с нарушениями слуха в РФ превышает 12 млн человек, из них более 3 млн человек нуждается в слухопротезировании. Среди детей и подростков число больных с тугоухостью превышает 600 тыс. Среди лиц 60–74 лет, обращающихся в Городской сурдологический центр Санкт-Петербурга, распространенность тугоухости составляет 46,5±7,5 %, а в группе 75 лет и старше —73,2±9,5 % [5]. У большинства взрослых (77,6 %), обращающихся за помощью в сурдологические кабинеты, диагностируют социально-значимые нарушения слуха — тугоухость III–IV степени. Для оптимизации сурдологической помощи необходимо выявить истинное число людей, страдающих слуховыми расстройствами, для своевременной медицинской и социальной реабилитации [15]. Для раннего выявления ряда заболеваний проводят либо целевые медицинские профилактические обследования в организованных коллективах, либо осмотр всех лиц, обращающихся за медицинской помощью в лечебно-профилактические учреждения.

Целью настоящего исследования явилась оценка распространенности разных форм нарушений слуха у лиц старших возрастных групп.

Материалы и методы

В период с 2011 по 2012 г. сотрудниками сурдологического центра для взрослых были обследованы 229 жителей 49–98 лет социальных домов Санкт-Петербурга независимо от наличия или отсутствия у пациентов жалоб на нарушения слуха, независимо от возраста и двигательной активности. Так как среди общего числа жителей социальных домов наибольшую часть составляют женщины

(возможно, в связи с большей продолжительностью их жизни), в обследованном нами контингенте также преобладали женщины — 87,3 % (200 человек), мужчин было 12,7 % (29 человек).

В соответствии с классификацией ВОЗ, весь обследованный контингент может быть разделен на четыре возрастные группы: 1-я (взрослые) — 49–59 лет (5 человек); 2-я (пожилые) — 60–74 лет (71 человек); 3-я (престарелые) — 75–89 лет (142 человека); 4-я (долгожители) — 90 лет и старше (11 человек). Однако из-за малочисленности 1-й возрастной группы, а также ввиду того, что средний возраст этих пациентов составил 55 лет, для корректного статистического анализа основных особенностей распространенности возрастных нарушений слуха она была объединена с группой пожилых лиц. Поскольку анализ зависимости степени тугоухости от возраста обследованных показал, что у людей старше 85 лет происходит резкое повышение порогов слуха, мы посчитали более корректным разделить обследованный контингент на возрастные группы следующим образом: 1-я — лица моложе 75 лет (76 человек); 2-я — лица 75–84 лет (102 человека); 3-я — старше 85 лет (51 человек).

После опроса с заполнением врачом специально разработанных анкет, а также осмотра ЛОР-органов, всем пациентам проводили тональную пороговую аудиометрию (установление порогов воздушного и костного звукопроведения в стандартном диапазоне частот) с использованием клинического аудиометра GSI 68 (США).

Результаты и обсуждение

Жалобы на снижение слуха предъявляли 169 (73,8 %) из 229 обследованных лиц. Статистически достоверно было установлено ($p<0,001$), что распространенность жалоб на тугоухость растет с возрастом обследованных — как у мужчин, так и у женщин. Так, если в 1-й группе жалобы на снижение слуха предъявляли 57,9 % обследованных, во 2-й группе — 77,5 %, то в 3-й — 90,2 % (*рис. 1*).

По данным тональной пороговой аудиометрии, нарушения слуха имелись у 187 (81,7 %) человек. Нормальный слух в 1-й группе обследованных встречался в 30,3 % случаев, во 2-й — в 17,6 %, в 3-й — в 2,0 % (различия достоверны, $p<0,001$).

Для определения степени тугоухости использовали Международную классификацию степени тугоухости. Из 229 обследованных нормальный слух обнаружен у 18,3 % (42 человека), I степень тугоухости — у 34,1 % (78 человек), II степень — у 24,5 % (56 человек), III степень — у 16,6 % (38 человек), IV степень и глухота — у 6,6 % (15 человек). На *рис. 2* представлена зависимость степени тугоухости от возраста.

В ходе исследования была выявлена статистическая достоверность ($p<0,001$) зависимости частоты предъявления жалоб на снижение слуха от степени тугоухости (*рис. 3*). Так, при I степени жалобы предъявляли 66,7 % (52 человека) обследованных, при II — 92,9 % (52 человека), при III — 97,4 % (37 человек), при IV степени и глухоте — 100 % (15 человек). Обращает на себя внимание тот факт, что даже при нормальных порогах слуха 31 % испытуемых жаловались на слуховые расстройства, что может быть связано со сниженной разборчивостью речи, вызванной на-

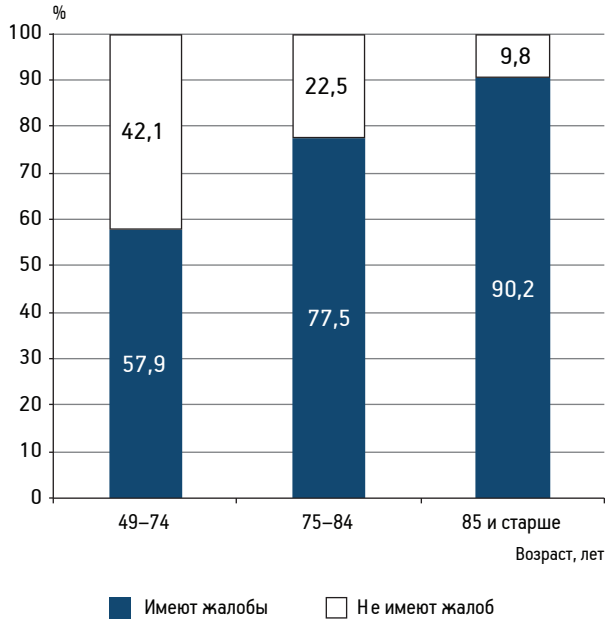


Рис 1. Распространенность жалоб на снижение слуха в зависимости от возраста обследованных

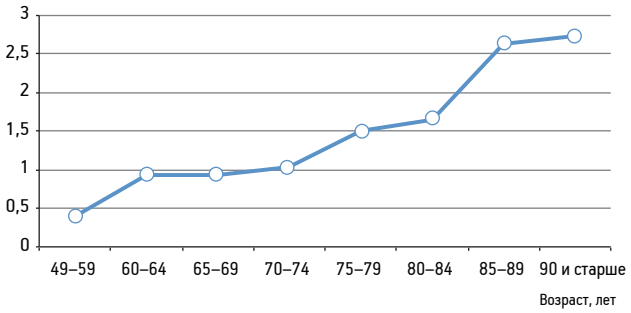


Рис. 2. Зависимость степени тугоухости от возраста обследованных: по оси ординат — степень тугоухости на лучше слышащее ухо

рушениями в центральных отделах слухового анализатора.

При сборе жалоб всем обследованным был задан вопрос: «Отмечают ли у Вас снижение слуха окружающие?» 53,7 % (123 человека) ответили на него утвердительно, 46,3 % (106 человек) отрицательно. При анализе распространенности этой жалобы в зависимости от возраста статистически достоверно ($p<0,001$) было установлено, что с возрастом обследованных растет не только распространенность их собственных жалоб на тугоухость, но также жалоб на то, что окружающие отмечают у них дефект слуха: в 1-й группе это отметили 35,5 % обследованных, во 2-й — 53,9 %, в 3-й — 80,4 %.

