

ПРОБЛЕМЫ  
СТАРЕНИЯ  
и  
долго  
жизни

3  
2014

том 23

## **Учредитель и издатель**

Государственное учреждение "Институт геронтологии  
им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины"

Главный редактор акад. НАМН Украины В. В. Безруков (Киев)

### **Ответственные редакторы разделов**

"Биология старения" — проф. О. К. Кульчицкий (Киев)

"Гериатрия" — акад. НАМН Украины О. В. Коркуншко (Киев)

"Социальная геронтология и герогигиена" — доктор мед. наук А. А. Поляков (Киев)

### **Редакционная коллегия**

проф. Н. Ю. Бачинская (Киев), проф. А. И. Божков (Харьков), акад. НАМН Украины Г. М. Бутенко (Киев), проф. Н. С. Верхратский (зам. главного редактора, Киев), проф. В. П. Войтенко (Киев), проф. Ю. К. Дупленко (Киев), проф. Л. М. Ена (Киев), проф. В. Ю. Жаринова (Киев), проф. И. Н. Карабань (Киев), проф. Т. Ю. Квитницкая-Рыжова (Киев), чл.-корр. НАМН Украины С. М. Кузнецова (Киев), акад. НАН Украины Ю. И. Кундиев (Киев), доктор биол. наук Х. К. Мурадян (Киев), проф. В. В. Поворознюк (Киев), проф. А. В. Токарь (Киев), проф. В. В. Чайковская (Киев), проф. В. Б. Шатило (Киев), проф. V. Fraifeld (Beer Sheva, Израиль), проф. S. Rattan (Aarhus, Дания), проф. G. S. Roth (Pylesville, MD, США)

### **Редакционный совет**

чл.-корр. НАМН Украины М. А. Андрейчин (Тернополь), чл.-корр. РАН В. Н. Анисимов (Санкт-Петербург), доктор мед. наук С. М. Далакишвили (Тбилиси), акад. НАМН Украины Г. В. Дзяк (Днепропетровск), акад. АН Грузии Н. Н. Кипшидзе (Тбилиси), доктор биол. наук В. К. Кольтовер (Москва), акад. НАМН Украины В. А. Кордюм (Киев), акад РАМН Ю. П. Никитин (Новосибирск), чл.-корр. НАМН Украины Н. В. Пасечникова (Одесса), акад. НАМН Украины А. Г. Резников (Киев), акад. НАМН Украины И. М. Трахтенберг (Киев), чл.-корр. РАМН В. Х. Хавинсон (Санкт-Петербург), доктор биол. наук А. Н. Хохлов (Москва), акад. РАМН Н. Н. Яхно (Москва)

Журнал внесен в перечень профессиональных изданий Украины ("фаховые" издания) по медицинским и биологическим наукам.  
Постановление Президиума ВАК Украины № 1-05/4 от 14.10.2009 г.

Свидетельство о государственной регистрации КВ № 7706 от 11.08.2003

## **Научное медицинское общество геронтологов и гериатров Украины**

Том 23, № 3, 2014 г.

## **Научно-практический журнал Основан в декабре 1990 г.**

**Выходит 4 раза в год**

Киев

## СОДЕРЖАНИЕ

Биология старения

- |   |     |
|---|-----|
| <i>Вайсерман О. М., Мехова Л. В., Войтенко В. П.</i> Епігенетичне<br>"програмування" залежних від віку захворювань .....  | 215 |
| <i>Артеменко В. О., Ена Л. М., Чаяло П. П.</i> Старение и ренин-ангиотензин-<br>альдостероновая система (обзор литературы) .....  | 240 |
| <i>Красненков Д. С., Коляда А. К., Ахаладзе Н. Г., Вайсерман А. М., Кухарский В. М.,<br/>Поталицин П. Ю., Холод О. В., Кохичко Е. В.</i> Длина теломер в клетках<br>крови у жителей Киевской области разного возраста ..... | 254 |

Гериатрия

- |   |     |
|---|-----|
| <i>Безруков В. В., Ена Л. М.</i> Мультиморбідність як проблема старіння<br>(обзор літератури) .....   | 262 |
| <i>Купраш Л. П., Гріненко Ю. О., Безруков В. В.</i> Фармакоекономічний аналіз<br>антитромботичної терапії ішемічної хвороби серця у пацієнтів<br>старечого віку в умовах стаціонару .....                 | 275 |
| <i>Синеок Л. Л., Романенко М. С., Гавалко Ю. В., Мельниченко Н. А.,<br/>Жевага Л. М.</i> Особенности режимов сна—бодрствования и приема<br>пищи у людей разного возраста с метаболическим синдромом ..... | 286 |

## **Социальная геронтология и герогигиена**

- Войтенко В. П., Писарук А. В., Кошель Н. М., Мехова Л. В.*  
Продолжительность жизни в странах Европы: влияние образа  
жизни (медицинско-демографическое исследование) ..... 297

*Томаревская Е. С., Поляков А. А.* Остаточная работоспособность людей  
старше 60 лет: возможности и перспективы ..... 306

ISSN 0869-1703. ПРОБЛ. СТАРЕНИЯ И ДОЛГОЛЕТИЯ. 2014. Т. 23. № 3

*Бобко Н. А., Кудиевский Я. В.* Возрастная адаптация биоэлектрической активности головного мозга операторов умственного труда при сменном режиме работы ..... 319

**Новые книги** ..... 336

Электронная версия журнала размещена на сайте [www.geront.kiev.ua/psid](http://www.geront.kiev.ua/psid)

Зав. редакцией *В. В. Панюков*

---

Адрес редакции и издателя:  
Государственное учреждение

"Институт геронтологии им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины"  
04114, Киев-114, ул. Вышгородская, 67. Тел.: (44) 431 0568, факс: (44) 432 9956  
E-mail: ig@geront.kiev.ua

---

Сдано в набор 1.09.2014. Подп. в печ. 16.09.2014. Формат 70×100/16.  
Офсетная печать. Усл. печ. л. 10. Уч.-изд. л. 8,1. Зак. 128.

Подготовлено к печати и изготовлено  
в Государственном предприятии "Инженерно-Производственный Центр АЛКОН  
НАН Украины"  
04074, г. Киев, ул. Автозаводская, 2, тел. (044) 430-82-47

© Государственное учреждение "Институт геронтологии  
им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины", 2014

# БИОЛОГИЯ СТАРЕНИЯ

---

"Пробл. старения и долголетия", 2014, 23, № 3. — С. 215–239

УДК 616.053.9:575.1

**О. М. Вайсерман, Л. В. Мєхова, В. П. Войтенко**

*Державна установа "Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова  
НАМН України", 04114 Київ*

## ЕПІГЕНЕТИЧНЕ "ПРОГРАМУВАННЯ" ЗАЛЕЖНИХ ВІД ВІКУ ЗАХВОРЮВАНЬ

Розглянуті експериментальні та епідеміологічні докази того, що епігенетичні процеси можуть значною мірою визначати особливості старіння і схильність до залежних від віку захворювань, у тому числі раку, кардіоваскулярних і нейродегенеративних захворювань, а також діабету 2 типу. Онтогенетична пластичність впродовж критичних періодів розвитку приводить до перманентних змін у структурі та функції різних органів і систем організму. Передбачається, що основним молекулярним механізмом "онтогенетичного програмування" є зміни, що відбуваються на епігенетичному рівні (стійкі зміни експресії генів, не пов'язані зі змінами у послідовності ДНК, що входить до їх складу).

**Ключові слова:** залежні від віку захворювання, онтогенетичне програмування, старіння, епігенетичні модифікації.

Донедавна передбачалося, що ризик виникнення тих чи інших залежних від віку захворювань визначається генетичною схильністю і чинниками середовища (включаючи доступність харчових ресурсів, інфекції, фізичну активність, соціальну поведінку та ін.), що є тригерами патологічних процесів. Домінувала думка, що на генетичному рівні схильність до захворювань залежить від змін лінійної структури ДНК в результаті мутацій (делецій, tandemних дуплікацій, ампліфікації генів і т. д.), що призводять до порушення в регулюванні експресії генів. Генетична епідеміологія і зараз є ключовим компонентом епідеміологічної парадигми. Відомо, що розвиток багатьох захворювань (наприклад, муковісцидозу) практично повністю залежить від одиничної генетичної мутації [98].

У той же час, ризик виникнення багатьох захворювань не може бути зведений лише до певних генетичних детермінант. У деяких випадках вплив тих чи інших чинників середовища призводить до збільшення темпу генетичних ушкоджень і, внаслідок цього, до виникнення певних захворювань [23]. Чинники середовища можуть також впливати на генетичну експресію, не змінюючи послідовність нуклеотидних основ, що входять до складу ДНК (тобто, призводять до певних епігенетичних змін). До епігенетичних модифікацій відносять мітотично (іноді і мейотично) успадковані зміни, що не порушують послідовності нуклеотидів у складі ДНК. На відміну від первинної структури ДНК організму, яка остаточно фіксується в процесі запліднення і в подальшому може змінюватися тільки за рахунок мутацій, епігенетична структура досить динамічна, вкрай чутлива до різних впливів довкілля і може змінюватися протягом усього життя [17, 41, 42]. Індуковані впливами довкілля епігенетичні зміни ДНК можуть бути адаптивними та зумовлюють краще функціонування організму в змінених умовах [46], але можуть також бути причиною різних захворювань [23].

Істотний внесок у розглянуту проблему вніс англійський дослідник Конрад Уоддінгтон, автор низки концепцій зародкового розвитку [6]. Йому також належить термін "епігенетика", введений в 40-х роках ХХ сторіччя для опису змін експресії генів під час розвитку. К. Уоддінгтон піддавав лялечок дрозофіл тепловому шоку і спостерігав зміну патернів жилкування крил у дорослих мух. Змінені фенотипи відтворювалися в популяції протягом довгого часу після усунення індукційних стимулів. Це дало можливість припустити, що вплив певного зовнішнього чинника протягом критичних періодів розвитку може продукувати фенотипічні зміни, які зберігаються протягом усього життя і навіть можуть успадковуватися наступними поколіннями. К. Уоддінгтон назвав цей феномен "генетичною асиміляцією". У сучасній літературі частіше використовують термін "епігенетика". Предметом епігенетики є вивчення мітотично (а іноді й мейотично) успадкованих змін генетичної експресії, які виникають без порушення послідовності нуклеотидних основ ДНК.

Епігенетику можна визначити як процес взаємодії генотипу організму з довкіллям при формуванні фенотипу. Вона вивчає механізми, які, використовуючи генетичну інформацію однієї клітини (зиготи), за рахунок різної експресії генів реалізують розвиток багатоклітинного організму, що складається з диференційованих клітин [7]. Потрібно відзначити, що багато дослідників досі ставляться до епігенетики скептично, оскільки в її рамках допускається ймовірність негеномного успадкування адаптивної відповіді на зміни довкілля, що суперечить домінуючій геноцентричній парадигмі [53].

### **Механізми епігенетичного регулювання онтогенезу**

Вивчення епігенетичних механізмів — галузь наукових досліджень, що активно розвивається останніми роками. Основними механізмами епігенетичного контролю вважаються метилювання ДНК, ремоделю-

вання хроматину, регуляція на рівні РНК (зокрема, РНК-інтерференція), пріонізація білків та інактивація *X*-хромосом.

Найбільш вивченим до теперішнього часу епігенетичним механізмом є метилиювання цитозинових основ ДНК [50]. Початок інтенсивним дослідженням ролі метилиювання в регуляції генетичної експресії, в тому числі при старінні, було покладено ще в 70-ті роки минулого століття піонерськими роботами Б. Ф. Ванюшина і Г. Д. Бердишева [1]. Процес метилиювання ДНК полягає в приєднанні метильної групи до цитозину в складі *CpG*-динуклеотиду в позиції С5 цитозинового кільця [15]. Метилиювання ДНК в основному властиво еукаріотам. У людини метильовано близько 1 % геномної ДНК. За процес метилиювання ДНК відповідають три ферменти: ДНК-метилтрансферази 1, 3 $\alpha$  і 3 $\beta$  (*DNMT1*, *DNMT3 $\alpha$*  і *DNMT3 $\beta$* , відповідно). Передбачають, що *DNMT3 $\alpha$*  і *DNMT3 $\beta$*  – це *de novo* метилтрансферази, які здійснюють формування патерну метилиювання ДНК на ранніх стадіях розвитку, а *DNMT1* здійснює метилиювання ДНК на більш пізніх етапах життя організму. Функція метилиювання полягає в активації/інактивації гена. Метилиювання призводить до репресії гена, а деметилиювання – до його активації. Показано, що навіть незначні зміни в рівні метилиювання ДНК можуть істотно змінювати рівень генетичної експресії. Як зазначав у 1989 р. Р. Холлідей, метильна група виконує роль "запобіжника". Чим менше метильних груп – тим більше клітина диференційована; чим вищий ступінь метилиювання ДНК – тим нижчий ступінь диференціації та тим клітина молодша [50]. Класичним прикладом деметилиювання є онтогенез деяких видів лососевих риб. Практично миттєве старіння риб цього виду безпосередньо після нересту супроводжується масивним деметилиюванням ДНК.

Іншим досить добре вивченим епігенетичним механізмом є модифікація гістонів. Одними з найбільш вивчених є пост-трансляційні модифікації N-кінцевих хвостиків гістонів шляхом їх ацетилювання. Знижена аффінітівність (спорідненість) ацетильованих гістонів з ДНК призводить до розпущення структури хроматину і, відповідно, до збільшення транскрипційної активності гена. Навпаки, деацетилювання гістонів асоційоване зі зниженням транскрипційної активності і гетерохроматизацією. Модифікація гістонів і метилиювання ДНК спільно визначають особливості просторової організації хроматину, від якої, в свою чергу, залежить вибірковість транскрипції генів. Проте до цих пір не з'ясовано, чи впливають чинники довкілля на "гістоновий код" і на метилиювання ДНК однаково.

Актуальним є вивчення ролі малих інтерферуючих РНК (*si-RNA*) в процесах регуляції генетичної активності [70]. Інтерферуючі РНК можуть змінювати стабільність і трансляцію м-РНК шляхом моделювання функцій полісом і структури хроматину.

**Епігенетика і розвиток.** Метилиювання є дуже динамічним процесом, особливо під час раннього ембріогенезу. Процеси, пов'язані з метилиюванням, визначають інактивацію *X*-хромосом, геномний імпринтинг і клітинну диференціацію. Механізми глобального епігенетичного пере-

програмування геному клітини в процесі клітинного циклу добре вичені в експериментальних дослідженнях на клітинних культурах [72]. В процесі індивідуального розвитку ссавців метильовані геноми сперматозоїдів і яйцеклітин вже до початку восьмиклітинної стадії бластоциста піддаються глобальному деметилюванню. На стадії імплантації ембріона патерні метильовання відновлюються *de novo*. Впродовж життя дорослого організму характеристики метильовання специфічні для кожного типу клітин і тканин. Однак показано, що зміни метильовання ДНК можуть відбуватися навіть у повністю диференційованих постмітотичних клітинах. Наприклад, в нейронах були виявлені модифікації метильовання ДНК, пов'язані з напруженюю розумовою діяльністю (навчанням, запам'ятовуванням і т. д.). Порушення цих патернів у дорослому житті пов'язане зі старінням і розвитком захворювань [52].

У великій кількості робіт отримані підтвердження того, що індуковані впливом певних зовнішніх стимулів епігенетичні зміни можуть успадковуватися не тільки дочірніми клітинами в результаті соматичних поділів [15], але в деяких випадках вони зберігаються після епігенетичного ремоделювання в процесі гаметогенезу та раннього ембріогенезу і переносяться від предків до нашадків [55]. Цей процес був неодноразово продемонстрований в експериментальних дослідженнях, існують також докази перенесення епігенетичних маркерів в наступні покоління і для людини [99]. Таким чином, епігенетичні модифікації можуть успадковуватися як міtotично, так і мейотично [9].

**Прогностична адаптивна відповідь.** Більшість систем людського організму починають розвиватися невдовзі після початку запліднення і повністю дозрівають тільки через тижні, місяці або навіть роки після народження. Організм найбільш чутливий до зовнішніх впливів (включаючи гіпоксію, підвищений або знижений рівень материнської турботи, інфекції, гормональні впливи, вплив хімічних препаратів і токсинів) протягом відносно довгого процесу внутрішньоутробного розвитку і періодів постнатального та (ймовірно) препубертатного дозрівання. Ці впливи впродовж критичних періодів дозрівання, що супроводжуються онтогенетичною пластичністю, призводять до перманентних змін у структурі та функції певних органів і систем організму [13].

Цей процес "онтогенетичного програмування" [12] є адаптивним, оскільки реалізує підготовку організму до очікуваних у майбутньому умов довкілля [53]. Глюкман і Хансон назвали подібний вид адаптації "прогностичною адаптивною відповіддю" (*predictive adaptive response — PAR*) [45]. Відповідно до концепції *PAR*, якщо умови проживання до і після народження збігаються, його реалізація приводить до збільшення пристосованості організму. Якщо ж ці умови відрізняються (прогноз виявляється невірним), це може призводити до виникнення різних патологій [45, 118]. Так, якщо внутрішньоутробний розвиток людини відбувається при якісно або кількісно неповноцінному харчуванні, вона народжується зі зниженою масою тіла і зміненим обміном речовин. Люди з подібним "запасливим" (*thrifty*) типом метаболізму краще виживають в умовах дефіциту харчів, однак в умовах повноцінного хар-

чування швидко набирають вагу і згодом схильні до різних проявів метаболічного синдрому [12]. Останній сценарій в наші дні стає дедалі поширенішим, оскільки зміни стилю життя, що відбулися останніми роками, часто перебувають у конфлікті з програмованими протягом раннього розвитку прогностичними адаптивними змінами.

Багато авторів вважають, що основним молекулярним механізмом прогностичної адаптивної відповіді є зміни, що відбуваються на епігенетичному рівні. Так, *B. Tschentke* та співавт. виявили, що з яєць домашніх птахів, підданих під час інкубації температурному стресу, вилупляються птиці зі змінами в термосенситивності нейронів гіпоталамуса. Автори пов'язують ці зміни з виникненням у стресованих птахів епігенетичної температурної адаптації [106].

Життя сучасної людини наповнене синтетичними хімікатами і штучними репродуктивними технологіями, які можуть індукувати онтогенетичне програмування з непередбачуваними наслідками на пізніх етапах життя. Цілком можливо, що ці фактори значною мірою пояснюють епідемічний характер поширення різних хронічних патологій, що спостерігається останніми десятиліттями. Розуміння того, яким чином фактори довкілля впливають на епігенетичні процеси, призводячи до онтогенетичного програмування, може забезпечити нові підходи до ранньої діагностики, попередження та лікування цих захворювань.

**Епігеном і старіння.** Останнім часом накопичено велику кількість доказів того, що епігенетичні процеси відіграють важливу роль на пізніх етапах життя, зокрема при старінні відбуваються широкомасштабні зміни патернів метиливання [46]. Передбачається, що ці процеси перебувають під генетичним контролем [17]. Зазвичай найбільша кількість метильованих цитозинових основ спостерігається в ДНК ембріонів або новонароджених, ця кількість поступово зменшується з віком [85]. Асоційоване з віком зниження рівня метиливання ДНК виявлено в культурзованих лімфоцитах мишей, хом'яків і людей [121]. Воно має систематичний характер, але може бути тканино- і геноспецифічним [85]. Наприклад, *J. Tra* та співавт. [105] при зіставленні більш ніж 2000 локусів в *T*-лімфоцитах периферичної крові новонароджених, а також людей середнього та старшого віку виявили, що 23 із цих локусів з віком піддаються гіпер- і гіпометиливанню, причому подібні зміни характеру метиливання виявлені і в інших тканинах: підшлунковій залозі, легенях і стравоході. Процес вікового деметиливання може бути прискорений певними патологічними умовами, зокрема при різних залежніх від віку захворюваннях людини — таких, як рак і хвороби імунної системи [52].

Передбачається, що з віком деметиливання призводить до хромосомних передбудов за рахунок активації мобільних генетичних елементів, які зазвичай депресуються метиливанням ДНК [14]. Систематичне зниження вікових рівнів метиливання може (принаймні, частково) бути причиною виникнення багатьох комплексних захворювань, етіологію яких не можна пояснити класичними генетичними поглядами [77]. Ще одним процесом, який відбувається в онтогенезі паралельно з деметиливанням і впливає на епігенетичне регулювання, є конденсація хро-

матину (гетерохроматинізація), яка веде до зниження генетичної активності [92]. У ряді робіт залежні від віку епігенетичні зміни були продемонстровані також в статевих клітинах; спрямування цих змін, очевидно, є ген-специфічним [40].

**Близнюкові дослідження.** Зміни епігенетичного профілю з віком були вивчені в багатьох роботах, здійснених на близнюках. Як відомо, монозиготні близнюки є генетично ідентичними, тоді як дизиготні мають близько 50 % ідентичних генів. Ступінь конкордантності у монозиготних близнюків стосовно всіх складних захворювань є меншою ніж 100 %, але істотно більшою порівняно з дизиготними [90]. На моделі монозиготних близнюків було продемонстровано, що під час старіння виникає "епігенетичний дрейф" на рівні як метилиювання ДНК, так і модифікації гістонів, який призводить до нарastaючих фенотипічних розбіжностей з віком [41]. Зазвичай подібні дослідження здійснюють за допомогою методу мікрочіпів (*microarray*), що дозволяє визначати патерни метилиювання ДНК [129]. У популярному дослідженні *M. Fraga* та співавт. [41] вивчені вікові зміни метилиювання ДНК і ацетилювання гістонів у монозиготних близнюків різного віку. Епігенетичні відмінності на ранніх етапах життя у них були практично відсутні, що свідчить про те, що монозиготні близнюки при народженні є не тільки генетично, але й епігенетично ідентичними. Проте з віком відмінності в характеристиках метилиювання ДНК збільшувалися і виявлялися тим більшими, чим більшим був вік близнюків [41]. Примітно, що ступінь епігенетичних розбіжностей між близнюками залежав від відмінностей в умовах їх існування. Недоліком близнюкових досліджень є те, що патерни метилиювання зіставляли у різних людей (тобто, дослідження було поперечним). *T. Byoznisson* та співавт. [17] здійснили лонгітудинальні спостереження метилиювання ДНК у одних і тих же людей (не близнюків) протягом багатьох років їх життя. Дослідження було проведено на двох популяціях: Ісландії і штату Юта (США). Глобальні зміни рівнів метилиювання були виявлені протягом 11–16-річного проміжку часу у приблизно 20 % обстежених, причому в популяції штату Юта ці зміни демонстрували явну сімейну кластеризацію, яка виявлялася як у збільшенні, так і в зниженні рівня метилиювання певних генів, хоча більш вираженою була тенденція до вікового гіпометилиювання. Автори висловили припущення, що подібна сімейна кластеризація може свідчити про відмінності в генетичних локусах, залучених до регуляції метилиювання ДНК. Ці дані важливі для розуміння потенційних механізмів, за допомогою яких чинники довкілля впливають на залежні від віку патерни генетичної експресії.

**Гіпотеза епігенетичного дрейфу.** Епігеном є високодинамічною, але водночас і жорстко контролюваною структурою. Втрата контролю над епігеномом може бути однією з головних причин старіння і залежних від віку захворювань. Нещодавно *A. Schumacher* запропонував нову еволюційну епігенетичну гіпотезу старіння ("гіпотеза епігенетичного дрейфу") [90]. Ця гіпотеза пропонує теоретичний базис для пояснення багатьох вікових феноменів: припускається, що старіння є наслідком

прогресивного накопичення епігенетичних ушкоджень внаслідок обмеженої потужності репараційної системи [90]. Вікзалежний епігенетичний дрейф є природним феноменом, що виявляється в усіх здорових індивідів, але з віком він може ставати несприятливим для життєдіяльності, призводячи до розвитку комплексних захворювань. Епігенетичний дрейф був виявлений в тканинах здорових людей, але в тканинах пацієнтів зі хворобою Альцгеймера він виявився більш істотно вираженим [90].

Було висловлене припущення, що темп накопичення генетичних мутацій збільшується з віком лінійно, а рівень накопичення епімутацій після досягнення порогу клітинної епігенетичної дерегуляції підвищується експоненціально. Досягаючи порога, ці зміни внаслідок "резонансного ефекту" можуть порушувати генетичний і епігенетичний гомеостаз, призводячи таким чином до швидкого епігенетичного дрейфу. Його темп може визначатися не тільки поодинокими змінами в геномі, але також залежати від геномних системних механізмів.

Можна припустити, що вплив довкілля може призводити до виникнення довгострокових "епігенетичних відбитків", особливо в постміточних клітинах (нейронах і т. д.). Ці відбитки можуть зберігати свій шкідливий потенціал протягом багатьох років. Наприклад, вплив на щурів в період їх розвитку металів-ксенобіотиків (зокрема, свинцю) призводить до відсточеної гіперекспресії гена *APP*, який відіграє критичну роль у розвитку хвороби Альцгеймера. Цей ефект проявляється навіть через 20 місяців після впливу [128].

Для кращого розуміння процесів, пов'язаних з "епігенетичним дрейфом", потрібно здійснювати дослідження не тільки залежних від віку захворювань, але також вивчати епігенетичні патерни у довгожителів. Якщо зміни довкілля відіграють ключову роль в епігенетичному дрейфі, можна припустити, що довгожителі є носіями більшої кількості негативних вікових епімутацій у порівнянні з іншими членами популяції. Однак певні комплексні особливості їх епігенотипу можуть захищати їх від пошкоджуючого ефекту цих епімутацій.

**Роль епігенетичних факторів в етіології залежних від віку захворювань**  
Порушення, що відбуваються в епігеномі ("епімутації") є причиною розвитку багатьох захворювань. Передбачається, що епімутації виникають в 100 разів частіше, ніж генетичні мутації [14]. Вони можуть виникати як випадково, так і у відповідь на певні зміни середовища. Найбільша кількість епімутацій виникає на ранніх етапах розвитку, що супроводжується швидким клітинним ростом і епігенетичним ремоделюванням.

У багатьох дослідженнях показано, що склонність до ряду залежних від віку захворювань залежить від умов раннього онтогенезу. У великій кількості робіт, здійснених в різних країнах, підтверджена асоціація між низькою масою тіла при народженні і підвищеним ризиком розвитку коронарних захворювань серця, гіпертензії, інсульту, депресії, діабету 2 типу та остеопорозу на пізніх етапах життя [12, 102]. Автори даних

досліджень висловлюють припущення, що виявлені асоціації в значній мірі залежать від процесів, що відбуваються на епігенетичному рівні.

Відхилення від нормального епігенетичного профілю виявлені при злоякісних новоутвореннях різних локалізацій [11] і, очевидно, вони відіграють важливу роль в етіології інших залежних від віку хронічних захворювань — таких, як ожиріння, діабет 2 типу, серцево-судинні захворювання [90], а також астма [73], алергія [96], аутизм [89], маніакально-депресивні розлади та шизофренія [7]. Зміни епігенетичного профілю також були виявлені при деяких негативних наслідках для здоров'я, пов'язаних з використанням сучасних репродуктивних технологій [75].

Таким чином, склонність до захворювань, які є результатом комплексної взаємодії генетичних факторів і епігенетичних маркерів, фіксується в епігеномі у відповідь на вплив певних ендогенних і екзогенних факторів [53]. Добре відомі істотні епідеміологічні відмінності в рівні поширеності залежних від віку захворювань в різних популяціях є очевидним доказом того, що провокувати розвиток цих захворювань можуть певні тригери довкілля. Зокрема, "вестернізований" спосіб життя може бути істотним компонентом у розвитку вікових захворювань мозку. Схожа ситуація спостерігається і щодо інших комплексних захворювань, зокрема раку [90]. Дослідження, здійснені на мігрантах, показали, що захворюваність на рак збільшується внаслідок міграції, що передбачає важливий внесок зміни умов існування в розвиток цього захворювання [47]. Очевидно, для подальшого вивчення цього питання необхідні подальші інтенсивні крос-культуральні дослідження.

**Злоякісні новоутворення.** Найчіткіше епігенетична складова продемонстрована в етіології злоякісних новоутворень. Підвищення рівня метилиювання генів-супресорів пухлинного росту в ракових клітинах у порівнянні з нераковими іноді досягає 100 % [36]. Показано, що розвиток онкопатології може бути зупинено при зміні метилиювання певних генетичних сайтів в ракових клітинах [120]. Специфічні профілі метилиювання також асоційовані з чинниками, які дозволяють прогнозувати розвиток раку [30]. Особливістю епігенетичних процесів, що відбуваються в ракових клітинах, є те, що поряд із глобальним деметилиюванням ДНК (яке зазвичай пов'язують із хромосомною нестабільністю) в них одночасно відбувається гіперметилиювання певних промоторів генів-супресорів раку [36]. Крім того, зміни в метилиюванні ДНК асоційовані з модифікацією гістонів. Наприклад, рівень триметилиювання лізинів H4-гістона в положенні 20 (K20-H4) формується в клітинах у процесі диференціювання [16], зростає з віком [82] і при різних прогеріях зазвичай знижений [90]. Вважається, що зниження рівня триметилиювання K20-H4 в ракових клітинах може бути наслідком зниження рівня експресії K20-H4-специфічної метилтрансферази *Suv4-20h*, гена супресора *RB*, а також deregуляції інших гістономодифікуючих ензимів [51]. До теперішнього часу ще не відомо, чи змінюються рівень експресії цих гістономодифікуючих ензимів з віком. Примітно, що рівень експресії двох маркерів модифікації гістонів (моно-ацетильованого K16-H4 та

ацетильованого K9-H3), асоційованих з "*anti-aging*" гістон-деацетилазою *SIRT1*, змінюється в процесі канцерогенезу [83]. Порушення регуляції *SIRT1* продемонстровано при карциномі легенів, лімфомах і саркомах м'яких тканин мишей [28], а також при раку легенів [125], простати [60] і лейкемії [21] у людей. У ряді робіт виявлено, що регуляція гістонів за допомогою всіх перерахованих факторів (*SIRT1*, K16-H4 і K9-H3) [107] радикально змінюється при різних типах онко-захворювань [42]. Так, продемонстровано, що зниження ацетилювання K9-H3 асоційоване зі збільшенням ризику повторного раку простати [91]. Показано, що рапові клітини мають знижений рівень ацетилювання K16-H4 [57]. Припускають, що зниження ацетилювання K16-H4 при раку може бути наслідком deregуляції K16-H4-специфічної гістон-ацетилтрансферази *hMOF* [78]. До теперішнього часу зв'язок між збільшеною активністю *SIRT1* при раку та її зниженою активністю при старінні незрозумілій і, на думку ряду авторів, являє собою багатообіцяючу галузь досліджень для подальшого розуміння природи процесів старіння [88]. При досліджені членів сімей з чітко встановленою сімейною склонністю до раку в їх статевих клітинах були ідентифіковані епімутації в генах, що відповідають за репарацію помилково спарених нуклеотидів (місметч-репарацію) *MLH1* [99] і *MSH2* [26]. Незалежно від того чи відображають ці епімутації трансгенераціонне генетичне спадкування, вони можуть індукувати карциногенез тим же чином, що й генетичні мутації в аналогічних локусах. Було показано, що приблизно половина генів-супресорів пухлин, які обумовлюють випадки сімейного раку, при спорадичних формах раку також демонструють епігенетичну репресію [56].

Значущі зміни в рівні метилювання, що продемонстровані між раповими і нераповими тканинами, не були виявлені для інших комплексних захворювань у тих випадках, коли відмінності в рівні метилювання певних сайтів у хворих людей порівняно зі здоровими не перевищували 10 % [59]. Тому інтерпретація функціональних наслідків подібних змін є проблематичною.

**Кардіоваскулярні захворювання.** Кардіоваскулярні захворювання (КВЗ) є провідною причиною смертності, особливо в пострадянських країнах. В розвинених країнах вони є причиною смертей в 27 % випадків, а в країнах, що розвиваються, — в 21 % випадків [64]; за даними Державного комітету статистики, в Україні КВЗ є причиною смерті 63 % населення [5]. Менш ніж 5 % ризику розвитку КВЗ детермінується генетично складовою; таким чином, епігенетичні фактори і чинники способу життя детермінують більшу частину варіацій [119].

Найбільш очевидний зв'язок між епігенетичними факторами і КВЗ при гіпергомоцістейнії (порушенні обміну сірковмісних амінокислот, що призводить до підвищення концентрації амінокислоти гомоцістейну в крові). Гіпергомоцістейнія є загальновизнаним чинником ризику розвитку КВЗ. Механізми, що визначають асоціацію гіпергомоцістейнії з КВЗ, ще не з'ясовані, проте, оскільки відомо що збільшена концентрація гомоцістейну призводить до порушення метилювання ДНК,

передбачається, що провідну роль в цій асоціації відіграють саме епігенетичні механізми [25]. У ряді робіт було показано, що зміни метилювання ДНК (як гіпо-, так і гіперметилювання), пов'язані з певними факторами харчування, можуть бути первинною ланкою атерогенезу [65].

**Діабет 2 типу.** Мета-аналіз публікацій в системі *Medline* дозволив виявити, що епігенетичні фактори найбільш часто згадуються як найбільш імовірний механізм розвитку діабету 2 типу [123]. У ряді досліджень було показано, що на ризик розвитку діабету 2 типу може впливати характер харчування в батьківському і навіть предбатьківському поколіннях [76]. Докази цього зв'язку були виявлені в експериментальних дослідженнях, в яких було продемонстровано, що пренаatalne та раннє постнатальне харчування може впливати на ендокринні функції підшлункової залози і експресію генів в її клітинах [115]. У багатьох роботах було показано, що ген *COX7A1*, залучений в метаболізм глукози, демонструє збільшення метилювання з віком [86]. Оскільки ризик розвитку діабету 2 типу також збільшується з віком, автори представленої роботи припускають, що віковалежне збільшення метилювання промотора гена *COX7A1* може бути однією з причин розвитку діабету 2 типу.

**Ожиріння.** У багатьох експериментальних дослідженнях показано, що відхилення від нормального епігенетичного профілю можуть бути причиною ожиріння [114]. Так, клоновані миші мають нормальну масу тіла при народженні, але на пізніх етапах життя схильні до ожиріння частіше в порівнянні з неклонованими [102]. Схожий феномен у клонованих овець ("синдром великих нащадків") також пов'язують з епігенетичними змінами [127]. Останніми роками активно вивчаються епігенетичні маркери, асоційовані із захворюваннями, пов'язаними з порушеннями травлення у людей [43].

**Хвороба Альцгеймера.** *S. C. Wang* та співавт. [113] у своєму недавньому дослідженні за допомогою *MALDI-TOF* мас-спектроскопії виявили зв'язок між віковими епігенетичними змінами в промоторах 12 генів, що імовірно належать до виникнення хвороби Альцгеймера, і схильністю до цього захворювання. Вивчаючи посмертні зразки тканин мозку людей, померлих у віці 65–85 років, вони виявили, що у людей зі хворобою Альцгеймера у відносно молодому віці зміни епігенетичних маркерів у зіставленні з контролем (молодими здоровими людьми) були незначними, а у людей з пізньою маніфестацією захворювання (*late-onset Alzheimer's disease — LOAD*) ці зміни виявилися значно більш вираженими. Автори висловлюють думку, що вік початку захворювання та його перебіг можуть значною мірою бути обумовлені "епігенетичним дрейфом". У недавньому дослідженні монозоготних близнюків у парах, дискордантних за хворобою Альцгеймера, було виявлено істотне глобальне деметилювання ДНК у клітинах певних ділянок мозку порівняно з контролем (їх близнюками без хвороби Альцгеймера) [69]. Показано, що вміст бета-амілоїдного білка, який відіграє важливу роль у виникненні хвороби Альцгеймера, асоційований з деметилюванням цитозинових основ ДНК [104].

### **Епігенетичне програмування: роль чинників середовища і способу життя**

**Харчування.** Важливий внесок у раннє програмування хронічних захворювань мають особливості материнського харчування протягом внутрішньоутробного розвитку. Від кількісного і якісного складу їжі значною мірою залежить епігенетичний профіль [47]. Дослідження довготривалих наслідків голоду в Голландії, пов'язаного з ембарго на постачання продовольства, введеного німецькою окупаційною владою в 1943–44 рр. (*Dutch Hunger Winter*), показало, що нащадки матерів, які голодували в період вагітності, схильні до діабету 2 типу, ожиріння і КВЗ на пізніх етапах життя [66]. Ці дані підтверджують, що індуковані неповноцінними умовами розвитку епігенетичні зміни можуть фіксуватися і призводити до виражених фенотипічних наслідків. Особливо важливим у цьому відношенні може бути період раннього ембріогенезу, оскільки саме в цьому періоді відбувається фіксація основних епігенетичних маркерів [84]. Примітним в цьому відношенні є недавнє дослідження *B. T. Heijmans* та співавт., в результаті якого було виявлено, що люди, чий ранній внутрішньоутробний розвиток проходив на тлі голоду в Голландії, через 60 років мають істотно знижений рівень метилування гена інсуліноподібного фактора 2 (*IGF2*) у порівнянні з їх однолітками з регіонів, що не зазнали голоду [48]. Зміни в характері метилування пізніше були виявлені і для ряду інших генів, що відіграють важливу роль при розвитку метаболічних і кардіоваскулярних захворювань. У людей, народжених на тлі голоду, був достовірно знижений рівень метилування гена *INSIGF* і підвищений — генів *IL10*, *LEP*, *ABCA1*, *GNASAS* і *MEG3* [103].

Показано, що з рівнем метилування ДНК прямо корелює доступність певних мікроелементів і вітамінів, залучених до одновуглецевого метаболізму (таких, як фолати, метіонін, холін і вітамін *B<sub>12</sub>*), які є основними донорами метильних груп і ко-факторами, залученими в процес метилування. Виявлено, що дієта з недостатньою кількістю фолату призводить до геномної нестабільності і гіпометилування ДНК [44], а дефіцит в їжі фолату і метіоніну може привести до спотвореного імпринтингу інсуліноподібного фактора росту 2 (*IGF2*) [117].

Продемонстровано, що додавання донорів метильних груп в корм самок мишій агуті до та протягом вагітності, а також безпосередньо після пологів, підвищує рівень метилування ДНК метастабільного епіалеля *A<sup>v</sup>y* (*viable yellow agouti*), що відповідає за жовте забарвлення їх шерсті [116]. Внаслідок цього колір шерсті у новонароджених мишенят ставав таким же, як у мишій дикого типу — бурим. Ці ж дослідники надалі виявили у мишей при додаванні в корм донорів метильних груп епігенетичну пластичність іншого метастабільного епіалеля — *AxinFu*. "Вікна чутливості" обмежувалися не тільки раннім ембріогенезом, але поширювалися і на середньо-гестаційну стадію [117].