В нашем исследовании патология органа слуха была обусловлена, преимущественно, сенсоневральной тугоухостью (СНТ), а также смешанными формами нарушений слуха. Значительно реже диагностировали кондуктивные формы тугоухости, обусловленные хроническими средними отитами, адгезивными средними отитами. Выявлена статистически значимая зависимость распространенности СНТ от возраста ($p<0,01$): в 1-й группе СНТ встречалась в 68,4 %, во 2-й — в 81,4 %, а в 3-й — в 92,2 % (*рис. 4*).

Для установления возможной причины СНТ проводили опрос о наличии сопутствующих заболеваний. Следует отметить, что анализ амбулаторных карт не выполняли; сведения о наличии заболеваний были получены только со слов обследованных лиц. Чаще всего отмечали два (27,5 %) или три (27,5 %) сопутствующих заболевания. Одно сопутствующее заболевание назвали 18,8 % человек, более трех — 10,9 %. Не отметили никаких сопутствующих заболеваний 15,3 % обследованных лиц.

Среди основных причин СНТ можно назвать сосудистые расстройства, причем доля заболеваемости сердечно-сосудистой патологией с возрастом увеличивалась, как и доля лиц со сниженным слухом. Так, если в 1-й группе эти заболевания встречались в 78,9 %, во 2-й — в 86,3 %, то в 3-й — в 88,2 % случаев. Однако статистической достоверности зависимости этого показателя от возраста доказать не удалось.

Заболевания головного мозга (атеросклероз сосудов головного мозга, цереброваскулярная болезнь, черепно-мозговые травмы и сотрясения головного мозга, инсульты в анамнезе) в нашем исследовании отметили 40,2 % (92 человека). Если в 1-й и 2-й группах доля распространенности этой патологии различалась незначительно (38,2 и 37,3 %, соответственно), то в 3-й группе она выросла до 49,0 %. Зависимости распространенности этой патологии от пола и степени снижения слуха выявлено не было.

17 обследованных (7,5 %) связывали наличие СНТ с травмой головы в анамнезе. На работу в условиях шума в прошлом указывали 99 человек (43,2 %). При этом мужчины несколько чаще работали в шуме (48,3 %), чем женщины (42,5 %).

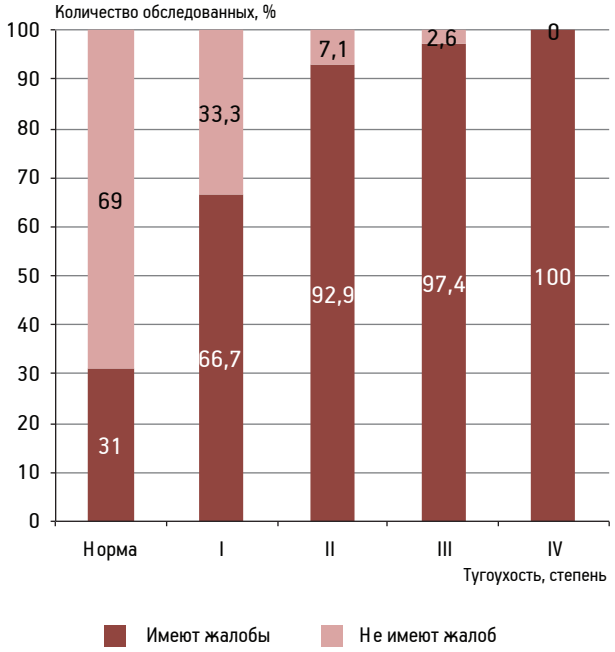


Рис. 3. Распространенность жалоб на снижение слуха в зависимости от степени тугоухости

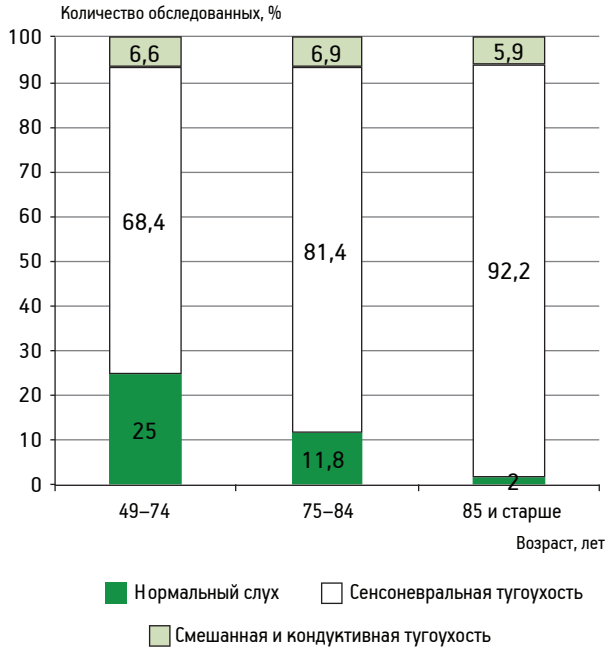


Рис. 4. Распространенность разных видов тугоухости в обследуемых группах

При изучении фактора наследственности был проведен опрос по поводу тугоухости у родственников. Положительный ответ дали лишь 23 человека (10,1 %), причем это были только женщины. Мужчины на отягощенную наследственность по тугоухости не указывали; статистическая достоверность зависимости этого признака от пола — $0,05<\rho<0,1$.

Среди других причин, которые могли привести к развитию СНТ, отмечали прием ототоксических препаратов (0,9 %), нервный стресс (0,9 %) и другие. 23 (11,9 %) обследованных курили, при этом достоверно ($\rho<0,001$) больше было курящих мужчин — 11 (50,0 %) по сравнению с женщинами — 12 (7,0 %).

Среди мужчин нарушения слуха были выявлены в 93,1 % случаев, среди женщин — в 80 %. При этом у мужчин чаще всего диагностировали II степень тугоухости (41,4 %), у женщин — I (34,5 %). Достоверно значимые различия в распространенности разных степеней тугоухости для лиц разного пола были получены только для возрастной группы 75–84 года ($\rho<0,05$), что, по-видимому, связано со значительно меньшей долей мужчин по сравнению с женщинами. В этой возрастной группе, так же как и среди всех обследованных в целом мужчин, наиболее часто встречалась тугоухость II степени — 45,5 %, несколько реже I степени — 27,3 %, у женщин чаще всего диагностировали тугоухость I степени — 36,3 %, несколько реже — II степени — 26,4 %.

Изучению эпидемиологии слуховых расстройств посвящены многочисленные отечественные и зарубежные исследования. По данным американских ученых, тугоухостью страдают 70 % лиц 70–79 лет, 92 % 80–89-летних и до 100 % лиц старше 90 лет, живущих в домах престарелых. В Англии и Уэльсе 80 % общего числа пациентов с нарушениями слуха составляют люди старше 60 лет [22]. В Германии, по данным немецкого профсоюза оториноларингологов, среди взрослого населения страны слуховыми расстройствами страдает каждый пятый, а среди пациентов старше 70 лет — каждый второй. В Австралии снижение слуха имеют около 50 % лиц старше 55 лет [30]. Наше исследование также подтвердило высокую распространенность тугоухости и достоверное увеличение частоты встречаемости нарушений слуха по мере старения: в 49–74 года тугоухость имела место в 69,7 % случаев, в 75–84 года — 82,4 %, старше 85 лет — 98 %.

Исследования, проведенные в нашей стране, показали, что большинство больных (по данным разных авторов, 48–70 %) страдают СНТ, затем следуют смешанные поражения слуха (33,3–18,9 %) и кондуктивные нарушения (18,7–11,1 %) [8]. Полученные нами результаты также демонстрируют превалирование СНТ среди причин нарушений слуха, составляя 79,5 % от всех выявленных случаев тугоухости.

Важно отметить, что у 31 % лиц без выявленной тугоухости имелись жалобы на нарушение слуха, что может быть связано с нарушением деятельности центральных отделов слухового анализатора, в особенности слуховой коры, что снижает разборчивость речи пациента, а следовательно, даже при наличии нормальных порогов слуха, нарушает полноценное функционирование человека в социальной среде [2, 6].

Наши данные по наличию сопутствующей патологии, среди которой преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы, сходны с данными других авторов. Так, И. В. Отвагин, анализируя соматическую патологию у больных с высокой степенью тугоухости, выявил, что 45,8 % из них имели по два сопутствующих соматических заболевания, а 24 % — по три. В качестве двух соматических чаще других встречались ИБС и артериальная гипертензия [12]. Высокая частота сопутствующей сердечно-сосудистой патологии у лиц с нарушениями слуха отмечена во многих исследованиях [4, 16]. Гипертоническая болезнь, атеросклероз сосудов головного мозга, шейный остеохондроз с нарушениями кровообращения в вертебробазилярном бассейне, нарушение тонуса позвоночной и внутренней сонной артерий, вертебробазилярная недостаточность приводят к развитию острой и/или хронической ишемии рецепторной зоны спирального органа. По данным аудиологических обследований, при СНТ сосудистого генеза выявляли поражения периферического и центрального отделов слухового анализатора [3, 13, 19].

По нашим данным, 55 % обследованных лиц имели два или три сопутствующих заболевания. Доля лиц с болезнями сердечно-сосудистой системы с возрастом увеличивалась, равно как и доля лиц с СНТ. Доказано, что факторы риска, обусловливающие развитие тугоухости, сходны с факторами риска развития кардиоваскулярных нарушений. Многие исследователи выделяют такие факторы риска, как нарушения мозгового кровообращения, диабет, высокий уровень холестерина и ожирение [1, 10, 17, 20, 25]. Вместе с тем, есть

данные об отсутствии значимых различий по наличию сопутствующих заболеваний у лиц пожилого возраста с нормальным слухом и с пресбиакузисом [6].

У 7,5 % обследованных нами лиц развитие СНТ может быть связано с черепно-мозговыми травмами, следствием которых нередко являются повреждения внутреннего уха, а также нарушения мозгового кровообращения и развитие гипоксии в звуковом анализаторе [3].

По результатам нашего исследования, нормальный слух был выявлен у 20 % женщин и лишь у 6,9 % мужчин. Есть сведения о влиянии пола на частоту встречаемости возрастной тугоухости. По некоторым данным, среди мужчин распространенность СНТ значительно выше, чем среди женщин. Это может быть обусловлено биологическими особенностями мужского и женского организма, а также разной интенсивностью и характером воздействия на них факторов внешней среды, в частности курения [9, 31]. Кроме того, есть данные об особенностях развития атеросклероза у людей разного пола [18, 27].

Почти у половины обследованных нами лиц имелась профессиональная вредность (работа в шуме) в анамнезе. Это соответствует информации Федерального центра Госсанэпиднадзора, по которой СНТ, связанная с профессиональной деятельностью, распространена очень широко, а воздействию интенсивного производственного шума подвергаются 20 % работающих жителей страны. СНТ, вызванная шумом, занимает 55 % в общей структуре профессиональной патологии в России [14], являясь одним из основных профессиональных заболеваний. Длительное воздействие шума может приводить к изменениям микроциркуляции в сосудистой полоске и в спиральных сосудах улитки, приводить к ишемии улитки, ее частичной деваскуляризации, снижению скорости кохлеарного кровотока и нарушениям обменных процессов в волосковых клетках [24, 26].

Около 10 % обследованных нами пациентов имели отягощенную по тугоухости наследственность. Выявить зависимость пресбиакузиса от генетических факторов сложно, так как с возрастом присоединяются другие факторы, которые могут способствовать развитию тугоухости. Однако имеются эпидемиологические исследования, свидетельствующие о влиянии наследственности на развитие старческой тугоухости, особенно для метаболического типа пресбиакузиса по Шукнехту [29], вызванного атрофией сосудистой полоски [23, 33]. Фактор наследственности в возникновении пресбиакузиса признают многие авторы [11, 21, 28].

Выводы

Распространенность тугоухости среди лиц старше 49 лет, проживающих в социальных домах, достигает 81,7 %, причем в 48,7 % случаев выявляются нарушения слуха, требующие электроакустической коррекции. Среди выявленных форм тугоухости преобладают сенсоневральные поражения (79,5 %); кондуктивные формы составляют 0,9 % и смешанные — 5,7 %. У 31 % обследованных имелись жалобы на нарушения слуха при нормальных порогах по результатам тональной аудиометрии, что может свидетельствовать о патологии центральных отделов слуховой системы.

С высокой степенью достоверности можно утверждать, что с возрастом растет распространенность жалоб не только на снижение слуха, но и на то, что окружающие чаще отмечают нарушение слуха у обследованных. Это может свидетельствовать о том, что сами опрашиваемые осознают социальную значимость дефекта слуха, трудности в общении.

У 33,8 % обследованных тугоухость была выявлена впервые, что указывает на целесообразность активного выявления нарушений слуха среди лиц старших возрастных групп для своевременных реабилитационных мер. Это позволит сохранить социальную активность пожилого населения, повысить качество жизни пожилых лиц и, в конечном итоге, сократить расходы на социальное обслуживание в целом.

Литература

1. *Ализаде И. Т.* Нарушение слуховой функции и микроциркуляции у больных сахарным диабетом // Вестн. оториноларингол. 2007. № 1. С. 11–13.

2. *Бобошко М.Ю., Ефимова М.В.* Аспекты топической диагностики поражения слуха при пресбиакузисе // Рос. оториноларингол. 2011. № 3. С. 23–26.

3. *Богданец С.А.* Этиологические и патогенетические аспекты острой нейросенсорной тугоухости сосудистого генеза (клинические, инструментальные и биохимические исследования): Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2005.

4. *Голованова Л.Е.* Структура старческой тугоухости у пациентов Санкт-Петербургского гериатрического центра // Рос. оториноларингол. 2003. № 3. С. 48–51.

5. *Голованова Л.Е.* Распространенность тугоухости и оценка эффективности слуховой реабилитации у пожилых людей: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 2005.

6. *Ефимова М.В.* Особенности слуховой функции в пожилом возрасте: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 2011.

7. Загорянская М.Е. Нарушения слуха у взрослых и детей: (Эпидемиологическое исследование) // Актуальные пробл. оториноларингол. М., 1997. С. 48–51.

8. Загорянская М.Е., Румянцева М.Г., Дайняк Л.Б. Возможности ранней медико-социальной реабилитации взрослых с нарушениями слуха // В сб.: Пробл. реабилитации в оториноларингологии. Самара: ГП «Перспектива»; СамГМУ, 2003. С. 116–117.