У ряді популяційних досліджень продемонстрована виражена кореляція між вмістом в їжі людей фолату і схильністю до коронарних захворювань серця і раку [33]. Пацієнти з атеросклеротичними ураженнями судин часто мають підвищений рівень гомоцистеїну і *S*-аденозіл-

гомоцистеїну та знижений рівень метилювання ДНК [25], а низький рівень фолату призводить до гіпергомоцистеїнємії, яка пригнічує активність ключових інгібіторів одновуглецевого метаболізму [61]. Виявлено асоціацію між кількістю спожитих фолатів і мутацією гена, що кодує метилентетрагідрофолат редуктазу (*MTHFR*) — фермент, який відіграє ключову роль в метилюванні ДНК. Це дослідження продемонструвало зв'язок між епігенетичними факторами, пов'язаними з особливостями харчування, і генетичною схильністю до модуляції генетичної експресії [44].

Сучасна "вестернізована" дієта містить велику кількість жиро- і цукровмісних продуктів. Відомо, що багате жирами харчування протягом вагітності асоціюється із підвищеним рівнем естрогенів під час внутрішньоутробного розвитку і схильністю до раку грудей у нащадків жіночої статі. Наприклад, у шурів *Sprague-Dawley* в ході нормальног старіння відбувається прогресивне гіперметилювання і, відповідно, зниження транскрипційної активності гена естрогенового рецептора в клітинах молочної залози, що може бути захисним механізмом, який перешкоджає проліферації і канцерогенезу. Однак годування вагітних самок їжею, що містить велику кількість жиру, призводить до гіпометилювання промотора цього рецептора і підвищеної експресії естрогенового рецептора в грудних залозах їх нащадків, що призводить до їх підвищеної схильності до раку грудей [124].

У ряді робіт виявлено, що ризик розвитку цукрового діабету 2 типу на пізніх етапах онтогенезу залежить від рівня глюкози під час розвитку. Передбачається, що ці процеси залежать від епігенетичної "пам'яті", яка може зберігатися в тканинах, що є мішенями для інсуліну та глюкози [32]. Різні патерни метилювання ДНК були виявлені в промоторах генів, залучених в метаболізм глюкози [126].

Нешодавно в ряді досліджень були отримані докази позитивного впливу на здоров'я ізофлавоноїдів (що належать до класу фітоестрогенів), які містяться у багатьох харчових продуктах, особливо отриманих із сої. Активність цих продуктів пов'язана як з естрогеновими рецепторами, так і з іншими чинниками [108]. Передбачається, що фітоестрогени можуть бути ефективним засобом протидії деяким захворюванням, зокрема естрогензалежним видам раку, остеопорозу і КВЗ [34]. Показано, що додавання в їжу фітоестрогенів, особливо під час раннього розвитку, може призводити до антиканцерогенних ефектів щодо деяких гормонозалежніх видів раку. Так, наслідком додавання в корм шурів фітоестрогенів екволя і куместрола стало гіперметилювання (і, відповідно, репресія)protoонкогена *c-H-ras* в підшлунковій залозі тварин [67]. Додавання геністейна (естрогеноподібним поліфенолу, що міститься в сої) в корм вагітним самкам призвело до зміни кольору шерсті, а також запобіганню ожиріння у нащадків мишей агуті. Ці виражені фенотипічні зміни були асоційовані з підвищеним рівнем метилювання шести цитозин-гуанінових сайтів ретротранспозону, що впливає на транскрипційний статус гена агуті [35]. Крім того, додавання в корм геністейна протягом неонatalного розвитку мишей призвело до виникнення істотних відхилень в репродуктивній системі самок

[54]. Виявлено, що додавання в їжу дорослим щурам геністейна призводить до гіперметилювання певних генів в їх простаті [34]. У великий кількості робіт продемонстрований зв'язок вживання геністейна зі зниженням репродуктивної здатності жінок, зменшеним ризиком раку і гальмуванням процесу накопичення жиру. Передбачається, що геністейн може впливати на рівень метилиювання ДНК певних генів, включаючи деякі онкосупресори [34, 35, 37]. Висловлено припущення, що саме підвищений рівень геністейна в дієті, збагачений продуктами, отриманими з сої, визначає відомий феномен більш низької схильності жителів Азії до онкозахворювань, а також збільшення поширеності раку серед азійських іммігрантів у США [35].

Іншим природним компонентом, що має виражений модулюючий вплив на метилиювання ДНК, є поліфенол епігаллокатехін-3-галлат (*EGCG*), що міститься в зеленому чаї. Виявлено, що *EGCG* інгібує ДНК-метил-трансферазу і реактивує специфічні гени, пов'язані з розвитком раку простати і товстої кишki в клітинних лініях людини [37]. На думку деяких дослідників, певні компоненти їжі можуть також впливати на епігеном опосередковано через модифікацію гістонів хроматину [33, 49].

У багатьох епідеміологічних дослідженнях отримані підтвердження того, що індуковані харчовими факторами епігенетичні зміни можуть передаватися в наступні покоління [76]. В експериментах на модельних організмах активно вивчаються епігенетичні механізми, що лежать в основі подібних трансгенераціонних ефектів [76]. Так, показано, що обмеження білкового компонента в раціоні матерів-шурів протягом вагітності призводить до того, що в їх нащадків протягом кількох поколінь відбувається деметилиювання промоторів генів, асоційованих з метаболізмом глюкози в печінці, нирках і легенях [24].

Результати подібних досліджень проливають світло на патофізіологічні механізми захворювань, пов'язаних з індукованими харчовими факторами епігенетичними змінами. Висловлено припущення, що стабільність епігеному можна підтримувати за допомогою певних дієтичних комбінацій [39]. Ці знання сприяють розробкам нових стратегій профілактики захворювань шляхом модифікації характеру харчування в популяціях, схильних до патологічних змін.

**Ксенобіотики.** До ксенобіотиків відносять хімічні речовини, які не є компонентами біотичного круговороту та чужорідні для живих організмів. До них належать пестициди, мінеральні добрива, миочі засоби (детергенти), радіонукліди, синтетичні барвники, поліароматичні вуглеводні, вільні метали та ін. У ряді досліджень виявлено, що негативний вплив на здоров'я людей таких важких металів, як хром, кадмій, свинець, миш'як і никель може бути пов'язаний не тільки з їх токсичними ефектами, але і з індукованими ними епігенетичними змінами [49]. Наприклад, вплив хрому на самців мишей привів до гіпометилювання ДНК сперматозоїдів і був асоційований зі збільшеним ризиком виникнення раку та інших патологій в їх нащадків [29]. Споживання надлишкових кількостей важких металів призвело до гіпометилювання промо-

тора гена рибосомальної РНК 45S у сперматозоїдах щурів. Висловлено припущення, що дана епімутація може збільшувати ризик розвитку раку у нащадків [93]. Короткоспеціфічна експозиція клітин печінки щурів до кадмію інгібувала цитозин (C5)-ДНК-метилтрансферазну активність, тоді як тривалий вплив цього металу призводив до онкогенної трансформації і збільшення цитозин (C5)-ДНК-метилтрансферазної активності і метилювання ДНК [100]. Негативні наслідки споживання надлишкових кількостей важких металів (нікелю, кадмію та миш'яку) у гризунів були схожі з ефектами метил-дефіцитної дієти (відсутністю в їжі холіну і фолату) [79]. Іони цих металів, як і відповідна дієта, інгібували активність ДНК-метилтрансфераз, що, на думку авторів дослідження, призводило до гіпометилювання, асоційованого з онкопатологією генів. Вплив миш'яку під час внутрішньоутробного розвитку мишей призводив до розвитку раку печінки, легенів, нирок та сечоводів [111]. Внаслідок цих досліджень миш'як був визнаний в якості повного трансплацентарного канцерогену у мишей. Епідеміологічні дослідження відповідають даним експериментальних робіт і демонструють, що існує широкий спектр патологій, асоційованих з надлишковим споживанням людьми миш'яку (в тому числі рак, атеросклероз, неврологічні патології та КВЗ) [112]. Було продемонстровано, що свинець і нікель також можуть призводити до трансплацентарних канцерогенних ефектів, модулюючи епігенетичні процеси [94]. У ряді досліджень було виявлено, що дія важких металів може також призводити до модифікації гістонів і ремоделюванню хроматину [27].

Ще одним забруднювачем довкілля, який може порушувати нормальній розвиток експериментальних тварин, є 2,3,7,8-тетрахлородібензо-*p*-діоксин (*2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin* — TCDD). Показано, що вплив TCDD на преімплантаційні ембріони мишей призводить до уповільнення їх внутрішньоутробного росту, і цей ефект асоційований зі зміною патерна метилювання імпринтованих генів *H19* і *IGF2* [22]. TCDD також індукує модифікації гістонів в нормальніх епітеліальніх клітинах людини [22]. Було виявлено, що подібним чином можуть діяти й інші ксенобіотики, в тому числі ефір-фталат, поліхлоровані дефінілі і побічні продукти дезінфекції хлором [101].

**Ендокринні дезінтегратори.** Схильність до захворювань може в значній мірі визначатися не тільки впливом екзогенних чинників середовища, а й ендогенними факторами — такими, як стероїдні гормони. Работами останніх років виявлено, що ці гормони можуть істотно впливати на епігенетичні процеси і на онтогенетичну пластичність [9, 10, 95]. Тому не дивно, що на епігенетичні процеси можуть виражено впливати ендокринні дезінтегратори — хімікати, які спровокають процеси нормального синтезу, транспорту та елімінації гормонів. Одним з найбільш добре вивчених із них є синтетичний естроген діетілстілбестрол (*DES*), який був широко використаний в період від 1938 по 1971 рр. для запобігання жіночого беспліддя. У людей і експериментальних тварин вплив діетілстілбестрола впродовж "вікон чутливості" під час раннього розвитку призводить до порушення дифе-

ренціації репродуктивної системи, а також до онкозахворювань різної локалізації в органах, чутливих до *DES*. У ряді досліджень було виявлено зв'язок між впливом дієтілстілбестролу під час вагітності жінок і збільшеною схильністю до раку репродуктивної системи у їх дочок [110]. Показано, що пренатальний вплив дієтілстілбестролу призводить до збільшення ризику розвитку раку шийки матки і піхви, проблем з виношуванням у жінок і дисфункцією яєчок у чоловіків [87]. Неонатальний вплив дієтілстілбестролу індукує деметилювання певних *CpG*-сайтів в промоторі гена лактоферину, а також екзона-4 онкогена *c-fos* у мишей [62]. Пренатальний вплив цього ксеноестрогена на мишей збільшує вагу печінки і призводить до гіперметилювання рибосомальної РНК [8]. Внутрішньоутробний вплив бісфенолу *A* (миметик естрогенів) призводить до морфологічних і функціональних змін репродуктивної системи та молочних залоз, а на більш пізніх етапах життя — до безпліддя і розвитку раку легенів і простати [68]. Показано, що у експериментальних тварин внутрішньоутробна або неонатальна експозиція до бісфенолу *A* асоційована зі збільшенням маси тіла, зміною репродуктивної функції, збільшенням ризику розвитку онкозахворювань, а також специфічними змінами метилювання ДНК [81].

Дослідження на тваринах показали, що тривалий вплив антиандrogenу вінклозоліна асоціюється зі змінами в характері метилювання ДНК деяких генів і зменшеною фертильністю нащадків чоловічої статі протягом декількох поколінь [9]. В серії недавніх досліджень виявлено, що внутрішньоутробний вплив на самців мишей вінклозоліна індукує епігенетичні зміни, які можуть відтворюватися протягом чотирьох поколінь [9, 10, 31]. Ці епігенетичні модифікації певних послідовностей ДНК асоціюються зі зменшеною сперматогенною здатністю і зниженою фертильністю у дорослих тварин [9], відхиленнями в простаті, легенях, нирках, яєчках і імунній системі [10], а також зі змінами статевої поведінки [31].

**Алкоголь.** У ряді епідеміологічних досліджень показано, що регулярне споживання алкоголю призводить до зміни рівня активності метилтрансфераз і метилювання багатьох генів [7], в тому числі промоторів генів-супресорів пухлинного росту [18], і до зменшення внаслідок цього їх активності. Зокрема, важлива роль епігенетичних змін, індукованих регулярним споживанням алкоголю, продемонстрована при захворюванні на рак прямої кишки [109] і гіпергомоцистеїнемії [20] у хронічних алкоголіків. Показано, що алкоголь впливає на біодоступність фолату, що міститься в харчових продуктах та інгібує фолатзалежні біохімічні реакції [7].

**Куріння.** У ряді популяційних і експериментальних досліджень показано, що вплив нікотину може призводити як до підвищення рівня метилювання генів-супресорів пухлин, так і до зниження рівня метилювання онкогенів [63, 76]. Індукція цих змін також залежить від модуляції активності ДНК-метилтрансферази [63].

**Материнська турбота і перинатальний стрес.** У ряді досліджень були отримані докази того, що навіть слабкі впливи в ранньому онтогенезі,

які не викликають явних морфологічних порушень, можуть призводити до довготривалих відхилень у розвитку нервової та ендокринної систем [3]. Було показано, що різні фізіологічні впливи впродовж неонатального періоду розвитку можуть призводити до стійких змін експресії генів і, відповідно, до змін в спектрі транскрибування РНК [4]. Одним з найбільш цікавих напрямів вивчення індукованих в ранньому онтогенезі епігенетичних змін є дослідження наслідків рівня материнської турботи по відношенню до новонароджених щурів. Показано, що низький рівень материнської турботи, в тому числі облизування (*licking*) і очищення шерсті (*grooming*) протягом постнатального онтогенезу асоціюється зі зниженням рівня метилювання промотора глюокортикоїдного рецептора (і, відповідно, зі збільшенням активності даного гена) в гіпоталамусі і з модифікацією стрес-відповіді у молодих щурів [122]. Цей ефект міг бути знівелюваний шляхом певних фармакологічних або харчових впливів у дорослих щурів. Раннє відлучення щурят від матері призводить до гіперсекреції кортикостерону в дорослом стані, що обумовлено зниженням метилювання гена, який кодує секрецію вазопресину паравентрикулярними ядрами гіпоталамуса і, внаслідок цього — до стимуляції секреції АКТГ [71]. Іншими словами, стрес протягом раннього онтогенезу через епігенетичні ефекти довгостроково програмує роботу постміtotичних нейронів.

Продемонстровано, що пренатальний стрес у ссавців може стимулювати зміни, які тривалий час зберігаються в мозкових структурах і функціях, і в гіпоталамо-пітутарно-адреналовій осі [3]. Так, застосування стресу "вимушеної нерухомості" впродовж третього тижня вагітності самок щурів призводило до того, що пренатально стресовані новонароджені щури демонстрували більш стійку секрецію кортикостерону після застосування аналогічного стресу у віці 90 діб. Продемонстровано, що впливи під час внутрішньоутробного розвитку значною мірою коригують формування адаптаційних механізмів. Показано, що пренатальний стрес може призводити до змін в реактивності гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи і до порушення картини загального адаптаційного синдрому [2].

В дослідженнях на людях виявлено, що носії варіанту гена, який кодує білок із сімейства нейрофілінов (регулює ефективність зв'язування кортизолу з його рецептором) за умови раннього програмування частіше отримують діагноз посттравматичного стресового розладу [74]. Чітко встановлена залежність віку виникнення та перебігу різних захворювань від раннього стресування [97].

**Інфекції.** Показано, що епігенетичний профіль експериментальних тварин може бути істотно змінений під впливом бактеріальних інфекцій [19]. Виявлено, що загальним чинником у людей, інфікованих *Helicobacter pylori*, є відхилення від норми характеристик метилювання генів шлункової мукоци, а цей же фактор є ранньою причиною раку шлунка [58]. Інфікування *Campylobacter rectus* протягом вагітності призводить до імпринтування зміненого профілю метилювання інсульніноподібного фактору росту 2 в плаценті [19]. Подібні зміни метилювання

ДНК під впливом вірусних і гельмінтних інфекцій були відзначені в людських клітинних лініях [130]. Таким чином, зміна епігенетичного профілю у відповідь на ті чи інші інфекції може відігравати важливу роль при розвитку імуно-асоційованих патологій і деяких форм раку (наприклад, раку шлунка).

### **Прогнози та перспективи**

Останніми роками загальновизнаною стає концепція про ключову роль епігенетичних чинників у розвитку залежних від віку захворювань. Деякі автори навіть вважають епігенетику "епіцентром сучасної медицини" [38]. Сучасні генетико-епідеміологічні дослідження є основним джерелом знань про спільний внесок генотипу і певних впливів довкілля в ризик розвитку захворювань. Збагачення їх епігенетичними підходами може допомогти прояснити функціональний базис, що лежить в основі таких спільніх ефектів. Розробка генетико-епігенетичної моделі розвитку захворювань дозволить забезпечити стартову позицію для включення епігенетичних даних в генетичні дослідження [38]. Для виходу на наступний рівень пізнання процесів в даній сфері подальші дослідження мають бути зосереджені на рівні цілісного генома і можливості комплексного "онтогенетичного репограмування". В даний час відбувається реалізація широкомасштабних наукових проектів в цій галузі — наприклад, спрямованих на вивчення чутливості епігенома до естрогенних впливів. Подальший прогрес у даній сфері досліджень пов'язують із застосуванням таких сучасних технологічних платформ, як мас-спектрометрія, біоінформаційний аналіз, піросеквенування і т. д.

Період надвисокої чутливості в ранньому онтогенезі у людей триває досить довго (протягом місяців і навіть років), тому навколоїшнє середовище може чинити істотний вплив на процеси, пов'язані з епігенетичним програмуванням. Крім того, деякі фенотипічні зміни можуть маніфестиувати через багато років після їх виникнення на епігенетичному рівні. Сучасне пізнання епігенетичних процесів, очевидно, призведе до перегляду фундаментальних уявлень про природу захворювань. Оскільки ці процеси є потенційно оборотними, розшифровка епігенетичних механізмів, що призводять до розвитку хвороб, дозволить розробити ефективні превентивні стратегії. До цих стратегій можна віднести зміни в режимі харчування, способі життя, а також застосування певних фармакологічних засобів. Майбутні клінічні практики, спрямовані на поліпшення здоров'я людей, ймовірно, будуть еволюціонувати від сучасної паліативної допомоги до персоналізованої превентивної медицини, в значній мірі заснованої на визначені епігенетичних маркерів.

### **Список використаної літератури**

1. *Ванюшин Б. Ф., Бердышев Г. Д.* Молекулярно-генетические механизмы старения. — М.: Медицина, 1977. — 295 с.
2. *Дыгало Н. Н., Юдин Н. С., Калинина Т. С., Науменко Е. В.* Генетико-физиологические механизмы гормональной модификации стрессовой реактивности //

- Онтогенетические и генетико-эволюционные аспекты нейроэндокринной регуляции стресса. — Новосибирск: Наука. Сиб. отд-ние, 1990. — С. 136–148.
3. Резников А. Г., Пишак В. П., Носенко Н. Д. и др. Пренатальный стресс и нейроэндокринная патология. — Черновцы: Медакадемія, 2004. — 351 с.
  4. Салганик Р. И., Грязнова И. М., Маркель А. Л. и др. Ферментативный "импринтинг" как следствие воздействия генетических индукторов ферментов в раннем периоде после рождения животных // ДАН СССР. — 1979. — **245**, № 2. — С. 473–476.
  5. Статистический ежегодник Украины за 2007 год. Гос. комитет статистики Украины. — Киев: Консультант, 2008. — 571 с.
  6. Уоддингтон К. Морфогенез и генетика. — М.: Мир, 1964. — 14 с.
  7. Abdolmaleky H. M., Thiagalingam S., Wilcox M. Genetics and epigenetics in major psychiatric disorders: dilemmas, achievements, applications, and future scope // Am J. Pharmacogenomics. — 2005. — **5**. — P. 149–160.
  8. Alworth L. C., Howdeshell K. L., Ruhlen R. L. et al. Uterine responsiveness to estradiol and DNA methylation are altered by fetal exposure to diethylstilbestrol and methoxychlor in CD-1 mice: effects of low versus high doses // Toxicol. Appl. Pharmacol. — 2002. — **183**. — P. 10–22.
  9. Anway M. D., Cupp A. S., Uzumcu M., Skinner M. K. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility // Science. — 2005. — **308**. — P. 1466–1469.
  10. Anway M. D., Leathers C., Skinner M. K. Endocrine disruptor vinclozolin induced epigenetic transgenerational adult onset disease // Endocrinology. — 2006. — **147**. — P. 5515–5523.
  11. Ballestar E., Esteller M. Epigenetic gene regulation in cancer // Adv. Genet. — 2008. — **61**. — P. 247–267.
  12. Barker D. J., Osmond C., Simmonds S. J., Wield G. A. The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life // Br. Med. J. — 1993. — **306**. — P. 422–426.
  13. Bateson P., Gluckman P., Hanson M. The biology of developmental plasticity and the Predictive Adaptive Response hypothesis // J. Physiol. — 2014. — **592**. — P. 2357–2368.
  14. Bennett-Baker P. E., Wilkowski J., Burke D. T. Age-associated activation of epigenetically repressed genes in the mouse // Genetics. — 2003. — **165**. — P. 2055–2062.
  15. Bird A. Perceptions of epigenetics // Nature. — 2007. — **447**. — P. 396–398.
  16. Biron V. L., McManus K. J., Hu N. et al. Distinct dynamics and distribution of histone methyl-lysine derivatives in mouse development // Dev. Biol. — 2004. — **276**. — P. 337–351.
  17. Bjornsson H. T., Sigurdsson M. I., Fallin M. D. et al. Intra-individual change over time in DNA methylation with familial clustering // JAMA. — 2008. — **299**. — P. 2877–2883.
  18. Bleich S., Lenz B., Ziegenbein M. et al. Epigenetic DNA hypermethylation of the HERP gene promoter induces downregulation of its mRNA expression in patients with alcohol dependence // Alcohol Clin. Exp. Res. — 2006. — **30**. — P. 587–591.
  19. Bobetsis Y. A., Barros S. P., Lin D. M. et al. Bacterial infection promotes DNA hypermethylation // J. Dent. Res. — 2007. — **86**. — P. 169–174.
  20. Bonsch D., Lenz B., Reulbach U. et al. Homocysteine associated genomic DNA hypermethylation in patients with chronic alcoholism // J. Neural Transm. — 2004. — **111**. — P. 1611–1616.
  21. Bradbury C. A., Khanim F. L., Hayden R. et al. Histone deacetylases in acute myeloid leukaemia show a distinctive pattern of expression that changes

- selectively in response to deacetylase inhibitors // Leukemia. — 2005. — **19**. — P. 1751–1759.
22. Bradley C., van der Mee R., Roodi N. et al. Carcinogen-induced histone alteration in normal human mammary epithelial cells // Carcinogenesis. — 2007. — **28**. — P. 2184–2192.
  23. Brunet A., Berger S. L. Epigenetics of aging and aging-related disease // J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci. — 2014. — **69**. — P. 17–20.
  24. Burdge G. C., Slater-Jeffries J., Torrens C. et al. Dietary protein restriction of pregnant rats in the F0 generation induces altered methylation of hepatic gene promoters in the adult male offspring in the F1 and F2 generations // Br. J. Nutr. — 2007. — **97**. — P. 435–439.
  25. Castro R., Rivera I., Struys E. A. et al. Increased homocysteine and S-adenosylhomocysteine concentrations and DNA hypomethylation in vascular disease // Clin. Chem. — 2003. — **49**. — P. 1292–1312.
  26. Chan T. L., Yuen S. T., Kong C. K. et al. Heritable germline epimutation of MSH2 in a family with hereditary nonpolyposis colorectal cancer // Nat. Genet. — 2006. — **38**. — P. 1178–1183.
  27. Chen H., Ke Q., Kluz T. et al. Nickel ions increase histone H3 lysine 9 dimethylation and induce transgene silencing // Mol. Cell Biol. — 2006. — **26**. — P. 3728–3737.
  28. Chen W. Y., Wang D. H., Yen R. C. et al. Tumor suppressor HIC1 directly regulates SIRT1 to modulate p53-dependent DNA-damage responses // Cell. — 2005. — **123**. — P. 437–448.
  29. Cheng R. Y., Hockman T., Crawford E. et al. Epigenetic and gene expression changes related to transgenerational carcinogenesis // Mol. Carcinog. — 2004. — **40**. — P. 1–11.
  30. Cho N. Y., Kim B. H., Choi M. et al. Hypermethylation of CpG island loci and hypomethylation of LINE-1 and Alu repeats in prostate adenocarcinoma and their relationship to clinicopathological features // J. Pathol. — 2007. — **211**. — P. 269–277.
  31. Crews D., Gore A. C., Hsu T. S. et al. Transgenerational epigenetic imprints on mate preference // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2007. — **104**. — P. 5942–5946.
  32. Dabelea D., Hanson R. L., Lindsay R. S. et al. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships // Diabetes. — 2000. — **49**. — P. 2208–2211.
  33. Davis C. D., Ross S. A. Dietary components impact histone modifications and cancer risk // Nutr. Rev. — 2007. — **65**. — P. 88–94.
  34. Day J. K., Bauer A. M., DesBordes C. et al. Genistein alters methylation patterns in mice // J. Nutr. — 2002. — **132**. — P. 2419–2423.
  35. Dolinoy D. C., Weidman J. R., Waterland R. A. et al. Maternal genistein alters coat color and protects Avy mouse offspring from obesity by modifying the fetal epigenome // Environ Health Perspect. — 2006. — **114**. — P. 567–572.
  36. Esteller M. Cancer Epigenetics for the 21st Century: What's Next? // Genes Cancer. — 2011. — **2**. — P. 604–606.
  37. Fang M. Z., Wang Y., Ai N. et al. Tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate inhibits DNA methyltransferase and reactivates methylation-silenced genes in cancer cell lines // Cancer Res. — 2003. — **63**. — P. 7563–7570.
  38. Feinberg A. P. Epigenetics at the epicenter of modern medicine // JAMA. — 2008. — **299**. — P. 1345–1350.
  39. Fenech M. The Genome Health Clinic and Genome Health Nutrigenomics concepts: diagnosis and nutritional treatment of genome and epigenome damage on an individual basis // Mutagenesis. — 2005. — **20**. — P. 255–269.

40. Flanagan J. M., Popardikyte V., Pozdnjakovaite N. et al. Intra- and interindividual epigenetic variation in human germ cells // Am. J. Hum. Genet. — 2006. — **79**. — P. 67–84.
41. Fraga M. F., Ballestar E., Paz M. F. et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2005. — **102**. — P. 10604–10609.
42. Fraga M. F., Esteller M. Towards the human cancer epigenome: a first draft of histone modifications // Cell Cycle. — 2005. — **4**. — P. 1377–1381.
43. Frieling H., Bleich S., Otten J. et al. Epigenetic downregulation of atrial natriuretic peptide but not vasopressin mRNA expression in females with eating disorders is related to impulsivity // Neuropsychopharmacology. — 2008. — **33**. — P. 2605–2609.
44. Friso S., Choi S. W. Gene-nutrient interactions and DNA methylation // J. Nutr. — 2002. — **132**. — P. 2382–2387.
45. Gluckman P. D., Hanson M. A. The developmental origins of the metabolic syndrome // Trends Endocrinol. Metab. — 2004b. — **15**. — P. 183–187.
46. Gravina S., Vijg J. Epigenetic factors in aging and longevity // Pflugers Arch. — 2010. — **459**. — P. 247–258.
47. Heijmans B. T., Tobi E. W., Lumey L. H., Slagboom P. E. The epigenome: Archive of the prenatal environment // Epigenetics. — 2009. — **4**. — P. 1–6.
48. Heijmans B. T., Tobi E. W., Stein A. D. et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2008. — **105**. — P. 17046–17049.
49. Herceg Z. Epigenetics and cancer: towards an evaluation of the impact of environmental and dietary factors // Mutagenesis. — 2007. — **22**. — P. 91–103.
50. Holliday R. DNA methylation and epigenetic mechanisms // Cell Biophys. — 1989. — **15**. — P. 15–20.
51. Isaac C. E., Francis S. M., Martens A. L. et al. The retinoblastoma protein regulates pericentric heterochromatin // Mol. Cell Biol. — 2006. — **26**. — P. 3659–3671.
52. Issa J. P. Aging and epigenetic drift: a vicious cycle // J. Clin Invest. — 2014. — **124**. — P. 24–29.
53. Jaenisch R., Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals // Nat. Genet. — 2003. — **33**. — P. 245–254.
54. Jefferson W. N., Padilla-Banks E., Newbold R. R. Disruption of the female reproductive system by the phytoestrogen genistein // Reprod. Toxicol. — 2007. — **23**. — P. 308–316.
55. Johannes F., Porcher E., Teixeira F. K. et al. Assessing the impact of transgenerational epigenetic variation on complex traits // PLoS Genet. — 2009. — **5**. — P. 1–11.
56. Jones P. A., Baylin S. B. The fundamental role of epigenetic events in cancer // Nat. Rev. Genet. — 2002. — **3**. — P. 415–428.
57. Kapoor-Vazirani P., Kagey J. D., Powell D. R., Vertino P. M. Role of hMOF-dependent histone H4 lysine 16 acetylation in the maintenance of TMS1/ASC gene activity // Cancer Res. — 2008. — **68**. — P. 6810–6821.
58. Kitajima Y., Ohtaka K., Mitsuno M. et al. Helicobacter pylori infection is an independent risk factor for Runx3 methylation in gastric cancer // Oncol. Rep. — 2008. — **19**. — P. 197–202.
59. Kitazawa R., Kitazawa S. Methylation status of a single CpG locus 3 bases upstream of TATA-box of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand (RANKL) gene promoter modulates cell- and tissue-specific RANKL expression and osteoclastogenesis // Mol. Endocrinol. — 2007. — **21**. — P. 148–158.

60. Kuzmichev A., Margueron R., Vaquero A. et al. Composition and histone substrates of polycomb repressive group complexes change during cellular differentiation // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2005. — **102**. — P. 1859–1864.
61. Leopardi P., Marcon F., Caiola S. et al. Effects of folic acid deficiency and MTHFR C677T polymorphism on spontaneous and radiation-induced micronuclei in human lymphocytes // Mutagenesis. — 2006. — **21**. — P. 327–333.
62. Li S., Hansman R., Newbold R. et al. Neonatal diethylstilbestrol exposure induces persistent elevation of c-fos expression and hypomethylation in its exon-4 in mouse uterus // Mol. Carcinog. — 2003. — **38**. — P. 78–84.
63. Liu H., Zhou Y., Boggs S. E. et al. Cigarette smoke induces demethylation of prometastatic oncogene synuclein-gamma in lung cancer cells by downregulation of DNMT3B // Oncogene. — 2007. — **26**. — P. 5900–5910.
64. Lopez A. D., Mathers C. D., Ezzati M. et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data // Lancet. — 2006. — **367**. — P. 1747–1757.
65. Lund G., Andersson L., Lauria M. et al. DNA methylation polymorphisms precede any histological sign of atherosclerosis in mice lacking apolipoprotein E // J. Biol. Chem. — 2004. — **279**. — P. 29147–29154.
66. Lumey L. H., Stein A. D. In utero exposure to famine and subsequent fertility: The Dutch Famine Birth Cohort Study // Am. J. Public. Health. — 1997. — **87**. — P. 12–16.
67. Lyn-Cook B. D., Blann E., Payne P. W. et al. Methylation profile and amplification of proto-oncogenes in rat pancreas induced with phytoestrogens // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. — 1995. — **208**. — P. 116–119.
68. Maffini M. V., Rubin B. S., Sonnenschein C., Soto A. M. Endocrine disruptors and reproductive health: the case of bisphenol-A // Mol. Cell Endocrinol. — 2006. — **255**. — P. 179–186.
69. Mastroeni D., McKee A., Grover A. et al. Epigenetic differences in cortical neurons from a pair of monozygotic twins discordant for Alzheimer's disease // PLoS ONE. — 2009. — **4**. — P. 6617.
70. Matzke M. A., Birchler J. A. RNAi-mediated pathways in the nucleus // Nat. Rev. Genet. — 2005. — **6**. — P. 24–35.
71. McGowan P. O., Sasaki A., D'Alessio A. C. et al. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse // Nature Neurosci. — 2009. — **12**. — P. 342–348.
72. Metivier R., Gallais R., Tiffache C. et al. Cyclical DNA methylation of a transcriptionally active promoter // Nature. — 2008. — **452**. — P. 45–50.
73. Miller R. L., Ho S. M. Environmental epigenetics and asthma: current concepts and call for studies // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2008. — **177**. — P. 567–573.
74. Murgatroyd C., Patchev A. V., Wu Y. et al. Dynamic DNA methylation programs persistent adverse effects of early-life stress // Nature Neurosci. — 2009. — **12**. — P. 1559–1566.
75. Niemitz E. L., Feinberg A. P. Epigenetics and assisted reproductive technology: a call for investigation // Am. J. Hum. Genet. — 2004. — **74**. — P. 599–609.
76. Pembrey M. E., Bygren L. O., Kaati G. et al. Sex-specific, male-line transgenerational responses in humans // Eur. J. Hum. Genet. — 2006. — **14**. — P. 159–166.
77. Petronis A. Human morbid genetics revisited: relevance of epigenetics // Trends Genet. — 2001. — **17**. — P. 142–146.
78. Pfister S., Rea S., Taipale M. et al. The histone acetyltransferase hMOF is frequently downregulated in primary breast carcinoma and medulloblastoma and

- constitutes a biomarker for clinical outcome in medulloblastoma // Int. J. Cancer. — 2008. — **122**. — P. 1207–1213.
79. *Poirier L. A., Vlasova T. I.* The prospective role of abnormal methyl metabolism in cadmium toxicity // Environ. Health Perspect. — 2002. — **110**. — P. 793–795.
  80. *Poulsen P., Esteller M., Vaag A., Fraga M. F.* The epigenetic basis of twin discordance in age-related diseases // Pediatr. Res. — 2007. — **61**. — P. 38–42.
  81. *Prins G. S., Birch L., Tang W. Y. et al.* Developmental estrogen exposures predispose to prostate carcinogenesis with aging // Reprod. Toxicol. — 2007. — **23**. — P. 374–382.
  82. *Prokocimer M., Margalit A., Gruenbaum Y.* The nuclear lamina and its proposed roles in tumorigenesis: projection on the hematologic malignancies and future targeted therapy // J. Struct. Biol. — 2006. — **155**. — P. 351–360.
  83. *Pruitt K., Zinn R. L., Ohm J. E. et al.* Inhibition of SIRT1 reactivates silenced cancer genes without loss of promoter DNA hypermethylation // PLoS Genet. — 2006. — **2**. — P. e40.
  84. *Reik W., Kelsey G.* Epigenetics: Cellular memory erased in human embryos // Nature. — 2014. — **511**. — P. 540–541.
  85. *Richardson B.* Impact of aging on DNA methylation // Ageing Res. Rev. — 2003. — **2**. — P. 245–261.
  86. *Ronn T., Poulsen P., Hansson O. et al.* Age influences DNA methylation and gene expression of COX7A1 in human skeletal muscle // Diabetologia. — 2008. — **51**. — P. 1159–1168.
  87. *Rubin M. M.* Antenatal exposure to DES: lessons learned future concerns // Obstet. Gynecol. Surv. — 2007. — **62**. — P. 548–555.
  88. *Sasaki T., Maier B., Bartke A., Scrable H.* Progressive loss of SIRT1 with cell cycle withdrawal // Aging Cell. — 2006. — **5**. — P. 413–422.
  89. *Schanen N. C.* Epigenetics of autism spectrum disorders // Hum. Mol. Genet. — 2006. — **15**. — P. 138–150.
  90. *Schumacher A.* Aging epigenetics // Handbook of epigenetics: The new molecular and medical genetics. — Amsterdam: Elsevier, 2010. — P. 405–422.
  91. *Seligson D. B., Horvath S., Shi T. et al.* Global histone modification patterns predict risk of prostate cancer recurrence // Nature. — 2005. — **435**. — P. 1262–1266.
  92. *Sharma R., Nakamura A., Takahashi R. et al.* Carbonyl modification in rat liver histones: decrease with age and increase by dietary restriction // Free Radic. Biol. Med. — 2006. — **40**. — P. 1179–1184.
  93. *Shiao Y. H., Crawford E. B., Anderson L. M. et al.* Allelespecific germ cell epimutation in the spacer promoter of the 45S ribosomal RNA gene after Cr(III) exposure // Toxicol. Appl. Pharmacol. — 2005. — **205**. — P. 290–292.
  94. *Silbergeld E. K., Waalkes M., Rice J. M.* Lead as a carcinogen: experimental evidence and mechanisms of action // Am. J. Ind. Med. — 2000. — **38**. — P. 316–323.
  95. *Skinner M. K.* Environmental stress and epigenetic transgenerational inheritance // BMC Med. — 2014. — **12**. — P.153.
  96. *Steinke J. W., Rich S. S., Borish L.* Genetics of allergic disease // J. Allergy Clin. Immunol. — 2008. — **121**. — P. 384–416.
  97. *Stojanovich L., Marisavljevich D.* Stress as a trigger of autoimmune disease // Autoimmun. Rev. — 2008. — **7**. — P. 209–213.
  98. *Strausbaugh S. D., Davis P. B.* Cystic fibrosis: a review of epidemiology and pathobiology // Clin. Chest. Med. — 2007. — **28**. — P. 279–288.
  99. *Suter C. M., Martin D. I., Ward R. L.* Germline epimutation of MLH1 in individuals with multiple cancers // Nat. Genet. — 2004. — **36**. — P. 497–501.

100. *Takiguchi M., Achazanar W. E., Qu W.* et al. Effects of cadmium on DNA-(Cytosine-5) methyltransferase activity and DNA methylation status during cadmium-induced cellular transformation // *Exp. Cell Res.* — 2003. — **286**. — P. 355–365.
101. *Tao L., Wang W., Li L.* et al. DNA hypomethylation induced by drinking water disinfection by-products in mouse and rat kidney // *Toxicol. Sci.* — 2005. — **87**. — P. 344–352.
102. *Thompson C., Syddall H., Rodin I.* et al. Birth weight and the risk of depressive disorder in late life // *Br. J. Psychiatry.* — 2001. — **179**. — P. 450–455.
103. *Tobi E. W., Lumey L. H., Talens R. P.* et al. DNA Methylation differences after exposure to prenatal famine are common and timing- and sex-specific // *Hum. Mol. Genet.* — 2009. — **18**. — P. 4046–4053.
104. *Tohgi H., Utsugisawa K., Nagane Y.* et al. Reduction with age in methylcytosine in the promoter region -224 approximately -101 of the amyloid precursor protein gene in autopsy human brain cortex // *Brain Res. Mol. Brain. Res.* — 1999. — **70**. — P. 288–292.
105. *Tra J., Kondo T., Lu Q.* et al. Infrequent occurrence of age-dependent changes in CpG island methylation as detected by restriction landmark genome scanning // *Mech. Ageing Dev.* — 2002. — **123**. — P. 1487–1503.
106. *Tzschentke B.* Attainment of thermoregulation as affected by environmental factors // *Poult. Sci.* — 2007. — **86**. — P. 1025–1036.
107. *Vaquero A., Scher M., Lee D.* et al. Human SirT1 interacts with histone H1 and promotes formation of facultative heterochromatin // *Mol. Cell.* — 2004. — **16**. — P. 93–105.
108. *Valachovicova T., Slivova V., Bergman H.* et al. Soy isoflavones suppress invasiveness of breast cancer cells by the inhibition of NF-kappaB/AP-1-dependent and -independent pathways // *Int. J. Oncol.* — 2004. — **25**. — P. 1389–1395.
109. *Van Engeland M., Weijenberg M. P., Roemen G. M.* et al. Effects of dietary folate and alcohol intake on promoter methylation in sporadic colorectal cancer: the Netherlands cohort study on diet and cancer // *Cancer Res.* — 2003. — **63**. — P. 3133–3137.
110. *Veurink M., Koster M., Berg L. T.* The history of DES, lessons to be learned // *Pharm. World Sci.* — 2005. — **27**. — P. 139–143.
111. *Waalkes M. P., Liu J., Ward J. M., Diwan B. A.* Mechanisms underlying arsenic carcinogenesis: hypersensitivity of mice exposed to inorganic arsenic during gestation // *Toxicology.* — 2004. — **198**. — P. 31–38.
112. *Waalkes M. P., Ward J. M., Diwan B. A.* Induction of tumors of the liver, lung, ovary and adrenal in adult mice after brief maternal gestational exposure to inorganic arsenic: promotional effects of postnatal phorbol ester exposure on hepatic and pulmonary, but not dermal cancers // *Carcinogenesis.* — 2004. — **25**. — P. 133–141.
113. *Wang S. C., Oelze B., Schumacher A.* Age-specific epigenetic drift in late-onset Alzheimer's disease // *PLoS ONE.* — 2008. — **3**. — P. 2698.
114. *Waterland R. A.* Epigenetic mechanisms affecting regulation of energy balance: many questions, few answers // *Annu. Rev. Nutr.* — 2014. — **34**. — P. 337–355.
115. *Waterland R. A., Garza C.* Early postnatal nutrition determines adult pancreatic glucose-responsive insulin secretion and islet gene expression in rats // *J. Nutr.* — 2002. — **132**. — P. 357–364.
116. *Waterland R. A., Jirtle R. L.* Transposable elements: targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation // *Mol. Cell. Biol.* — 2003. — **23**. — P. 5293–5300.

117. Waterland R. A., Lin J. R., Smith C. A., Jirtle R. L. Post-weaning diet affects genomic imprinting at the insulin-like growth factor 2 (Igf2) locus // *Hum. Mol. Genet.* — 2006. — **15**. — P. 705–716.
118. Wells J. C. Adaptive variability in the duration of critical windows of plasticity: Implications for the programming of obesity // *Evol. Med. Public Health.* — 2014. — **1**. — P. 109–121.
119. Willett W. C. Balancing life-style and genomics research for disease prevention // *Science.* — 2002. — **2**. — P. 695–698.
120. Wilson A. S., Power B. E., Molloy P. L. DNA hypomethylation and human diseases // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2007. — **1775**. — P. 138–162.
121. Wilson V. L., Smith R. A., Ma S. et al. Genomic 5-methyldeoxycytidine decreases with age // *J. Biol. Chem.* — 1987. — **262**. — P. 9948–9951.
122. Wood C. E. Development and programming of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis // *Clin Obstet Gynecol.* — 2013. — **56**, № 3. — P. 610–621.
123. Wren J. D., Garner H. R. Data-mining analysis suggests an epigenetic pathogenesis for type 2 diabetes // *J. Biomed. Biotechnol.* — 2005. — P. 104–112.
124. Yenbutr P., Hilakivi-Clarke L., Passaniti A. Hypomethylation of an exon I estrogen receptor CpG island in spontaneous and carcinogen-induced mammary tumorigenesis in the rat // *Mech. Ageing Dev.* — 1998. — **106**. — P. 93–102.
125. Yeung F., Hoberg J. E., Ramsey C. S. et al. Modulation of NF-kappaB-dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylase // *EMBO J.* — 2004. — **23**. — P. 2369–2380.
126. Yokomori N., Tawata M., Onaya T. DNA demethylation during the differentiation of 3T3-L1 cells affects the expression of the mouse GLUT4 gene // *Diabetes.* — 1999. — **48**. — P. 685–690.
127. Young L. E., Fernandes K., McEvoy T. G. et al. Epigenetic change in IGF2R is associated with fetal overgrowth after sheep embryo culture // *Nat. Genet.* — 2001. — **27**. — P. 153–154.
128. Zawia N. H., Basha M. R. Environmental risk factors and the developmental basis for Alzheimer's disease // *Rev. Neurosci.* — 2005. — **16**. — P. 325–337.
129. Zhang D., Li S., Tan Q., Pang Z. Twin-based DNA methylation analysis takes the center stage of studies of human complex diseases // *J. Genet. Genomics.* — 2012. — **39**. — P. 581–586.
130. Zhu R., Li B. Z., Li H. et al. Association of p16INK4A hypermethylation with hepatitis B virus X protein expression in the early stage of HBV-associated hepatocarcinogenesis // *Pathol. Int.* — 2007. — **57**. — P. 328–336.

Надійшла 12.09.2014

## ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОЕ "ПРОГРАММИРОВАНИЕ" ВОЗРАСТЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

**А. М. Вайсерман, Л. В. Мехова, В. П. Войтенко**

Государственное учреждение "Институт геронтологии  
им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины", 04114 Киев

Рассмотрены экспериментальные и эпидемиологические доказательства того, что эпигенетические процессы могут в значительной степени определять особенности старения и склонность к возрастзависимым заболеваниям, в том числе

к раку, кардиоваскулярным и нейродегенеративным заболеваниям, а также диабету 2 типа. Онтогенетическая пластичность в течение критических периодов развития приводит к долговременным изменениям в структуре и функциях разных органов и систем организма. Предполагается, что основным молекулярным механизмом "онтогенетического программирования" являются изменения, происходящие на эпигенетическом уровне (стойкие изменения экспрессии генов, не связанные с изменениями в последовательности ДНК, которая входит в их состав).

## **EPIGENETIC "PROGRAMMING" OF AGE-DEPENDENT DISEASES**

**A. M. Vaiserman, L. V. Mekhova, V. P. Voitenko**

State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology  
NAMS Ukraine", 04114 Kyiv

Reviewed are experimental and epidemiologic data suggesting that epigenetic processes can largely determine the peculiarities of aging and susceptibility to age-dependent diseases, including cancer, cardiovascular and neurodegenerative diseases, as well as diabetes mellitus type 2. Ontogenetic plasticity during critical periods of development was found to lead to long-term changes in the structure and functions of different organs and systems of an organism. Changes at the epigenetic level (persistent changes in gene expression not related with changes in the underlying DNA sequence) are assumed to be the basic molecular mechanism of "developmental programming".

### **Відомості про авторів**

#### **Лабораторія епігенетики**

О. М. Вайсерман — зав. лаб., д.м.н. ([vaiserman@geront.kiev.ua](mailto:vaiserman@geront.kiev.ua))

#### **Лабораторія математичного моделювання процесів старіння**

В. П. Войтенко — зав. лаб., д.м.н., професор

Л. В. Мехова — н.с., к.м.н.

"Пробл. старения и долголетия", 2014, 23, № 3. — С. 240–253

УДК 612.452.018:612.67

**В. О. Артеменко, Л. М. Ена, П. П. Чаяло**

*Государственное учреждение "Институт геронтологии им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины", 04114 Киев*

## **СТАРЕНИЕ И РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВАЯ СИСТЕМА (обзор литературы)**

Показано, что традиционные представления о роли ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в физиологии и патологии регуляции артериального давления, сосудистого тонуса, калиево-натриевого баланса существенно расширились: установлено ее влияние на воспаление, иммунитет, оксидативный стресс, повреждение тканей, апоптоз, фиброз, ангиогенез. РААС имеет непосредственное отношение к старению, формированию ускоренного его фенотипа, реализующегося в том числе за счет развития возрастзависимой патологии. Экспериментальные исследования свидетельствуют, что фармакологическая блокада РААС, элиминация рецепторов АII<sub>1a</sub> способствуют увеличению продолжительности жизни; при этом механизмы реализации пролонгации во многом идентичны калорийно ограниченному питанию. Участие РААС в патогенезе возрастзависимой патологии не ограничивается заболеваниями гипертензивного и атеросклеротического характера, но имеет непосредственное отношение к нейро-дегенеративным болезням (паркинсонизм, болезнь Альцгеймера), старческой остеопении и саркопении. В связи с этим манипуляции, приводящие к снижению активности РААС, можно рассматривать как путь профилактики и лечения возраст зависимой патологии, а также пролонгирования жизни.

**Ключевые слова:** старение, ренин, ангиотензин, альдостерон.

В начале 90-х годов прошлого столетия стало очевидным, что влияние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) не ограничивается, как первоначально представлялось, водно-солевым обменом и системной гемодинамикой, артериальным давлением (АД). Параллельно с расширением знаний о структуре, многогранности влияний РААС упрочивались позиции ее блокаторов — ингибиторов АПФ (иАПФ), бло-

---

© В. О. Артеменко, Л. М. Ена, П. П. Чаяло, 2014.

каторов рецепторов АII (БРА), прямых ингибиторов ренина — как средств первой линии в лечении артериальной гипертензии (АГ). Стремительно расширялся список нозологий, в лечении которых первостепенную роль играли именно блокаторы РААС. При хронической сердечной недостаточности (ХСН) они доказали правомочность пересмотра ее концептуальной и лекарственной парадигмы. Доказательная база о способности рамиприла и периндоприла улучшать прогноз больных со стабильной стенокардией нашла отражение в соответствующих рекомендациях. При том что первостепенную роль в профилактике повторных инсультов играет собственно снижение АД, очевидно, что наиболее существенное снижение риска не только инсульта, но и общей смертности достигается сочетанным использовании диуретиков и ингибитора АПФ.

В настоящее время стало очевидным, что многостороннее участие РААС в процессах развития, выживания и, напротив, старения и формирования патологии определяет и многочисленность плейотропных влияний ее ингибиторов, независимых от антигипертензивного действия и емко укладывающихся в англоязычной литературе в слово "*beyond*" [10, 60]. Эти свойства определяют возможность воздействия на патологию гипертензивного и атерогенного генеза, гормонального генеза (осложнения сахарного диабета), декомпенсацию сердца вне зависимости от первичного этиологического фактора, нарушения ритма сердца, в частности предупреждении развития фибрилляции предсердий. Более того, они полезны не только при сердечно-сосудистой патологии. В частности, эффект "психического благополучия" имеют препараты этой группы (ангиотензин и альдостерон), являясь предпочтительными при лечении гипертензивных лиц с депрессиями. Влияния на костно-мышечную систему могут быть полезными с точки зрения профилактики и лечения саркопении и остеопении [9, 30]. Имеются сообщения о возможном значении этой группы препаратов для профилактики деменции не только сосудистого, но и альцгеймеровского типа [16, 27, 42]. И, вне всякого сомнения, блокаторы РААС вне конкуренции для предотвращения и замедления развития почечной недостаточности [60].

Что же объединяет эту значительную группу нозологий с точки зрения гериатрии? Это возрастзависимые заболевания, т. е. именно те виды патологии, заболеваемость которыми драматически возрастает в позднем онтогенезе и патогенез которых самым тесным образом сплетен с механизмами такого универсального процесса, как старение.

### **Возрастные изменения РААС**

Ранние представления об изменениях с возрастом РААС и их месте в развитии возрастной патологии подверглись кардинальному переосмыслению. Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований, неоднозначно свидетельствовавшие о снижении активности ренина плазмы (АРП) крови, сформировали устоявшиеся на многие годы взгляды на РААС как систему, физиологическая и патофизиологическая роль которой с возрастом уменьшается [5].

Впоследствии было установлено, что феномен возрастного снижения циркулирующего ренина не отражает сущность возрастной перестройки РААС.

Снижение активности системной АРП в позднем онтогенезе установлено как у животных, так и у человека. Уменьшается содержание ренина в клетках юкстагломерулярного аппарата, снижается уровень рениновой *mRNA*, высвобождение ренина в ответ на разнообразные стимулы, плазменная концентрация как ренина, так и ангиотензина II (АII) [1, 4, 30, 50, 57]. На сегодняшний день не новыми являются данные о тканевой РАС и дифференцированной регуляции циркулирующей и тканевой, прежде всего ренальной РАС [35]. В противоположность плазменной, концентрация АII в почках, канальцевой жидкости, моче старых животных растет [57]. Подобные "ножницы" — снижение концентрации АII в крови и, напротив, рост в тканях — обусловлены разными явлениями. Одно из наиболее значимых — повышение при старении уровня систолического АД, закономерно приводящее к снижению высвобождения юкстагломерулярным аппаратом ренина вследствие ослабления барорецепторного рефлекса [35].

Вместе с тем, о значении иных механизмах активации локального синтеза компонентов РААС свидетельствует повышение уровня АII у старых крыс линии *Fischer* 344, у которых отсутствует возрастзависимый рост АД [24]. Повышенное содержание АII в почках может быть связано с такими факторами, как реализуемое через рецепторные механизмы захватывание пептида, локальный синтез ренина в канальцевой системе [51]. На независимый от системных механизмов локальный синтез ренина в почках оказывает значительное влияние как гиперфильтрация, так и снижение скорости фильтрации при утрате нефрона. Почекная ткань далеко не единственная, где с возрастом повышается генерация АII — она растет в тромбоцитах, сосудистой стенке, эндотелии, глии мозга [1, 57].

АII может образовываться в тканях иными путями, в т. ч. неферментативным, минуя АПФ. В альтернативных тканевых путях генерируется около 40 % общего пула АII [40]. Их активация ответственна, например при длительном лечении пациентов с ХСН за феномен выскальзывания супрессии синтеза альдостерона от блокаторов РААС.

У старых животных повышается вазоконстрикторная реакция на АII, что может, в частности, быть объяснено повышением плотности рецепторов АII в ответ на снижение РААС циркулирующей крови [29, 57]. Каким образом трактовать возрастную перестройку РААС — в какой мере отражает она некий адаптивный процесс, способствующий поддержанию гомеостаза и гемодинамики в условиях многочисленных изменений морфологии, метаболизма, функций, несет ли исключительно патологическую нагрузку или, представляет микст первого и второго? Если в раннем онтогенезе созидательная роль РААС очевидна, а ее угнетение спряжено с пороками развития плода, если она важна в молодом и зрелом возрасте как центральная система, ответственная не только за поддержание гемодинамики, водно-солевого баланса, но и за

развитие и обновление органов и тканей, то к старости акценты смешаются. Многочисленные эффекты, присущие РААС (влияние на иммунный ответ, процессы воспаления, клеточного роста, пролиферации др.) непосредственно участвуют в физиологическом старении.

### РААС и старение

Улучшение параметров почечных функций под влиянием блокаторов РААС ожидаемо и закономерно в условиях лечения гипертензивных лиц и в экспериментальных моделях гипертензии. Но принципиально важным является то, что и у нормотензивных животных использование ингибиторов АПФ и БРА также оказывает протективное влияние. С возрастом развивается гломерулосклероз, драматически снижается число нефронов и, как результат, у 70-летнего человека их практически в 2 раза меньше, нежели у 20-летнего. При этом ухудшается функция почек — замедляется скорость гломерулярной фильтрации. Установлены благоприятные эффекты блокады РААС в отношении возрастных изменений почечной структуры и функции: уменьшаются явления гломерулосклероза, отложения коллагена, снижается гломерулярное давление и протеинурия [3, 22, 23]. У упоминавшихся крыс линии *Fischer* 344, у которых нет повышения АД с возрастом, но имеется инсулиновая резистентность и поражение почек, при 1-годичном использовании БРА *L* 158,809 не только снижается выработка почками АII, но и отсутствует возрастной рост уровня инсулина, лептина, глюкозы, протеинурии, массы тела при количественно одинаковом по сравнению с контролем снижении АД [24]. У крыс линии *Wistar* с продолжительностью жизни около 24 мес (наиболее признанной модели для изучения старения) результаты 22-месячного (начиная с двухмесячного возраста) использования лосартана или эналаприла выразились в менее выраженном фиброзе сердца и почек, большем числе митохондрий, сопровождаемом улучшением функционального состояния мозга — памяти и способности к обучению [2, 21, 32].

Многопланово участие РААС в регуляции гомеостатических процессов, в том числе сопряженных с развитием метаболического синдрома. При изучении влияния длительного применения ингибитора АПФ эналаприла у взрослых нормотензивных крыс линии *Wistar*, находившихся на стандартной и гиперлипидемической диете, установлено снижение потребления пищи, массы тела и уровня лептина в сыворотке крови по сравнению с контролем. Ингибиование АПФ в жировой ткани вело к росту экспрессии *PPAR*, адипонектина, гормончувствительной липазы, синтетазы жирных кислот, каталазы и супероксиддисмутазы, сопровождалось увеличением продолжительности жизни. По мнению авторов, в основе геропротекторного эффекта эналаприла лежит модулирующее влияние ингибиования АПФ на метаболизм жировой ткани и снижение массы тела [52].

На культуре гломерулярных мезенгиальных клеток человека было показано, что добавление в среду АII сопряжено с уменьшением длины теломер, остановкой деления клеток, ростом экспрессии *P53* и *P21* по

сравнению с контролем, в то время как добавление БРА лосартана оказывает тормозящее влияние на укорочение теломер и старение клетки [20].

О том, что РААС имеет непосредственное отношение к продолжительности жизни, свидетельствуют результаты исследований на мышах, лишенных рецепторов АII<sub>1a</sub>. В то время как на 29 месяце все их дикие сородичи вымерли, 85 % особей экспериментальной группы выжило, и у выживших длительность жизни оказалась на 5 мес больше. Морфологические исследования тканей диких мышей и мышей, лишенных рецепторов АII<sub>1a</sub>, в сопоставимые сроки жизни показали меньшую выраженность фиброза миокарда, атеросклеротических (в 2 раза) изменений аорты. В клетках проксимальных почечных канальцев число митохондрий у 29-месячных опытных мышей оказалось сопоставимым с 2-месячными контрольными животными. Установлено ограничение при элиминации рецепторов АII<sub>1a</sub> оксидативного повреждения миокарда, аорты, почек (оценеваемое по экспрессии нитротирозина). Исследователями было также установлено, что увеличение продолжительности жизни, подобно тому как это имеет место при калорийно ограниченном питании, связано с увеличением экспрессии генов *Nampt* и *Sirt3*, сопряженных с долголетием [7]. Основываясь на результатах ряда исследований и данных выше приведенной работы, акцентируем на том, что если АII действует через рецепторы 1 типа как медиатор нормального процесса старения, усиливая оксидативное повреждение митохондрий и нарушая их функцию, то звено АII/рецептор АII<sub>1</sub> можно рассматривать как мишень для терапевтического воздействия с целью пролонгирования жизни [10].

Хорошо известны первичные эффекты АII — повышенная генерация реактивных форм кислорода (РФК) и активация редокс-чувствительного сигнального каскада [58]. АII, связываясь со своим рецептором 1 типа, стимулирует выработку супероксидрадикала (активация NAD(P)H НАДФ-оксидазы) [26, 34] и разобщает эндотелиальную NO-синтазу (*eNOS*). Одновременное повышение генерации NO и супероксидрадикала соответственно с образованием реактивных нитро-соединений (в частности, пероксинитрита) снижают биодоступность NO [39, 47].

Гиперактивность РААС, как это имеет место при АГ [49], сахарном диабете [54], а также в процессе старения, приводит к оксидации клеточных структур и повреждению тканей [13, 44]. АII, стимулируя продукцию РФК в митохондриях, подавляет энергетический метаболизм [19, 32]. Это сопровождается экспрессией сосудистых клеточных молекул адгезии-1 (важного цитокина, вовлеченного в патогенез атерогенного повреждения сосудистой стенки [48]), а также снижением биодоступности NO [19]. Установлена связь между ростом митохондриальной продукции РФК под воздействием АII и развитием гипертрофии миокарда, эндотелиальной дисфункции [62], в значительной мере реализуемым через митохондриальный *p66Shc* [25]. Применение БРА лосартана у спонтанно гипертензивных крыс предотвращало развитие с возрастом

изменений в почечных митохондриях продукции  $H_2O_2$ , мембранныго потенциала, содержания разобщающего белка (*UCP-2*), активности *Mn*-супероксиддисмутазы, митохондриальной *NOS*, цитохромоксидазы [17]. У крыс с диабетом ингибитор АПФ каптоприл увеличивал продукцию энергии в митохондриях сердца [11, 46]. Влияние блокады РААС на возрастные изменения может реализоваться через систему сиртуинов, из которых *Sir3* имеет непосредственное отношение к продолжительности жизни [15]. Одним из путей реализации супрессорного влияния АII на энергетический метаболизм в митохондриях рассматривается нарушение цитоскелета и/или организации экстрацеллюлярного матрикса, где важную роль связующего звена между РААС, нарушением цитоскелета и экстрацеллюлярного матрикса, энергопродукции в митохондриях отводится *TGF-β1* [14].

### **Калорийно ограниченное питание и блокада РААС**

Калорийно ограниченное питание и блокада РААС — два воздействия, реально увеличивающие продолжительность жизни в эксперименте и вызывающие сходные явления:

- отстрочивают развитие возрастависимой патологии — АГ, сахарного диабета, атеросклероза, нефросклероза, рака;
- увеличивают температуру тела и снижают массу тела;
- снижают в плазме крови уровень инсулинподобного фактора роста (*IGF-1*);
- снижают в плазме крови уровень глюкозы, инсулина;
- повышают чувствительность тканей к инсулину;
- уменьшают оксидацию белков, липидов, ДНК;
- уменьшают в митохондриях продукцию  $H_2O_2$ , повышают экспрессию *UCP-2* и *up*-регуляцию сиртуинов [15].

Рецепторы *PPAR*, регулирующие гены и ответственные за метаболизм липидов и энергетический гомеостаз, обсуждаются как звено, определяющее сходные эффекты калорийно ограниченного питания и блокады РААС [8]. С возрастом экспрессия *PPARα* и *PPARγ* снижается [45]. Известно, что активация *PPARα* ведет к экспрессии генов, ответственных за такие функции митохондрий, как захват, активация и β-окисление жирных кислот, а также генов, кодирующих выработку антиоксидантных ферментов — *Mn*-супероксиддисмутазы и каталазы [61]. *PPARγ*, широко представленные в жировой ткани, ответствены за дифференциацию адипоцитов, депонирование жиров, чувствительность тканей к инсулину [53, 56]. Неметаболические эффекты рецепторов *PPAR* включают регуляцию тканевого воспаления, гипертрофии, оксидативного стресса, ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса, клеточного цикла,angiогенеза [37]. Установлено, что в условиях калорийно ограниченного питания происходит генерализованная активация рецепторов *PPAR*, резко замедляются темпы их возрастного снижения [45]. С активацией *PPAR* при рестриктивном питании ассоциируется уменьшение оксидативного стресса в связи с модуляцией экспрессии *UCP*, увеличивается активность транскрипционных факторов *FOXO*,

ответственных за резистентность к стрессу, подавляется транскрипция провоспалительного *NF-кB* [41]. *PPAR $\gamma$*  активирует ген *klotho* и соответственно препятствует развитию гломерулосклероза [63].

Сходные эффекты демонстрирует и блокада РААС. Способность активировать как *PPAR $\alpha$* , так и *PPAR $\gamma$*  была установлена для ингибитора АПФ эналаприла, а также таких БРА, как ирбесартан и телмисартан, в то время как лосартан проявлял избирательность — активировал исключительно *PPAR $\gamma$*  [12, 13, 55, 59].

При обсуждении общих механизмов антистарения, реализуемых при калорийно ограниченном питании и в условиях блокады РААС, акцентируется внимание на их многостороннее влияние на функцию митохондрий, реализуемую главным образом через активацию *PPAR* [15]. Большинство исследований по влиянию блокады РААС на процессы старения были проведены на грызунах. Остается открытым вопрос: в какой мере они могут быть эстраполированы на человека?

### **РААС и возрастзависимая патология**

В настоящем обзоре не обсуждается связь между РААС и сердечно-сосудистой патологией гипертензивного и атеросклеротического генеза, поскольку она достаточно изучена, а результаты доказательной медицины в отношении блокаторов РААС нашли отражение в многочисленных руководствах (международных и национальных) по профилактике и лечению АГ, ИБС, ХСН, фибрилляции предсердий, повторного инсульта. Тем не менее, необходимо подчеркнуть, что РААС в значительной мере ответственна за сосудистое старение, базис для развития возрастзависимой сосудистой и ассоциированной с ней патологии; ее эффекторы — АII и альдостерон — оказывают синергическое влияние через геномные и множественные сигнальные механизмы [37]. Как физиологическое, так и патологическое влияние компонентов РААС на такие процессы, как воспаление, иммунитет, оксидативный стресс, повреждение тканей, апоптоз,angiогенез имеют непосредственное отношение к старению, формированию ускоренного его фенотипа [6]. В фундаментальных механизмах старения и связанной с ним патологии исключительная роль отводится митохондриям — не только как энергопродуцирующей органелле, обеспечивающей ключевые клеточные функции, но чьи белки и промежуточные продукты метаболизма участвуют в многочисленных процессах, происходящих в клетках. Влиянием блокаторов РААС на метаболизм в митохондриях в значительной мере можно объяснить их благоприятное влияние не только на старение экспериментальных животных, но и исходы гипертензивных и атеросклеротических заболеваний сердца и сосудов, диабета [15].

Патогенез болезни Альцгеймера до настоящего времени остается не совсем ясным. Интерес в контексте этой нейродегенеративной патологии к РААС определяется ее физиологической ролью в мозге — в процессах нейрональной пластичности, памяти и способности к обучению. В экспериментальной модели болезни Альцгеймера с введением крысам бета-амилоида установлено повышение активности мозгового АПФ по

сравнению с контролем, что коррелировало со степенью отложения амилоида, снижением числа нормальных нейронов, способности к обучению. В группе крыс, леченных ингибитором АПФ периндоприлом, напротив, уменьшалось отложение амилоида, число дегенеративно неизмененных нейронов было увеличено почти вдвое, способность к обучению росла (количество повторяемых электрических стимулов для формирования рефлекса избегания снижалось на 20 %), замедлялись темпы возрастного снижения памяти. Таким образом, активация мозговой РААС является значимым компонентом патогенеза болезни Альцгеймера, ингибирование мозгового АПФ уменьшало выраженность дегенеративных изменений и функциональных нарушений [27]. Клинические исследования показали, что ингибиторы АПФ, проникающие через гематоэнцефалический барьер, не только снижают риск развития болезни Альцгеймера у пожилых гипертензивных лиц, но и замедляют скорость утраты когнитивных функций при легкой или умеренной ее формах [42]. Хорошо известна роль АГ в развитии деменции не только сосудистого, но и Альцгеймеровского типа; вот почему так важна проактивная роль антигипертензивной терапии для сохранения когнитивных функций. Анализ 5 исследований пациентов в возрасте старше 60 лет (*Syst-Eur, PROGRESS, SHEP, SCOPE, HYVET-COG*) продемонстрировал существенные отличия во влиянии различных ангиогипертензивных препаратов на мnestические функции и риск развития деменции; полученные результаты часто носили конфликтный характер. Тем не менее, опираясь на результаты экспериментальных и клинических исследований, авторы утверждают, что блокада РААС оказывает ретардирующее действие на снижение когнитивных функций при деменции сосудистого и альцгеймеровского типов, и что нужны специально спланированные исследования для ответа на вопрос, действительно ли это так, и в какой мере можно повлиять на возрастное снижение когнитивных функций [28].

РААС имеет непосредственное отношение и к развитию другой, сопряженной со старением, нейродегенеративной патологии — синдрому Паркинсона. В этом аспекте интересны взаимоотношения допамина и АП, которые являются антагонистами не только в почечной, но и в мозговой ткани — в стриатум и субстанции нигра. В этих локусах деплекция допамина ведет к росту активности тканевой РААС. Последствия этой активации сопряжены со стимуляцией НАДН-оксидазы, развитием оксидативного стресса, воспаления в микроглии, что сопряжено с дальнейшей прогрессивной утратой допаминергических нейронов. С возрастом, который является наиболее мощным фактором риска паркинсонизма, наблюдаемое повышение активности РААС сопровождается одновременной активацией НАДН-комплекса, ростом провоспалительных цитокинов: эти процессы тормозились при использовании БРА [36].

Снижение с возрастом функционального статуса, формирование старческой немощности (*frailty*) определяются выраженным изменениями структуры тела — снижением массы мышечной ткани (саркопения) и,

напротив, увеличением жировой. Блокаторы РААС оказывают отчетливое влияние на эти процессы. Анализ влияния различных антигипертензивных средств на мышечную силу и физическую активность (скорость ходьбы) после 3-летнего наблюдения когорты лиц, участвующих в исследовании *WHAS* (*Womens Health and Aging Study*), показал неоспоримые преимущества блокаторов РААС [43]. В поперечном *Health ABC Study* (*Health, Aging and Body Composition Study*) у лиц в возрасте 70–79 лет прием ингибиторов АПФ по сравнению бета-блокаторами, диуретиками и кальциевыми антагонистами ассоциировал с большей мышечной массой нижних конечностей [18].

Таким образом, взгляд на роль РААС в физиологии и патологии претерпел существенные изменения. Традиционные представления о влиянии ее компонентов (главным образом ангиотензина) на регуляцию АД, сосудистого тонуса, калиево-натриевого баланса расширились. Ее эффекты распространяются на такие процессы, как воспаление, иммунитет, оксидативный стресс, повреждение тканей, апоптоз, фиброз, ангиогенез, имеют непосредственное отношение к старению, формированию ускоренного его фенотипа, реализующегося в том числе за счет развития возрастзависимой патологии. Экспериментальные исследования свидетельствуют, что фармакологическая блокада РААС, элиминация рецептора АII<sub>1a</sub> способствуют увеличению продолжительности жизни, при этом механизмы реализации пролонгации во многом идентичны калорийно ограниченному питанию. Участие РААС в патогенезе возрастзависимой патологии не ограничивается заболеваниями гипертензивного и атеросклеротического характера, но имеет непосредственное отношение к нейро-дегенеративным болезням (паркинсонизм, болезнь Альцгеймера), старческой остеопении и саркопении. В связи с этим манипуляции, приводящие к снижению активности РААС, можно рассматривать как путь пролонгирования жизни, профилактики и лечения возрастзависимой патологии в широком контексте.

### Список использованной литературы

1. Anderson S. Ageing and the renin-angiotensin system // Nephrol. Dial. Transplant. — 1997. — **12**. — P. 1093–1094.
2. Basso N., Cini R., Pietrelli A. et al. Protective effect of long-term angiotensin II inhibition // Am. J. Physiol. — 2007. — **293**. — P. 1351–1358.
3. Basso N., Paglia N., Stella I. et al. Protective effect of the inhibition of the renin-angiotensin system on aging // Regul. Pept. — 2005. — **128**. — P. 247–252.
4. Baylis C., Corman B. The aging kidney: insights from experimental studies // J. Am. Soc. Nephrol. — 2004. — **9**, № 4. — P. 699–709.
5. Belmin J., Levy B. I., Michel J. B. Changes in renin-angiotensin-adosterone axis in later life // Drugs Ageing. — 1994. — **5**, № 5. — P. 391–400.
6. Benigni A., Cassias P., Remuzzi G. Angiotensin II revisited: new roles in inflammation, immunity and aging // EMBO Mol. Med. — 2010. — **2**, № 7. — P. 247–257.
7. Benigni A., Corna D., Zoja C. et al. Disruption of Ang II type 1 receptors promotes longevity in mice // J. Clin. Invest. — 2009. — **119**, № 3. — P. 524–530.

8. Berger J. P., Akiyama T. E., Meinke P. T. PPARs: therapeutic targets for metabolic disease // Trends Pharmacol. Sci. — 2005. — 26. — P. 244–251.
9. Carter C. S., Groban L. Role of the renin–angiotensin system in age-related sarcopenia and diastolic dysfunction // Aging health. — 2008. — 4. № 1. — P. 37–46.
10. Cassis P., Conti C., Remuzzi G. et al. Angiotensin receptor as determinants of life span // Pflugers. Arch. — 2010. — 459, № 2. — P. 325–332.
11. Chen G., Lin L. X., Zhuang W. T. et al. Effects of captopril on myocardial tissue energy metabolism and inflammation in rats with diabetic cardiomyopathy // Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao. — 2004. — 24. — P. 827–831.
12. Clasen R., Schupp M., Foryst-Ludwig A. et al. PPARgamma-activating angiotensin type-1 receptor blockers induce adiponectin // Hypertension. — 2005. — 46. — P. 137–143.
13. da Cunha V., Tham D. M., Martin-McNulty B. et al. Enalapril attenuates angiotensin II-induced atherosclerosis and vascular inflammation // Atherosclerosis. — 2005. — 178. — P. 9–17.
14. de Cavanagh E. M., Ferder M., Inserra F. et al. Angiotensin II, mitochondria, cytoskeletal, and extracellular matrix connections: an integrating viewpoint // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2009. — 296. — P. 550–558.
15. de Cavanagh E. M., Inserra F., Ferder L. Angiotensin II blockade: a strategy to slow ageing by protecting mitochondria? // Oxford J. Med. Cardiovasc. Res. — 2001. — 89, № 1. — P. 31–40.
16. de Cavanagh E. M., Inserra F., Ferder M. et al. From mitochondria to disease: role of the rennin-angiotensin system // Am. J. Nephrol. — 2007. — 27, № 6. — P. 545–553.
17. de Cavanagh E. M., Toblli J. E., Ferder L. et al. Renal mitochondrial dysfunction in spontaneously hypertensive rats is attenuated by losartan but not by amlodipine // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. — 2006. — 290. — P. 1616–1625.
18. Di B. M., van de Poll-Franse L. V., Onder G. et al. Antihypertensive medications and differences in muscle mass in older persons: the Health, Aging and Body Composition Study // J. Am. Geriatr. Soc. — 2004. — 52, № 6. — P. 961–966.
19. Doughan A. K., Harrison D. G., Dikalov S. I. Molecular mechanisms of angiotensin II-mediated mitochondrial dysfunction: linking mitochondrial oxidative damage and vascular endothelial dysfunction // Circ. Res. — 2008. — 102. — P. 488–496.
20. Feng X., Wang L., Li Y. Changes of telomere length in angiotensin -II-induced human glomerular mesengial cell senescence and the protective role of losartan // Mol. Med. Rep. — 2011. — 4, № 2. — P. 256–260.
21. Ferder L. F., Inserra F., Basso N. Advances in our understanding of aging: role of the renin-angiotensin system // Curr. Opin. Pharmacol. — 2002. — 2. — P. 189–194.
22. Ferder L. F., Inserra F., Basso N. Effects of renin-angiotensin system blockade in the aging kidney // Exp. Gerontol. — 2003. — 38. — P. 237–244.
23. Ferder L., Inserra F., Romano L. E. et al. Decreased glomerulosclerosis in aging by angiotensin-converting enzyme inhibitors // J. Am. Soc. Nephrol. — 1994. — 5. — P. 1147–1152.
24. Gilliam-Davis S., Payne V. S., Kasper S. O. et al. Long-term AT1 receptor blockade improves metabolic function and provides renoprotection in Fischer-344 rats // Am. J. Physiol. — 2007. — 293. — P. 1327–1333.
25. Graiani G., Lagrasta C., Migliaccio E. et al. Genetic deletion of the p66Shc adaptor protein protects from angiotensin II-induced myocardial damage // Hypertension. — 2005. — 46. — P. 433–440.

26. *Griendling K. K., Ushio-Fukai M.* Reactive oxygen species as mediators of angiotensin II signaling // *Regul. Pept.* — 2000. — **91**. — P. 21–27.
27. *Hou D. R., Wang J., Zhou I.* et al. Altered angiotensin-converting enzyme and its effects on the brain in a rat model of Alzheimer disease // *Chin. Med.* — 2008. — **121**, № 22. — P. 2320–2323.
28. *Igase M., Kohara K., Miki T.* The association between hypertension and dementia in the elderly // *Int. J. Hypertens.* — 2012. — doi: 10.1155/2012/320648.
29. *Ishihata A., Katano Y.* Role of angiotensin-II and endotelin-1 receptors in age-related functional changes in rat cardiovascular system // *Ann. NY. Acad. Sci.* — 2006. — **1067**. — P. 173–181.
30. *Jung F. F., Kennefick T. M., Ingelfinger J. R.* et al. Down-Regulation of the intrarenal renin-angiotensin system in the aging rat // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 1994. — **5**. — P. 1573–1580.
31. *Kaneko K., Fumoto T., Fukuhara R.* et al. Physiological function of the angiotensin AT1a receptor in bone remodeling // *J. Bone Miner. Res.* — 2011. — **26**, № 12. — P. 2959–2966.
32. *Kasper S. O., Basso N., Kurnjek M. L.* et al. Divergent regulation of circulating and intra-renal renin-angiotensin systems in response to long-term blockade // *Am. J. Nephrol.* — 2005. — **25**. — P. 335–341.
33. *Kimura S., Zhang G. X., Nishiyama A.* et al. Mitochondria-derived reactive oxygen species and vascular MAP kinases: comparison of angiotensin II and diazoxide // *Hypertension.* — 2005. — **45**. — P. 438–444.
34. *Kimura S., Zhang G. X., Nishiyama A.* et al. Role of NAD(P)H oxidase- and mitochondria-derived reactive oxygen species in cardioprotection of ischemic reperfusion injury by angiotensin II // *Hypertension.* — 2005. — **45**. — P. 860–866.
35. *Kobori H., Nangaku M., Navar L. G.* et al. The intrarenal reninangiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease // *Pharmacol. Rev.* — 2007. — **59**. — P. 251–287.
36. *Labandeira-Garcia J. L., Rodriguez-Palares J., Villar-Cheda D.* et al. Aging? Angiotensin system and dopaminergic degeneration in the substantia nigra // *Aging Dis.* — 2011. — **2**, № 3. — P. 257–274.
37. *Lockyer P., Schisler J. C., Patterson C.* et al. Minireview: Won't get fooled again: the nonmetabolic roles of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in the heart // *Mol. Endocrinol.* — 2010. — **24**. — P. 1111–1119.
38. *Min L. J., Mogi M., Iway M.* et al. Signaling mechanisms of angiotensin II in regulating vascular senescence // *Ageing Res. Rev.* — 2009. — **8**, № 2. — P. 113–121.
39. *Mollnau H., Wendt M., Szocs K.* et al. Effects of angiotensin II infusion on the expression and function of NAD(P)H oxidase and components of nitric oxide/cGMP signaling // *Circ. Res.* — 2002. — **90**. — P. 58–65.
40. *Negro R.* Endothelium effects of antihypertensive treatment: focus on irbesartan// *Vasc. Health Risk Manag.* — 2008. — **4**, № 1. — P. 89–101.
41. *Nunn A. V., Bell J., Barter P.* The integration of lipid-sensing and anti-inflammatory effects: how the PPARs play a role in metabolic balance // *Nucl. Recept.* — 2007. — **5**. — P. 1.
42. *Ohrui T.* Alzheimer disease-contribution of renin-angiotensin system to Alzheimer disease progression // *Nihon. Rinsho.* — 2012. — **70**, № 9. — P. 1599–1603.
43. *Onder G., Penninx B. W., Balkrishnan R.* et al. Relation between use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and muscle strength and physical function in older women: an observational study // *Lancet.* — 2002. — **359**, № 9310. — P. 926–930.