9. Кузнецов В.С., Морозов А.Б. Значение отдельных факторов в формировании распространенности нейросенсорной тугоухости // Вестн. оториноларингол. 1979. № 2. С. 3–7.

10. Куклина Е.В. Динамика кохлеовестибулярных нарушений у больных с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга // Вестн. оториноларингол. 1989. № 4. С. 13–16.

11. Лопотко А.И., Плужников М.С., Атамурадов М.А. Старческая тугоухость. Ашхабад: Ылым, 1986.

12. Отвагин И.В. Эпидемиологические и методологические подходы к разработке системы медицинской реабилитации сурдологических больных на региональном уровне на примере Центрального Федерального округа России: Автореф. дис. докт. мед. наук. СПб., 2005.

13. Пальчун В.Т., Кунельская Н.Л., Полякова Т.С. Лечение острой нейросенсорной тугоухости // Вестн. оториноларингол. 2006. № 3. С. 45–48.

14. Панкова В.Б., Козин О.В. Клинико-экспертные особенности профессиональной тугоухости у работников транспорта // В сб.: Научность и достоверность научной информации в оториноларингологии: Материалы IV Всерос. науч.-практич. конф. М., 2005. С. 91.

15. Таварткиладзе Г.А., Загорянская М.Е., Румянцева М.Г. и др. Методики эпидемиологического исследования нарушений слуха: Метод. рекомендации (перераб. и доп.). М.: Фед. агентство по здравоохр. и соц. развитию РФ, 2006.

16. Фарваева З.Н. Социально-гигиенические и медико-организационные аспекты сурдологической помощи городскому населению: Автореф. дис. канд. мед. наук. Уфа, 2001.

17. Хасанов С.Х. Состояние органа слуха при сахарном диабете: Автореф. дис. докт. мед. наук. М., 1983.

18. Чеботарёв Д.Ф. Биологически активные вещества (гериатрика) в предупреждении и лечении преждевременного старения // В сб.: Ведущие проблемы советской геронтологии. Киев, 1972. С. 151–164.

19. Шидловська Т.В., Шидловська Т.А., Куренькова К.Ю., Сербін К. С. Наші спостереження при лікуванні хвори з початковою сенсоневральною приглуховатістю // Журн. ушн., нос. і горл. Хвороб. 2006. № 6. С. 69–75.

20. Aimoni C., Bianchini C., Borin M. et al. Diabetes, cardiovascular risk factors and idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a case-control study // Audiol. Neurootol. 2010. Vol. 15. № 2. P. 111–115.

21. Ballay J.C., Inserra M., Stidham K. et al. Genetic analysis of presbycusis by arrayed primer extension // Ann. Clin. Lab. Sci. 2008. Vol. 38. № 4. P. 352–360.

22. Davis A.C. Epidemiological profile of hearing impairments: the scale and nature of the problem with special reference to the elderly // Acta oto-laryng. (Suppl.). 1990. Vol. 476. P. 23–31.

23. Gates G.A., Couropmitree N.N., Myers R.H. Genetic associations in age-related hearing thresholds // Arch. oto-laryng. Head Neck Surg. 1999. Vol. 125. № 6. P. 654–659.

24. Henderson D., Biefeld E., Harris K. et al. The role of oxidative stress in noise-induced hearing-loss // Ear Hear. 2006. Vol. 27. № 1. P. 1–19.

25. Hesse G., Hesch R.D. Bewertung von Risikofaktoren bei verschiedenen Formen der Innenohrschwerhorigkeit // HNO. 1986. Vol. 34. № 12. P. 503–507.

26. Le Prell C.G., Yamashita D., Minami S.B. Mechanisms of noise-induced hearing loss indicate multiple methods of prevention // Hear Res. 2007. Vol. 226. № 1–2. P. 22–43.

27. Ohhira S., Miyahara H., Fujita N. et al. Influence of hyperlipidemia and smoking on age-related changes in caloric response and pure-tone hearing // Acta oto-laryng. (Suppl.). 1998. Vol. 533. P. 40–45.

28. Raynor L.A., Pankow J.S., Miller M.B. et al. Familial aggregation of age-related hearing loss in an epidemiological study of older adults // Amer. J. Audiol. 2009. Vol. 18. № 2. P. 114–118.

29. Schuknecht H.F. Further observations on the pathology of presbycusis // Arch. Otolaryng. 1964. Vol. 80. P. 369.

30. Smith J.L., Mitchell P., Jie Jin Wang et al. A health policy for hearing impairment in older Australians: what should it include? // Aust. New Zealand Hlth Policy. 2005. № 2. P. 31.

31. Sousa C.S., Larsson E.J., Ching T.H. Risk factors for presbycusis in a socio-economic middle-class sample // Braz. J. Otorhinolaryng. 2009. Vol. 75. № 4. P. 530–536.

32. WHO Deafness and hearing impairment Fact sheet № 300, April 2010 http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs300/en/-11.11.2011.

33. Willott J.F., Chisolm T.H., Lister J.J. Modulation of presbycusis: current status and future directions // Audiol. Neurootol. 2001. Vol. 6. № 5. P. 231–249.

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 2. P. 376–381

L.E. Golovanova[1], M.Yu. Boboshko[2], N.Yu. Takhtaeva[1], E.V. Zhilinskaya[3]

HEARING DISORDERS IN PATIENTS OF OLDER AGE GROUPS

[1] Saint-Petersburg Geriatric Medical Center, Municipal Audiology Center, 148 nab. reki Fontanki, St. Petersburg 190103; e-mail: lgolovanova@inbox.ru; [2] I. P. Pavlov 1st State Medical University, 6–8, bld. 5, ul. L. Tolstogo, St. Petersburg 197022; [3] Saint Petersburg State University, 8a, 21st Liniya, St. Petersburg 199106

Results of the investigation of hearing of elderly people living in nursing houses in Saint-Petersburg, obtained through a tonal threshold audiometry are described in this article. The analysis of hearing-loss prevalence depending on the age, the hearing-loss degrees, the presence of complaints about the hearing loss are also represented as well as the discussion about the possible causes of hearing loss (accompanying somatic diseases, working in noisy environment, hearing diseases inheritance).

***Key words**: presbycusis prevalence, questionnaire, audiometry, nursing houses*

© Коллектив авторов, 2014
УДК 616.12-005.4-037-053.9

Успехи геронтол. 2014. Т. 27. № 2. С. 382–388

Р. К. Кантемирова[1, 2], З. Д. Фидарова[1], С. Г. Кривенков[1], В. Х. Хавинсон[3], К. Л. Козлов[3]

ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКИХ, ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ И СОЦИАЛЬНО-СРЕДОВЫХ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ОГРАНИЧЕНИЯ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЛЮДЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА, ПЕРЕНЕСШИХ ХИРУРГИЧЕСКУЮ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЮ МИОКАРДА

[1] Санкт-Петербургский научно-практический центр медико-социальной экспертизы, протезирования и реабилитации инвалидов им. Г. А. Альбрехта, 195067 Санкт-Петербург, ул. Бестужевская, 50; e-mail: terapium@yandex.ru;
[2] Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 193015 Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41; [3] Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии

В статье рассмотрены клинико-функциональные, психологические и социальные факторы, значимые для клинико-трудового прогноза у пожилых больных с ИБС после хирургической реваскуляризации миокарда. Показано, что для каждого уровня рассмотрения проблемы имеются свои значимые факторы. Кроме того, выделены наиболее существенные взаимосвязи изучаемых факторов, определены особенности ограничения жизнедеятельности у лиц пожилого возраста с ИБС, которые необходимо учитывать при медико-социальной экспертизе и разработке реабилитационной программы. Полученные результаты позволят точнее определять клинико-трудовой прогноз пациентов с ИБС и разрабатывать эффективные программы их реабилитации.