44. *Paravicini T. M., Touyz R. M.* Redox signaling in hypertension // *Cardiovasc. Res.* — 2006. — **71**. — P. 247–258.
45. *Pardee K., Reinking J., Krause H.* Nuclear hormone receptors, metabolism, and aging: what goes around comes around. Transcription factors link lipid metabolism and aging-related processes // *Sci. Aging Knowledge Environ.* — 2004. — **47**. — re8.
46. *Piotrkowski B., Fraga C. G., de Cavanagh E. M.* Mitochondrial function and nitric oxide metabolism are modified by enalapril treatment in rat kidney // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2007. — **292**. — P. 1494–1501.
47. *Pueyo M. E., Arnal J. F., Rami J. et al.* Angiotensin II stimulates the production of NO and peroxynitrite in endothelial cells // *Am. J. Physiol.* — 1998. — **274**. — P. 214–220.
48. *Pueyo M. E., Gonzalez W., Nicoletti A. et al.* Angiotensin II stimulates endothelial vascular cell adhesion molecule-1 via nuclear factor-kappaB activation induced by intracellular oxidative stress // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2000. — **20**. — P. 645–651.
49. *Ramachandran A., Levonen A. L., Brookes P. S. et al.* Mitochondria, nitric oxide, and cardiovascular dysfunction // *Free Radic. Biol. Med.* — 2002. — **33**. — P. 1465–1474.
50. *Reckelhoff J. F., Baylis C.* Proximal tubular metalloprotease activity is decreased in the senescent rat kidney // *Life Sci.* — 1992. — **50**. — P. 959–963.
51. *Rohrwasser A., Morgan T., Dillon H. F. et al.* Elements of a paracrine tubular renin-angiotensin system along the entire nephron // *Hypertension.* — 1999. — **34**. — P. 1265–1274.
52. *Santos E. L., de Picoli Souza E. D., de Silva E. D. et al.* Long term treatment with ACE enalapril inhibitor decreases body weight gain and increases life span in rats // *Biochem. Pharmacol.* — 2009. — **78**, № 8. — P. 951–958.
53. *Schiffrin E. L., Amiri F., Benkirane K. et al.* Peroxisome proliferator-activated receptors: vascular and cardiac effects in hypertension // *Hypertension.* — 2003. — **42**. — P. 664–668.
54. *Schrauwen P., Hesselink M. K.* Oxidative capacity, lipotoxicity, and mitochondrial damage in type 2 diabetes // *Diabetes.* — 2004. — **53**. — P. 1412–1417.
55. *Schupp M., Lee L. D., Frost N. et al.* Regulation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma activity by losartan metabolites // *Hypertension.* — 2006. — **47**. — P. 586–589.
56. *Tanaka T., Yamamoto J., Iwasaki S. et al.* Activation of peroxisome proliferator-activated receptor delta induces fatty acid beta-oxidation in skeletal muscle and attenuates metabolic syndrome // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2003. — **100**. — P. 15924–15929.
57. *Thompson M. M., Oyama T. T., Kelly F. J. et al.* Activity and responsiveness of the renin-angiotensin system in the aging rat // *Am. J. Physiol.* — 2000. — **279**. — P. 1787–1794.
58. *Touyz R. M.* Reactive oxygen species in vascular biology: role in arterial hypertension // *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* — 2003. — **1**. — P. 91–106.
59. *Tuck M. L.* Angiotensin-receptor blocking agents and the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma system // *Curr. Hypertens. Rep.* — 2005. — **7**. — P. 240–243.
60. *Verdecchia P., Gentile G., Angelini F. et al.* Beyond blood pressure: evidence for cardiovascular, cerebrovascular, and renal protective effects of renin-angiotensin system blockers // *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* — 2012. — **6**, № 2. — P. 81–91.
61. *Wallace D. C.* Mitochondrial diseases in man and mouse // *Science.* — 1999. — **283**. — P. 1482–1488.

62. Widder J. D., Fraccarollo D., Galuppo P. et al. Attenuation of angiotensin II-induced vascular dysfunction and hypertension by overexpression of Thioredoxin 2 // Hypertension. — 2009. — **54**. — P. 338–344.
63. Zhang H., Li Y., Fan Y. et al. Klotho is a target gene of PPAR-gamma // Kidney Int. — 2008. — **74**. — P. 732–739.

Поступила 22.07.2014

## СТАРІННЯ І РЕНІН-АНГІОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВА СИСТЕМА (огляд літератури)

**В. О. Артеменко, Л. М. Єна, П. П. Чаяло**

Державна установа "Інститут геронтології  
ім. Д. Ф. Чеботарєва НАМН України", 04114 Київ

Показано, що традиційні уявлення про роль ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) у фізіології і патології регуляції артеріального тиску, судинного тонусу, калієвонатрієвого балансу істотно розширилися: встановлено її вплив на запалення, імунітет, оксидативний стрес, пошкодження тканин, апоптоз, фіброз, ангіогенез. РААС має безпосереднє відношення до старіння, формування прискореного його фенотипу, що реалізується в тому числі за рахунок розвитку віковалежної патології. Експериментальні дослідження свідчать, що фармакологічна блокада РААС, елімінація рецептора АІІ<sub>1a</sub> сприяють збільшенню тривалості життя; при цьому механізми реалізації пролонгації багато в чому ідентичні калорійно обмеженому харчуванню. Участь РААС у патогенезі віковалежної патології не обмежується захворюваннями гіпертензивного і атеросклеротичного генезу, але має безпосереднє відношення до нейро-дегенеративних хвороб (паркінсонізм, хвороба Альцгеймера), старчої остеопенії і саркопенії. У зв'язку з цим маніпуляції, що приводять до зниження активності РААС, можна розглядати як шлях профілактики і лікування віковалежної патології, а також пролонгування життя.

## AGING AND RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM (review of literature)

**V. O. Artemenko, L. M. Yena, P. P. Chaialo**

State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology  
NAMS Ukraine", 04114 Kyiv

Traditional views on the role of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in the physiology and pathology of regulation of blood pressure, vascular tone, potassium-sodium balance expanded significantly: established was set its effect on inflammation, immunity, oxidative stress, tissue damage, apoptosis, fibrosis, and

angiogenesis. RAAS has a direct relevance to aging, formation of its accelerated phenotype, realized through the development of age-related pathology. Experimental studies have shown that pharmacological blockade of the RAAS, elimination of  $\text{AII}_{1a}$  receptors lead to an increase in lifespan with mechanisms of realization of prolongation being quite similar to those of calorie-restricted diet. RAAS involvement in the pathogenesis of age-dependent pathology is not limited to pathology of hypertensive and atherosclerotic genesis, but also includes neuro-degenerative diseases (Parkinson's, Alzheimer's disease), senile osteopenia and sarcopenia. In this context, manipulation, leading to RAAS blockade, may be considered as a way of life span prolongation, prevention and treatment of age-related pathology.

#### Сведения об авторах

##### Отдел клинической и эпидемиологической кардиологии

Л. М. Ена — зав. отделом, д.м.н., профессор (Yena50@mail.ru)

П. П. Чаяло — в.н.с., д.м.н.

В. О. Артеменко — с.н.с., к.м.н.

Д. С. Красненков, А. К. Коляда, Н. Г. Ахаладзе, А. М. Вайсерман,  
В. М. Кухарский, П. Ю. Поталицин\*, О. В. Холод\*, Е. В. Кохичко\*

Государственное учреждение "Институт геронтологии  
им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины", 04114 Киев

\*Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко, 01601 Киев

## ДЛИНА ТЕЛОМЕР В КЛЕТКАХ КРОВИ У ЖИТЕЛЕЙ КИЕВСКОЙ ОБЛАСТИ РАЗНОГО ВОЗРАСТА

У 169 жителей Киевской области (85 мужчин и 84 женщин в возрасте от 18 до 82 лет) с помощью мультиплексной монохроматической количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени определяли среднюю длину теломер (СДТ) в клетках цельной крови. Показано, что с возрастом СДТ уменьшается: коэффициент корреляции длины теломер с возрастом для мужчин составлял  $-0,45$  ( $P < 0,001$ ), а для женщин  $-0,27$  ( $P < 0,01$ ).

**Ключевые слова:** длина теломер, отношение  $T/S$ , возраст, украинская популяция, мультиплексная монохромная количественная ПЦР.

Обнаружение того, что соматические клетки могут производить ограниченное количество делений [27], привело к возникновению теории о том, что в клетках должен быть механизм, регулирующий их пролиферацию [31], а в половых, эмбриональных, раковых клетках и одноклеточных организмах [32] есть механизм, который позволяет им делиться практически неограниченное количество раз. В дальнейшем было показано, что именно теломеры определяют количество клеточных делений [20, 39], а также был найден фермент (теломераза), который отвечает за удлинение теломерных повторов [19].

Известно, что теломеры укорачиваются вследствие концевой недорепликации отстающей цепи ДНК [36]. Но недавние исследования показали, что укорачивание теломер строго регулируется посредством экзонуклеаз, причем укорачивается не только запаздывающая нить, но

---

© Д. С. Красненков, А. К. Коляда, Н. Г. Ахаладзе, А. М. Вайсерман, В. М. Кухарский, П. Ю. Поталицин, О. В. Холод, Е. В. Кохичко, 2014.

и лидирующая [34]. Теломеры представляют собой специфические структуры на концевых участках эукариотических хромосом, которые предохраняют ДНК от деградации и ферментов репарации [16]. У млекопитающих теломеры — это tandemные повторы, представленные последовательностью *TTAGGG*, ассоциированные с рядом специализированных белков-шледтеринов [16]. Также было показано, что не только возраст клетки, но и ее пролиферативный потенциал коррелируют со средней длиной теломер (СДТ) [2, 3]. Существует много работ, показывающих, что длина теломер в разных тканях донора коррелирует как с возрастом, так и с пролиферативным потенциалом клетки [4, 6, 21, 23].

Считается, что короткие теломеры выполняют роль триггера старения, который приводит к *G<sub>1</sub>/S*-аресту клеточного цикла, инициируя запуск ответа на повреждение ДНК [14]. То, что изменение длины теломер является ключевым фактором в клеточном старении, доказывает тот факт, что повышение экспрессии теломеразы может восстановить пролиферативный потенциал и продлить срок существования клеточной культуры [9].

Уровень активности теломеразы во взрослых тканях является недостаточным для того, чтобы предотвратить укорачивание теломер, ассоциированное с клеточным делением [7, 8, 20]. Различие в длине теломер для разных субпопуляций соматических клеток имеет существенно меньший разброс по сравнению с разбросом по длине теломер для людей одного возраста [37, 38]. Эти данные позволяют предположить, что СДТ может указывать на функциональное состояние ткани более точно по сравнению с хронологическим возрастом организма. Также эти данные могут быть важными для диагностики возрастзависимых заболеваний, ассоциированных с репликативным потенциалом. В связи с широкой межиндивидуальной вариацией в длине теломер довольно сложно определить общую границу между их физиологическим и патофизиологическим истощением; в связи с этим очень важно корректно отобрать людей в качестве группы сравнения.

Неоднократно было показано, что СДТ отличается в разных популяциях. Так, установлено, что СДТ в группах молодых людей сопоставимого возраста из разных стран различается — от 5,1 килобаз у итальянцев до 18,64 килобаз у бельгийцев [15].

При сравнении 49 французов и 106 итальянцев в возрасте 60–89 лет было обнаружено, что у французов во всех трех возрастных группах (60–69, 70–79, 80–89) СДТ была значительно больше [5]. Также возрастное укорочение теломер было более медленным у французских доноров (54 п.о./год) по сравнению с донорами из Италии (60 п.о./год). Соответственно, процент ядер с теломерами меньше 6 килобаз был существенно ниже у французских доноров, чем у итальянских во всех трех возрастных группах. Эти результаты указывают на то, что длина теломер ассоциирована с географическими факторами, что, в свою очередь, может быть результатом сочетания генетического и средового факторов, тем самым подтверждая идею о том, что длина теломер на-

следуется или определяется наследственными факторами [29], но в то же время зависит и от средовых факторов [35]. Эти данные становятся особенно интересными, если учесть тот факт, что у представителей французской популяции, несмотря на высокое потребление холестерина и насыщенных жиров, низкая заболеваемость ишемической болезнью сердца (французский парадокс) [17], что согласуется с тем фактом, что большая длина теломер коррелирует с более низкой смертностью от сердечных заболеваний [10].

В прошлом в ряде исследований было показано, что потеря нескольких сотен пар оснований на коротких теломерах должна быть критически важной для клеточного старения. Следует заметить, что увеличение количества коротких теломер негативно коррелирует с СДТ [11, 22].

Области Украины довольно гетерогенны по этническому составу. Опираясь на данные переписи населения Украины [1], было принято решение исследовать СДТ у жителей Киевской области (так как она является наиболее репрезентативной по этническому составу для популяции Украины), что и стало целью нашей работы.

**Обследуемые и методы.** Обследовано 169 жителей Киевской области (85 мужчин и 84 женщины) в возрасте от 18 до 82 лет. Все участники были здоровы и не имели расстройств, влияющих на длину теломер. Образцы крови отбирали в вакутайнеры, содержащие ЭДТА или цитрат натрия. От всех участников было получено информированное согласие.

**Детекция длины теломер.** Возрастзависимое истощение теломер неоднократно было продемонстрировано для разных тканей с помощью метода мультиплексной монохромной количественной полимеразной цепной реакции (ММКПЦР) [24, 32]. СДТ определяли по этой методике [33]. ДНК из клеток цельной крови экстрагировали из образцов, используя метод фенол-хлороформной очистки [12]. СДТ каждого образца ДНК измеряли с помощью унифицированного метода ММКПЦР, протокол которой был предложен R. Cawthon [12]. Для постановки ПЦР в стрипы по 8 пробирок, совместимых с *Bio-Rad Chromo4*, вносили 8 мкл смеси для ПЦР и 2 мкл ДНК. Реакционная смесь была приготовлена на основе "Набора для проведения ПЦР-РВ в присутствии интеркалирующего красителя SYBR Green I" ("Синтол", РФ) согласно рекомендаций фирмы-производителя. Четыре концентрации референсной ДНК, которые охватывали диапазон 27-кратного разведения, были получены вследствие серии разведений и проанализированы в двух параллельных пробах для каждой постановки ПЦР; эти данные использовали для построения калибровочных кривых, с помощью которых оценивали СДТ. Все образцы ДНК анализировали в трех параллельных пробах.

Для проведения ММКПЦР теломерную пару праймеров *telg* и *telc* (конечная концентрация по 450 нМ каждого) смешивали с альбуминовыми праймерами *albu* и *albd* (конечная концентрация каждого по 250 нМ) и добавляли в мастер-микс. Профили термоциклирования про-

водили по оригинальной методике без изменений. После завершения термоциклирования программу *Opticon Monitor 3* использовали для генерирования двух стандартных кривых: для теломерного сигнала (*T*) и для сигнала от однокопийного гена (*S*) [12]. Значения *T* — это количество ДНК на калибровочной кривой, которое отвечает *Ct* экспериментального образца; аналогично получали значение для *S*. Дальнейшее деление *T* на *S* дает отношение *T/S*, которое является относительной СДТ.

Нормальность распределения значений показателя *T/S* проверяли с помощью критерия Шапиро — Вилко. Влияние возраста и пола на длину теломер анализировали с помощью регрессионного анализа и критерия Краскела — Уоллиса. Поскольку значения показателя *T/S* не соответствовали нормальному распределению ( $P < 0,0001$ ), для анализа использовали методы непараметрической статистики.

**Результаты и их обсуждение.** По данным регрессионного анализа пол достоверно не влияет на СДТ. Для оценки зависимости длины теломер у мужчин и женщин были построены регрессионные модели (рис. 1). Коэффициент корреляции Спирмена длины теломер с возрастом для мужчин составлял  $-0,45$  ( $P < 0,001$ ), а для женщин —  $-0,27$  ( $P < 0,01$ ).

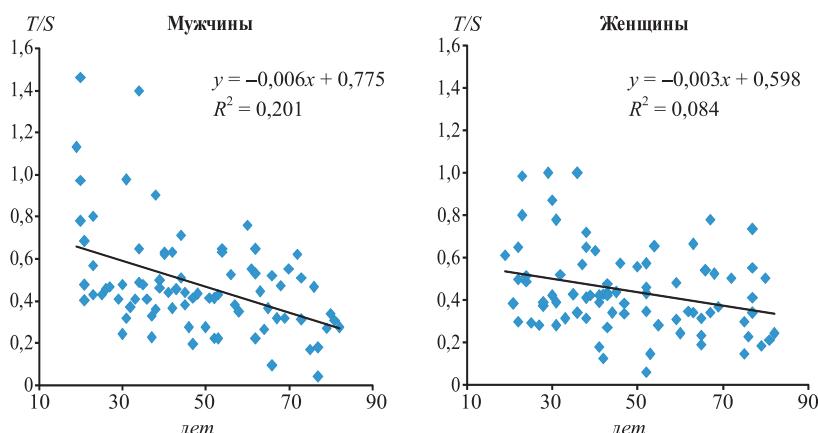


Рис. 1. Зависимость относительной длины теломер(*T/S*) от возраста.

Анализ значений показателя СДТ в разных возрастных группах был проведен с помощью теста Краскела — Уоллиса: у мужчин длина теломер достоверно зависела от возраста ( $P = 0,03$ ) в отличие от женщин ( $P = 0,2$ ). Значения относительной длины теломер в этих группах представлены на рис. 2. Апостериорные (*post hoc*) сопоставления позволили выявить статистически значимые различия уровня СДТ от группы молодых людей (20–29 лет) только у мужчин в старшей возрастной группе (70–79 лет). Проведенный нами корреляционный анализ не выявил

влияния пола на длину теломер, что соответствует данным литературы [36]. Вместе с тем, была установлена достоверная корреляция длины теломер с возрастом как у мужчин ( $P < 0,001$ ), так и у женщин ( $P < 0,01$ ), что соответствует общепринятой парадигме. Как видно на рисунке, наблюдается тенденция уменьшения длины теломер с возрастом. Слабая ассоциация может быть вследствие ряда факторов: гетерогенность длин теломер при рождении, размер выборки, восприимчивость к факторам внешней среды, а также влияние генетических факторов [37, 38]. Следует отметить, что высокий уровень дисперсии результатов может быть также связан с гетерогенностью популяции клеток периферической крови. Уровень корреляции, обнаруженный в нашем исследовании, имеет порядок, соразмерный с таковым в аналогичных исследованиях других авторов [39].

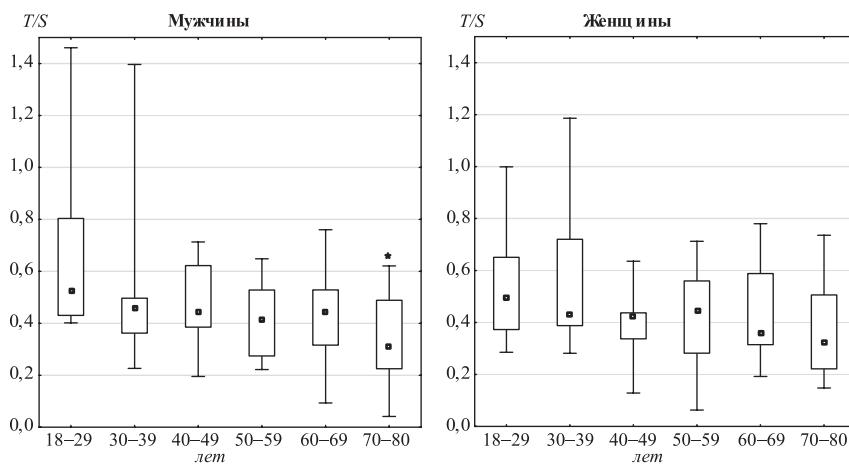


Рис. 2. Длина теломер в разных возрастных группах. \* —  $P < 0,001$ .

■ — медиана, □ — 25 % — 75 % квартиль, ┌ — мин. — макс. значения.

Таким образом, выявлено, что как у мужчин, так и у женщин происходит статистически значимое уменьшение длины теломер с возрастом. Однако предсказательная сила модели, основывающейся на наших данных, является достаточно низкой, что, впрочем, также совпадает с данными подобных исследований. В дальнейшем мы планируем проводить исследования такого же плана на других тканях (букальный эпителий, лейкоциты), больших выборках и учитывать ряд факторов, влияющих на длину теломер.

### Список использованной литературы

1. Всеукраїнський перепис населення 2001 р. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://2001.ukrcensus.gov.ua/>
2. Оловников А. М. Принцип маргинотомии в матричном синтезе полинуклеотидов // Докл. Акад. Наук СССР. — 1971. — 201, № 6. — С. 1496–1499.

3. *Allsopp R. C., Harley C. B.* Evidence for a critical telomere length in senescent human fibroblasts // *Exp. Cell Res.* — 1995. — **248**, № 1. — P. 130–136.
4. *Allsopp R. C., Vaziri H., Patterson C.* et al Telomere length predicts replicative capacity of human fibroblasts // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* — 1992. — **89**, № 21. — P. 10114–10118.
5. *Alter B. P., Baerlocher G. M., Savage S. A.* et al. Very short telomere length by flow fluorescence in situ hybridization identifies patients with dyskeratosis congenital // *Blood.* — 2007. — **110**, № 5. — P. 1439–1447.
6. *Andre C., Vera E., Klatt P., Blasco M. A.* High-throughput telomere length quantification by FISH and its application to human population studies // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* — 2007. — **104**, № 13. — P. 5300–5305.
7. *Bischoff C., Graakjaer J., Petersen H. C.* et al. Telomere length among the elderly and oldest-old // *Twin Res. Hum. Genet.* — 2005— **8**, № 5. — P.425–432.
8. *Blasco M. A.* Telomeres and human disease: ageing, cancer and beyond // *Nat. Rev. Genet.* — 2005. — **6**, № 8. — P. 611–622.
9. *Blasco M. A., Lee H. W., Hande M. P.* et al. Telomere shortening and tumor formation by mouse cells lacking telomerase RNA // *Cell.* — 1997. — **91**, № 1. — P. 25–34.
10. *Bodnar A. G., Ouellette M., Frolkis M.* et al. Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells // *Science.* — 1998. — **279**, № 5349. — P. 349–352.
11. *Cawthon R. M.* Telomere length measurement by a novel monochrome multiplex quantitative PCR method // *Nucleic Acids Res.* — 2009. — **361**, № 9355. — P. 1–7.
12. *Cawthon R. M., Smith K. R., O'Brien E.* et al. Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older // *Lancet.* — 2003. — **37**, № 3. — P. 393–395.
13. *Cherif H., Tarry J. L., Ozanne S. E., Hales C. N.* Ageing and telomeres: a study into organ- and gender-specific telomere shortening // *Nucleic Acids Res.* — 2003. — **31**, № 5. — P. 1576–1583.
14. *Codd V., Nelson C. P., Reaper P. M.* et al. Identification of seven loci affecting mean telomere length and their association with disease // *Nat. Genet.* — 2013. — **45**, № 4. — P. 422–427.
15. *d'Adda di Fagagna F., Reaper P. M., Clay-Farrance L.* et al. A DNA damage checkpoint response in telomere-initiated senescence // *Nature.* — 2003. — **426**, № 6963. — P. 194–198.
16. *Dan T. A., Klelia D. S., Kuzawa C. W.* et al. Substantial variation in qPCR measured mean blood telomere lengths in young men from eleven European countries // *Am. J. Hum. Biol.* — 2011. — **23**. — P. 228–231.
17. *De Lange T.* Protection of mammalian telomeres // *Oncogene.* — 2002. — **21**. — P. 532–540.
18. *Ferrieres J.* The French paradox: lessons for other countries // *Heart.* — 2004. — **90**, № 1. — P. 107–111.
19. *Gardner M., Bann D., Wiley L.* et al. Gender and telomere length: systematic review and meta-analysis // *Exp. Gerontol.* — 2014. — **51**. — P. 15–27.
20. *Greider C. W., Blackburn E. H.* Identification of a specific telomere terminal transferase activity in Tetrahymena extracts // *Cell.* — 1985. — **43**, № 2. — P. 405–413.
21. *Harley C. B., Futcher A. B., Greider C. W.* Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts // *Nature.* — 1990. — **345**, № 6274. — P. 458–460.
22. *Hastie N. D., Dempster M., Dunlop M. G.* et al. Telomere reduction in human colorectal carcinoma and with ageing // *Nature.* — 1990. — **346**, № 6287. — P. 866–868.

23. Hayflick L., Moorhead P. S. The serial cultivation of human diploid cell strains // *Exp. Cell. Res.* — 1961. — **25**. — P. 585–621.
24. Hemann M. T., Strong M. A., Hao L. Y., Greider C. The shortest telomere, not average telomere length, is critical for cell viability and chromosome stability // *Cell.* — 2001. — **107**, № 1. — P. 67–77.
25. Hewakapuge S., Van Oorschot R., Lewandowski P., Bainbridge-Hudson S. Investigation of telomere lengths measurement by quantitative real-time PCR to predict age // *Leg. Med. (Tokyo)*. — 2008. — **10**, № 5. — P. 236–242.
26. Holstege H., Pfeiffer W., Sie D. et. al. Somatic mutations found in the healthy blood compartment of a 115-yr-old woman demonstrate oligoclonal hematopoiesis // *Genome Research*. — 2014. — **24**, № 5. — P. 1–10.
27. Karlsson A. O., Svensson A., Marklund A., Holmlund G. Estimating human age in forensic samples by analysis of telomere repeats // *Forensic Sci. Int.* — 2008. — **1**, № 1. — P. 569–571.
28. Lawn R. M., Fritsch E. F., Parker R. C., Maniatis T. The isolation and characterization of linked delta- and beta-globin genes from a cloned library of human DNA // *Cell*. — 1978. — **15**, № 4. — P. 1157–1174.
29. Lindsey J., McGill N. I., Lindsey L. A. et al. *In vivo* loss of telomeric repeats with age in humans // *Mutat. Res.* — 1991. — **256**, № 1. — P. 45–48.
30. Nordfjall K., Larefalk A., Lindgren P. et al. Telomere length and heredity: Indications of paternal inheritance // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. — 2005. — **102**, № 45. — P. 16374–16378.
31. Nordfjäll K., Larefalk A., Lindgren P. et al. The individual blood cell telomere attrition rate is telomere length dependent // *PLoS Genet.* — 2009. — **5**, № 2. — P. 1–6.
32. Olovnikov A. M. A theory of marginotomy. The incomplete copying of template margin in enzymic synthesis of polynucleotides and biological significance of the phenomenon // *J. Theor. Biol.* — 1973. — **41**, № 1. — P. 181–190.
33. Reichert S., Criscuolo F., Verinaud E. et al. Telomere length correlations among somatic tissues in adult zebra finches // *PLoS One*. — 2013. — **8**, № 12. — P. 1–6.
34. Sfeir A. J., Chai W., Shay J. W., Wright W. E. Telomere-end processing the terminal nucleotides of human chromosomes // *Mol. Cell*. — 2005. — **18**, № 1. — P. 131–138.
35. Valdes A. M., Andrew T., Gardner J. P. et al. Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women // *Lancet*. — 2005. — **366**, № 9486. — P. 662–664.
36. Watson J. D. Origin of concatemeric T7 DNA // *Nat. Newiol.* — 1972. — **239**, № 94. — P. 197–201.
37. Weng N. P., Granger L., Hodes R. J. Telomere lengthening and telomerase activation during human B cell differentiation // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. — 1997. — **94**, № 20. — P. 10827–10832.
38. Weng N. P., Levine B. L., June C. H., Hodes R. J. Human naive and memory T lymphocytes differ in telomeric length and replicative potential // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. — 1995. — **92**, № 24. — P. 11091–11094.
39. Wright W. E., Shay J. W. Telomere shortening and decline in replicative potential as a function of donor age in human adrenocortical cells // *Mech. Ageing Dev.* — 2001. — **122**, № 15. — P. 1685–1694.

Поступила 25.08.2014

## ДОВЖИНА ТЕЛОМЕР У КЛІТИНАХ КРОВІ У ЖИТЕЛІВ КІЄВСЬКОЇ ОБЛАСТІ РІЗНОГО ВІКУ

**Д. С. Красненков, О. К. Колядя, М. Г. Ахаладзе, О. М. Вайсерман,  
В. М. Кухарський, П. Ю. Поталіцин\*, О. В. Холод\*, К. В. Кохічко\***

Державна установа "Інститут геронтології  
ім. Д. Ф. Чеботарєва НАМН України", 04114 Київ  
\*Київський національний університет ім. Тараса Шевченка,  
01601 Київ

У 169 мешканців Київської області (85 чоловіків та 84 жінки у віці від 18 до 82 років) за допомогою мультиплексної монохромної кількісної полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі визначали середню довжину теломер (СДТ) у клітинах цільної крові. Показано, що з віком СДТ зменшується: коефіцієнт кореляції довжини теломер з віком для чоловіків становив  $-0,45$  ( $P < 0,001$ ), а для жінок —  $-0,27$  ( $P < 0,01$ ).

### TELOMERE LENGTH IN BLOOD CELLS OF THE RESIDENTS OF KYIV OBLAST OF VARIOUS AGE

**D. S. Krasnienkov, A. K. Koliada, N. G. Akhaladze,  
A. M. Vaiserman, V. M. Kukharskyy, P. Y. Potalitsyn\*,  
O. V. Kholod\*, E. V. Kokhichko\***

State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology  
NAMS Ukraine", 04114 Kyiv

\*Kyiv National Taras Shevchenko University, 01601 Kyiv

The average telomere length (ATL) in the whole blood cells was measured in 169 residents of Kyiv Oblast of various age (85 men and 84 women aged 18–82) using multiplex monochromic quantitative real-time PCR. ATL was found to decrease with age. Correlation coefficient of telomere length was  $-0.45$  ( $P < 0.001$ ) for men and  $-0.27$  ( $P < 0.01$ ) for women.

#### Сведения об авторах

**ГУ "Інститут геронтології им. Д. Ф. Чеботарєва НАМН України"**  
**Лаборатория эпігенетики**

А. М. Вайсерман — зав. лаб., д.м.н.  
Д. К. Красненков — м.н.с. (krasnenkovd@gmail.com)

А. К. Колядя — м.н.с.  
В. М. Кухарський — н.с., к.б.н.

**Отдел клинической и эпидемиологической кардиологии**  
Н. Г. Ахаладзе — в.н.с., д.м.н.

**Київський національний університет ім. Т. Шевченко**  
П. Ю. Поталіцин — студент  
О. В. Холод — студент  
Е. В. Кохічко — студент

# ГЕРИАТРИЯ

---

"Пробл. старения и долголетия", 2014, 23, № 3. — С. 262–274

УДК 616-053.9:612.67

**В. В. Безруков, Л. М. Ена**

*Государственное учреждение "Институт геронтологии  
им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины", 04114*

## **МУЛЬТИМОРБИДНОСТЬ КАК ПРОБЛЕМА СТАРЕНИЯ (обзор литературы)**

Характерной чертой старения является развитие множественной патологии. Уровень мультиморбидности отражает и, следовательно, может служить маркером здоровья не только гериатрического контингента, но и популяции в целом. Изучение мультиморбидности осуществляется не только в эпидемиологических исследованиях, столько основывается на результатах, извлекаемых из баз данных сети практического здравоохранения. Необходимым условием их проведения является реализация валидных методов регистрации, хранения, обработки и анализа обширной информации. Важным практическим аспектом мультиморбидности выступает установление наиболее частых и прогностически наиболее значимых кластеров нозологий/синдромов с целью разработки взвешенных, максимально эффективных, безопасных, финансово незатратных методов профилактики и лечения, а также планирования в целом медико-социальной помощи лицам старшего возраста.

**Ключевые слова:** старение, мультиморбидность, кластеры нозологии.

Врачевание состоит не в лечении болезни или причин ее.

Врачевание состоит в лечении самого больного.

Надобно много знать лекарств, но мало употреблять оных.

М. Я. Мудров

Современный мир (в первую очередь высокоразвитые индустриальные страны) показывает растущее внимание к проблеме мультиморбидности

(полиморбидности), главной причиной чего выступает старение популяций — увеличение продолжительности жизни, числа старых людей и долгожителей в возрастной структуре населения. Прогнозы существенного увеличения предстоящей средней продолжительности жизни к 2050 г. (в том числе в Украине) однозначно указывают на то, что в недалеком будущем возрастная структура населения кардинальным образом изменится. Количество лиц старше 80 лет в мире составит 56,9 млн, что означает рост на 800 % по сравнению с нынешним временем [39]. И ожидаемым представляется дальнейший рост мультиморбидности, а следовательно и новые вызовы для медико-социальных служб, рост экономических затрат на лечение и обслуживание. Исследование *PRISCUS*, проведенное в Германии на 1937 индивидуумах в возрасте 72 лет и старше, показало зависимость между индексом мультиморбидности и уровнем финансовых расходов. Так, если в среднем ежегодные прямые траты на лечение пациента составляли 3315 евро, то при отсутствии мультиморбидности — 1250 евро, а при наличии 10 и более заболеваний — 6862 евро; на каждое дополнительное заболевание прирост расходов составлял 563 евро [26].

Увеличение с возрастом числа заболеваний у человека — облигатный признак старения, квинтэссенция его патологической составляющей. Именно поэтому количество заболеваний, приходящееся на индивидуума, это один из критериев биологического возраста — параметр, входящий в большинство батарей тестов для его определения. Фенотип ускоренного старения самым тесным образом сопряжен с полиморбидностью, что распространяется и на генетические формы преждевременного старения, т. н. прогерии. В популяциях с низким уровнем долгожительства или низкой средней продолжительностью жизни при определении биологического возраста регистрируется ускорение темпов старения, что тесно связано с более ранним развитием возрастзависимых заболеваний, т. е. именно тех видов патологии, заболеваемость которыми драматически возрастает в позднем онтогенезе и патогенез которых самым тесным образом сплетен с механизмами такого универсального процесса, как старение. И с этих позиций высокий уровень мультиморбидности в популяции можно рассматривать как отражение ее ускоренного старения [1].

С точки зрения практической деятельности, мультиморбидность означает, что у наблюданного врачом пациента диагностируется по меньшей мере 2 болезни, высок риск госпитализации и смертности, худшее состояние физического и психического здоровья, снижены функциональные возможности, повышен расходы на лекарства, обслуживание, транспортировку, дополнительное оборудование и пр. Из этого следует, что нужно лечить больного, а не некую специфическую болезнь, и что результирующая совокупности болезней может значительно превышать их сумму [20].

Несмотря на очевидную актуальность проблемы, исследования, посвященные мультиморбидности, немногочисленны. Пионерами в данном направлении явились Нидерланды (1998 г.) [31, 34], Канада

(2005 г.) [15, 16], Австралия (2008 г.) [9, 11] и Швеция (2008 г.) [24, 25]. Данные о частоте полиморбидности колеблются от 13 % до почти 100 %. Широкий разброс устанавливаемого уровня полиморбидности в значительной мере зависит от постановки исследования. В частности, результаты, получаемые в популяционных исследованиях (они представлены единичными исследованиями), часто несопоставимы с анализом массива информации, полученной в сети общей врачебной практики. В последнем случае для валидности данных имеет значение уровень квалификации, специальность врача, глубина диагностического поиска, частота визитов и пр. Такой тип исследований оперирует с базой данных, слагаемой из электронных отчетов, передаваемых практикующими врачами в страховые компании. В большинстве стран (например, в Германии) отчеты содержат информацию согласно рубрикации Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10). Именно такой вид исследования, носящий ретроспективный характер, превалирует в исследованиях по изучению полиморбидности [36]. Преимущества и ограничения реализуемых подходов и методов изучения мультиморбидности детально анализируются. Их важной составляющей выступают сведения о связи мультиморбидности с функциональным состоянием и качеством жизни пациентов [8, 12].

При изучении множественной патологии наиболее существенные различия возникают в связи с определением самого понятия мультиморбидности, т. е. какое число заболеваний учитывается как коморбидность и какие именно нозологии/синдромы рассматриваются. Последнее обстоятельство в наибольшей мере определяет варьирование частоты мультиморбидных состояний: различия *a priori* существенны, оперируют ли с 23 или 100 определенными нозологиями, либо, что бывает крайне редко — с открытым списком [18, 31, 35]. Ограничение, весьма существенное для гериатрического контингента, связано с превалированием исследований, где анализируются исключительно соматические заболевания, и лишь в единичных случаях фигурирует психическая патология [19].

Количественное наполнение мультиморбидности в наибольшей мере определяет варьирование частоты множественной патологии [18, 31, 33, 35]. Это положение иллюстрирует исследование, проведенное в США на пациентах 65 лет, представленных в базе *Medicare*: мультиморбидность, учитываемая как наличие двух и более заболеваний, регистрировалась у 65 %, она снижалась до 43 % при анализе трех и более комбинаций и до 24 % — при сочетании четырех и более заболеваний [38]. В канадском исследовании (Квебек) при учете трех заболеваний мультиморбидность регистрировалась в возрасте старше 65 лет у 98 % женщин и 91 % мужчин, при анализе двух заболеваний — соответственно, 99 % и 97 % [15].

Варьирование уровня мультиморбидности в значительной мере определяется возрастным диапазоном рассматриваемых групп. Так, в австралийском исследовании по изучению частоты двух коморбидных состояний, регистрируемых в общей врачебной практике, в 2005 г. она

составила 75 % в возрасте 65–75 лет и возросла до 83 % в когорте лиц старше 80 лет [9].

Прогрессивный рост с возрастом множественной патологии зарегистрирован и при изучении нами уровня мультиморбидности в Украине [3]. Ретроспективный анализ 3778 историй болезней пациентов старше 60 лет, находившихся на лечении в 15 областных больницах, показал в целом высокий уровень мультиморбидности —  $4,3 \pm 0,3$ . Число заболеваний, приходящихся на одного пациента, прогрессивно нарастало с возрастом. Если в структуре мультиморбидности в возрастной группе лиц 60–69 лет у большинства отмечалось 3–4 заболевания — в 42 % случаев, 5–6 болезней — в 33 %, то 7–8 — только у 7 % больных. В то же время, в 80–89 лет большинство (63 %) составляли пациенты, у которых в диагнозе значились 5–6 заболеваний, число лиц с 3–4 болезнями снизилось до 25 %, а с 7–8 заболеваниями, напротив, возросло до 20 % [3].

Иные данные получены в российском исследовании, проведенном на небольшой когорте лиц — 564 пациента геронтологического стационара Москвы. Оказалось, что число заболеваний на одного больного недостоверно возрастает от 60 к 85 годам, составляя, соответственно, 5,1 и 5,8, но оказывается достоверно меньшим в группе очень старых: 4,7 в возрасте 86–90 лет и 2,9 в возрасте 91–95 лет. Подобную парадоксальную динамику исследователи объясняют феноменом дифференцированной смертности: больные с более высоким уровнем мультиморбидности умирают, не доживая до преклонного возраста [4].