Ключевые слова: пациенты пожилого возраста, ишемическая болезнь сердца, хирургическая реваскуляризация миокарда, ограничения жизнедеятельности, клинико-трудовой прогноз

Хирургическая реваскуляризация миокарда (ХРМ) при ИБС является признанным и наиболее эффективным способом лечения прогрессирующих и резистентных к медикаментозному лечению форм коронарной недостаточности и эффективным реабилитирующим фактором [2, 9]. Масштабы ХРМ в нашей стране стремительно расширяются, при этом пациентами, нуждающимися в реваскуляризации миокарда, в подавляющем большинстве являются пожилые люди [6, 8]. Ежегодно возрастает численность контингента больных, перенесших операцию реваскуляризации миокарда [4, 5, 10]. Практика эндоваскулярных методов лечения ИБС позволила расширить показания к их применению для пациентов пожилого возраста [2, 6], однако до настоящего времени остаются весьма дискуссионными вопросы отдаленных последствий таких оперативных вмешательств у пожилых пациентов [10]. Некоторые отечественные и зарубежные интервенционные кардиологи считают пожилой возраст фактором риска, препятствующим применению интервенционных технологий [1, 11]. По данным других авторов, коронарная ангиопластика у пациентов старше 60 лет может быть успешной в 90 % случаев, а вероятность развития серьёзных осложнений не превышает 3—13 % [6, 12]. В этой связи представляет интерес изучение последствий ХРМ у лиц пожилого возраста, в том числе анализ и оценка ограничений их жизнедеятельности (ОЖД), а также прогнозирование инвалидности. Учитывая, что инвалидизация населения является серьезной проблемой не только для здравоохранения и социальной защиты, но и для органов всех уровней власти, ее изучение представляется весьма значимым и актуальным. В настоящее время отсутствуют научно-обоснованные современные принципы медико-социальной экспертизы (МСЭ) у данной категории больных в контексте оценки ОЖД с позиций положений Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ), разработанной ВОЗ (2001), а также методики оценки медицинских и социальных последствий оперативного лечения и их влияния на ОЖД, что обусловливает актуальность и необходимость данного исследования, а также определяет его цели и задачи [7].

Цель исследования — выявление и оценка клинико-функциональных, психологических и социальных особенностей ограничений жизнедеятельности и влияния хирургических методов реваскуляризации на эффективность медико-социальной реабилитации инвалидов пожилого возраста с ИБС.

Материалы и методы

В период с 2009 по 2012 г. в терапевтическом отделении клиники СПбНЦЭПР им. Г.А. Альбрехта было проведено клинико-функциональное обследование 365 пациентов с ИБС, перенесших ХРМ, в том числе 198 пациентов (54,25 %), подвергшихся операции стентирования, и 167 пациентов (45,75 %) — шунтированию коронарных артерий. Вся когорта была разделена на две группы: основная — пациенты пенсионного возраста (175 человек — 47,95 %) и контрольная — пациенты трудоспособного возраста (190 человек — 52,05 %). Средний возраст пациентов основной группы составил 67±5,8 года и был достоверно больше по сравнению с контрольная группой — 50±6,3 года ($p<0,05$). Что касается гендерного состава, то в общей выборке превалировали мужчины — 87,67 % (320 человек), тогда как женщины составили лишь 12,33 % (45 человек). Такая структура исследуемых групп соответствует гендерной структуре больных с ИБС в генеральной совокупности. Все пациенты получали оптимизированную медикаментозную терапию в соответствии с рекомендациями по ведению данной категории больных. Для определения особенностей ОЖД в пожилом возрасте и влияния ХРМ на эффективность реабилитации, проведена реабилитационно-экспертная диагностика: оценка реабилитационного потенциала, реабилитационного прогноза, экспертно-психологическое обследование, составление и оценка индивидуального профиля ОЖД с учетом требований МКФ.

Результаты и обсуждение

Полученные результаты комплексной экспертно-реабилитационной диагностики больных пожилого возраста с ИБС после ХРМ в ходе их экспертного обследования в клинике явились основанием для изучения индивидуального профиля ОЖД. Проведено кодирование параметров нарушений функций в соответствии с правилами кодирования, принятыми для МКФ, на основе детализированной классификации. Следует отметить, что ОЖД в международной практике в настоящее время — это зонтичный термин для функциональных нарушений, ограничений активности и участия [7]. Таким образом, с использованием МКФ возможно оценить профиль ОЖД пациента на двух уровнях — нарушения структур и функций, ограничений активности и участия. Используемое в МКФ понятие ОЖД является общим термином, который охватывает две составляющие: 1) функции организма и структуры организма; 2) активность и участие. Следовательно, это понятие охватывает физическое, эмоциональное и психическое состояние, которое связано с функционированием и структурой частей организма; затруднения и выполнение задач на уровне отдельного лица; проблемы его вовлечения в жизненные ситуации на уровне общества [3]. Нарушения функций организма описываются в МКФ для данной группы в нескольких разделах. Применяли общий определитель с негативной шкалой для обозначения величины и выраженности нарушений: 0 — *нет* нарушений (никаких, отсутствуют, ничтожные, незначительные) — 0–4 %; 1 — *легкие* нарушения (незначительные, слабые) — 5–24 %; 2 — *умеренные* нарушения (средние, значимые) — 25–49 %; 3 — *тяжелые* нарушения (высокие, интенсивные) — 50–95 %; 4 — *абсолютные* нарушения (полные) — 96–100 %.

У инвалидов вследствие ИБС (после ХРМ) болевые ощущения оценивали в блоке «боль» (b280–289) и специфические функции — «боль в грудной клетке» (b28011) — в соответствии с Канадской классификацией стенокардии напряжения. Категории «темп сердечных сокращений» (b4100), «ритм сердечных сокращений» (b4101) кодировали на основании данных суточного мониторирования ЭКГ. Категорию «сократительная сила миокарда желудочков» (b4102) оценивали на основании данных эхо-КГ. Категорию «кровоснабжение сердца» (b4103) — функции, связанные с объемом крови, проходящей через сердечную мышцу (включены нарушения, такие как коронарная ишемия), оценивали на основании теста с физической нагрузкой (подъем по лестнице на произвольную высоту в доступном для пациента темпе), в процессе суточного мониторирования ЭКГ и при стандартизированном тесте с физической нагрузкой. Категорию «повышенное артериальное давление» (b4200) кодировали в соответствии с классификацией артериальной гипертензии. Так, категорию «общая физическая выносливость» (b4550) — функции, связанные с общим уровнем толерантности или переносимости физической нагрузки, оценивали с помощью стандартизированного опросника (опросник для оценки функционального класса состояния человека в МЕТ). Категорию «ощущения, связанные с функционированием сердечно-сосудистой и дыхательной систем» (b460) — ощущения перебоев в работе сердца, сердцебиения и затруднения дыхания, оценивали во время опроса пациентов.

Для оценки ограничений активности и участия инвалидов пожилого возраста вследствие ИБС по-

сле ХРМ, актуальны нижеперечисленные разделы МКФ:

• раздел 4 «Мобильность»: «изменение и поддержание положения тела» (d410—d429); «перенос, перемещение и манипулирование объектами» (d430—d449); «ходьба и передвижение» (d450—d469); «передвижение с использованием транспорта» (d470—d479);

• раздел 5 «Самообслуживание»;

• раздел 6 «Бытовая жизнь»: «приобретение предметов первой необходимости» (d610—d629); «ведение домашнего хозяйства» (d630—d649); «забота о домашнем имуществе и помощь другим» (650—d669);

• раздел 8 «Главные сферы жизни»: «образование» (d810—d839), «работа и занятость» (d840—d859), «экономическая жизнь» (d860—d879).

В результате исследования выявлено, что применяемый общий определитель с негативной шкалой для обозначения величины и выраженности нарушений у пациентов пожилого возраста коррелирует с показателями нарушений функций сердечно-сосудистой системы, что позволяет использовать его как самостоятельный инструмент, а при выявлении ОЖД переходить к оценке нарушения функций, используя интегральные методы контроля, такие как суточное мониторирование ЭКГ, эхо-КГ, ВЭМ. Установлено также, что у пациентов пожилого возраста с ИБС после ХРМ ограничение активности зависит от ФК стенокардии, толерантности к физической нагрузке, степени ХСН, ограничения способности трудовой деятельности (ОСТД). Высокая степень корреляций категории активности и участия с функциональными нарушениями позволяет использовать МКФ как самостоятельный инструмент оценки ОЖД с последующей верификацией данных с помощью функциональных методов исследования.

По составляющим «ограничение активности и участия» в результате проведенной работы, при изучении показателей нарушений функций организма и ограничений активности, путем обобщения данных индивидуального профиля ОЖД, разработан обобщенный перечень «ограничений жизнедеятельности» у инвалидов пожилого возраста, перенесших ХРМ, позволяющих оценивать результаты реабилитации по единой схеме с учетом положений МКФ реабилитационными учреждениями разного типа и на разных этапах реабилитации в рамках индивидуальной программы реабилитации, разрабатываемыми при освидетельствовании в бюро МСЭ.

На следующем этапе для выявления и оценки значимых для клинико-трудового прогноза факторов у пациентов пожилого возраста с ИБС, перенесших ХРМ, кроме тщательного клинико-функционального обследования и составления индивидуального профиля ОЖД в соответствии с правилами кодирования в МКФ, также были изучены их психологические и медико-социальные характеристики. Полученные результаты регистрировали в специально разработанной карте для оценки клинико-трудового прогноза у больных с ИБС, перенесших реконструктивные вмешательства на коронарных артериях. В целом карта включала 145 признаков, разделенных на следующие блоки: общие сведения о больном, клинико-функциональные факторы (включая ЭКГ, эхо-КГ, ЭКГ-мониторирование, велоэргометрию), факторы социального статуса (социально-бытовая диагностика, социально-средовая диагностика, психологические факторы), профессиональные факторы, экспертное решение.

При регрессионном анализе на клиническом уровне в качестве зависимой переменной был определен вид оперативного вмешательства, а независимыми переменными были возраст пациента, ФК стенокардии до вмешательства, дестабилизация течения ИБС (острый инфаркт миокарда — ОИМ), количество пораженных артерий, стеноз ствола левой коронарной артерии (ЛКА), стеноз передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ), стеноз огибающей ветви (ОВ), стеноз правой коронарной артерии (ПКА). В результате, было выявлено, что наибольший вклад в формирование зависимой переменной вносит дестабилизация течения ИБС (ОИМ), — стандартизованный коэффициент уравнения регрессии составил 0,416. Меньший вклад вносит стеноз ПКА, а на третьем ранговом месте был такой фактор, как возраст пациента. Остальные факторы были менее значимы.

На физиологическом уровне в качестве зависимой переменной был определен тип распространенности некроза. Независимыми переменными были выбраны число пораженных артерий, стеноз ствола ЛКА, стеноз ПМЖВ, стеноз ОВ, стеноз ПКА. По результатам статистической обработки было отмечено, что наибольший вклад в формирование зависимой переменной вносит стеноз ПМЖВ (стандартизованный коэффициент уравнения регрессии — 0,416). Второе ранговое место по значимости занимает стеноз ПКА, третье — число пораженных артерий.

На функциональном уровне в качестве зависимой переменной было определено нарушение сократительной функции миокарда — ФВ. Независимыми переменными были выбраны ФК стенокардии, нарушения проводимости, наличие

зон гипокинезии, акинезии, дискинезии, наличие регургитации. В результате, коэффициенты уравнения регрессии по степени значимости были ранжированы следующим образом: наибольший вклад в формирование зависимой переменной внесло наличие зон гипокинезии, акинезии, дискинезии (стандартизованный коэффициент уравнения регрессии — 0,336). Второе ранговое место занимало наличие регургитации, третье — нарушения проводимости.

На психологическом уровне в качестве зависимой переменной была выбрана степень ограничения способности к общению. Независимыми переменными выступали шкалы истероидности и психастении теста «Мини-мульт», шкала истероидности проективного теста Сцонди, эмоциональная лабильность и конфликтность (по интерпретатору теста Сцонди), раздражительность, негативизм, обидчивость, подозрительность, вербальная агрессия (шкалы теста Басса—Дарки).

На социальном уровне в качестве зависимой переменной была выбрана степень ограничения способности к трудовой деятельности. Независимыми переменными были выбраны дестабилизация течения ИБС (нестабильная стенокардия), дестабилизация течения ИБС (ОИМ), нарушения ритма, стадия ХСН. Полученные результаты свидетельствуют о том, что наибольший вклад в формирование зависимой переменной вносила дестабилизация течения ИБС (ОИМ), — стандартизованный коэффициент уравнения регрессии составил 0,774. Второе ранговое место среди факторов, обусловливающих ОСТД, занимала нестабильная стенокардия. Остальные факторы были менее значимы.

При изучении результатов корреляционного анализа было отмечено, что возраст пациентов имел обратную корреляцию с усложнением характера выполняемой работы (–0,435), а степень экономической зависимости больного была положительно взаимосвязана с оценкой нарушений социально-бытового статуса (0,384), степенью утраты способности к самостоятельному проживанию (0,499), ограничением социальных контактов (0,401). В свою очередь, уменьшение социальных контактов было сопряжено с нарушениями мотивационной сферы (0,577).

Весьма интересной представляется и выявленная положительная связь между степенью экономической зависимости и сложностью психоэмоциональной обстановки в семье (0,513). Ее значение состоит в том, что напряженные отношения в семье могут играть роль хронического стрессора, усугубляющего течение ИБС. В то же время, положение пациентов пожилого возраста с кардиологической патологией, особенно перенесших ХРМ, характеризуется высокой степенью экономической зависимости ввиду длительного нарушения их трудоспособности и частичной утерей профессиональных качеств. В последнем случае осложняется возможность рационального трудоустройства (0,539), растет степень экономической зависимости (0,576), которая, в свою очередь, связана со сниженной возможностью рационального трудоустройства (0,373).