Качество обследования является важнейшей детерминантой при оценке полиморбидности. Так, когортное исследование жителей Берлина в возрасте старше 75 лет предполагало тщательное клиническое обследование и интервьюирование. Из 28 первоначально определенных заболеваний 5 и более (медиана) болезней регистрировались в 88 % случаев [32]. Близкие результаты — в среднем 6 заболеваний на человека — установлены в панельном исследовании *ADT*, проведенным Центральным немецким институтом амбулаторного медицинского обслуживания: анализировались диагнозы пациентов в возрасте 60–80 лет, выставляемые врачами общей практики [10].

Принципиальным для характеристики полиморбидности является вопрос: какие заболевания доминируют у пожилых и старых людей, и каковы наиболее частые сочетания? Как уже отмечалось, получаемые результаты зависят от перечня включенных в список хронических заболеваний, синдромов, размерность которого широко варьирует — от 10 до 100 [13, 18, 31]. Достаточно редко используется открытый список, т. е. учитываются все без исключения нозологии и синдромы. Исследователи могут оперировать не только отдельными нозологиями, но и доменами (например, заболевания отдельных органов и систем), обычно согласующимися с МКБ-10 [23]. Методы для оценки уровня мультиморбидности, корректность их интерпретации с учетом ограничений исследований определяют в конечном итоге валидность полученных результатов [12].

Ценность подобных исследований заключается не только в том, чтобы констатировать тот или иной уровень полиморбидности, выявить наиболее частые сочетания, но и оценить их вклад в состояние уровня здоровья, выяснить их прогностическую значимость [36]. Известно, что с повышением полиморбидности ассоциируется рост смертности, ухудшение функционального состояния и, соответственно, качества жизни. Однако до настоящего дня остается неясным, насколько существенным является само по себе генерализованное влияние мультиморбидности и в какой мере — определенная комбинация определенных болезней [17, 19].

Несомненно, самой распространенной патологией в популяциях является артериальная гипертензия (АГ). Именно, она входит в кластеры наиболее частых заболеваний. В исследовании *CONTENT* на протяжении 2006 г. постоянно регистрировались заболевания в сети общей врачебной практики. Наиболее частым сочетанием, вне зависимости от пола, было АГ, дислипидемия, сахарный диабет, боль в нижней части спины/остеоартрит, ишемическая болезнь сердца (ИБС), а у женщин — дополнительно депрессия [23]. Именно различные сочетания этих заболеваний покрывают 42–50 % мультиморбидных состояний [36].

В немецком когортном исследовании 123 234 амбулаторных пациентов в возрасте 65 лет и старше мультиморбидность учитывалась как наличие 3 и более хронических заболеваний из 46, включенных в список. Мультиморбидность была установлена в 62,5 % случаев; при этом сочетания двух заболеваний встречались у 73 %, пациентов, а четырех болезней — существенно меньше (у 49 %). При этом наиболее распространенной была комбинация АГ с дислипидемией и болью в нижней части спины: она регистрировалась в 7,5 % случаев в общей популяции пациентов и 12,1 % — в мультиморбидной группе. Далее по рейтингу кластеры патологий располагались следующим образом: АГ, боль в нижней части спины и остеоартрит (6,4 % в общей группе и 10,4 % в мультиморбидной); АГ, дислипидемия и хроническая ИБС (соответственно, 5,8 % и 9,4 %); АГ, дислипидемия и сахарный диабет (соответственно, 5,8 % и 9,3 %). [36]. В этом исследовании проводился специальный анализ для выделения состояний, ассоциирующихся с высоким либо низким относительным риском (ОР) полиморбидности. Высокий ОР был установлен для почечной недостаточности — 25,5, ожирения — 20,3, заболеваний печени — 18,1, хронических холециститов/желчнокаменной болезни — 17,8, мочекаменной болезни — 16,2, нарушений пуринового обмена/подагры — 16,2. К числу болезней с низким риском полиморбидности были отнесены АГ (ОР 3,7), деменции (ОР 3,9), рак (ОР 4,3), выраженное снижение остроты зрения (ОР 4,5) [36].

Высокая мультиморбидность в старших возрастных группах характерна как для мужчин, так и для женщин. Вместе с тем, в большинстве исследований подчеркивается ее большая частота у женщин [9, 25, 36]. В единичных исследованиях превалирование мультиморбидных состояний отмечено у мужчин [17]. Однако следует особо подчеркнуть, что наиболее важные половые различия лежат в плоскости частоты

определенных патологий и их комбинаций. Так, сочетание с остеоартритом превалировало у женщин, а у мужчин — с ИБС. Если почечная недостаточность и ожирение были сопряжены с мультиморбидностью вне зависимости от возраста и половой принадлежности, то у женщин более частая множественная патология обнаруживалась при нарушении пуринового обмена/подагры и мочекаменной болезни [36].

При том, что мультиморбидность представляет в отличие от единственного заболевания, скорее всего, правило, есть четкая тенденция для определенных болезней встречаться в кластерах. Так, на основании изучения распределения заболеваний в исследовании *cross-sectional* в Мадридском автономном регионе были выделены четыре группы заболеваний — с высоким или низким уровнем коморбидности, а также две группы с промежуточным уровнем [20]. Наибольшая степень коморбидности, установленная в отношении ИБС, цереброваскулярных заболеваний, хронической почечной недостаточности, застойной сердечной недостаточности, была присуща лицам старше 80 лет и была совершенно не свойственна пациентам в возрасте до 40 лет. Промежуточное положение занимала возрастная группа 70 лет и старше, где преимущественно регистрировались нарушения ритма сердца, гиперлипидемия, осложненная или неосложненная АГ, сахарный диабет с развившимися осложнениями или без них. Самый низкий уровень коморбидности наблюдался у пациентов моложе 30 лет и относился к таким видам патологии, как бронхиальная астма, болезни щитовидной железы, тревожность либо депрессия, шизофrenия. Большинство других заболеваний относились к промежуточному уровню коморбидности. В этом исследовании с женским полом ассоциировала заболеваемость остеопорозом и дегенеративные заболевания суставов, с мужским — доброкачественная гиперплазия простаты и хронические обструктивные заболевания легких. Отмечено превалирование у лиц старше 80 лет застойной сердечной недостаточности, нарушений ритма сердца, деменции, хронической язвы.

Установлен нелинейный характер возрастной динамики заболеваний и их комбинаций. Обсервационное исследование ветеранов США в возрасте 65 лет и старше, охватившее 1,9 млн мужчин —  $(76 \pm 7)$  лет и 39 000 женщин —  $(77 \pm 8)$  лет, установило наличие  $(5,5 \pm 2,6)$  болезней у мужчин и  $(5,1 \pm 2,6)$  — у женщин. [32]. Из 23 анализируемых заболеваний большинство демонстрировало тенденцию к росту распространенности с возрастом, за исключением гиперлипидемии и сахарного диабета, частота регистрации которых снижалась у лиц старше 85 лет. У мужчин наиболее частой трехкомпонентной комбинацией была АГ, гиперлипидемия и ИБС, которая встречалась в 37 % случаев, у женщин — АГ, гиперлипидемия и остеоартрит (в 25,5 % случаев). Отражая широкую распространенность в популяции в целом, АГ и гипергиридиемия были представлены в 9 из 15 наиболее частых трехкомпонентных сочетаний болезней у мужчин и в 11 из 15 — у женщин. Как и в других исследованиях, превалирование тех или иных комбинаций существенно различалось между возрастными группами [32].

Обследование людей старше 85 лет (*The Octabaix study*), проведенное в Барселоне, показало наличие 2 и более заболеваний в 95 % случаев. Характерной особенностью лиц мужского пола было высокое пре-валирование хронических обструктивных болезней легких и онкологии. Неслучайный характер сочетаний заболеваний в старости — основной вывод этого исследования. Наибольшая теснота связи в когорте престарелых лиц установлена между сердечной недостаточностью и нарушением зрения. Эти два патологических состояния входили в паттерн, включавший в себя АГ, фибрилляцию предсердий, хронические заболевания почек, инсульт и сахарный диабет [14].

Исследование, проведенное нами в стационарах Украины, также подтвердило неслучайный характер комбинаций заболеваний в старости — старческую мультиморбидность характеризует достаточно типичное сочетание болезней и синдромов [2]. Анализ, проведенный в отношении пациентов с АГ, которых в выборке оказалось 85 %, дал возможность сформировать 10 нозологически связанных групп. Выделенные паттерны включали в себя как сочетание АГ с ассоциированной сосудистой патологией (ИБС, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), церебро-васкулярная патология, нарушение ритма сердца) в различных комбинациях, так и заболевания, относящаяся к определенным органам и системам — желудочно-кишечному тракту, опорно-двигательному аппарату, бронхо-легочной системе, печени и желчевыводящим путям. На основании проведенного исследования был сделан вывод о том, что типичные паттерны комбинаций нозологий/синдромов у пациентов старших возрастных групп следует рассматривать как основу для разработки стандартов лечения в гериатрической клинике [2]. Экспертный анализ соотношений частоты отдельных комбинаций в различных регионах Украины позволил выделить ограничения с подходом, основывающимся на ретроспективном анализе историй болезни. Выяснилось, что субъективность постановки диагноза в наибольшей мере затрагивает такие патологии, как ИБС и ХСН, которые в отдельных регионах отмечены в диагнозах у 100 % гериатрических больных, и демонстрирует гипердиагностику. В то же время, невозможным представляется оценить частоту и роль в формировании мультиморбидности нарушений липидного обмена, гиперурикемии, ожирения, хронических заболеваний почек, которые (вопреки всякой врачебной логике) практически отсутствовали в перечне выставляемых диагнозов.

Ярко выраженная типичность комбинаций заболеваний в старости определила попытки патогенетического объединения сочетаний болезней [30]. Так, данные о диагнозах 275 682 пациентов (жителей Испании) в возрасте старше 14 лет дали возможность на основе факторного анализа идентифицировать пять паттернов мультиморбидности: кардиометаболический, психиатрически-абстинентный, ожирение-механически-тиреоидный, психогериатрический и депрессивный, для которых установлены эволюция с возрастом и половые различия [27].

Масштабность проблемы мультиморбидности подчеркивают шведские исследователи: ее распространенность значительно выше таких

наиболее частых патологических состояний, как неосложненная АГ, боль в нижней части спины, инсулиннезависимый сахарный диабет, дегенеративные заболевания суставов [28]. Потенциал практического выхода исследований по проблеме мультиморбидности трудно переоценить. Современные программы лечения/обслуживания характеризуются мультипрофессиональным подходом к интервенционным мероприятиям в отношении специфических групп больных [22, 37]. Несмотря на привлечение специалистов различного профиля, они при этом ориентированы, как правило, на единственное заболевание и, следовательно, носят фрагментарный характер. Отмечаемое недостаточное внимание к мультиморбидным и коморбидным состояниям сопряжено с далеко идущими последствиями: риском субоптимального лечения, неэффективным использованием ресурсов медико-социальных служб, необоснованными экономическими расходами, высокой вероятностью побочных явлений [5]. Мировое медицинское сообщество активно обсуждает необходимость индивидуализации лечебных программ, предполагающих комплексный подход к обслуживанию мультиморбидных пациентов [6, 7]. Такой подход является обоснованным, потому что мультиморбидность становится привилегией не только исключительно старших возрастных групп — она представлена в различные периоды онтогенеза, но все же более 2/3 приходится на возраст старше 55 лет [29].

Какое значение могут иметь представленные данные для реальной клинической практики? Высокий риск полиморбидности при ожирении однозначно свидетельствует о важности коррекции массы тела, причем задолго до наступления старости. Использование отношения установленный/вычисленный (предполагаемый) риск позволяет вычленить состояния не столь широко распространенные, но тем не менее, сопряженные с высокой мультиморбидностью. К их числу, например, следует отнести нарушение пуринового обмена/подагру, остеоартрит, выявление которых у старых людей делает необходимым более углубленный поиск в отношении иных видов соматической патологии [36]. Установление типичных комбинаций заболеваний перспективно с точки зрения реализации нового подхода к лечению с максимальной минимизацией лекарственной нагрузки.

Данные об уровне мультиморбидности, наиболее частых комбинациях заболеваний в старости, их связи с состоянием здоровья, прогностической значимости получены в высокоразвитых странах [30]. Возможно ли проведение подобных исследований в подобных масштабах в амбулаторной сети в Украине? Определенно нет! Ограничения связаны прежде всего с архаичностью ведения первичной медицинской документации на бумажных, а не на электронных носителях. Это в принципе делает невозможным анализ данных на больших массивах — сотни тысяч пациентов, манипуляции с более чем 15 тысяч вариантами сочетания трех заболеваний (при условии списка с 46 включенными заболеваниями). Нынешний уровень медицинского обслуживания грешит явной недостаточностью качества диагностики, доступности необходимых инструментальных и лабораторных исследований. Важной со-

ставляющей является уровень компетентности врачей в постановке диагноза у людей пожилого и старческого возраста. Парадокс заключается в том, что, хотя пациенты старшего возраста являются тем контингентом, который наиболее часто обращается за медицинской помощью, учебники, образовательные программы грешат отсутствием необходимой информации гериатрической направленности.

Оценка влияния совокупности нозологий на функциональное состояние организма предполагает использование наряду с нозологической и ненозологической диагностики, в частности характеристики функционального состояния, возможности самообслуживания и пр. Этот функциональный подход реализуется в нашей стране лишь в отношении отдельных нозологий (например, инсульт, ХСН) и в связи с этим имеет ограниченный характер.

Насколько важно с практической точки зрения изучение полиморбидности и ее структуры? В настоящее время прослеживается четкая тенденция переориентации от лечения, в центре которого находится одна болезнь (что нашло отражение в многочисленных рекомендациях по первичной и вторичной профилактике тех или иных заболеваний), к более индивидуализированному подходу. Общепринятым представляется убеждение, что в дальнейшем специальные рекомендации должны быть разработаны именно для нозологических доменов, нозологически связанных групп. Это является путем к уменьшению столь характерной в условиях комплексной патологии полипрагмазии, чреватой, в свою очередь, снижением эффективности лечения, повышенным риском развития побочных эффектов и реакций, а также необоснованно высокой стоимостью терапии. Дальнейшие исследования в этом направлении призваны улучшить и прогнозирование, что важно не только для отдельного индивидуума, но и для эффективного функционирования организаций и систем, вовлеченных в обслуживание людей старших возрастов.

Существуют ли уже подобные рекомендации? Рекомендации по лечению отдельных видов патологии частично затрагивают эту проблему. В качестве примера можно привести рекомендации (международные и национальные) по лечению АГ. На сегодня имеется доказательная база в отношении особенностей лечения АГ в зависимости от ассоциированной сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета, но не (и это необходимо подчеркнуть) патологии других органов и систем. Сложность проблемы состоит в том, что специальные масштабные проспективные исследования нереальны для широкого разнообразия нозологических доменов. Уступкой может быть, во-первых, определение приоритетов и, во-вторых — снижение уровня доказательности.

Таким образом, развитие множественной патологии, будучи наиболее ярким выражением современных тенденций в состоянии здоровья, в значительной мере связано с постарением населения. Высокий уровень мультиморбидности, отражающей состояние здоровья популяции в целом, ставит вопрос о необходимости пересмотра устоявшихся моделей планирования и оказания медико-социальной помощи, ориентированных на единственную болезнь в связи с низкой эффективностью

и высокой затратностью подобного подхода. Реализация валидных, сопоставимых методов изучения мультиморбидности предполагает переход на иной уровень регистрации, хранения и анализа медико-социальной информации в сети практического здравоохранения. Важным практическим аспектом в проблеме мультиморбидности является установление наиболее частых, прогностически значимых кластеров нозологий/синдромов с целью разработки взвешенных, максимально эффективных, безопасных методов профилактики, лечения и реабилитации.

### Список использованной литературы

1. Ахаладзе Н. Г., Ена Л. М. Биологический возраст. — Киев: Перун, 2009. — 224 с.
2. Безруков В. В., Купраш Л. П. Стандарти лікування та формуляри лікарських засобів для геріатрії // Вісник фармокології і фармації. — 2008. — № 11. — С. 37–41.
3. Ена Л. М., Купраш Л. П., Купраш Е. В. Коморбідність і поліпрагмазія у больних пожилого и старческого возраста // Журн. практичного лікаря. — 2006. — № 3. — С. 29–33.
4. Лазебник Л. Б. Старение и полиморбидность // Здоров'я України. — 2006. — № 20. — С. 6.
5. Bodenheimer T. Disease management—promises and pitfalls // N. Engl. J. Med. — 1999. — **340**, № 15. — P. 1202–1205.
6. Boult C., Karm L., Groves C. Improving chronic care: the "guided care" model // Perm. J. — 2008. — **12**, № 1. — P. 50–54.
7. Boyd C. M., Shadmi E., Conwell L. J. et al. A pilot test of the effect of guided care on the quality of primary care experiences for multimorbid older adults // J. Gen. Intern. Med. — 2008. — **23**, № 5. — P. 536–542.
8. Boyd C. M., Weiss C. O., Halter J. et al. Framework for evaluating disease severity measures in older adults with comorbidity // J. Gerontol. — 2007. — **62**. — P. 286–295.
9. Britt H. C., Harrison C. M., Miller G. C. et al. Prevalence and patterns of multimorbidity in Australia // Med. J. Aust. — 2008. — **189**. — P. 72–77.
10. Busse R., Drösler S., Glaeske G. et al. Wissenschaftliches Gutachten für die Auswahl von 50–80 Krankheiten zur Berücksichtigung im morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich. — Bonn, 2007. — 149 S.
11. Caughey G., Vitry A. I., Gilbert A. L. et al. Prevalence of comorbidity of chronic diseases in Australia // BMC Public. Health. — 2008. — **8**. — doi: 10.1186/1471-2458-8-221.
12. de Groot V., Beckerman H., Lankhorst G. L. et al. How to measure comorbidity: a critical review of available methods // J. Clin. Epidemiol. — 2003. — **56**. — P. 221–229.
13. Erler A., Beyer M., Muth C. et al. Garbage in–garbage out? Validity of coded diagnoses from GP claims records // Gesundheitswesen. — 2009. — **71**. — S. 823–831.
14. Formiga F., Ferrer A., Sanz H. et al. on behalf of the Octabaix study members. Patterns of comorbidity and multimorbidity in the oldest old: The Octabaix study // Eur. J. Intern. Med. — 2013. — **24**, № 1. — P. 40–44.
15. Fortin M., Bravo G., Hudon C. et al. Relationship between multimorbidity and health-related quality of life of patients in primary care // Quality of Life Research. — 2006. — **15**. — P. 83–91.

16. Fortin M., Bravo G., Hudon C. et al. Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice // Ann. Fam. Med. — 2005. — 3. — P. 223–228.
17. Fortin M., Hudon C., Haggerty J. Prevalence estimates of multimorbidity: a comparative study of two sources // BMC Health Serv. Res. — 2010. — 10, № 111. — doi: 10.1186/1472-6963-10-111.
18. Fortin M., Lapointe L., Hudon C. et al. Multimorbidity and quality of life in primary care: a systematic review // Health Qual Life Outcomes. — 2004. — 2. — doi: 10.1186/1477-7525-2-51.
19. Fuentes B., Gállego J., Gil-Núñez A. et al. Comité ad hoc del grupo de estudio de enfermedades cerebrovasculares de la SEN. Guidelines for the preventive treatment of ischaemic stroke and TIA (I). Update on risk factors and life style // Neurologia. — 2012. — 27, № 9. — P. 560–574.
20. García-Olmos L., Salvador C. H., Ángel Alberquilla A. et al. Comorbidity patterns in patients with chronic diseases in general practice // PLoS One. — 2012. — 7, № 2. — e32141.
21. Gimeno B. F., Gállego J., Gil-Núñez A. L. et al. Guidelines for the preventive treatment of ischaemic stroke and TIA (I). Update on risk factors and life style // Neurologia. — 2012. — 27, № 9. — P. 560–574.
22. Gre A. S., Baan C. A., Clanan M. et al. Co-ordination and management of chronic conditions in Europe: The role of primary care // Quality in Primary Care. — 2009. — 17. — P. 75–86.
23. Laux G., Kuehlein T., Rosemann T. et al. Co- and multimorbidity patterns in primary care based on episodes of care: results from the German CONTENT project // BMC Health Services Research. — 2008. — 8. — doi: 10.1186/1472-6963-8-14.
24. Marengoni A., Rizzuto D., Wang H. X. et al. Patterns of chronic multimorbidity in the elderly population // JAGS. — 2009. — 57. — P. 225–230.
25. Marengoni A., Winblad B., Karp A. et al. Prevalence of chronic diseases and multimorbidity among the elderly population in Sweden // Am. J. Public. Health. — 2008. — 98. — P. 1198–1200.
26. Nagl A., Witte J., Hodek J. M. et al. Relationship between multimorbidity and direct healthcare costs in an advanced elderly population. Results of the PRISCUS trial // Z. Gerontol. Geriatr. — 2012. — 45, № 2. — P. 146–154.
27. Prados-Torres A., Poblador-Plou B., Amaia Calderyn-Larracaga A. et al. Multimorbidity patterns in primary care: Interactions among chronic diseases using factor analysis // PLoS One. — 2012. — 7, № 2. — e32190.
28. Rizza A., Kaplan V., Senn O et al. Age- and gender-related prevalence of multimorbidity in primary care: the swiss fire project // BMC Fam. Pract. — 2012. — 12. — doi: 10.1186/1471-2296-13-113.
29. Sandra H., van Oostrom S. H., Picavet H. S. et al. Orbidity and comorbidity in the Dutch population — data from general practices // BMC Public Health. — 2012. — 12. — doi: 10.1186/1471-2458-12-715.
30. Schäfer I., von Leitner E. C., Schön G. et al. Multimorbidity patterns in the elderly: a new approach of disease clustering identifies complex interrelations between chronic conditions // PLoS ONE. — 2010. — 5, № 12. — doi: 10.1371/journal.pone.0015941.
31. Schram M. T., Frijters D., van de Lisdonck E. H. et. al. Setting and registry characteristics affect the prevalence and nature of multimorbidity in the elderly // J. Clin. Epidemiol. — 2008. — 61. — P. 1104–1112.
32. Steinman M. A., Lee S. J., John Boscardin W. et al. Patterns of multimorbidity in elderly veterans // J. Am. Geriatr. Soc. — 2012. — 60, № 10. — P. 1872–1880.

33. *Van den Akker M., Buntinx F., Knottnerus A.* Comorbidity or Multimorbidity: what's in a name? // Eur. J. Gen. Pract. — 1996. — 2. — P. 15–21.
34. *Van den Akker M., Buntinx F., Metsemakers J. F.* et al. Multimorbidity in general practice: incidence, prevalence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases // J. Clin. Epidemiol. — 1998. — 51. — P. 367–375.
35. *Van den Akker M., Buntinx F., Roos S.* et al. Problems in determining occurrence rates of multimorbidity // J. Clin. Epidemiol. — 2001. — 54. — P. 675–679.
36. *Van den Bussche H., Koller D., Kolonko T.* et al. Which chronic diseases and disease combinations are specific to multimorbidity in the elderly? Results of a claims data based cross-sectional study in Germany // BMC Public. Health. — 2011. — 11. — doi: 10.1186/1471-2458-11-101.
37. *Wagner E. H., Bennett S. M., Austin B. T.* et al. Finding common ground: patient-centeredness and evidence-based chronic illness care // J. Altern. Complement. Med. — 2005. — 11, № 1. — P. 7–15.
38. *Wolff J. L., Starfield B., Anderson G.* Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly // Arch. Intern. Med. — 2002. — 162. — P. 2269–2276.
39. *Zurru M. C., Orzuza G.* Epidemiological aspects of stroke in very elderly patients // Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets. — 2011. — 1, № 11. — P. 2–5.

Поступила 21.07.2014

## МУЛЬТИМОРБІДНІСТЬ ЯК ПРОБЛЕМА СТАРІННЯ (огляд літератури)

**В. В. Безруков, Л. М. Єна**

Державна установа "Інститут геронтології  
ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України", 04114 Київ

Характерною рисою старіння є розвиток множинної патології. Рівень мультиморбідності відображає і, отже, може слугувати маркером здоров'я не тільки геріатричного контингенту, а й популяції в цілому. Вивчення мультиморбідності здійснюється не стільки в епідеміологічних дослідженнях, скільки ґрунтуються на результатах, що одержуються із баз даних мережі практичної охорони здоров'я. Необхідною умовою їх проведення є реалізація валідних методів реєстрації, зберігання, обробки та аналізу великого обсягу інформації. Важливим практичним аспектом мультиморбідності виступає встановлення найбільш частих, найбільш прогностично значущих кластерів нозологій/синдромів з метою розробки зважених, максимально ефективних, безпечних, фінансово невитратних методів профілактики і лікування, а також планування в цілому медико-соціальної допомоги людям старшого віку.

**MULTIMORBIDITY AS A PROBLEM OF AGING**  
**(review of literature)**

**V. V. Bezrukov, L. M. Yena**

State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology  
NAMS Ukraine", 04114 Kyiv

A development of multiple pathology is a peculiar feature of aging. Multimorbidity level reflects and therefore may serve as a marker of health not only for geriatric, but for the total population. The multimorbidity is investigated not only in epidemiological studies, but mainly basing on the results retrieved from the database of practical public health network. Realization of valid methods for registration, storage, processing and analyzing extensive information is a necessary condition for such studies. An important practical aspect of multimorbidity is determination of most frequent and prognostically significant combinations of diseases/syndromes to develop a balanced and most effective, safe, financialy reasonable methods of treatment and rehabilitation, as well as for planning social care of geriatric persons.

**Сведения об авторах**

В. В. Безруков — директор института, акад. НАМН Украины  
Л. М. Ена — зав. отделом клинической и эпидемиологической кардиологии, д.м.н.,  
профессор (yena50@mail.ru)

"Пробл. старения и долголетия", 2014, 23, № 3. — С. 275–285

УДК 616-053.9-08:615.273.52.003.1

Л. П. Купраш, Ю. О. Гріненко\*, В. В. Безруков

Державна установа "Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова  
НАМН України", 04114 Київ

\*Український державний медико-соціальний центр ветеранів війни,  
08455 Київська обл., Переяслав-Хмельницький р-н, с. Циблі

## ФАРМАКОЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ АНТИТРОМБОТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ У ПАЦІЄНТІВ СТАРЕЧОГО ВІКУ В УМОВАХ СТАЦІОНАРУ

Проведено ретроспективний фармацевтический аналіз антитромботичної терапії 220 хворих віком 75–89 років з ішемічною хворобою серця. Показано, що у хворих з високим ризиком розвитку гастропатії використання комбінованих препаратів ацетилсаліцилової кислоти з антиагрегантами (кардіомагніл) є економічно більш доцільним, тому що зменшує частоту побічних ефектів, які потребують для їх усунення високовартісних лікарських засобів, та знижує загальну вартість медикаментозної терапії.

**Ключові слова:** аспекард, кардіомагніл, фармацевтический аналіз, старечий вік.

Забезпечення потреби населення літнього та старечого віку якісною і доступною медичною допомогою є актуальною проблемою системи охорони здоров'я в Україні. Динамічне зростання потреби в медикаментозному забезпеченні, постійне збільшення витрат на лікарські засоби (ЛЗ) диктують необхідність розробки методологічних основ оцінки якості і вартості медикаментозної допомоги та пошуку шляхів її оптимізації в лікарняних закладах. Ефективним механізмом вирішенням цієї проблеми є рекомендована ВООЗ концепція фармацевтических досліджень [6, 33, 44].

Фармацевтическі дослідження належать до важливих механізмів вирішення проблеми раціоналізації використання фінансових ресурсів при одночасному підвищенні ефективності та якості медичної допомоги. Показники фармацевтического аналізу в конкретній клінічній ситуації

використовуються для вибору найбільш сприйнятливого методу лікування з урахуванням його ефективності та вартості [6, 9, 24].

Економічною оцінкою певного методу лікування є співставлення витрат на лікування з його ефективністю. У зв'язку з тим що ефективність лікування можна оцінювати за різними критеріями (наприклад, за показниками здоров'я, збільшення тривалості життя, покращення його якості), існує кілька методів її економічної оцінки [6, 15, 16]. Найбільш часто використовуються такі фармацеекономічні методи.

*Аналіз "вартість–ефективність"* (*Cost-effectiveness analysis*) — оцінка результатів витрат двох та більше втручань з різною ефективністю на підставі даних, що вимірюються в одних і тих же одиницях. Цей тип аналізу є основним і найбільш поширеним при фармацеекономічних дослідженнях.

*Аналіз "мінімізації вартості"* (*Cost minimization analysis*) — варіант аналізу "вартість–ефективність", при якому проводять порівняльну оцінку двох або більше втручань, що мають однакову ефективність і безпеку, але різні за вартістю. Більш спийнятним вважається той метод лікування, використання якого потребує менше витрат.

*Аналіз "вартість–користь"* (*Cost utility analysis*) є варіантом аналізу "вартість–ефективність", при якому результати втручання оцінюються в одиницях "користь" (утилітарність) з погляду медичної допомоги (вплив на якість та тривалість життя).

*Аналіз "вартість–вигода"* (*Cost-benefit analysis*) — тип фармацеекономічного аналізу, при якому як витрати, так і результати представлені в грошовому вимірі, що дає можливість порівнювати економічну ефективність різних технологій з результатами, вказаними в різних одиницях.

Вибір того чи іншого методу обумовлюється метою та характером дослідження [9, 16]. Застосування фармацеекономічного аналізу відіграє важливу роль в організації медикаментозного забезпечення хворих з найбільш значущими за епідеміологічними масштабами, соціальними і економічними наслідками захворюваннями, до яких належать хворі літнього та старечого віку [3, 24, 26].

Захворюваність людей літнього та старечого віку характеризується високим рівнем поліморбідності. Так, згідно з даними літератури, у хворих старше 60 років діагностується не менше чотирьох-п'яти хвороб, кількість яких збільшується з віком. Провідне місце за частотою належить хворобам органів кровообігу, зокрема ішемічній хворобі серця (ІХС) [4, 8, 13, 45]. Серед причин загальної смертності у людей віком понад 80 років доля захворювань органів кровообігу сягає 90 % [36]. Більшість з них (інсульти, інфаркт міокарда) обумовлені прогресуючими змінами системи гемостазу, що диктує необхідність з метою їх профілактики використання антитромботичної терапії [17, 18, 20, 27].

Застосування ацетилсаліцилової кислоти (АСК) як антиагрегантного засобу ґрунтуються на результатах великої кількості досліджень, виконаних за вимогами доказової медицини. Ефективність АСК як засобу профілактики тяжких серцево-судинних захворювань доведена численними контролюваними рандомізованими дослідженнями, в які було включено понад 100 тис. пацієнтів. Отримані в результаті метаана-

лізу дані свідчать про високу ефективність та переносимість препарату [21, 28, 31, 32].

Доведено, що призначення АСК при стабільній стенокардії знижує ризик інфаркту міокарда та раптової смерті на 34 %, а судинної смерті, інсульту та загальної смертності — на 22–32 % [39]. Підтверджена ефективність АСК у хворих після перенесеного інфаркту міокарда, ішемічного інсульту та при ураженні периферичних артерій [31]. АСК покращує прогноз у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет [25, 29]. Вона показана всім пацієнтам із серцево-судинним ураженням атеросклеротичного генезу, в яких значно знижує ризик розвитку тромбоемболічних ускладнень [38, 39]. Застосування АСК виявилося ефективним як при первинній, так і вторинній профілактиці серцево-судинних захворювань [14, 22, 23, 28, 43].

Все це обґруntовує необхідність застосування АСК в комплексній терапії пацієнтів з кардіоваскулярною патологією. Разом з тим, необхідно враховувати, що лікування АСК супроводжується ризиком розвитку побічних реакцій [1, 5, 37, 41].

Побічні реакції при прийомі АСК в дозах 100–300 мг на добу реєструються у 25 % хворих. Найбільш значущим з них є розвиток характерних гастропатій і в значно менший мірі — шлунково-кишкових кровотеч [7, 11, 34, 35, 42].

Хворі похилого віку належать до групи високого ризику розвитку гастропатій при призначенні АСК. Це обумовлено як віковими особливостями шлунково-кишкового тракту, хронічними захворюваннями шлунка, так і одночасним прийомом нестероїдних протизапальних препаратів і кортикоїдів для лікування супутньої патології (бронхіальної астми, ревматоїдного артриту) [4, 8].

Альтернативним методом зниження ризику виникнення гастропатій на фоні прийому АСК є призначення препаратів, до складу яких поряд з АСК входить антацид [2, 10, 40]. До таких препаратів належить і кардіомагніл (поєдання АСК з гідроксидом магнію в найбільш ефективних і безпечних дозах), який широко використовується для профілактики тромбоемболічних ускладнень у хворих на ІХС. Гідроксид магнію, що входить до складу кардіомагнілу, інактивує кислотність шлункового соку — основного пошкоджуючого фактора при гастропатіях. Крім того, гідроксид магнію має обволокуючу дію, нейтралізує лізолейцин і жовчні кислоти, які пошкоджують слизову ЖКТ. Гідроксид магнію не впливає на всмоктування АСК, а його захисна дія на слизову оболонку шлунка підвищує переносимість препарату при тривалому застосуванні [5, 7, 11].

При виборі препаратів для пацієнтів старших вікових груп важливе значення має вартість лікування, яка включає в себе витрати не лише на лікарські засоби, але і на корекцію небажаних побічних ефектів [30, 33]. Для оцінки економічних аспектів фармакотерапії проводяться фармацеекономічні дослідження, спрямовані на вивчення вартості лікарських засобів в нерозривному зв'язку з їх ефективністю та безпечностю, які є основними критеріями застосування лікарських засобів в клінічній практиці [6, 11, 24, 33].

Проведення фармакоекономічного аналізу дозволяє оцінити витрати на лікування як самого захворювання, так і побічних ефектів, що виникли в процесі фармакотерапії, і таким чином дати порівняльну фармакоекономічну оцінку двох та більше препаратів або схем лікування з урахуванням їх ефективності, безпечності і вартості.

Мета дослідження — провести фармакоекономічний аналіз антистромботичної терапії та її ускладнень у хворих старчого віку з ІХС в умовах стаціонару.

**Обстежувані та методи.** При ретроспективному клініко-економічному дослідження на базі Українського державного медико-соціального центру ветеранів війни проведено порівняльне вивчення витрат на препарати АСК (аспекард та кардіомагніл) з урахуванням витрат на ЛЗ для усунення побічних ефектів у 220 хворих старчого (75–89 років) віку з ІХС в умовах стаціонару.

Хворі з ІХС (stabільна стенокардія напруги II–III ст.) мали супутні захворювання органів кровообігу (arterіальна гіпертензія, кардіосклероз, хронічна серцева недостатність) та інших органів і систем. Всі хворі отримували комплексну терапію, до складу якої входили препарати різних фармакотерапевтичних груп, що використовувалися для лікування основного та супутніх захворювань. В дослідження не включалися хворі з хронічним захворюванням органів травлення, а також пацієнти, яким було призначено нестероїдні протизапальні засоби для лікування супутньої патології.

Обстежувані були розподілені на дві групи, рівноцінні за кількістю та клінічними характеристиками: пацієнти I групи (108 хворих) отримували в складі комбінованої терапії аспекард ("Стирол", Україна) по 100 мг один раз на добу, пацієнти II групи (112 хворих) отримували кардіомагніл ("Nuscomed", Данія) — АСК (75 мг), магнію гідроксид (15,2 мг) по 1 табл. на добу. Курс лікування становив 21 добу. При виникненні побічних ефектів у шлунково-кишковому тракті (нудота, печія, болі в епігастральній ділянці, диспепсії) хворим призначали інгібітор протонової помпи — омепразол ("Dr. Reddy Laboratories Lim.", Індія) по 1 табл. на добу та антацид маалокс ("Theraplix", Франція) по одній капсулі 2 рази на добу.

Ефективність антиагрегантної терапії оцінювали за значеннями МНВ (міжнародне нормалізоване відношення), яке визначає відношення протромбінового часу плазми досліджуваного пацієнта та протромбінового часу стандартної плазми. Вважають, що МНВ у порівнянні з протромбіновим індексом є більш інформативним критерієм контролю за антикоагулянтною терапією. Нормальне значення МНВ коливається в межах 0,8–1,2. При лікуванні непрямими антикоагулянтами МНВ необхідно підтримувати на рівні 2,0–3,5. Більш низьке значення показника свідчить про недостатній терапевтичний рівень антикоагулянтної терапії [20, 43].

Фармакоекономічний аналіз проводили методом "вартість—ефективність", який дозволяє співставити витрати з отриманими результатами і порівняти медичну та економічну ефективність аспекарду та кардіомагнілу за цим результатом [6]; при цьому враховували прямі ви-

трати на антитагрегантну терапію (аспекард, кардіомагніл) та ЛЗ, які використовувалися для лікування її побічних ефектів (омепразол, маалокс). Для розрахунку витрат на медикаменти використовували преіскруант на закупку ЛЗ даним лікарняним закладом.

При проведенні фармацоекономічного аналізу вираховували вартість добової дози антитромботичного засобу та ЛЗ, що використовувалися для лікування побічних ефектів (табл. 1).

Таблиця 1  
Ціна упаковки та вартість добової дози препаратів ацетилсаліцилової кислоти та ЛЗ  
для лікування побічних ефектів, грн.

| Фармако-терапевтична група | Торгова назва, фірма-виробник                           | Ціна упаковки | Вартість добової дози |
|----------------------------|---|---------------|-----------------------|
| B01 AC06                   | Аспекард<br>"Стирол", Україна<br>табл. 100 мг № 6       | 22,99         | 0,23                  |
| B01 AC06                   | Кардіомагніл<br>"Nicomed", Данія<br>табл. 100 мг № 1 00 | 50,50         | 0,50                  |
| A02 AD01                   | Маалокс<br>"Theraplix", Франція<br>табл. 100 мг № 40    | 46,01         | 2,30                  |
| A02 BC01                   | Омепразол<br>"Фармак", Україна<br>капс. 0,02 мг № 10    | 12,12         | 1,22                  |

Індекс "вартість–ефективність" (*CER* — *Cost Effectiveness Ratio*), що показує витрати на одного хворого з досягнутим ефектом лікування, розраховували за формулою [1]

$$CER = C/Ef,$$

де *C* — затрати на ЛЗ для одного пацієнта, *Ef* — ефективність лікування (відношення кількості хворих з досягнутим ефектом до загальної кількості пролікованих хворих).

Робота виконувалася у відповідності до рекомендацій щодо проведення фармацоекономічних досліджень [12, 15, 16].

Статистичну значимість відмінностей між групами оцінювали за критеріями Стьюдента (*P<sub>t</sub>*) та Пірсона (*P<sub>χ<sup>2</sup></sub>*) [19].

**Результати та їх обговорення.** На першому етапі дослідження була проаналізована ефективність та безпечність застосування двох препаратів АСК — аспекарда та кардіомагнілу. Всі обстежені хворі до госпіталізації не отримували антикоагулянтної терапії. Вихідний рівень МНВ був нижчий від нормальних значень (0,8–1,2) у 78,7 % хворих, що отримували аспекард, і у 78,4 % хворих, які отримували кардіомагніл (табл. 2).

На фоні прийому антикоагулянтів у хворих обох груп спостерігалось вірогідне зростання значень МНВ, яке було більш значним у хворих, що приймали кардіомагніл. Так, значення МНВ, яке вважається цільовим при проведенні антикоагулянтної терапії (> 2,0), в кінці ліку-

вання було зареєстровано у 49,1 % хворих, що приймали аспекард, і у 55,3 % — кардіомагніл (див. табл. 2). Таким чином, за значенням показника МНВ частка хворих з досягнутим ефектом лікування при використанні кардіомагнілу була на 6,2 % більшою, ніж при призначенні аспекарду.

Таблиця 2

**Розподіл хворих старечого віку з ІХС при лікуванні аспекардом та кардіомагнілом  
в залежності від значення МНВ, %**

| Значення МНВ    | Аспекард | Кардіомагніл |
|-----------------|----------|--------------|
| до лікування    |          |              |
| < 0,8           | 78,7     | 78,4         |
| 0,8–1,9         | 20,4     | 19,8         |
| > 2,0           | 0,9      | 1,8          |
| після лікування |          |              |
| < 0,8           | 11,1*    | 8,1*         |
| 0,8–1,9         | 39,8*    | 36,6*        |
| > 2,0           | 49,1*    | 55,3*        |

Примітка: \* —  $P_{\chi^2} < 0,05$  у порівнянні з до лікування.

При прийомі антикоагулянтів у 21,7 % хворих, що отримували аспекард, та у 5,1 %, які отримували кардіомагніл, спостерігалися побічні ефекти: дискомфорт в епігастральній ділянці, нудота, здуття живота, диспепсія (табл. 3).

Таблиця 3

**Частота і тривалість побічних ефектів у хворих старечого віку з ІХС  
при лікуванні аспекардом та кардіомагнілом**

| Група        | Частота гастропатії, % | Тривалість гастропатії, доби |
|--------------|------------------------|------------------------------|
| Аспекард     | 21,7                   | 13,1                         |
| Кардіомагніл | 5,1*                   | 4,5*                         |

Примітка: \* —  $P_{\chi^2} < 0,05$  у порівнянні з аспекардом.

Шлункових кровотеч протягом курсу лікування в обстежених хворих не спостерігалося. Але при прийомі аспекарду гастропатії розвивалися вже на 5–7 добу лікування, а у хворих, що приймали кардіомагніл, — з кінця 2 тижня лікування. Згідно з даними літератури [11], при трьохмісячному прийомі антиагрегантів гастропатія була більш тривалою у хворих, що приймали тромбо АСК, ніж у пацієнтів, лікованих кардіомагнілом, —  $(43,3 \pm 2,7)$  доби та  $(24,7 \pm 3,2)$  доби, відповідно.

Для усунення побічних ефектів хворі отримували ЛЗ (омепразол, маалокс), вартість яких включалась у загальні витрати на антикоагулянтну терапію. При розрахунку вартості лікування виходили з тривалості курсу прийому преепаратів, яка становила для антитромботичних засобів 21 добу, а для препаратів при лікуванні ускладнень, що розвивалися в процесі антитромботичної терапії, враховували кількість діб, протягом яких хворі приймали дані препарати (табл. 4).

Як видно з даних табл. 4, вартість курсу лікування кардіомагнілом більше ніж в 2 рази перевищувала вартість терапії аспекардом. Разом з тим, витрати на усунення побічних ефектів, значно менших за частотою і тривалістю у хворих, що приймали кардіомагніл, були меншими, ніж у хворих, які приймали аспекард. Проте загальна вартість антитромботичної терапії хворих цих груп вірогідно не відрізнялася.

Таблиця 4

**Вартість курсу антитромботичної терапії (препаратів ацетилсаліцилової кислоти та ЛЗ для лікування побічних ефектів), грн./100 хворих ( $M \pm m$ )**

| Показник                             | Аспекард          | Кардіомагніл        |
|--------------------------------------|-------------------|---------------------|
| Антитромботичний засіб               | $483,0 \pm 57,3$  | $1050,0 \pm 91,8^*$ |
| ЛЗ для лікування побічних ускладнень | $756,0 \pm 31,9$  | $88,4 \pm 17,4^*$   |
| Всього                               | $1239,3 \pm 61,5$ | $1138,4 \pm 77,3$   |

Примітка: \* —  $P_t < 0,05$  у порівнянні з аспекардом.

Індекс вартість/ефективність становив 25,24 при призначенні аспекарда і 20,59 — кардіомагнілу, тобто загальні витрати на ефективне лікування 1 хворого аспекардом на 18,1 % перевищували витрати на лікування кардіомагнілом.

Таким чином, побічні ефекти, що розвиваються при використанні антитромботичних засобів, можуть значно збільшити витрати на медикаментозну терапію за рахунок вартості препаратів, які використовуються для їх лікування. Тому, незважаючи на значно нижчу ціну аспекарда порівняно з кардіомагнілом, більш висока частота побічних ефектів з боку органів травлення, яка потребує для їх лікування застосування високовартісних ЛЗ, збільшує загальну вартість антиагрегантної терапії аспекардом у хворих старечого віку.

Отже, при лікуванні ішемічної хвороби серця у хворих старечого віку з високим ризиком розвитку гастропатії економічно більш доцільним є використання комбінованих препаратів ацетилсаліцилової кислоти з антацидними компонентами (кардіомагніл), що зменшує частоту побічних ефектів та знижує вартість медикаментозної терапії.

### Список використаної літератури

1. Антитромбоцитарные средства: связь между дозами, эффективностью и побочными эффектами. Рекомендации 7-й конференции АССР по антитромботической и тромболитической терапии 2004 г. // Клин. фармакол. тер. — 2005. — 14, № 1. — С. 67–70.
2. Бакаган З. С., Момот А. П., Котовщикова Е. Ф., Шилова А. Н. Выбор препаратов и мониторинг эффективности антитромботических средств // Мат-лы научно-практ. конф. "Острый коронарный синдром: проблемы патогенеза, профилактики, диагностики, классификации, терапии" (Томск, 22–23 марта 2001 г). — Томск, 2001. — С. 192–194.
3. Безруков В. В., Гріненко Ю. О., Купраш Л. П. Фармакоекономічний аналіз в геріатричній клініці // Врачеб. дело. — 2011. — № 5–6. — С. 126–130.
4. Безруков В. В., Купраш Л. П., Петриченко А. Ю. та ін. Особливості захворюваності та споживання ліків хворими похилого та старечого віку // Журн. практ. лікаря. — 2003. — № 4. — С. 5–7.

5. Верткин А. Л., Аристархова О. Ю., Адонина Е. В. и др. Безопасность и фармакоэкономическая эффективность применения различных препаратов ацетилсалициловой кислоты у пациентов с ИБС // Рус. мед. журн. — 2009. — 17, № 8. — С. 570–576.
6. Воробьев П. А., Авксентьев М. В., Юрьев А. С., Сура М. В. Клинико-экономический анализ. — М.: Ньюдиамед, 2008. — 404 с.
7. Дроздов В. Н., Ким В. А. Эффективность и безопасность применения ацетилсалициловой кислоты // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2010. — 6, № 2. — С. 212–216.
8. Єна Л. М., Купраш Л. П., Купраш Е. В. Коморбидность и полипрагмазия у больных пожилого и старческого возраста // Журн. практичного лікаря. — 2006. — № 3. — С. 29–33.
9. Кораблев В. Н. Методика экономического анализа в учреждениях здравоохранения стационарного типа // Экономика здравоохранения. — 2002. — № 11. — С. 17–22.
10. Куликов А. Ю., Концевая А. В. Фармакоэкономический анализ применения ацетилсалициловой кислоты с целью профилактики инфаркта миокарда у больных стабильной стенокардией // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2010. — 9, № 1. — С. 51–57.
11. Куликов А. Ю., Крысанова И. С. Фармакоэкономический анализ антиагрентной терапии у пациентов с ИБС и высоким риском гастропатии // Клин. фармакол. тер. — 2007. — 16, № 1. — С. 62–65.
12. Купраш Л. П., Єна Л. М., Єхнєва Т. Л. та ін. Фармакоекономічний аналіз в геріатрії: Метод. рекомендації. — К: ДУ "Інститут геронтології АМН України", 2007. — 30 с.
13. Купраш Л. П., Єна Л. М., Петриченко А. Ю. та ін. Фармакоепідеміологічні дослідження в геріатрії // Вісник фармакології і фармації. — 2007. — № 2. — С. 26–31.
14. Лупанов В. П. Применение ацетилсалициловой кислоты с целью вторичной профилактики коронарной болезни сердца // Рус. мед. журн. — 2005. — 13, № 15. — С. 1053–1056.
15. Мальцев В. И., Ефимцева Т. К., Белоусов Д. Ю. Методология проведения фармакоэкономических исследований // Укр. мед. часопис. — 2002. — № 5. — С. 20–29.
16. Немченко А. С., Жирова И. В. Методологичні аспекти фармакоекономіки // Клін. фармація. — 2002. — 6, № 2. — С. 4–7.
17. Остроумова О. Д. Применение ацетилсалициловой кислоты для профилактики инсульта // Consilium Med. — 2009. — 11, № 2. — С. 16–22.
18. Терещенко С. Н., Джасани Н. А. Антитромботическая терапия как основа профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Фокус на ацетилсалициловую кислоту // Трудный пациент. — 2008. — 11, № 6. — С. 5–10.
19. Юнкеров В. И., Григорьев С. Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. — СПб., 2002. — 191 с.
20. Abbas K. Optimal oral antiplatelet therapy for vascular disease. Editorial // Brit. Med. J. — 2005. — 330. — P. 10–12.
21. Antithrombotic Trialists' Collaboration (2002) Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // Brit. Med. J. — 2002. — 324, № 7329. — P. 71–86.
22. Baigent C., Blackwell L., Collin S. R. et al. Antithrombotic Trialists (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular

- disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomized trials // Lancet. — 2009. — **373**, № 9678. — P. 1849–1860.
23. Berger J. S., Roncaglioni M. C., Avanzini F. et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials // JAMA. — 2006. — **295**, № 3. — P. 306–313.
24. Bustacchini S., Consonello A., Onder G. et al. Pharmacoconomics and Aging // Drugs & Aging. — 2009. — **26**. — P. 75–87.
25. Campbell C. L., Smyth S., Montalescot G. et al. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review // JAMA. — 2007. — **297**, № 18. — P. 2018–2024.
26. Claesson L., Gosman-Hedstrum G., Johannesson M. et al. Resource utilization and costs of stroke unit care integrated in a care continuum: A 1-year controlled, prospective, randomized study in elderly patients // Stroke. — 2000. — **31**. — P. 2569.
27. Coull A., Lovett J. K., Rothwell P. Oxford Vascular Study: Population based study of early risk of stroke after transient ischemic attack or minor stroke: implications for public education and organisation of services // Brit. Med. J. — 2004. — **328**. — P. 325–328.
28. Eidalman R. S., Harbart P. R., Weisman S. M., Hennekens C. H. An update on aspirin in primary prevention of cardiovascular disease // Ann. Intern. Med. — 2003. — **143**. — P. 2006–2010.
29. Felmeden D. C., Lip G. Y. Antithrombotic therapy in hypertension: a Cochrane Systematic review // J. Human Hypertens. — 2005. — **19**. — P. 185–196.
30. Greving J. P., Buskens E., Koffijberg H., Algra A. Cost-effectiveness of aspirin treatment in the primary prevention of cardiovascular disease events in subgroups based on age, gender, and varying cardiovascular risk // Circulation. — 2008. — **117**. — P. 2875–2883.
31. Halkes P. H., van Gijn J., Kappelle L. J. et al. ESPRIT Study Group; Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial // Lancet. — 2006. — **367**, № 9523. — P. 1665–1673.
32. Harrington R. E., Becvar R. C., Ezeowitz M. et al. Antithrombotic therapy for coronary artery disease: the Seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombotic therapy // Chest. — 2004. — **126**, Suppl. 3. — P. 513–548.
33. Kernick D. P. Economic evaluation in health // Brit. Med. J. — 2008. — **402**. — P. 1640–1645.
34. Laine L. Review article: gastrointestinal bleeding with low-dose aspirin — what's the risk? // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2006. — **24**, № 6. — P. 897–908.
35. Mackins R., Ballinger A. Gastrointestinal side effect of drugs // Expert Opin Drug Saf. — 2003. — **2**, № 4. — P. 421–429.
36. Marafon L., da Cruz I., Schwanke C., Moriguchi E. Cardiovascular mortality predictors in the oldest old // Cad. Saude Publica. — 2003. — **19**, № 3. — P. 799–807.
37. Nema H., Kato M., Katsurada T. et al. Investigation of gastric and duodenal mucosal defects caused by low-dose aspirin in patients with ischemic heart disease // J. Clin. Gastroenterol. — 2009. — **43**, № 2. — P. 130–132.
38. Patrono C., Rocca B. Aspirin: promise and resistance in the new millennium // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2008. — **28**. — P. 25–32.
39. Pearson T. A., Blair S. N., Daniels S. R. et al. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease srsd stroke 2002 update: consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult without coronary or other atherosclerovascular disease // Circulation. — 2002. — **106**. — P. 338–391.

40. *Pulcinelli F. M., Pignatelli P., Celestini A. et al.* Inhibition of platelet aggregation by aspirin progressively decreases in long-term treated patients // *J. Am. Col. Cardiol.* — 2006. — **43**, № 6. — P. 979–984.
41. *Serebruany V. L., Steinhubl S. R., Berger P. B. et al.* Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials // *Am. J. Cardiol.* — 2005. — **95**. — P. 1218–1222.
42. *Törüner M.* Aspirin and gastrointestinal toxicity // *Anadolu Kardiyol. Derg.* — 2007. — **7**, № 2. — P. 27–30.
43. *US Preventive Services Task Force.* Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events // *Ann. Intern. Med.* — 2002. — **136**. — P. 157–160.
44. *World Health Organization.* Choosing interventions: effectiveness, quality, costs, gender, and ethics (EQC). Global programme on evidence for health policy (GPE). — Geneva: WHO, 2000. — 127 p.
45. *Zhang M., Holman C. D., Price S. D. et al.* Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study // *Brit. Med. J.* — 2009. — **338**. — P. 27–52.

Надійшла 29.09.2014

**ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ  
АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ  
БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ СТАРЧЕСКОГО  
ВОЗРАСТА В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА**

**Л. П. Купраш, Ю. А. Гриненко\*, В. В. Безруков**

Государственное учреждение "Институт геронтологии  
им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины", 04114 Киев  
\*Украинский государственный медико-социальный центр  
ветеранов войны, 08455, Киевская обл.,  
Переяслав-Хмельницкий р-н, с. Цибли

Проведен ретроспективный фармакоэкономический анализ антитромботической терапии 220 больных в возрасте 75–89 лет с ишемической болезнью сердца. Показано, что у больных с высоким риском развития гастропатий использование комбинированных препаратов ацетилсалicyловой кислоты с антацидными компонентами (кардиомагнил) является экономически более целесообразным, так как уменьшает частоту побочных эффектов, требующих для их устранения применения дорогостоящих лекарственных средств, и снижает общую стоимость медикаментозной терапии.

**PHARMACO-ECONOMMC ANALYSIS  
OF ANTITHROMBOTIC THERAPY OF ISCHEMIC HEART  
DISEASE IN HOSPITALISED PATIENTS OF OLD AGE**

**L. P. Kuprash, Yu. A. Grinenko\*, V. V. Bezrukov**

State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology  
NAMS Ukraine", 04114 Kyiv

\*Ukrainian State Medico-Social Center for War Veterans, 08455  
Kyiv Oblast, Pereiaslav-Khmelnitsky Rayon, Tsybli Village

The results of retrospective pharmaco-econommc analysis of antithrombotic therapy of 220 patients aged 75–89 with ischemic heart disease revealed the use of aspirin combination with antacid components (cardmomagnml) to be more cost-effective since in the patients at high risk for gastropathy this combination reduces the frequency of side effects, which require the use of expensive drugs for their elimination, and reduces the total cost of drug therapy.

**Відомості про авторів**

**ДУ "Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарєва НАМН України"**

В. В. Безруков — директор інституту, академік НАМН України

Л. П. Купраш — керівник групи епідеміологічної фармакології, д.м.н.  
([kuprash@geront.kiev.ua](mailto:kuprash@geront.kiev.ua))

**Український державний медико-соціальний центр ветеранів війни**

Ю. О. Гріненко — директор центру, к.м.н.

Л. Л. Синеок, М. С. Романенко, Ю. В. Гавалко, Н. А. Мельниченко,  
Л. М. Жевага\*

*Государственное учреждение "Институт геронтологии  
им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины", 04114 Киев*

*\*Киевский клинический санаторий "Перемога" Министерства социальной  
политики Украины, 03129 Киев*

## **ОСОБЕННОСТИ РЕЖИМОВ СНА–БОДРСТВОВАНИЯ И ПРИЕМА ПИЩИ У ЛЮДЕЙ РАЗНОГО ВОЗРАСТА С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

Проанализированы особенности режимов сна–бодрствования и питания у 154 людей среднего (35–59 лет) и пожилого (60–74 лет) возраста, подразделенных на три группы: 1 — 29 чел. без абдоминального ожирения (АО), 2 — 28 чел. с АО, но без метаболического синдрома (МС), 3 — 97 чел. с МС. Показано, что в среднем возрасте количество строго соблюдающих режим питания в группе без АО составляло 22 %, в группе с АО — 7 %, и 0 % в группе с МС. В группе пожилого возраста выявлены те же закономерности (без АО — 28,6 %, с АО — 9,1 %, МС — 4,4 %). Более поздний завтрак и меньшая кратность приемов пищи на протяжении суток являются характерными для людей среднего возраста с МС по сравнению с людьми без АО и с АО. Среди пожилых людей с АО выявлено достоверно большее количество незавтракающих по сравнению с группами без АО и с МС, однако различий по кратности приемов пищи на протяжении суток не выявлено. В среднем возрасте не обнаружено различий между временем пробуждения, отхода ко сну и продолжительностью сна в трех группах. Однако в группах с АО и МС отмечена тенденция к увеличению числа людей, подвергающихся влиянию искусственного освещения в ночной период; у пожилых людей в этих группах значительно чаще имело место искусственное освещение в ночной период по сравнению с группой без АО. Также обнаружено, что пожилые люди с МС значительно позже ложились спать и позже просыпались по сравнению с пожилыми людьми без АО при одинаковой продолжительности сна, а группа с АО занимала промежуточное положение. Таким образом, в среднем возрасте с развитием МС чаще всего связаны поздний завтрак и меньшая кратность приемов

пищи на протяжении суток. В пожилом возрасте такими факторами являются несоблюдение режима питания и отсутствие завтрака. Кроме того, в пожилом возрасте нарушения режима сон–бодрствование сочетаются с развитием МС, а в среднем возрасте такой связи не обнаружено.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, старение, режим приема пищи, режим сна.

В последние десятилетия интенсивно развиваются исследования по изучению взаимосвязей циркадианных ритмов с энергетическим обменом. В частности, показано, что нарушение режима сна и бодрствования влияет на метаболический профиль организма, в том числе на контроль массы тела. Так, при сокращении ночного сна (до 4 часов в течение 6 ночей подряд) у здоровых волонтеров молодого возраста в ответ на тестовый завтрак регистрировали более высокие значения индекса инсулинерезистентности (*HOMA*) по сравнению с контрольной группой [10]. То есть, ограничение сна или его плохое качество приводит к уменьшению чувствительности к инсулину.

Циркадианный десинхроноз, вызванный сокращением длительности сна, влиял кроме того и на липидный обмен. Например, после сдвига фаз цикла сон–бодрствование на 9 часов вперед у здоровых молодых волонтеров тестовый прием пищи сопровождался более низкими базальным и постпрандиальным уровнями свободных жирных кислот, но более высоким постпрандиальным уровнем триглицеридов и более медленным их возвращением к исходному уровню [9].

Выявлено влияние уровня освещенности в ночной период на метаболический профиль. Так, пожилые люди, в спальне которых ночью зафиксирована освещенность выше 3 люкс, имели больший вес, индекс массы тела (ИМТ) и окружность талии, а также более высокий уровень триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и более низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) в плазме крови по сравнению с теми, в спальне которых освещенность ночью была ниже 3 люкс. У обследованных с более высокой освещенностью ночью выявляли также и более высокие уровни глюкозы натощак и гликозилированного гемоглобина [7].

Важной составляющей суточного цикла сон–бодрствование является режим питания. Показано, что его нарушение влияет на состояние обменных процессов. Например, люди, которые не завтракают или с синдромом ночного потребления пищи имеют большую массу тела [5, 8]. Показано также, что у людей, пропускающих завтрак, ухудшается постпрандиальная чувствительность к инсулину и липидный обмен. Так, у здоровых женщин нормального телосложения регулярный завтрак до 8 часов утра (каша из цельного зерна на протяжении двух недель) сопровождался меньшей суточной энергоемкостью питания, снижением общего ХС и ХС ЛПНП, лучшей постпрандиальной чувствительностью к инсулину по сравнению с женщинами, которые завтра-

кали в 12 часов [3]. Подобные закономерности обнаружены у женщин при нерегулярном приеме пищи на протяжении суток. В частности, у женщин с нормальной массой тела уровни общего ХС и ХС ЛПНП, а также продукция инсулина в ответ на тестовый завтрак при нерегулярном питании выше, чем при регулярном [4]. У женщин с ожирением II степени положительное влияние регулярного питания на показатели холестеринового обмена и постпрандиальную продукцию инсулина сочеталось с меньшей суточной энергоемкостью пищи и более выраженным повышением температуры тела после еды [2].

Важную роль режима питания в околосуточном цикле подчеркивает наличие циркадианных отличий в реакции организма на пищевую нагрузку. В частности, утренний (9 часов) прием стандартной пищи по сравнению с вечерним (17 часов) вызывал меньшее повышение концентрации глюкозы в крови у здоровых волонтеров. Авторы связывают это с более быстрым и ранним выделением инсулина в утренние часы, которое обусловлено более быстрой продукцией глюкагонподобного пептида 1 и глюкозозависимого инсулинотропного пептида [6].

Таким образом, режимы питания и сна—бодрствования влияют на массу тела, показатели углеводного и липидного обмена, а значит, и на развитие ожирения и метаболического синдрома (МС).

Учитывая вышеизложенное, целью работы было изучение особенностей режимов питания и сна—бодрствования у людей разного возраста с МС.

**Обследуемые и методы.** Обследовано 154 человека среднего (35–59 лет) и пожилого (60–74 лет) возраста, подразделенных на три группы: 1 — 29 чел. без абдоминального ожирения (13 среднего возраста и 16 пожилого), 2 — 28 чел. с абдоминальным ожирением, но без МС (14 среднего возраста и 14 пожилого), 3 — 97 чел. с МС (37 среднего возраста и 60 пожилого).

Абдоминальное ожирение устанавливали по окружности талии согласно критериям *IDF* (2005): для женщин — более 80 см, для мужчин — более 94 см. Для постановки диагноза МС кроме абдоминального ожирения необходимо было наличие еще двух критериев из перечисленных — артериальная гипертензия, повышение уровня триглицеридов плазмы крови, снижение уровня липопротеинов высокой плотности, нарушение углеводного обмена (гипергликемия натощак и/или нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет). Подробная характеристика обследованных приведена в табл. 1.

ИМТ и индекс ожирения тела (ИОТ) рассчитывали по таким формулам:

$$\text{ИМТ, кг/м}^2 = \text{масса тела, кг}/\text{рост, м}^2,$$

$$\text{ИОТ} = (\text{окружность бедер, см}/\text{рост, м}) - 18.$$

Характеристики режима сон—бодрствование (время пробуждения и отхода ко сну, искусственное освещение в ночной период) и режима приема пищи оценивали с помощью анкетирования пациентов. Артериальное давление определяли тонометрией, уровень глюкозы крови —

глюкозооксидазным методом, концентрацию липидов плазмы крови — ферментативным колориметрическим методом в полуавтоматическом режиме при помощи биохимического анализатора *Autolab 18* (*Mannhein Boehringer*, Германия).

**Таблица 1**  
**Характеристика обследованных групп,  $M \pm m$**

| Показатель                           | Средний возраст          |  |                  | Пожилой возраст          |  |                          |
|--------------------------------------|--------------------------|--|------------------|--------------------------|--|--------------------------|
|                                      | без ожирения<br>(n = 13) | с абдоминальным ожирением без МС<br>(n = 14) | с МС<br>(n = 37) | без ожирения<br>(n = 16) | с абдоминальным ожирением без МС<br>(n = 14) | с МС<br>(n = 60)         |
| Возраст, лет                         | 44,7 ± 3,0               | 47,7 ± 2,4                                   | 51,3 ± 1,3*      | 71,0 ± 1,8 <sup>#</sup>  | 68,4 ± 1,6 <sup>#</sup>                      | 69,1 ± 0,7 <sup>#</sup>  |
| Рост, м                              | 1,64 ± 0,02              | 1,68 ± 0,03                                  | 1,68 ± 0,02      | 1,62 ± 0,01              | 1,64 ± 0,02                                  | 1,62 ± 0,01 <sup>#</sup> |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> | 22,2 ± 2,3               | 32,3 ± 1,2*                                  | 34,4 ± 0,9*      | 24,6 ± 0,6               | 30,0 ± 1,1*                                  | 32,2 ± 0,6**             |
| Окружность талии, см                 | 73,8 ± 1,6               | 99,1 ± 3,8*                                  | 105,5 ± 2,1*     | 82,1 ± 1,8 <sup>#</sup>  | 100,9 ± 2,9*                                 | 102,7 ± 1,7*             |
| Индекс ожирения тела                 | 58,0 ± 1,4               | 68,8 ± 1,4*                                  | 71,7 ± 1,5*      | 59,4 ± 1,0               | 67,9 ± 1,9*                                  | 71,8 ± 1,6*              |

Примечания: \* —  $P < 0,05$  по сравнению с группой без ожирения того же возраста, <sup>#</sup> —  $P < 0,05$  по сравнению с соответствующей группой среднего возраста.

Различия средних величин показателей обследуемых групп оценивали по *t*-критерию Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** Изучение зависимости изменений ИМТ, показателей ожирения (окружность талии и ИОТ), а также биохимических показателей углеводного и липидного обменов от особенностей режима сна-бодрствования у людей среднего возраста не выявило статистически значимой кореляции. Только уровень ХС ЛПВП коррелировал со временем засыпания (табл. 2). Также не обнаружено различий между временем пробуждения, отхода ко сну и длительностью сна в разных группах людей среднего возраста. Однако в группах с абдоминальным ожирением и с МС отмечена тенденция к увеличению числа людей, подвергающихся влиянию искусственного освещения в ночной период (табл. 3).

В то же время, у пожилых людей обнаружены статистически значимые связи времени отхода ко сну в выходные дни с ИМТ и окружностью талии, а также продолжительности сна в будни с ИМТ (см. табл. 2). При этом в нашем исследовании выявлено, что люди с МС значительно позже ложились спать и позже просыпались по сравнению с пожилыми без ожирения при одинаковой продолжительности сна. Кроме того, у пожилых людей с абдоминальным ожирением и с МС значительно чаще имело место искусственное освещение в ночной период (см. табл. 3). Таким образом, выявлено, что в пожилом возрасте более поздний отход ко сну при сохранении его продолжительности и наличие искусственного освещения ночью сочетается с увеличением массы

Таблица 2

**Коэффициенты корреляции режимов сна и приема пищи с антропометрическими и лабораторно-инструментальными данными у людей разного возраста,  $M \pm m$**

| Показатель                   | Время пробуждения |          | Время отхода ко сну |          | Продолжительность сна |          | Кратность приемов пищи | Время первого приема пищи | Время последнего приема пищи |
|------------------------------|-------------------|----------|---------------------|----------|-----------------------|----------|------------------------|---------------------------|------------------------------|
|                              | Будни             | Выходные | Будни               | Выходные | Будни                 | Выходные |                        |                           |                              |
| Средний возраст ( $n = 64$ ) |                   |          |                     |          |                       |          |                        |                           |                              |
| ИМТ                          | -0,3              | -0,33    | -0,12               | -0,07    | -0,2                  | -0,32    | -0,34*                 | 0,11                      | 0,03                         |
| ИОТ                          | -0,26             | -0,25    | -0,07               | -0,02    | -0,21                 | -0,32    | -0,23                  | 0,06                      | 0,08                         |
| Возраст                      | -0,07             | -0,39    | -0,13               | -0,22    | 0,03                  | -0,26    | -0,04                  | 0,23                      | -0,01                        |
| Окружность талии             | -0,34             | -0,40    | -0,29               | -0,28    | -0,12                 | -0,21    | -0,46*                 | 0,14                      | 0,02                         |
| Количество критериев МС      | -0,03             | -0,03    | -0,23               | -0,14    | 0,14                  | 0,09     | -0,21                  | 0,28*                     | 0,05                         |
| Концентрация глюкозы в крови | -0,29             | -0,29    | -0,21               | -0,09    | -0,18                 | -0,26    | -0,27*                 | 0,06                      | -0,04                        |
| САД                          | 0,26              | 0,11     | 0,14                | -0,07    | 0,14                  | 0,2      | -0,3*                  | 0,3*                      | 0,13                         |
| ДАД                          | 0,23              | -0,10    | -0,17               | -0,39    | 0,34                  | 0,14     | -0,17                  | 0,43*                     | 0,04                         |
| Холестерин общий             | -0,16             | 0,16     | -0,3                | -0,05    | 0,07                  | 0,22     | 0,06                   | 0,41*                     | -0,14                        |
| Триглицериды                 | -0,36             | 0,04     | -0,12               | 0,24     | -0,3                  | -0,12    | -0,19                  | 0,33*                     | <0,01                        |
| ХС ЛПВП                      | -0,06             | -0,1     | -0,41*              | -0,52*   | 0,25                  | 0,23     | -0,04                  | -0,12                     | -0,07                        |
| ХС ЛПНП                      | -0,03             | 0,2      | -0,16               | <0,01    | 0,09                  | 0,23     | 0,1                    | 0,32*                     | -0,14                        |
| Пожилой возраст ( $n = 90$ ) |                   |          |                     |          |                       |          |                        |                           |                              |
| ИМТ                          | -0,02             | 0,16     | 0,26                | 0,35*    | -0,32*                | -0,15    | -0,04                  | -0,19                     | 0,12                         |
| ИОТ                          | -0,07             | -0,01    | 0,12                | 0,16     | -0,18                 | -0,15    | 0,01                   | -0,15                     | 0,16                         |
| Возраст                      | 0,09              | 0,09     | 0,03                | -0,03    | 0,02                  | 0,11     | -0,06                  | 0,1                       | -0,14                        |
| Окружность талии             | 0,14              | 0,35*    | 0,24                | 0,34*    | -0,13                 | 0,04     | -0,03                  | -0,17                     | -0,01                        |
| Количество критериев МС      | 0,04              | 0,1      | 0,09                | 0,12     | 0,07                  | <0,01    | 0,1                    | -0,35*                    | 0,2                          |
| Концентрация глюкозы в крови | 0,11              | 0,04     | 0,04                | 0,01     | 0,06                  | 0,02     | 0,22*                  | -0,42*                    | 0,22                         |
| САД                          | 0,15              | 0,16     | 0,22                | 0,24     | -0,09                 | -0,06    | 0,05                   | -0,01                     | 0,23                         |
| ДАД                          | 0,04              | 0,07     | 0,07                | 0,03     | -0,03                 | 0,06     | -0,03                  | -0,11                     | 0,13                         |
| Холестерин                   | -0,04             | -0,05    | -0,29               | -0,28    | 0,25                  | 0,19     | 0,2                    | 0,05                      | -0,06                        |
| Триглицериды                 | -0,17             | -0,2     | -0,13               | -0,06    | -0,03                 | -0,14    | 0,04                   | -0,19                     | -0,03                        |
| ХС ЛПВП                      | -0,03             | -0,13    | -0,05               | 0        | 0,02                  | -0,12    | 0,03                   | 0,06                      | -0,07                        |
| ХС ЛПНП                      | <0,01             | -0,02    | -0,26               | -0,30    | 0,26                  | 0,24     | 0,24*                  | 0,17                      | -0,04                        |

Примечание: \* — статистическая значимость корреляции  $< 0,05$ .

тела и окружности талии, а также может быть одним из факторов, способствующих развитию абдоминального ожирения и МС. При этом,

учитывая возрастзависимое снижение мелатонинобразующей функции эпифиза [1], можно предположить, что именно у пожилых людей нарушение нормального ритма сна—бодрствования и искусственное освещение ночью еще более ухудшают продукцию мелатонина и способствуют развитию патологии. В то же время, наличие значительно больших функциональных резервов в среднем возрасте позволяет, даже при выраженных нарушениях гигиены сна, достаточно длительное время препятствовать развитию патологии.

Таблица 3  
Характеристики режимов сна—бодрствования у людей разного возраста  
с абдоминальным ожирением и МС,  $M \pm m$

| Показатель                                       | Средний возраст          |   |                   | Пожилой возраст          |   |                  |
|--|--------------------------|---|-------------------|--------------------------|---|------------------|
|  | без ожирения<br>(n = 13) | с абдоминальным, ожирением без МС<br>(n = 14) | с МС<br>(n = 37)  | без ожирения<br>(n = 13) | с абдоминальным, ожирением без МС<br>(n = 14) | с МС<br>(n = 60) |
| Время пробуждения ± мин                          | Будни                    | $6^{20} \pm 53$                               | $6^{50} \pm 10$   | $6^{21} \pm 17$          | $6^{54} \pm 11$                               | $6^{30} \pm 16$  |
|  | Выходные                 | $7^{30} \pm 79$                               | $7^{40} \pm 20$   | $7^{15} \pm 23$          | $7^{00} \pm 13$                               | $7^{17} \pm 18$  |
| Время отхода ко сну ± мин                        | Будни                    | $23^{42} \pm 36$                              | $22^{40} \pm 20$  | $22^{52} \pm 11$         | $22^{30} \pm 13$                              | $22^{43} \pm 19$ |
|  | Выходные                 | $0^{20} \pm 70$                               | $22^{50} \pm 26$  | $23^{21} \pm 9$          | $22^{36} \pm 17$                              | $23^{05} \pm 18$ |
| Длительность сна, часы ± мин                     | Будни                    | $6^{40} \pm 44$                               | $8^{10} \pm 26$   | $7^{28} \pm 16$          | $8^{24} \pm 17^a$                             | $7^{47} \pm 19$  |
|  | Выходные                 | $7^{10} \pm 26$                               | $8^{50} \pm 44^*$ | $7^{54} \pm 20$          | $8^{24} \pm 17^a$                             | $8^{13} \pm 30$  |
| Наличие искусственного освещения во время сна, % |                          | 33,3  | 66,6*             | 64,5                     | 25  | 66,6*            |
|  |                          |   |                   |                          |   | 71*              |

Примечания (здесь и в табл. 4): \* —  $P < 0,05$  по сравнению с людьми того же возраста без ожирения, # —  $P < 0,05$  по сравнению с людьми того же возраста с абдоминальным ожирением, <sup>a</sup> —  $P < 0,05$  по сравнению с соответствующей группой среднего возраста.

Интересные результаты получены нами относительно режима питания. Так, у людей среднего возраста большее количество приемов пищи на протяжении суток сочеталось с меньшими значениями показателей ИМТ и окружности талии, а также с более низким систолическим артериальным давлением (САД) и концентрацией глюкозы в крови. При анализе количества приемов пищи в зависимости от наличия ожирения выявлено, что люди с МС имеют статистически значимую меньшую кратность приемов пищи, а группы лиц без ожирения и с абдоминальным ожирением без МС по количеству приемов пищи не различались (табл. 4, см. табл. 2). У пожилых людей различий кратности приемов пищи не отмечалось ни в одной из групп, но у них выявлено слабую корреляцию между кратностью приемов пищи и концентрацией глюкозы в крови и ХС ЛПНП, которая нуждается в дальнейшем изучении.

Немаловажное значение в поддержании нормального состояния обмена веществ имеет и время приема пищи. Как было сказано выше, поздний завтрак или вообще его отсутствие способствует набору массы

тела и негативно отражается на липидном и углеводном обменах [3]. Согласно нашим данным, в среднем возрасте более ранний завтрак сочетался с более низкими значениями показателей САД, ДАД, ХС, триглицеридов и ХС ЛПНП, в то время как более поздний завтрак сопровождался большим количеством критериев МС (см. табл. 2). Поэтому для людей среднего возраста с МС характерным является более поздний завтрак, по сравнению с людьми без МС (см. табл. 4).

Таблица 4  
Показатели режимов питания у людей раннего возраста с абдоминальным ожирением и МС,  
 $M \pm m$

| Показатель   | Средний возраст          |   |                      | Пожилой возраст          |   |                   |
|--|--------------------------|---|----------------------|--------------------------|---|-------------------|
|  | без ожирения<br>(n = 13) | с абдоминальным, ожирением без МС<br>(n = 14) | с МС<br>(n = 37)     | без ожирения<br>(n = 13) | с абдоминальным, ожирением без МС<br>(n = 14) | с МС<br>(n = 60)  |
| Доля строго соблюдающих режим питания, %                           | 22,2                     | 7,1   | 0                    | 28,6                     | 9,1*  | 4,4*              |
| Количество приемов пищи на протяжении суток, раз                   | $3,3 \pm 0,2$            | $3,4 \pm 0,2$                                 | $3,0 \pm 0,1$        | $3,2 \pm 0,2$            | $3,4 \pm 0,2$                                 | $3,3 \pm 0,1^a$   |
| Доля незавтракающих, %   | 20,0                     | 7,1   | 17,4                 | 0                        | 30,0*   | 8,9 <sup>#</sup>  |
| Время первого приема пищи ± мин                                    | $8^{10} \pm 29$          | $7^{52} \pm 13$                               | $8^{44} \pm 18^{\#}$ | $9^{13} \pm 18^a$        | $8^{52} \pm 30^a$                             | $8^{45} \pm 8$    |
| Доля людей, принимающих наибольший объем пищи вечером и на ночь, % | 36,4                     | 50,0  | 56,7                 | 26,7                     | 30,8  | 26,7 <sup>a</sup> |
| Время последнего приема пищи ± мин                                 | $19^{30} \pm 16$         | $20^{14} \pm 23$                              | $19^{56} \pm 19$     | $19^{00} \pm 41$         | $19^{15} \pm 19^a$                            | $19^{37} \pm 10$  |
| Доля ужинающих до $18^{00}$ , %                                    | 0                        | 0   | 21,7                 | 42,8 <sup>a</sup>        | 30 <sup>a</sup>                               | 16,7*             |

У пожилых людей наряду с отсутствием различий во времени завтрака между группами более поздний прием пищи также ассоциировался с меньшей концентрацией глюкозы в крови и меньшим количеством критериев МС (см. табл. 2, 4). Однако среди пожилых людей с абдоминальным ожирением и МС выявлено достоверно большее количество незавтракающих, в то время как у людей среднего возраста таких различий не выявлено.