В целом, частичная утрата профессионально важных качеств была связана с ОСТД (0,445) и ухудшением реабилитационного прогноза в целом (0,380). В свою очередь, ОСТД было взаимосвязано с низким уровнем социальной составляющей реабилитационного потенциала (0,424). При этом вполне закономерно выглядит выявленная взаимосвязь ОСТД и степени нарушений функции кровообращения (0,509). Заметим, что степень нарушений функции кровообращения значимо коррелировала как с реабилитационным потенциалом пациентов, так и с их реабилитационным прогнозом (коэффициенты корреляции, соответственно, 0,666 и 0,783). При этом понятия «реабилитационный потенциал» и «реабилитационный прогноз» также тесно связаны между собой, но отнюдь не идентичны (коэффициент корреляции — 0,679). Соответственно, пациенты с тяжелой степенью ХСН имеют наиболее неблагоприятный прогноз в плане как трудовой, так и социальной реабилитации, что ухудшает их реабилитационный потенциал и прогноз. Это, в свою очередь, оказывает неблагоприятное влияние на их клинический прогноз через психоэмоциональные взаимосвязи.

Учитывая значимость психоэмоционального статуса пациентов в развитии и прогнозе ИБС [2, 4, 5], были изучены взаимосвязи результатов психодиагностических тестов и некоторых признаков первоначальной карты обследования. В результате, было выявлено, что выраженность склонности к психопатическим реакциям (шкала Pd профиля личности) положительно коррелирует с ограничением социальных контактов (0,373). Учитывая взаимосвязь последнего фактора с психоэмоциональным напряжением у работающих пациентов пожилого возраста, вклад психопатических реакций в развитие и прогноз ИБС становится очевидным. Также шкала Pd была взаимосвязана с выраженностью мотивационных нарушений (0,368). Выявленная взаимосвязь может иметь значение, если учесть, что для пациентов с ИБС весьма важна мотивация к лечению, приверженность к терапии. Некоторые из выявленных корреляций позволяют предположить у пациентов с

ИБС наличие ряда клинических синдромов. Так, обнаруженная взаимосвязь степени выраженности шкалы истероидности со шкалами психастении (0,795), ипохондрии (0,812), а также аутичности (0,730) может указывать на выраженность у части больных астеноневротического синдрома.

Таким образом, совместный регрессионный и корреляционный анализ клинических, социальных и психологических факторов позволил выявить наиболее существенные факторы, связанные с оценкой клинико-трудового прогноза у пожилых пациентов с ИБС, перенесших ХРМ.

На базе проведенных исследований нами был разработан алгоритм реабилитационно-экспертной диагностики состояния больных с ИБС, перенесших ХРМ, для установления ОСТД и жизнедеятельности при МСЭ с учетом современной концепции инвалидности и нормативных документов. Особенностью нашего подхода явилось то, что он ориентирован на возможность возвращения к труду лиц пожилого возраста, а для неработающих пенсионеров — на максимальное устранение ограничений жизнедеятельности. Совокупность выявленных значимых показателей использована для создания прогностической шкалы возможности возвращения к труду больных с ИБС после ХРМ. Для расчета значений шкалы все градации прогностических показателей выражены в баллах (*таблица*). Шкала суммирует балльную оценку выраженности этих показателей (A_i) с весовыми коэффициентами (k_i), равными их ранговой значимости, вычисленной с помощью алгоритма деревьев классификации (в относительных единицах) в соответствии с выражением:

$$\sum_{i=1}^{13} A_i \cdot k_i. \qquad (1)$$

Прогностический балл был рассчитан для пациентов, данные о которых использованы на предыдущем этапе для оценки ранговой значимости показателей. Как видно из представленных данных (*рис. 1*), прогностический балл значимо ($p<0,001$) различается в группах пациентов с разным ОСТД.

Полученные результаты позволили вычислить пороговые значения для разметки прогностической шкалы на три области, соответствующие высокой, средней и низкой возможности возврата к труду, которые соответствуют самой низкой, средней и самой высокой степени ОСТД. Пороговые значения прогностического балла вычислены с помощью алгоритма деревьев классификации. Порог 19,095 балла отделил пациентов с низкой степенью ОСТД (175 чел.; ОСТД=1) от остальных. Следующее пороговое значение — 13,425 балла — позволило разделить оставшихся 89 пациентов на две группы: со средней (77 чел.; ОСТД=2) и высокой (12 чел.; ОСТД=3) степенью ОСТД. Сравнение наблюдаемых и предсказанных с помощью алгоритма деревьев классификации классов ОСТД показало высокую точность построенного решающего правила: 253 пациента из 264 были классифицированы правильно, то есть точность составила 95,8 %. В соответствии с полученными результатами, прогностическая шкала возможности возврата к трудовой деятельности и преодоления ограничений жизнедеятельности имела следующий вид (*рис. 2*).

Таким образом, среди сформированного комплекса оценок ограничения жизнедеятельности пациентов, перенесших ХРМ, самая высокая ранговая значимость по влиянию на выраженность ОСТД установлена у показателей, характеризующих клинический статус больных (структура рецидивов и ФК стенокардии напряжения, стадия ХСН, наличие сопутствующих заболеваний), и показателей, определяющих общие функциональные возможности организма (толерантность к физической нагрузке), с оценкой от 100 до 78 баллов. Более низкие ранговые места получили психологические факторы (когнитивные функции и мотивационная сфера — 67 и 54 балла) и возраст пациентов (53 балла). Низшие ранговые места заняли профессиональные, социально-бытовые и социально-средовые факторы (от 52 до 50 баллов).

Большинство выделенных информативных оценок ограничения жизнедеятельности характеризовали эффективность оперативного лечения больных с ИБС, что отразилось в их влиянии на выраженность ОСТД и ОЖД пациентов после ХРМ. Данный методический подход, используя 13 показателей (из 145 в общей сложности) у больных с ИБС, перенесших ХРМ, позволил отнести каждого пациента к определенной группе прогноза по возможности возвращения к труду и на основании индивидуальных оценок сформировать контингент повышенного риска по ОСТД и ОЖД.

Заключение

Таким образом, полученные клинические, психологические и социально-средовые факторы, влияющие на ограничение жизнедеятельности, свидетельствуют о высокой реабилитационной эффективности хирургической реваскуляризации миокарда у пациентов пожилого возраста. При медико-социальной экспертизе может быть ис-

Показатели для расчета прогностической шкалы ограничений

Прогностический показатель	Степень выраженности	Оценка, баллы (A_i)	Весовой коэффициент, K_i	Прогностический балл
Рецидив стенокардии	Нет	4	1,0	В соответствии с выражением (1)
	При чрезмерных нагрузках	3		
	Повседневных нагрузках	2		
	Минимальных нагрузках	1		
	В покое	0		
Толерантность к физической нагрузке	Более 550 м	4	0,88	То же
	426–550 м	3		
	300–450 м	2		
	150–300 м	1		
	Менее 150 м	0		
Стадия ХСН	I	3	0,81	»
	IIА	2		
	IIБ	1		
ФК стенокардии	Нет	4	0,8	»
	I	3		
	II	2		
	II	1		
	IV	0		
ФВ	Свыше 55 %	4	0,79	»
	55–40 %	2		
	<40 %	0		
Сопутствующие заболевания	Нет	4	0,78	»
	ХНЗЛ	3		
	Облитерирующий атеросклероз	2		
	ОНМК	2		
	Сахарный диабет	1		
	Сахарный диабет + другие	0		
Память произвольная	Норма или незначительные нарушения	4	0,67	»
	Умеренные нарушения	2		
	Значительные нарушения	0		
Мотивационная сфера, в том числе на трудовую деятельность	Норма или незначительные нарушения	4	0,54	»
	Умеренные нарушения	2		
	Значительные нарушения	0		
Возраст	Трудоспособный	1	0,53	»
	Пожилой	0		
Отрыв от трудовой деятельности	Работает по специальности	4	0,52	»
	Работает не по специальности	4		
	Не работает	0		
Психоэмоциональная обстановка в семье	Нормальная	4	0,51	»
	Сложная	2		
	Крайне неблагоприятная	0		
Возможность выполнения бытовой деятельности	Не утрачена	3	0,50	»
	Утрачена частично	1		
Семейное положение	Семейный	2	0,50	»
	Одинокий	1		
Метаболический синдром	Нет	2	0,50	»
	Есть	1		