Существует много предположений о важности раннего ужина для предотвращения различных заболеваний. Нами проанализирована зависимость между временем последнего приема пищи и риском развития МС. При этом не обнаружено связи времени последнего приема пищи и

показателей ожирения или МС как в среднем возрасте, так и в пожилом. Более того, не было различий во времени ужина между группами обследованных. Также не обнаружено различий между группами в количестве ужинающих до 18 часов в обеих возрастных группах (см. табл. 2, 4). Однако отмечено, что среди людей среднего возраста с ожирением и МС количество принимающих наибольший объем пищи вечером и на ночь несколько выше (см. табл. 4). Среди пожилых таких различий не обнаружено. Таким образом, время последнего приема пищи у обследованных пациентов не было связано с наличием ожирения или МС независимо от возраста. Но объемный вечерний или ночной прием пищи у людей среднего возраста может иметь значение в развитии ожирения и МС.

Немаловажным является регулярность приема пищи на протяжении суток, поскольку это позволяет организму заранее подготовиться к переработке и усвоению поступающей пищи, адекватно повысить секрецию пищеварительных желез и различных гормонов. Несоблюдение же режима питания, прием пищи через значительно отличающиеся промежутки времени не позволяет организму адаптироваться и может стать причиной патологических изменений метabolизма. В частности, наличие больших промежутков между приемами пищи заставляет организм адаптироваться к нехватке энергии и строительного материала и формировать их запасы — именно так может развиваться ожирение даже при невысокой калорийности питания. В нашем исследовании как в среднем, так и в пожилом возрасте количество строго соблюдающих режим питания было наибольшим у людей без ожирения, а наименьшим — при МС, но статистически значимыми эти различия были только у пожилых (см. табл. 4). Следовательно, регулярный прием пищи способствует сохранению нормальной массы тела и предупреждает нарушение метabolизма.

### **Выводы**

1. Нарушение режима сон—бодрствование в пожилом возрасте имеет более выраженное влияние на метаболические процессы, чем в среднем. Это может быть связано с большей чувствительностью регуляторных механизмов на фоне возрастного снижения секреции мелатонина к негативному влиянию искусственного ночного освещения.
2. В среднем возрасте развитию МС больше всего способствуют поздний завтрак и меньшая кратность приемов пищи на протяжении суток.
3. У пожилых людей факторами, определяющими развитие абдоминального ожирения и МС, являются несоблюдение режима питания и отсутствие завтрака.

### **Список использованной литературы**

1. Шатило В. Б., Антонюк-Щеглова И. А., Бондаренко Е. В., Турта М. И. Предпосылки применения мелатонина у пациентов пожилого возраста с гипертонической болезнью // Кровообіг та гемостаз. — 2007. — № 4. — С. 18–25.
2. Farshchi H. R., Taylor M. A., Macdonald I. A. Beneficial metabolic effects of regular meal frequency on dietary thermogenesis, insulin sensitivity, and fasting

- lipid profiles in healthy obese women // Am. J. Clin. Nutr. — 2005. — **81**, № 1. — P. 16–24.
3. Farshchi H. R., Taylor M. A., Macdonald I. A. deleterious effects of omitting breakfast on insulin sensitivity and fasting lipid profiles in healthy lean women // Am. J. Clin. Nutr. — 2005. — **81**. — P. 388–396.
  4. Farshchi H. R., Taylor M. A., Macdonald I. A. Regular meal frequency creates more appropriate insulin sensitivity and lipid profiles compared with irregular meal frequency in healthy lean women // Eur. J. Clin. Nutr. — 2004. — **58**. — P. 1071–1077.
  5. Gluck M. E., Venti C. A., Salbe A. D., Krakoff J. Nighttime eating: commonly observed and related to weight gain in an inpatient food intake study // Am. J. Clin. Nutr. — 2008. — **88**, № 4. — P. 900–905.
  6. Lindgren O., Mari A., Deacon C. F. et al. Differential islet and incretin hormone responses in morning versus afternoon after standardized meal in healthy men // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2009. — **94**, № 8. — P. 2887–2892.
  7. Obayashi K., Saeki K., Iwamoto J. et al. Exposure to light at night, nocturnal urinary melatonin excretion, and obesity/dyslipidemia in the elderly: a cross-sectional analysis of the HEIJO-KYO study // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2013. — **98**, № 1. — P. 337–344.
  8. Odegaard A. O., Jacobs Jr. D. R., Steffen L. M. et al. Breakfast frequency and development of metabolic risk // Diabetes Care. — 2013. — **36**. — P. 3100–3106.
  9. Ribeiro D. C., Hampton S. M., Morgan L. et al. Altered postprandial hormone and metabolic responses in a simulated shift work environment // J. Endocrinol. — 1998. — **158**, № 3). — P. 305–310.

Поступила 10.09.2014

## ОСОБЛИВОСТІ РЕЖИМІВ СНУ–НЕСПАННЯ Й ПРИЙОМУ ЇЖІ В ЛЮДЕЙ РІЗНОГО ВІКУ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

**Л. Л. Синеок, М. С. Романенко, Ю. В. Гавалко,  
Н. А. Мельниченко, Л. М. Жевага\***

Державна установа "Інститут геронтології  
ім. Д. Ф. Чеботарєва НАМН України", 04114 Київ  
\*Київський клінічний санаторій "Перемога" Міністерства  
соціальної політики України, 03129 Київ

Проаналізовано особливості режимів сну–неспання й харчування у 154 людей середнього (35–59 років) і літнього (60–74 років) віку, розподілених на три групи: 1 — 29 чел. без абдомінального ожиріння (АО), 2 — 28 чел. з АО, але без метаболічного синдрому (МС), 3 — 97 чел. із МС. Показано, що в середньому віці кількість строго дотримуючихся режиму харчування в групі без АО становило 22 %, у групі з АО — 7 %, і 0 % у групі із МС. У групі літнього віку виявлені ті ж закономірності (без АО — 28,6 %, з АО — 9,1 %, з МС — 4,4 %). Більш пізній сніданок і менша кратність прийому їжі протягом доби є харacterними для людей середнього віку із МС у порівнянні з людьми без АО і з АО. Серед людей літнього віку з АО виявлена вірогідно більша кількість

неснідаючих у порівнянні із групами без АО і з МС, однак різниця щодо кратності прийому їжі протягом доби не виявлено. У середньому віці не виявлено різниць між часом пробудження, відходу до сну й тривалістю сну в трьох групах. Однак у групах з АО і МС відзначена тенденція до збільшення числа людей, що піддаються впливу штучного освітлення в нічний період; у людей літнього віку в цих групах значно частіше мало місце штучне освітлення в нічний період у порівнянні із групою без АО. Також виявлено, що люди літнього віку з МС значно пізніше лягали спати й пізніше просиналися у порівнянні з людьми літнього віку без АО при однаковій тривалості сну, а група з АО займала проміжне положення. Таким чином, у середньому віці з розвитком МС найчастіше пов'язані пізній сніданок і менша кратність прийомів їжі протягом доби. У літньому віці такими чинниками є недотримання режиму харчування й відсутність сніданку. Крім того, у літньому віці порушення режиму сон—неспання сполучаються з розвитком МС, а у середньому віці такого зв'язку не виявлено.

### **PECULIARITIES OF SLEEP—WAKEFULNESS REGIMENS AND OF FOOD INTAKE IN SUBJECTS OF DIFFERENT AGE WITH METABOLIC SYNDROME**

**L. L. Sineok, M. S. Romanenko, Yu. V. Gavalko,  
N. A. Melnichenko, L. M. Zhevaga\***

State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology  
NAMS Ukraine", 04114 Kyiv

\*Kyiv Clinical Sanatorium "Peremoha" Ministry of Social Policy  
of Ukraine, 03129 Kyiv

Analyzed were peculiarities of sleep—wakefulness regimens and nutrition in 154 adult (aged 35–59) and elderly (aged 60–74 лет) persons, divided in three groups: 1 – without abdominal obesity (AO) (n = 29); 2 – with AO, no metabolic syndrome (MS) (n = 28); 3 – with MS (n = 97). The results obtained showed that on the average the share of adult subjects who strictly observed diet regimen was 22 % in group 1, 7 % – in group 2, and 0 % – in group 3. Similar regularities were found in the elderly subjects: 28.6 %, 9.1 %, and 4.4 %, respectively. A later breakfast and lesser number of food intakes during a day are quite common among the adults of group 3 vs. those of groups 1 and 2. Among the elderly subjects of group 2 there was a significantly greater number of those having no breakfast vs. groups 1 and 3; however, no differences were found in the number of food intakes during the day. On the average, no differences were found in the time of waking-up, going to bed and sleep duration in the three groups. However, there was a tendency in groups 2 and 3 towards increase of the number of subjects, exposed to artificial lighting during night time; the latter was much more common among the

elderly subjects of these groups, compared to group 1. Another observation was that the elderly subjects of group 3 vs. those of group 1 went to bed quite later and woke-up later, the sleep duration being similar, and the elderly of group 2 staying in between. In conclusion, the development of MS in adulthood is more frequently related with the late breakfast and lesser number of food intakes during the day. Among the elderly such factors were nonobservance of diet regimen and lack of breakfast. In addition, the nonobservance of sleep-wakefulness regimen is combined with the development of MS; no similar relationship was found in adulthood.

#### **Сведения об авторах**

**ГУ "Институт геронтологии им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины"**

***Лаборатория геродиететики***

Л. Л. Синеок — и. о. зав. лаборатории, к.м.н.

М. С. Романенко — с.н.с., к.м.н.

Ю. В. Гавалко — с.н.с., к.м.н. (gavalko@mail.ru)

Н. А. Мельниченко — н.с.

**Киевский клинический санаторий "Перемога" Министерства социальной политики Украины**

Л. М. Жевага — врач-диетолог

# СОЦИАЛЬНАЯ ГЕРОНТОЛОГИЯ И ГЕРОГИГИЕНА

---

"Пробл. старения и долголетия", 2014, 23, № 3. — С. 297–305

УДК 312.28(4.75):613.98

**В. П. Войтенко, А. В. Писарук, Н. М. Кошель, Л. В. Мехова**

*Государственное учреждение "Институт геронтологии  
им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины", 04114 Киев*

## ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ В СТРАНАХ ЕВРОПЫ: ВЛИЯНИЕ ОБРАЗА ЖИЗНИ (медицино-демографическое исследование)

Проанализирована связь средней продолжительности жизни (СПЖ) в 40 странах Европы с показателями, характеризующими образ жизни в этих странах. Установлена достоверная отрицательная парциальная корреляция СПЖ с долей постоянно курящих мужчин среди населения ( $r = -0,47$ ), с потреблением крепких спиртных напитков на душу населения ( $r = -0,66$ ) и положительная парциальная корреляция с потреблением жиров ( $r = 0,53$ ), белков ( $r = 0,40$ ), овощей и фруктов ( $r = 0,42$ ) на душу населения.

**Ключевые слова:** продолжительность жизни, образ жизни, Европа.

По данным Госкомстата, около 30 % мужчин и 15 % женщин в Украине не доживают до пенсионного возраста, а после выхода на пенсию продолжительность жизни для мужчин составляет в среднем 15,5 лет, а для женщин — 20 лет [4]. Основной причиной низкой продолжительности жизни в Украине является высокая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [1–3]. Результаты исследования, посвященного сравнительному анализу смертности в восточной и западной Европе (в том числе в Украине), представлены в работе *D. Vagero* (Стокгольмский университет, Швеция) в 2010 г. [14]. Автор отмечает, что за последние сорок лет между европейскими странами образовался существенный разрыв в состоянии здоровья населения, особенно между Востоком и Западом. Эта про-

пость — так называемый европейский разрыв — растет и одновременно смещается на восток, усугубляя проблемы в состоянии здоровья населения таких стран, как Россия, Украина, Беларусь и Молдова. Неравенство между социальными классами, сегрегация населения по признаку здоровья в европейских странах также усилились за последние два десятилетия. При этом в бывших коммунистических странах уровень сегрегации выше, чем в странах Западной Европы. В государствах, ранее входивших в состав СССР, прослеживаются наиболее тревожные тенденции: у большей части населения сокращается продолжительность жизни.

В работе Н. П. Гребняк проведен анализ соотношения показателей заболеваемости и смертности населения Украины с Европейскими и мировыми данным и определены приоритеты здравоохранения в глобальном измерении [4]. Показано, что ожидаемая продолжительность жизни (ОПЖ) в Украине в отличие от Европейского региона носила негативный характер, в результате чего у мужчин она ниже среднеевропейского уровня на 9 лет, а у женщин — на 6 лет.

Известно, что средняя продолжительность жизни (СПЖ) людей зависит от их образа жизни. Такие факторы, как курение и злоупотребление алкоголем существенно сокращают СПЖ [9, 14]. На СПЖ влияет также и характер питания людей [7].

Одним из методов изучения влияния различных факторов на СПЖ и смертность является медико-демографический анализ. Демографические исследования влияния образа жизни на СПЖ проводились неоднократно. Однако количественная оценка влияния различных факторов, характеризующих образ жизни, на массиве данных по странам Европы, включая Украину, не проводилась.

Цель настоящей работы — выяснение связи СПЖ в Украине и других странах Европы от показателей, характеризующих образ жизни.

**Материал и методы.** Для решения поставленной задачи нами использована Европейская база данных "Здоровье для всех" (БД-ЗДВ/HFA-DB) [6]. Проанализированы показатели ОПЖ и образа жизни для 40 стран Европы и европейской части СНГ.

Рассматривали следующие показатели образа жизни:

- 1 — % ежедневно курящих мужчин,
- 2 — % ежедневно курящих женщин,
- 3 — потребление алкоголя, литры чистого спирта/(чел.·год),
- 4 — потребление крепких спиртных напитков, литры чистого спирта/(чел.·год),
- 5 — потребление вина, литры чистого спирта/(чел.·год),
- 6 — потребление пива, литры чистого спирта/(чел.·год),
- 7 — потребление жиров, г/(чел.·сут),
- 8 — % суммарной энергии, получаемой из жиров,
- 9 — потребление белков, г/(чел.·сут),
- 10 — % энергии, получаемой из белков,
- 11 — потребление зерновых продуктов, кг/(чел.·год),
- 12 — потребление фруктов и овощей, кг/(чел.·год).

Статистическую обработку данных выполняли с использованием методов вариационной статистики, корреляционного, регрессионного и кластерного анализа, реализованных в программе *Statistica 7.0* (США, *StatSoft*). Достоверность различий средних значений показателей оценивали по *t*-критерию Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** Для выяснения связи СПЖ с образом жизни рассчитывали обычные парные и парциальные коэффициенты корреляции. Парциальные коэффициенты рассчитывали при условии уравнивания изученных стран по уровню ВВП на душу населения. Это было сделано для исключения влияния на СПЖ разного уровня жизни в рассмотренных странах, так как между величиной ВВП и СПЖ имеет место высокая положительная корреляция ( $r = 0,74$ ,  $P < 0,001$ ).

Значения парных и парциальных коэффициентов корреляции между СПЖ в разных странах и показателями образа жизни в этих странах приведены в табл. 1 и 2. Как видно из этих данных, имеется достаточно много достоверных связей между изученными показателями. Необходимо отметить, что значения парциальных коэффициентов корреляции, как правило, существенно меньше, чем парных.

Обнаружена высокая отрицательная (как парная, так и парциальная) корреляция СПЖ с курением у мужчин (рис. 1, см. табл. 1–2). Эти результаты подтверждают хорошо известные данные об увеличении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у курящих людей [9]. Однако у женщин связь СПЖ с курением отсутствует. Это, по-видимому, связано с тем, что женщины курят намного реже мужчин и у них курение не оказывает существенного влияния на СПЖ. Доля курящих мужчин в Украине составляет 44,7 %. По этому показателю Украина находится в первой десятке стран Европы с наибольшей долей курильщиков среди мужчин. Около четверти смертей мужчин и 2 % смертей женщин в Украине связаны с курением. Его распространению способствуют как стереотипы и ритуалы "дружеского общения" у пепельницы, так и определенные фармакологические особенности табачного дыма, эффективные прежде всего в стрессовых ситуациях. Непосредственное измерение влияния курения на смертность от различных причин не является легкой задачей. Косвенные методы демонстрируют влияние табака на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в 34 % случаев у мужчин 35–69 лет и в 3 % — у женщин. Никотиновая зависимость считается легко преодолимой (по сравнению с алкоголем и наркотиками), но это является правдой при условии, что общество дросло до "моды на здоровье". По данным Национального института рака США, прекращение курения в возрасте до 50 лет вдвое снижает риск смерти в течение следующих 15 лет. Если говорить обо всех причинах смерти, то после 70 лет роль табака несколько уменьшается (прежде всего из-за вымирания курящих в более раннем возрасте).

Проведенный нами статистический анализ показал, что СПЖ отрицательно коррелирует с потреблением алкоголя (в особенности крепких спиртных напитков) как у мужчин, так и у женщин (рис. 2, см. табл. 1–2).

Полученные результаты не являются неожиданными. Известно, что крепкие алкогольные напитки играют существенную роль в патогенезе многих заболеваний [10, 14]. По уровню потребления крепких спиртных напитков на душу населения Украина занимает 7 место среди всех стран Европы. Анализ показал, что имеет место положительная парная корреляция СПЖ и потребления вина на душу населения. Однако парциальная корреляция этих показателей отсутствует (см. табл. 1–2). В то же время, наблюдается достоверная отрицательная парциальная корреляция СПЖ с потреблением пива.

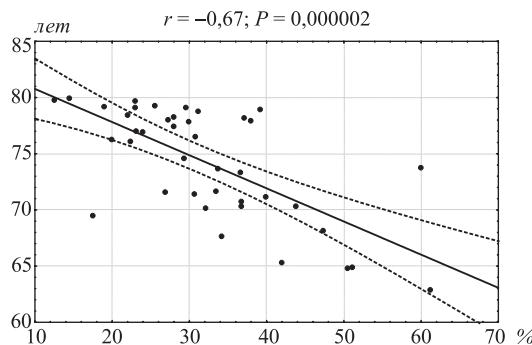


Рис. 1. Связь ожидаемой продолжительности жизни с % ежедневно курящих мужчин.

*Таблица 1*  
Значения коэффициентов парной корреляции ожидаемой продолжительности жизни (ОПЖ) и показателей образа жизни (1–12), для 40 стран Европы

| ОПЖ           | 1            | 2           | 3     | 4     | 5     | 6     | 7    | 8    | 9    | 10    | 11    | 12   |
|---------------|--------------|-------------|-------|-------|-------|-------|------|------|------|-------|-------|------|
| При рождении  |              |             |       |       |       |       |      |      |      |       |       |      |
| оба пола      |              | -0,32       | -0,79 | 0,63  | -0,04 | 0,73  | 0,70 | 0,55 | 0,41 | -0,46 | 0,30  |      |
| мужчины       | <b>-0,66</b> | -0,38       | -0,80 | 0,62  | -0,07 | 0,70  | 0,69 | 0,52 | 0,39 | -0,44 | 0,34  |      |
| женщины       | 0,23         | -0,22       | -0,76 | 0,63  | 0,01  | 0,74  | 0,70 | 0,58 | 0,42 | -0,48 | 0,23  |      |
|               | <b>-0,79</b> | <b>0,63</b> | -0,34 |       |       | -0,06 | 0,71 | 0,69 | 0,54 | 0,40  | -0,44 | 0,32 |
|               | <b>-0,79</b> | <b>0,61</b> | -0,40 |       |       | -0,09 | 0,68 | 0,67 | 0,51 | 0,39  | -0,42 | 0,36 |
|               | <b>-0,76</b> | <b>0,63</b> | 0,23  | -0,24 |       | -0,01 | 0,73 | 0,69 | 0,58 | 0,43  | -0,45 | 0,25 |
| Старше 45 лет |              |             |       |       |       |       |      |      |      |       |       |      |
| оба пола      |              | -0,34       | -0,79 | 0,62  | -0,06 | 0,72  | 0,68 | 0,59 | 0,44 | -0,44 | 0,32  |      |
| мужчины       | <b>-0,63</b> | -0,41       | -0,79 | 0,60  | -0,10 | 0,68  | 0,65 | 0,56 | 0,43 | -0,41 | 0,38  |      |
| женщины       | 0,20         | -0,24       | -0,75 | 0,62  | -0,01 | 0,73  | 0,69 | 0,60 | 0,44 | -0,46 | 0,24  |      |
| Старше 65 лет |              |             |       |       |       |       |      |      |      |       |       |      |
| оба пола      |              | -0,23       | -0,74 | 0,63  | -0,02 | 0,75  | 0,69 | 0,62 | 0,43 | -0,46 | 0,25  |      |
| мужчины       | <b>-0,64</b> | -0,33       | -0,76 | 0,62  | -0,08 | 0,73  | 0,67 | 0,62 | 0,45 | -0,42 | 0,35  |      |
| женщины       | 0,19         | -0,17       | -0,72 | 0,62  | 0,02  | 0,75  | 0,69 | 0,60 | 0,41 | -0,48 | 0,17  |      |

Примечания (здесь и в табл. 2): 1 — ежедневно курящие мужчины, %; 2 — ежедневно курящие женщины, %; 3 — потребление алкоголя, литры чистого спирта/(чел.·год); 4 — потребление крепких спиртных напитков, литры чистого спирта/(чел.·год); 5 — потребление вина, литры чистого спирта/(чел.·год); 6 — потребление пива, литры чистого спирта/(чел.·год); 7 — потребление жиров, г/(чел.·сут); 8 — суммарная энергия, получаемая из жиров, %; 9 — потребление белков, г/(чел.·сут); 10 — энергия, получаемая из белков, %; 11 — потребление зерновых продуктов, кг/(чел.·год); 12 — потребление фруктов и овощей, кг/(чел.·год).

Жирным шрифтом выделены достоверные значения коэффициентов корреляции.

**Таблица 2**  
**Значения коэффициентов парциальной корреляции ожидаемой продолжительности жизни  
(СПЖ) и показателей образа жизни (1–12) для 40 стран Европы**

| СПЖ                  | 1            | 2            | 3            | 4            | 5            | 6            | 7           | 8           | 9           | 10          | 11          | 12          |
|----------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| <b>При рождении</b>  |              |              |              |              |              |              |             |             |             |             |             |             |
| оба пола             |              | <b>-0,50</b> | <b>-0,66</b> | 0,16         | <b>-0,29</b> | <b>0,53</b>  | <b>0,50</b> | <b>0,40</b> | <b>0,37</b> | -0,22       | <b>0,42</b> |             |
| мужчины              | <b>-0,47</b> |              | <b>-0,55</b> | <b>-0,69</b> | 0,17         | <b>-0,31</b> | <b>0,49</b> | <b>0,49</b> | <b>0,33</b> | <b>0,33</b> | -0,21       | <b>0,46</b> |
| женщины              |              | 0,12         | <b>-0,39</b> | <b>-0,57</b> | 0,13         | -0,24        | <b>0,56</b> | <b>0,48</b> | <b>0,47</b> | <b>0,40</b> | -0,20       | <b>0,34</b> |
| <b>Старше 15 лет</b> |              |              |              |              |              |              |             |             |             |             |             |             |
| оба пола             |              | <b>-0,51</b> | <b>-0,65</b> | 0,16         | <b>-0,31</b> | <b>0,51</b>  | <b>0,48</b> | <b>0,39</b> | <b>0,36</b> | -0,19       | <b>0,44</b> |             |
| мужчины              | <b>-0,47</b> |              | <b>-0,55</b> | <b>-0,68</b> | 0,17         | <b>-0,33</b> | <b>0,46</b> | <b>0,46</b> | <b>0,32</b> | <b>0,32</b> | -0,18       | <b>0,48</b> |
| женщины              |              | 0,12         | <b>-0,40</b> | <b>-0,57</b> | 0,14         | -0,26        | <b>0,54</b> | <b>0,47</b> | <b>0,47</b> | <b>0,40</b> | -0,17       | <b>0,36</b> |
| <b>Старше 45 лет</b> |              |              |              |              |              |              |             |             |             |             |             |             |
| оба пола             |              | <b>-0,51</b> | <b>-0,63</b> | 0,13         | <b>-0,32</b> | <b>0,51</b>  | <b>0,45</b> | <b>0,47</b> | <b>0,42</b> | -0,17       | <b>0,45</b> |             |
| мужчины              | <b>-0,42</b> |              | <b>-0,57</b> | <b>-0,66</b> | 0,14         | <b>-0,35</b> | <b>0,46</b> | <b>0,43</b> | <b>0,40</b> | <b>0,39</b> | -0,16       | <b>0,51</b> |
| женщины              |              | 0,09         | <b>-0,40</b> | <b>-0,56</b> | 0,11         | <b>-0,26</b> | <b>0,55</b> | <b>0,46</b> | <b>0,50</b> | <b>0,42</b> | -0,17       | <b>0,34</b> |
| <b>Старше 65 лет</b> |              |              |              |              |              |              |             |             |             |             |             |             |
| оба пола             |              | <b>-0,37</b> | <b>-0,53</b> | 0,15         | -0,26        | <b>0,56</b>  | <b>0,45</b> | <b>0,52</b> | <b>0,41</b> | -0,16       | <b>0,34</b> |             |
| мужчины              | <b>-0,42</b> |              | <b>-0,48</b> | <b>-0,60</b> | 0,18         | <b>-0,32</b> | <b>0,52</b> | <b>0,44</b> | <b>0,48</b> | <b>0,41</b> | -0,15       | <b>0,47</b> |
| женщины              |              | 0,06         | <b>-0,29</b> | <b>-0,48</b> | 0,14         | -0,20        | <b>0,56</b> | <b>0,45</b> | <b>0,50</b> | <b>0,39</b> | -0,16       | 0,23        |

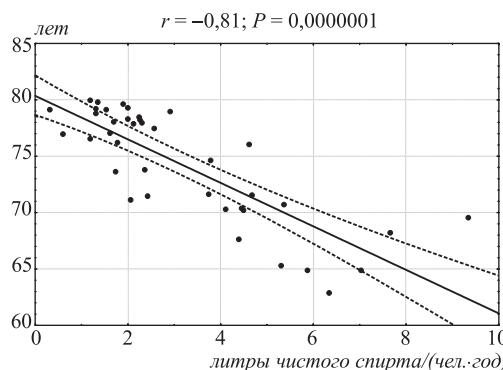


Рис. 2. Связь ожидаемой продолжительности жизни с потреблением крепких спиртных напитков

Далее мы проанализировали связь СПЖ с характером питания. Оказалось, что СПЖ положительно коррелирует с потреблением жиров и долей энергии, получаемой из жиров (см. табл. 1–2). Этот результат противоречит распространенной точке зрения о том, что жирная пища является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [5]. Однако это относится к животным жирам. Растительные жиры оказывают противоположное действие. К сожалению, в используемой нами базе данных нет сведений отдельно по животным и растительным жирам. Кроме того, как показывают многочисленные исследования последних лет [8, 11, 12], роль животных жиров в развитии атеросклероза сильно преувеличена. Было показано, что уровень холестерина в крови мало зависит от потребления жирной пищи [8].

Выявлена положительная корреляция СПЖ в разных странах с потреблением белков на душу населения (см. табл. 1–2). Частично она может быть объяснена тем, что в богатых странах выше потребление белков и одновременно выше СПЖ. Однако после уравнивания всех стран по уровню ВВП при расчете парциальной корреляции эта связь сохраняется. Это позволяет предположить благоприятное влияние белковой пищи в отношении продолжительности жизни.

Статистический анализ показал, что между потреблением зерновых продуктов и СПЖ имеет место достоверная отрицательная парная корреляция и недостоверная парциальная. Последнее свидетельствует против наличия причинно-следственной связи, а обычную корреляцию можно объяснить тем, что в бедных странах, где ниже СПЖ, в рационе питания преобладают зерновые продукты.

Нами обнаружена достоверная положительная парная и парциальная корреляция СПЖ мужчин с потреблением овощей и фруктов (см. табл. 2). Это соответствует хорошо обоснованному представлению о профилактическом действии овощей и фруктов в отношении развития сердечно-сосудистых заболеваний [7].

С целью определения основных факторов, влияющих на СПЖ у мужчин и женщин, проведен пошаговый регрессионный анализ методом исключения. В результате получены следующие уравнения регрессии:

$$\text{мужчины: СПЖ} = 84,6 - 0,17\text{П1} - 1,51\text{П2} \\ (r = 0,88, r^2 = 0,78; P < 0,000001),$$

$$\text{женщины: СПЖ} = 75,1 - 0,87\text{П2} + 0,09\text{П3} \\ (r = 0,82, r^2 = 0,67; P < 0,00001),$$

где П1 — % ежедневно курящих мужчин, П2 — потребление крепких спиртных напитков, *литры чистого спирта/(чел.·год)*; П3 — потребление белков, *г/(чел.·сум)*.

Как видно из этих уравнений, 78 % вариации СПЖ мужчин зависит от курения и потребления крепких спиртных напитков. Причем, если бы эти факторы отсутствовали, то СПЖ составила бы 84,6 года. Расчеты показали, что у мужчин СПЖ на 12 % зависит от курения и на 32 % от употребления крепких спиртных напитков. У женщин 67 % вариации СПЖ связаны с образом жизни: отрицательно — с потреблением крепких спиртных напитков и положительно — с потреблением белковой пищи. Расчеты показали, что у женщин СПЖ на 12 % зависит от употребления крепких спиртных напитков и на 32 % от потребления белков. В Украине достаточно высокий процент курящих мужчин, большое потребление крепких спиртных напитков на душу населения и ниже, чем в среднем по Европе, потребление белков. СПЖ в Украине на 7 лет меньше среднеевропейского уровня.

Кластерный анализ 40 европейских стран по показателям ОПЖ позволил выделить 3 группы с различным уровнем СПЖ (табл. 3). Полученные кластеры представляют в основном две группы стран: развитые западно-европейские страны (I кластер) и страны восточной Европы (II и III кластеры). В первой группе стран самая высокая

СПЖ, в третьей — самая низкая. Различия между I и III кластерами по СПЖ составляют 9,4 лет для мужчин и 6,4 лет для женщин.

Таблица 3

**Макрорегиональная (кластерная) структура стран Европы в порядке уменьшения ожидаемой продолжительности жизни**

| Кластер        | Страны   |
|----------------|--|
| I (20 стран)   | Австрия, Англия, Бельгия, Германия, Греция, Ирландия, Исландия, Испания, Италия, Кипр, Люксембург, Мальта, Нидерланды, Норвегия, Португалия, Словения, Финляндия, Франция, Швейцария, Швеция |
| II (8 стран)   | Албания, Дания, Польша, Словакия, Хорватия, Черногория, Чешская Республика, Эстония  |
| III (12 стран) | Беларусь, Болгария, Босния и Герцеговина, Венгрия, Латвия, Литва, Македония, Республика Молдова, Российская Федерация, Румыния, Сербия, Украина  |

Средние значения показателей, характеризующих образ жизни в макрорегионах (кластерах) стран Европы, приведены в табл. 4. Как видно из этих данных, в странах, входящих в III кластер (самый низкий уровень СПЖ), достоверно выше по сравнению с I кластером доля ежедневно курящих мужчин, потребление крепких спиртных напитков и зерновых продуктов. В то же время, в этих странах достоверно меньше потребляют жиров, белков, вина, фруктов и овощей. Все это относится и к Украине, входящей в III кластер стран.

Таблица 4

**Средние значения показателей, характеризующих образ жизни в макрорегионах (кластерах) стран Европы, 2012 год,  $M \pm m$**

| Показатель  | Кластер I         | Кластер II         | Кластер III            |
|---|-------------------|--------------------|------------------------|
| Ежедневно курящие, %  |                   |                    |                        |
| мужчины   | $26,36 \pm 1,56$  | $34,63 \pm 4,70$   | $40,63 \pm 3,31^{**}$  |
| женщины   | $18,55 \pm 0,96$  | $19,66 \pm 3,12$   | $16,44 \pm 2,43$       |
| Потребление алкоголя, литры чистого спирта/(чел.·год)         | $10,28 \pm 0,55$  | $9,53 \pm 2,13$    | $11,88 \pm 1,07$       |
| Потребление крепких напитков, литры чистого спирта/(чел.·год) | $2,01 \pm 0,27$   | $2,94 \pm 0,67$    | $5,30 \pm 0,61^{**\#}$ |
| Потребление вина, литры чистого спирта/(чел.·год)             | $3,62 \pm 0,39$   | $2,08 \pm 0,66$    | $1,86 \pm 0,47^*$      |
| Потребление пива, литры чистого спирта/(чел.·год)             | $4,29 \pm 0,35$   | $4,33 \pm 1,07$    | $4,16 \pm 0,41$        |
| Потребление жиров, г/(чел.·сут)                               | $141,15 \pm 4,29$ | $106,25 \pm 17,47$ | $104,92 \pm 6,85^{**}$ |
| Суммарная энергия, получаемая из жиров, %                     | $36,81 \pm 0,91$  | $31,09 \pm 4,19$   | $30,27 \pm 1,91^{**}$  |
| Потребление белков, г/(чел.·сут)                              | $107,45 \pm 2,32$ | $90,00 \pm 15,85$  | $88,83 \pm 4,04^{**}$  |
| Энергия, получаемая из белков, %                              | $12,50 \pm 0,28$  | $11,77 \pm 1,76$   | $11,33 \pm 0,30^{**}$  |
| Потребление зерновых продуктов, кг/(чел.·год)                 | $116,30 \pm 5,38$ | $122,50 \pm 18,44$ | $138,25 \pm 8,81^*$    |
| Потребление фруктов и овощей, кг/(чел.·год)                   | $228,55 \pm 9,63$ | $198,38 \pm 30,67$ | $191,42 \pm 14,35^*$   |

Примечания: \* —  $P < 0,05$ , \*\* —  $P < 0,01$  по сравнению с кластером I; # —  $P < 0,05$  по сравнению с кластером II.

В заключение необходимо отметить, что статистические связи, получаемые в подобных исследованиях, не всегда свидетельствуют о наличии причинно-следственных связей между изучаемыми показателями. Более того, иногда причинно-следственные и статистические связи могут быть противоположно направлены. Но все-таки, польза таких исследований состоит в том, что выявленная статистическая связь позволяет предположить наличие причинно-следственной связи между явлениями и является ориентиром для дальнейших экспериментальных исследований.

### **Список использованной литературы**

1. Войтенко В. П., Писарук А. В., Кошель Н. М. Україна в європейському контексті: кластерна модель смертності від головних причин // Пробл. старення и долголетия. — 2014. — 23, № 1. — С. 85–95.
2. Войтенко В. П., Писарук А. В., Кошель Н. М., Ахаладзе М. Г. Медико-демографічний атлас України. Україна в європейському контексті: смертність від головних причин. Вип. 14. — К.: Фенікс, 2012. — 62 с.
3. Войтенко В. П., Писарук А. В., Кошель Н. М., Ахаладзе М. Г. Україна в європейському контексті: смертність від головних причин // Пробл. старення и долголетия. — 2012. — 21, № 2. — С. 191–210.
4. Гребняк Н. П. Здоровье населения Украины в глобальном измерении // Мед. перспективы. — 2012. — 17, № 1. — С. 128–134.
5. Гуревич В. С. Современные представления о патогенезе атеросклероза // Болезни сердца и сосудов. — 2006. — 1, № 4. — С. 2–7.
6. Европейская база данных "Здоровье для всех" (HFA-DB, ЕРБ ВОЗ 2012 г. [Электронный ресурс. — Режим доступа: ] [http://data.euro.who.int/hfadb/shell\\_ru.html](http://data.euro.who.int/hfadb/shell_ru.html)).
7. Симонова Г. И., Тутельян В. А., Погожева А. В. Питание и атеросклероз // Бюллетень СО РАМН. — 2006. — 120, № 2. — С. 80–85.
8. Gebbers J.-O. Atherosclerosis, cholesterol, nutrition, and statins — a critical review // Ger. Med. Sci. — 2007. — 5. — P. 1–11.
9. Law M. R., Morris J. K., Wald N. J. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence // Br. Med. J. — 1997. — 315. — P. 973–980.
10. Lloyd-Jones D. M., Larson M. G., Beiser A., Levy D. Lifetime risk of developing coronary heart disease // Lancet. — 1999. — 353. — P. 89–92.
11. Spicker L., Ruschitzka F., Lüscher T. F., Noll G. HDL-Cholesterin bei Atherosklerose — zu wenig des Guten // Schweiz Med. Forum. — 2003. — № 39. — S. 920–926.
12. Stehbens W. E., Smith R. L. Serum cholesterol correlations with atherosclerosis at autopsy // Am. Clin. Lab. — 1997. — 16, № 3. — P. 14–15.
13. Vagero D. The East–West health divide in Europe: Growing and shifting eastwards // Eur. Rev. — 2010. — 18, № 1. — P. 23–34.
14. Wilson P. W. F., D'Agostino R. B., Levy D. et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories // Circulation. — 1998. — 97. — P. 1837–1847.

Поступила 8.08.2014

**ТРИВАЛІСТЬ ЖИТТЯ В КРАЇНАХ ЄВРОПИ:  
ВПЛИВ СПОСОБУ ЖИТТЯ  
(медико-демографічне дослідження)**

**В. П. Войтенко, А. В. Писарук, Н. М. Кошель, Л. В. Мехова**

Державна установа "Інститут геронтології  
ім. Д. Ф. Чеботарєва НАМН України", 04114 Київ

Проаналізовано зв'язок середньої тривалості життя (СТЖ) в 40 країнах Європи з показниками, що характеризують спосіб життя в цих країнах. Встановлено достовірну негативну парціальну кореляцію СТЖ з часткою постійних курців-чоловіків серед населення ( $r = -0,47$ ), зі споживанням міцних спиртних напоїв на душу населення ( $r = -0,66$ ) і позитивну парціальну кореляцію із споживанням жирів ( $r = 0,53$ ), білків ( $r = 0,40$ ), овочів і фруктів ( $r = 0,42$ ) на душу населення.

**LIFESPAN IN THE COUNTRIES OF EUROPE:  
EFFECTS OF LIFESTYLE  
(medico-demographic study)**

**V. P. Voitenko, A. V. Pisaruk, N. M. Koshel, L. V. Mekhova**

State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology  
NAMS Ukraine", 04114 Kyiv

Analyzed was a relationship between the average lifespan (ALS) in 40 countries of Europe and indices, which characterize lifestyle in them. Established was a significant negative partial correlation of ALS with the share of regular male smokers within the population ( $r = -0.47$ ), with the use of ardent spirits per capita ( $r = -0.66$ ), as well as positive partial correlation with the intake of fats ( $r = 0.53$ ), proteins ( $r = 0.40$ ), vegetables and fruits ( $r = 0.42$ ) per capita.

**Сведения об авторах**

**Лаборатория математического моделирования процессов старения**

В. П. Войтенко — зав. лаб., д.м.н., профессор

А. В. Писарук — гл.н.с., д.м.н. (avpisaruk@ukr.net)

Н. М. Кошель — вед.н.с., к.б.н.