Всего: интервал возможных значений *max*=31,42; *min*=0

пользована Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья как самостоятельный инструмент оценки результатов реабилитации по единой схеме.

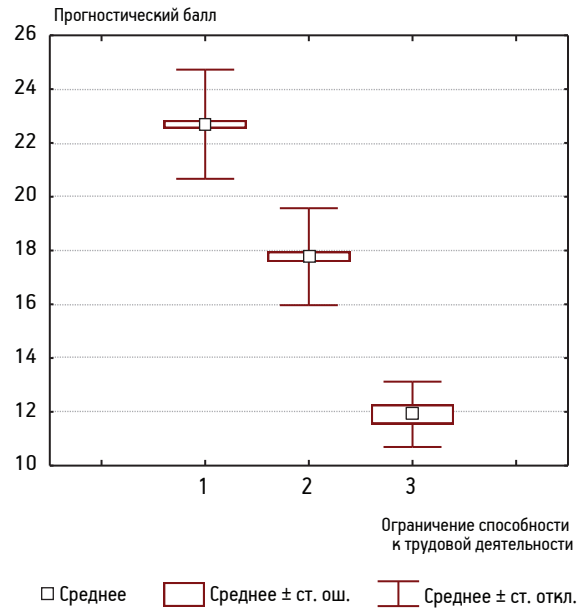


Рис. 1. Прогностический балл в группах пациентов с разной степенью ограничения к труду и жизнедеятельности

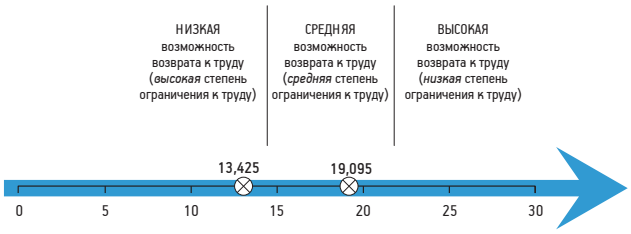


Рис. 2. Прогностическая шкала оценки возможности возврата к труду и преодоления ограничений жизнедеятельности

Литература

1. *Бабунашвили А. М., Карташов Д. С., Артамонова Ю. В. и др.* Сравнительная оценка среднесрочных отдаленных результатов (4 года и более) у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца, леченных стентами с лекарственным покрытием и без него // Междунар. журн. интервенц. кардиоангиологии. Тезисы Третьего Российского съезда интервенционных кардиоангиологов (Россия, Москва, 24–26 марта 2008 г.). 2008. № 14. С. 15.

2. *Бокерия Л. А., Ступаков И. Н., Самородская И. В.* Международный опыт создания баз данных на пациентов, оперированных на сердце // Грудная и сердеч.-сосуд. хир. 2009. № 2. С. 52–57.

3. *Евсюков А. А.* Оптимизация ведения больных ишемической болезнью сердца с депрессивными расстройствами на амбулаторном этапе (клинический, социально-психологический и реабилитационный аспекты): Автореф. дис. канд. мед. наук. Красноярск, 2010.

4. *Заболотных И. И., Кантемирова Р. К.* Медико-социальная экспертиза и реабилитация в кардиологии. СПб.: Спецлит, 2008.

5. *Кантемирова Р. К.* Анализ показателей инвалидности вследствие болезней системы кровообращения у лиц пенсионного возраста по обращаемости в бюро МСЭ СПб // Успехи геронтол. 2013. Т. 26. № 4. С. 749–755.

6. *Козлов К. Л., Хубулава Г. Г., Белевитин А. Б., Лукьянов Н. Г.* Хирургическое лечение ишемической болезни сердца у пациентов пожилого и старческого возраста. М.: Изд-во РАМН, 2007.

7. *Международная классификация* функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья. ВОЗ. Женева, 2001.

8. *Титков Ю. С., Козлов К. Л., Коротков Д. А., Титков А. Ю.* Особенности реваскуляризации миокарда у пациентов пожилого возраста с ишемической болезнью сердца // Успехи геронтол. 2003. № 11. С. 80–83.

9. *Шабалкин Б. В., Жбанов И. В., Молочков А. В.* Факторы риска и результаты реваскуляризации миокарда у пожилых пациентов // Клин. геронтол. 2007. № 5. С. 44–47.

10. *Эфрос Л. А., Самородская И. В.* Социально-демографические характеристики и оценка отдаленной выживаемости больных после коронарного шунтирования с учетом инвалидности // Социальные аспекты здоровья населения. 2013. № 2 (30). С. 20–22.

11. *Baim D. S., Grossman W.* Grossman's cardiac catheterization, angiography, and intervention. Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

12. *Safian R. D., Niazi K., Runyon J. P. et al.* Orbital atherectomy for infrapopliteal disease: device concept and outcome data for the OASIS trial // Catheterization and cardiovascular interventions: official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions. 2009. Vol. 73 (3). P. 406–412.

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 2. P. 382–388

R. K. Kantemirova[1, 2], Z. D. Fidarova[1], S. G. Krivenkov[1], V. Kh. Khavinson[3], K. L. Kozlov[3]

EVALUATION OF THE CLINICAL, PSYCHOLOGICAL AND SOCIO-ENVIRONMENTAL FACTORS, AFFECTING DISABILITY OF ELDERLY PEOPLE UNDERGOING SURGICAL MYOCARDIAL REVASCULARIZATION

[1] G. A. Albrecht Saint-Petersburg Scientific and Practical Center of Medical and Social Expertise, Prosthetics and Rehabilitation of the Disabled, 50 Bestuzhevskaya ul., St. Petersburg 195067; e-mail: terapium@yandex.ru; [2] I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41 ul. Kirochnaya, St. Petersburg 193015; [3] Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 Dinamo pr., St. Petersburg 197110

Factors significant for clinical-and-labor prognosis in elderly patients with ischemic heart disease after surgical myocardial revascularization are considered in the article. The authors demonstrate that for each level of the problem there are their own significant factors. Besides, the most essential correlations between investigated factors are marked out. The results obtained will enable to determine more correctly clinical-and-labor prognosis for patients with ischemic heart disease and develop their efficient rehabilitation programs. It is demonstrated that elderly patients have some features of vital activity restriction which are necessary to take into account while medical social expertise and rehabilitation program development.

***Key words**: elderly patients, ischemic heart disease, surgical myocardial revascularization, vital activity restriction, clinical-and-labor prognosis*