Л. В. Мехова — с.н.с., к.м.н.

**Е. С. Томаревская, А. А. Поляков**

*Государственное учреждение "Институт геронтологии им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины", 04114 Киев*

## **ОСТАТОЧНАЯ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ ЛЮДЕЙ СТАРШЕ 60 ЛЕТ: ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ**

Изучены возможности использования на производстве лиц предпенсионного и пенсионного возраста. Рассмотрены физиологические ограничения и технологические перспективы повышения производительности лиц старшего возраста в рабочих условиях. На основе проведенных исследований разработана формула количественной оценки "остаточной работоспособности" лиц предпенсионного и пенсионного возраста. Показано, что около 57 % пожилых людей и 96,7 % людей старческого возраста нуждаются в применении эргономических инноваций на производстве и в быту для повышения физической независимости от посторонней помощи и компенсации возрастного снижения работоспособности. По результатам исследований разработаны шкала оценки процента остаточной работоспособности лиц старше 60 лет и рекомендации для повышения эффективности деятельности человека.

**Ключевые слова:** пожилой и старческий возраст, остаточная работоспособность.

Использование на производстве лиц предпенсионного и пенсионного возраста, которые имеют большой профессиональный опыт и высокую квалификацию, — важная общеэкономическая задача на государственном уровне [15]. Возраст и связанное с ним снижение работоспособности — основные факторы, лимитирующие выполнение профессиональных обязанностей человека. Кроме возрастных изменений на организм человека влияют такие факторы, как адаптация к определенной трудовой деятельности, количество и характер перенесенных острых заболеваний, наличие хронической патологии, образ жизни и особенности питания, отсев профессионально непригодных работников

[10]. Противоречия между человеком и производством достигли в настоящее время критической черты. Кроме воздействия вредных профессиональных факторов, в связи с типичными для современного производства психоэмоциональными нагрузками подавляющее большинство работающих находится в состоянии хронического стресса, что приводит к развитию неврозоподобных нарушений состояния здоровья, вегето-сосудистой дистонии, гипертонической болезни и ишемической болезни сердца [1, 6].

Одним из критериев здоровья человека является его работоспособность [9]. Многими исследованиями показано снижение умственной и физической работоспособности у людей старшего возраста [15]. Существует мнение, что виды работ, к которым лучше подготовлены люди старшего возраста по сравнению с группами более молодого возраста — это многофакторная экспертная оценка, разработка сложных многокомпонентных проектов, выработка взвешенных решений, консультирование, судейство и т. п. Большой вклад в организацию использования трудоспособности лиц старших возрастных групп могут внести изменения условий труда для людей, занятых интеллектуальной деятельностью. Например, расширение информатизации, что способствует возможности создания рабочих мест вне офисов, формирования рабочих команд из людей, находящихся в самых разных точках земного шара, а также доступа к любым информационным ресурсам. Техническое обеспечение работы таких ценных специалистов могут взять на себя молодые, узкоспециализированные, но менее квалифицированные работники (секретари, ассистенты, стажеры) [13]. Считается, что при достижении страной уровня ежегодного роста ВВП примерно на 3–5 % рост доли лиц старшего возраста перестает представлять какую-либо угрозу [16]. *M. Falkenstein* и соавт. утверждают, что старение сопровождается изменениями сенсорных, моторных и когнитивных функций. Они считают, что высокий уровень функциональной подвижности когнитивных функций — эффективность внимания, выполнение поставленных задач, способность игнорировать нежелательную информацию и адекватно реагировать на новые ситуации — является важным критерием для профессиональной пригодности к трудовой деятельности. Снижение этих функций ускоряется неблагоприятными экологическими и производственными факторами, а это может способствовать когнитивному ослаблению при выполнении напряженной работы или других видов деятельности. Это подчеркивает ответственность работодателей за создание и поддержание когнитивно-эффективных и инновационных трудовых ресурсов, ориентированных как на работника, так и на ситуацию в центре управления, что приводит к сложностям трудоустройства лиц пожилого и предпенсионного возраста [19].

Исследование *J. Giles* работающих лиц старше 45 лет в Китае (пенсионная система имеет два сектора — формальный для городского населения 60 лет и неформальный для сельского населения) выявило, что работники сельского населения, занятые ручным немеханизированным трудом, физически работоспособны в достаточной мере. Улучше-

ние медицинской помощи сельскому населению может играть значительную роль в сохранении трудовых ресурсов [20]. За период 1971–2006 гг. доля работ тяжелого физического труда уменьшилась в 6 раз, в то время как доля сложных когнитивных работ увеличилась более чем в 3 раза. Уменьшение требований к физической нагрузке может улучшить перспективы занятости пожилых людей, но увеличение требований к когнитивным нагрузкам может ограничить варианты трудовой занятости для работников пожилого возраста [22].

Создание технологий, которые поддерживают позу людей с различными формами нарушений (в том числе с параличами) при движении, сидении, стоянии, помогает расширить физиологические возможности человека и эффективность его деятельности в возрасте после 60 лет [24, 27]. Подобные технологии используются для повышения физической работоспособности; при этом увеличиваются возможности переносить грузы от 40 до 60 кг с расходом меньших физических усилий, а также в 5 раз повышается подъем груза предельных максимальных нагрузок. Технологии *HAL* (*Hybrid Assistive Limb* — гибридная вспомогательная конечность, или экзоскелет) используют также в сельском хозяйстве для поддержания позы работника при выполнении различных физических работ [5, 24, 29].

Технологии наблюдения и подсказок (например, "*MAMORU*") помогают людям пожилого возраста с когнитивными дисфункциями своевременно принимать лекарства и находить с помощью голосовых подсказок нужные предметы [17, 23, 25, 28, 29]. Эти интерактивные технологии с помощью обратной связи и голосовых подсказок корректируют движения пожилого человека, учат некоторым приемам сенсорно-моторных действий, используемых как в трудовой, так и в повседневной практике.

Принятие новых геронто-технологических решений привлекает внимание к количественной оценке физиологических возможностей пожилых людей, так как это способствует реабилитации и безопасности человека в быту и на производстве. В понятие "остаточная работоспособность" (*residual working capacity — RC*) была положена количественная оценка эффективности и продуктивности деятельности человека старше 60 лет по параметрам физической работоспособности, психофизиологическим показателям умственной работоспособности и сенсорных возможностей [9, 14, 26].

Цель исследования — оценить фактическую работоспособность и влияние на нее сопутствующих факторов у лиц пожилого и старческого возраста.

**Обследуемые и методы.** Обследованы 60 человек в возрасте 60–74 лет (17 мужчин и 43 женщины), а также 60 человек в возрасте 75–89 лет (17 мужчин и 43 женщины) массовых профессий. Исследовали их работоспособность и состояние стойкой компенсации возрастных процессов. Критерием исключения из исследования были люди с сахарным диабетом, наличием опухолевого роста, с обострением хронической

патологии сердечно-сосудистой и дыхательной систем, желудочно-кишечного тракта, а также с болезнью Паркинсона и Альцгеймера.

В основу оценки полученных результатов остаточной работоспособности были заложены критерии реального использования труда людей пожилого возраста на оплачиваемых местах работы в современных условиях организации труда. В исследование были включены данные профессионального анамнеза, социально-демографические показатели качества жизни человека, показатели физической и социальной активности, а также данные о характере питания и диетических привычках.

Для оценки работоспособности человека использовали методы определения статической силы рук с помощью динамометрии [11, 15]. Объем самообслуживания определяли по индексу Бартела [4], уровень когнитивных функций, адаптированный для Украины, — по шкале MMSE (*Mini Mental State Examination*) [2, 3, 8]. С помощью интервью-анкетирования выясняли профессиональный маршрут, социальный статус, проводили оценку физической активности, фактического питания, а также зрения и слуха. Психофизиологическое исследование умственной работоспособности включало в себя изучение сенсомоторных реакций, объема оперативной памяти, субъективного ощущения времени, теппинг-тест и тест на определение пропущенной цифры [7, 12, 21]. Скорость внимания при анализе зрительной информации изучали с помощью таблиц с кольцами Ландольта [7]. Слуховую память изучали посредством предоставления для прослушивания 10 односложных, не связанных по смыслу слов в аудиозаписи в течение 30 с; далее фиксировали количество правильно интерпретированных слов, ошибок и время воспроизведения [7, 18]. Проводили спирометрическое исследование жизненной емкости легких (ЖЕЛ), фиксировали время при выполнении статической балансировки на левой ноге. Тактильную продуктивность также исследовали посредством задавания 10 сигналов, при котором фиксировали количество правильных ответов, ошибок и время выполнения теста; аналогичное исследование проводили при работе с сенсорной панелью для изучения комбинации функций тактильной и тонкой моторики пальцев кисти рук в виртуальном пространстве.

Нами разработан способ оценки остаточной работоспособности (*RC*) людей пожилого и старческого возраста как объективного критерия здоровья, продуктивности и эффективности деятельности индивида. Определение этого показателя с учетом базовых физиологических возможностей, функциональных параметров и периода затраченного времени на выполнение психофизиологических задач проводили по формуле

$$RC = \left( \frac{\prod_{k=1}^3 A_k}{x} + \sum_{i=1}^{n=10} a_i + \frac{1}{\sum_{i=1}^{n=3} b_i} \right) / const,$$

где  $A_1$  — *MMSE* краткая шкала оценки когнитивных функций,  $A_2$  — индекс Бартела,  $A_3$  — статическая сила правой и левой руки,  $x$  — оцен-

ка сенсорной и двигательной активности,  $a_1$  — время статической балансировки на левой ноге,  $a_2$  — тактильная продуктивность,  $a_3$  — слуховая память,  $a_4$  и  $a_5$  — работа (одинарный и двойной щелчок) с сенсорной панелью,  $a_6$  — скорость при выполнении теста на внимание,  $a_7$  — скорость в комбинаторном teste,  $a_8$  — количество движений кисти при выполнении теппинг-теста за 30 с на компьютере,  $a_9$  — процент объема оперативной памяти на зрительную информацию,  $a_{10}$  — жизненная емкость легких,  $b_1$  — среднее время зрительно-моторной реакции,  $b_2$  — мода вариабельности времени зрительно-моторной реакции,  $b_3$  — среднее время реакции в teste определения умственной работоспособности,  $const$  — рассчитанный коэффициент для мужчин 378,925 и для женщин 231,775 на основе показателей здоровых трудоспособных людей молодого возраста [14, 26].

Коэффициент множественной корреляции показателя остаточной работоспособности  $R = 0,972$  по отношению ко всем показателям, представленным в формуле; коэффициент детерминации  $d = 94\%$ .

Для анализа данных использовали методы вариационной статистики, корреляционный и кластерный анализ. Использовали пакеты программ *Statistica 7*, *Microsoft Office Excel 2007* с надстройкой пакета анализа научных и финансовых данных.

**Результаты и их обсуждение.** Полученные данные свидетельствуют о неравномерном распределении обследованных лиц старше 60 лет по параметру остаточной работоспособности (таблица). Оптимальные физиологические показатели наблюдались в группах от 100 до 50 % остаточной работоспособности, что возможно использовать в современной организации труда и в качестве трудотерапии. Этим критериям соответствуют люди, не имеющие когнитивных нарушений, с объемом оперативной памяти более 30 %, объемом кратковременной слуховой памяти 68,5 %, временем зрительно-моторной реакции до 620 мс. На основе данных о функциональных параметрах и занятости на оплачиваемых местах работы разработана шкала оценки процента остаточной работоспособности лиц старше 60 лет и рекомендации для повышения эффективности деятельности человека: 100–90 % характеризует показатель остаточной работоспособности как соответствующий возможностям лиц молодого возраста; 89–70 % — как возможность использования труда на производстве при напряженности и тяжести, не превышающей 2 класса по гигиенической классификации труда; 69–50 % — как возможность увеличить эффективность деятельности с помощью геронтотехнологий; 49–20 % — как перенапряжение функциональных систем организма, требующей более глубокой коррекции; 19–1 % — как необходимость в технологиях надзора, поддержки и подсказок при сужении социальной активности. Достоверные возрастные различия в группе с остаточной работоспособностью 69–50 % наблюдаются по показателям *MMSE*-обследования и времени выполнения одной комбинаторной задачи в teste на пропущенную цифру. Лучшие функциональные показатели наблюдаются, несмотря на возраст 75–89 лет и с

остаточной работоспособностью в пределах 69–50 % (которую возможно при эргономической оптимизации использовать как трудовой ресурс) по сравнению с группой 60–74 лет с остаточной работоспособностью 49–50 % по индексу Бартела, MMSE, силе рук у женщин.

Изучение остаточной работоспособности людей в возрасте старше 60 лет показало вариабельность сроков обучения и трудового стажа (рис. 1). Однако сохранение работоспособности в пределах 100–50 % характерно для людей, получавших образование в течение 10 лет и более. Сохранению остаточной работоспособности более 50 % предшествует длительный профессиональный стаж более 47 лет и 11 лет обучения. Люди, имеющие 44 года трудового стажа и менее 10 лет обучения, показали объем остаточной работоспособности менее 49 % и нуждаются в более глубокой коррекции для повышения надежности своей деятельности, а у людей с *RC* менее 19 % сужается социальная активность.

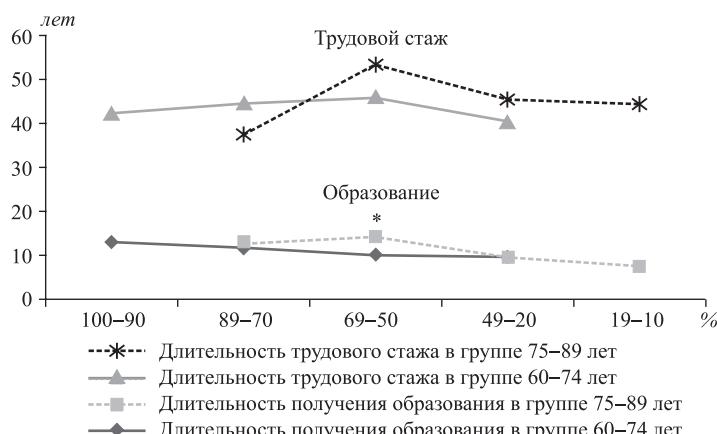


Рис. 1. Уровень остаточной работоспособности в зависимости от длительности профессионального стажа (опыта) и общего срока получения образования респондентов в возрасте 60–89 лет. \* —  $P < 0,01$  по сравнению с группой 60–74 лет.

Итак, выявлено сохранение полной общей трудоспособности в группах 60–74 лет у мужчин в 23,6 % случаев, а у женщин — в 7 %; причем, у мужчин наблюдалось превышение общей трудоспособности по сравнению с молодыми здоровыми мужчинами. Максимальное снижение до 20 % общей трудоспособности у женщин и мужчин наблюдается в возрасте 60–74 лет без выраженной хронической патологии и обострений. В возрасте 75–89 лет у мужчин и женщин не выявлено сохранения работоспособности более 79 %, в частности у мужчин наблюдается сохранность менее чем 69 %. У 4,7 % женщин в возрасте 75–89 лет выявлено 70–79 % объема остаточной общей трудоспособности.

**Физиологические показатели, обусловливающие разный уровень остаточной работоспособности людей в возрасте 60–89 лет,  $M \pm m$**

| Показатель  | 100–90 %                   |                    | 89–70 %                                |                              | 69–50 %                                |                               | 49–20 %                                |  | 19–1 %             |                   |
|---|----------------------------|--------------------|--|------------------------------|--|-------------------------------|--|--|--------------------|-------------------|
|   | 60–74 лет                  | 75–89 лет          | 60–74 лет                              | 75–89 лет                    | 60–74 лет                              | 75–89 лет                     | 60–74 лет                              | 75–89 лет                                | 60–74 лет          | 75–89 лет         |
| Распределение обследованных по уровню $RC$ , %              | 11,7<br><i>n</i> = 7       | —<br><i>n</i> = 19 | 31,7<br><i>n</i> = 2                   | 3,3<br><i>n</i> = 20         | 33,3<br><i>n</i> = 7                   | 11,7<br><i>n</i> = 7          | 23,3<br><i>n</i> = 14                  | 50<br><i>n</i> = 30                      | —<br><i>n</i> = 21 | 35                |
| <i>MMSE</i> , баллы   | 30<br><i>n</i> = 7         | —<br><i>n</i> = 19 | 29,8 ± 0,1<br><i>n</i> = 19            | 29,5 ± 0,5<br><i>n</i> = 2   | 29,3 ± 0,1<br><i>n</i> = 20            | 29,9 ± 0,1***<br><i>n</i> = 7 | 28,4 ± 0,5***<br><i>n</i> = 14         | 27,4 ± 0,5***<br><i>n</i> = 30           | —<br><i>n</i> = 21 | 22 ± 0,8***       |
| Оперативная память, %                                       | 39 ± 5<br><i>n</i> = 7     | —<br><i>n</i> = 19 | 37,6 ± 3,7<br><i>n</i> = 2             | 29 ± 4<br><i>n</i> = 19      | 27,9 ± 3,5***<br><i>n</i> = 19         | 38,8 ± 7,4<br><i>n</i> = 6    | 22,5 ± 4,8***<br><i>n</i> = 13         | 18,8 ± 3,1***<br><i>n</i> = 20           | —<br><i>n</i> = 1  | 17 <sup>b</sup>   |
| Скорость в короткайной пробе на внимание, <i>символ/мин</i> | 14,5 ± 1,7<br><i>n</i> = 7 | —<br><i>n</i> = 19 | 14,5 ± 1,8<br><i>n</i> = 1             | 9,1<br><i>n</i> = 1          | 10,1 ± 1,4***<br><i>n</i> = 18         | 8,6 ± 1,4<br><i>n</i> = 4     | 8,6 ± 1,3***<br><i>n</i> = 12          | 7,1 ± 1,2<br><i>n</i> = 12               | —<br><i>n</i> = 5  | 4 ± 2             |
| Объем кратковременной слуховой памяти, %                    | 87 ± 5<br><i>n</i> = 7     | —<br><i>n</i> = 14 | 74 ± 7<br><i>n</i> = 1                 | 60<br><i>n</i> = 16          | 66,3 ± 0,7***<br><i>n</i> = 4          | 78 ± 13<br><i>n</i> = 4       | 48 ± 6***<br><i>n</i> = 13             | 40 ± 7 <sup>b</sup><br><i>n</i> = 15     | —<br><i>n</i> = 9  | 13 ± 3***         |
| Время зрительномоторной реакции, <i>мс</i>                  | 582 ± 38<br><i>n</i> = 7   | —<br><i>n</i> = 19 | 556 ± 27<br><i>n</i> = 2               | 932 ± 49***<br><i>n</i> = 2  | 626 ± 34 <sup>a</sup><br><i>n</i> = 20 | 602 ± 48***<br><i>n</i> = 6   | 720 ± 82 <sup>a</sup><br><i>n</i> = 13 | 703 ± 66***<br><i>n</i> = 21             | —<br><i>n</i> = 1  | 647               |
| Максимально-моторной реакции, <i>мс</i>                     | 534 ± 48<br><i>n</i> = 7   | —<br><i>n</i> = 19 | 476 ± 15<br><i>n</i> = 2               | 891 ± 90***<br><i>n</i> = 20 | 506 ± 19<br><i>n</i> = 6               | 494 ± 33***<br><i>n</i> = 6   | 529 ± 56<br><i>n</i> = 13              | 524 ± 40***<br><i>n</i> = 21             | —<br><i>n</i> = 1  | 561***            |
| Время выполнения комбинационной задачи, <i>с</i>            | 4,8 ± 0,6<br><i>n</i> = 7  | —<br><i>n</i> = 18 | 6,3 ± 0,7 <sup>#</sup><br><i>n</i> = 2 | 7,8 ± 1,1<br><i>n</i> = 17   | 8,7 ± 0,8***<br><i>n</i> = 6           | 6,5 ± 0,7***<br><i>n</i> = 6  | 7,6 ± 1,5<br><i>n</i> = 8              | 10,5 ± 1,5 <sup>b</sup><br><i>n</i> = 14 | —<br><i>n</i> = 1  | 10,4 <sup>b</sup> |
| Теппинг-тест, <i>кассаний за 30 с</i>                       | 153 ± 10<br><i>n</i> = 7   | —<br><i>n</i> = 19 | 155 ± 10<br><i>n</i> = 2               | 97 ± 2***<br><i>n</i> = 20   | 155 ± 5<br><i>n</i> = 6                | 119 ± 16***<br><i>n</i> = 6   | 109 ± 19***<br><i>n</i> = 13           | 115 ± 11<br><i>n</i> = 20                | —<br><i>n</i> = 1  | 162***            |
| Сумма силы руки у женщин, <i>кгс</i>                        | 57,5 ± 3,3<br><i>n</i> = 3 | —<br><i>n</i> = 12 | 47 ± 2 <sup>#</sup><br><i>n</i> = 2    | 46,5 ± 0,5<br><i>n</i> = 2   | 40 ± 1,1***<br><i>n</i> = 17           | 36,6 ± 1,6***<br><i>n</i> = 5 | 28,8 ± 0,7***<br><i>n</i> = 11         | 28,2 ± 1,2***<br><i>n</i> = 19           | —<br><i>n</i> = 17 | 12,6 ± 1,2***     |

|                                      |                           |   |                                 |                               |                                   |                           |  |   |   |   |
|--------------------------------------|---------------------------|---|---------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|--|---|---|---|
| Сумма силы рук у мужчин, $\kappa_2C$ | $94,9 \pm 2,2$<br>$n = 4$ | — | $78,7 \pm 2,6^{***}$<br>$n = 7$ | —                             | $63,3 \pm 6,6^{***aa}$<br>$n = 3$ | $67 \pm 3$<br>$n = 2$     | $39,5 \pm 3,0^{***aa\beta}$<br>$n = 3$ | $48,7 \pm 2,6^{***bb\beta}$<br>$n = 11$ | — | $23 \pm 9^{bb\beta\gamma\gamma\gamma}$<br>$n = 4$     |
| Индекс Бартела, %                    | $100$<br>$n = 7$          | — | $100$<br>$n = 19$               | $100$<br>$n = 2$              | $99,8 \pm 0,3$<br>$n = 20$        | $99,3 \pm 0,7$<br>$n = 7$ | $95,7 \pm 1,4^{aaab\beta}$<br>$n = 14$ | $96 \pm 1^{aab}$<br>$n = 30$            | — | $86 \pm 2^{aaab\beta\gamma\gamma\gamma}$<br>$n = 21$  |
| Статическое балансирование, с        | $12 \pm 7$<br>$n = 7$     | — | $7,6 \pm 1,4^{***}$<br>$n = 18$ | $1,5 \pm 1,5^{**}$<br>$n = 2$ | $2,2 \pm 0,5^{aaa}$<br>$n = 15$   | $3,7 \pm 0,8$<br>$n = 7$  | $3,2 \pm 1,1^{aa}$<br>$n = 9$          | $1,5 \pm 0,3^{*bb\beta}$<br>$n = 17$    | — | —   |
| ЖЭЛ, л                               | $2,7 \pm 0,4$<br>$n = 7$  | — | $2,3 \pm 0,2$<br>$n = 19$       | $1,6 \pm 0,6$<br>$n = 2$      | $1,7 \pm 0,1^{***aa}$<br>$n = 20$ | $1,6 \pm 0,2$<br>$n = 7$  | $1,4 \pm 0,2^{***aaa}$<br>$n = 14$     | $1,4 \pm 0,1$<br>$n = 30$               | — | $0,7 \pm 0,1^{bb\beta\gamma\gamma\gamma}$<br>$n = 21$ |

*Примечания:*  $n$  – число выполнивших функциональный тест; \* —  $P < 0,05$ , \*\* —  $P < 0,01$ , \*\*\* —  $P < 0,001$  по сравнению с группой 60–74 лет с соответствующей остаточной работоспособностью; # —  $P < 0,05$ , ## —  $P < 0,01$ , ### —  $P < 0,001$  по сравнению с группой 60–74 лет с остаточной работоспособностью 100–90 %;  $a$  —  $P < 0,05$ ,  $aa$  —  $P < 0,01$ ,  $aaa$  —  $P < 0,001$  по сравнению с соответствующей группой с остаточной работоспособностью 89–70 %;  $b$  —  $P < 0,05$ ,  $bb\beta$  —  $P < 0,01$ ,  $bb\beta\beta$  —  $P < 0,001$  по сравнению соответствующей группой с остаточной работоспособностью 69–50 %;  $m$  —  $P < 0,01$ ,  $mm$  —  $P < 0,001$  по сравнению с группой 75–89 лет с остаточной работоспособностью 49–20 %.

Основная выборка людей старческого возраста имеет уровень остаточной общей трудоспособности 20–49 % уровня тех же возможностей молодых здоровых людей. Сохранение общей трудоспособности менее 19 % выявлено у 23,5 % обследованных мужчин и у 39,5 % женщин в возрасте 75–89 лет (рис. 2).

При оценке остаточной работоспособности (особенно с учетом типологических особенностей, связанных с образовательным и профессиональным уровнями человека пенсионного возраста) проявляется комбинаторный эффект, когда уникальная комбинация физических, сенсорных, когнитивных и психофизиологических качеств формирует процент работоспособности, свойственный деятельности человека молодого возраста. При кластерном анализе группы людей старческого возраста было выявлено, что после 75 лет сам возраст респондента уже не влияет в когортном исследовании на формирование кластеров с показателем остаточной работоспособности. То есть процесс изменения физиологических возможностей человека, формирующий уровень здоровья и работоспособности, уже происходит по другому закону, отличающемуся от группы людей пожилого возраста (60–74 лет).

Корреляционный анализ результатов исследования позволил выделить достоверные связи показателей профессионального трудового анамнеза (таких, как классы тяжести и напряженности труда по гигиенической классификации, показатели уровня образования, класса интенсивности труда, класса труда по классификации Международной Организации Труда — МОТ) с показателем остаточной работоспособности людей старше 60 лет (рис. 3).

Для прогноза процента остаточной работоспособности человека пенсионного возраста на основе регрессионно-корреляционного анализа было построена математическая модель:

$$RC = 191,9 - 2,1 \cdot KB + 3,9 \cdot YO + 2,4 \cdot KDT - 11,3 \cdot KIT,$$

где КВ — календарный возраст, УО — уровень образования, КДТ — класс дифференциации труда по классификации МОТ, КИТ — класс интенсивности труда. Репрезентативность математической модели по коэффициенту детерминации  $d = 66\%$ , коэффициент множественной корреляции  $R = 0,814$ .

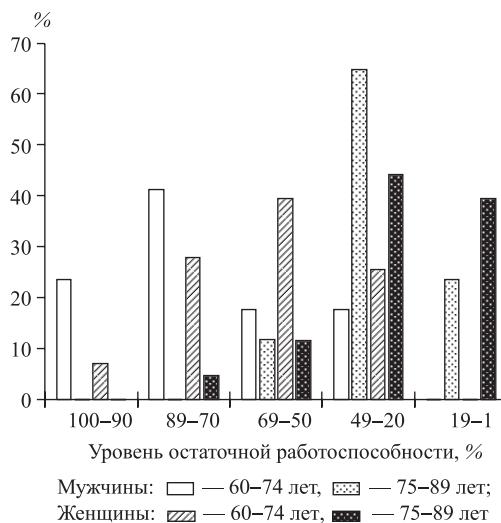


Рис. 2. Распределение людей 60–89 лет по уровню остаточной работоспособности.

Из социальных факторов, имеющих достоверные связи с уровнем остаточной работоспособности, корреляционный анализ позволил выделить условия проживания, миграцию и семейное положение, уровень социальной активности и материального благополучия. Как известно, влияние всех факторов на исследуемый показатель  $RC$  не может суммироваться [15]. В то же время, мы попытались высчитать с помощью вариационной статистики и парного корреляционного анализа средний вклад каждой группы показателей в уровень остаточной работоспособности людей старше 60 лет. Исследования показали, что остаточная работоспособность людей старше 60 лет обусловлена следующими факторами: профессионально-трудовыми (17,04 %), семейно-бытовыми (15,31 %), уровнем здоровья (12,74 %), физической активности (12,73 %) и характером питания (10,53 %).

На рис. 4 показано плавное снижение общего тренда остаточной работоспособности у мужчин после 74 лет, что составляет менее 60 % эквивалентной работоспособности мужчин молодого возраста. Хотя из

графика индивидуальных показателей видно, что малый процент мужчин имеет отклонение от тренда работоспособности, составляющий меньше 60 %, присутствует и в группе пожилого возраста 60–74 лет. У женщин снижение остаточной работоспособности наблюдается с 69 лет и составляет менее 50 %. Как видно на рис. 4, наблюдается превалирование значений остаточной работоспособности выше основного тренда у женщин, чьи трудовые ресурсы используются в условиях производства. В группе мужчин такой достоверной тенденции нет (см. рис. 4).

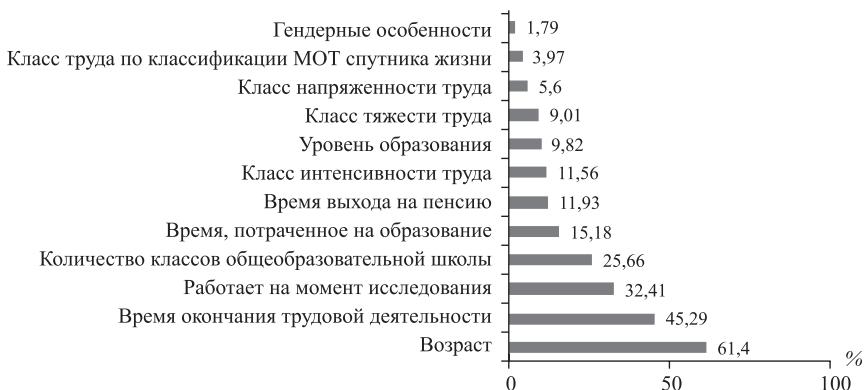


Рис. 3. Связь профессионально-трудовых факторов с остаточной работоспособностью человека по коэффициентам детерминации.

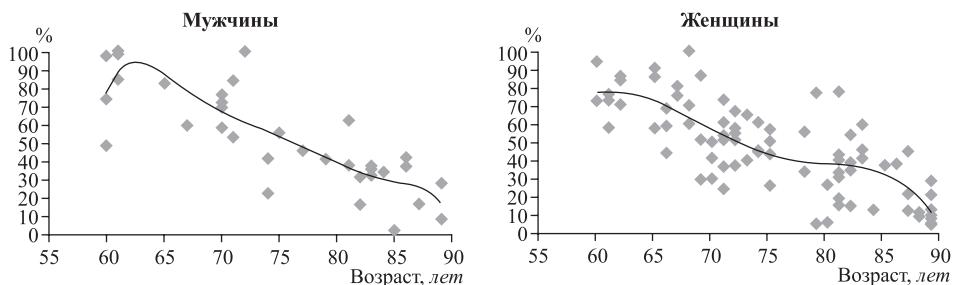


Рис. 4. Остаточная работоспособность мужчин и женщин в возрасте 60–89 лет.

Таким образом, проведенное исследование остаточной работоспособности у лиц старше 60 лет показало, что около 57 % пожилых людей и 96,7 % людей старческого возраста нуждаются в применении эргономических инноваций на производстве и в быту для повышения физической независимости от посторонней помощи и компенсации возрастного снижения работоспособности.

#### Список использованной литературы

1. Ахаладзе Н. Г. Биологический возраст как проблема теоретической и практической медицины // Medix. Anti-Aging. — 2011. — № 1. — С. 18–20.

2. Бачинская Н. Ю. Синдром мягкого когнитивного снижения у лиц старшего возраста // Журн. АМН України. — 2004. — **10**, № 3. — С. 532–539.
3. Безруков В. В., Бачинська Н. Ю., Холін В. О. та ін. Синдром помірних когнітивних порушень при старінні. Методичні рекомендації. — К., 2007. — 36 с.
4. Белова А. Н., Щепетова О. Н. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации. — М.: Антидор, 2002. — 440 с.
5. Головач І. В., Черниш О. М. Сучасні тенденції розвитку машин і обладнання сільськогосподарського призначення // Конструювання, виробництво та експлуатація сільськогосподарських машин: Загальнодержавний міжвідомчий науково-технічний збірник. — Вип. 41, Ч. 2. — Кіровоград: ПП Ексклюзив-Систем, 2011. — С. 33–36.
6. Кундиеv, Ю. И., Nagornaya A. M., Kalyanish V. B. Структурный анализ формирования здоровья населения Украины в экологически неблагоприятных условиях // Журн. АМН Украины. — 2003. — **9**, № 1. — С. 93–104.
7. Макаренко М. В. Основи професійного відбору військових спеціалістів та методики вивчення індивідуальних психофізіологічних відмінностей між людьми. — К., 2006. — 395 с.
8. Маньковский Н. Б., Бачинская Н. Ю. Когнитивная деятельность при старении // Пробл. старения и долголетия. — 2008. — **17**, № 4. — С. 444–450.
9. Поляков А. А., Томаревская Е. С. Функциональный возраст и работоспособность человека в зависимости от вида труда и образа жизни // Журн. Казахстанско-Российского мед. ун-та: Актуальные пробл. теорет. и клин. мед. — 2013. — № 3–4. — С. 21–22.
10. Поляков О. А., Ахаладзе М. Г., Душечкина Н. Б. Біологічний вік, стан здоров'я і працездатність робітників та службовців: погляд лікаря // Журн. практ. врача. — 2002. — № 3. — С. 66–70.
11. Поляков О. А., Марценюк Л. І. Фізіологічна і гігієнічна оцінка працездатності осіб старшого віку // Пробл. старения и долголетия. — 2007. — **16**, № 2. — С. 136–143.
12. Поляков О. А., Прокопенко Н. О., Писарук А. В. Автоматизированная система оценки психофизиологического обеспечения трудовой деятельности работающих лиц старшего возраста (методичные рекомендации). — К.: Инженерно-Виробничий Центр АЛКОН НАН України, 2007. — 16 с.
13. Смольницкая Е. С. Медицинские, социальные, психологические и экономические аспекты трудоспособности пожилых людей // Пробл. старения и долголетия. — 2010. — **19**, № 1. — С. 53–65.
14. Томаревская Е. С. Темп функционального старения и фактическая работоспособность у людей пенсионного возраста // Журн. Казахстанско-Российского мед. ун-та: Актуальные пробл. теорет. и клин. мед. — 2013. — № 3–4. — Р. 26–30.
15. Трахтенберг И. М., Поляков А. А. Очерки физиологии и гигиены труда пожилого человека. — Киев: Авиценна, 2007. — 272 с.
16. Caban-Martinez A. J., Lee D. J., Fleming L. E. et al. Occupational class, and the aging US Workforce // Am. J. Publ. Health. — 2011. — **101**, № 9. — Р. 1729–1734.
17. Carlson M. C., Fried L. P., Xue Q.-L. et al. Validation of the hopkins medication schedule to identify difficulties in taking medications // J. Gerontology. A Biol. Sci. Med. Sci. — 2005. — **60**, № 2. — Р. 217–223.
18. Coltheart M. Iconic memory and visible persistence // Perception & Psychophysics. — 1980. — **27**, № 3. — Р. 183–228.
19. Falkenstein M., Möller J., Staudinger U. M. Age, aging and labor — consequences for individuals and institutions // J. Lab. Market Res. — 2011. — **44**, № 4. — Р. 293–294.

20. Giles J., Wang D., Cai W. The labor supply and retirement behavior of China's older workers and elderly in comparative perspective // Inst. for the Study of Labor. (IZA). Discussion Paper № 6088. — 2011. — 40 p.
21. Halberg F., Lee J. K., Nelson W. L. Time-qualified reference intervals-chronodesms // Experientia (Basel). — 1998. — 34. — P. 713–716.
22. Johnson R. W., Mermin G. B. T., Resseger M. Job demands and work ability at older ages // J. Aging Soc. Policy. — 2011. — 23, № 2. — P. 101–118.
23. Sage S. ITHAQ: a communicating electronic pillbox for the elderly // Gerontechnology. — 2009. — 8, № 2. — P. 121.
24. Sczesny-Kaiser M., Höffken O., Lissek S. et al. Neurorehabilitation in chronic paraplegic patients with the HAL®Exoskeleton — preliminary electrophysiological and fMRI data of a Pilot Study // Converging Clinical and Engineering Research on Neurorehabilitation, Biosystems & Biorobotics. — 2013. — 1. — P. 611–615.
25. Tam T., Dolan A., Boger J., Mihailidis A. An intelligent emergency response system: Preliminary development and testing of a functional health monitoring system // Gerontechnology. — 2006. — 4, № 4. — P. 209–222.
26. Tomarevska O. S., Poliakov O. A. The possibilities for ensuring overall residual capacity the elderly people in the information world // J. Nutrition, Health & Aging. — 2013. — 17, Suppl. 1. — P. S353.
27. Tsukahara A., Kawanishi R., Hasegawa Y., Sankai Y. Sit-to-stand and stand-to-sit transfer support for complete paraplegic patients with robot suit HAL // Advanced Robotics. — 2010. — 24, № 11. — P. 1615–1638.
28. Wu Y.-H., Fassert C., Rigaud A.-S. Designing robots for the elderly: Appearance issue and beyond F // Arch. Gerontol. Geriatr. — 2012. — 54, № 1. — C. 121–126.
29. Zimmer B., Dechesne L., Yannou B. et al. A design and evaluation program for longer-life products // Gerontechnology. — 2009. — 8, № 2. — P. 123.

Поступила 20.08.2014

## ЗАЛИШКОВА ПРАЦЕЗДАТНІСТЬ ЛЮДЕЙ СТАРШЕ 60 РОКІВ: МОЖЛИВОСТІ І ПЕРСПЕКТИВИ

**О. С. Томаревська, О. А. Поляков**

Державна установа "Інститут геронтології  
ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України", 04114 Київ

Вивчено можливості використання на виробництві осіб передпенсійного та пенсійного віку. Розглянуто фізіологічні обмеження та технологічні перспективи підвищення продуктивності осіб старшого віку в умовах виробництва. На основі проведених досліджень розроблена формула кількісної оцінки "залишкової працевздатності" осіб передпенсійного та пенсійного віку. Показано, що близько 57 % літніх людей і 96,7 % людей старчого віку мають потребу в застосуванні ергономічних інновацій на виробництві та в побуті для підвищення фізичної незалежності від сторонньої допомоги і для компенсації вікового зниження працевздатності. За результатами досліджень розроблені шкала оцінки відсотка

залишкової працездатності осіб старше 60 років і рекомендації для підвищення ефективності діяльності людини.

## THE RESIDUAL CAPACITY OF PEOPLE OVER 60 YEARS: OPPORTUNITIES AND PROSPECTS

**E. S. Tomarevskaia, A. A. Poliakov**

State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology  
NAMS Ukraine", 04114 Kyiv

The study was made into the opportunities for using individuals of pre- and retirement age in the working places with special reference to physiological limitations and technological prospects of increasing productivity of the elderly workers. The results obtained helped develop a formula for quantitation of "residual capacity" (RC) of persons of pre- and retirement age. It was shown that about 57 % of the elderly and 96.7 % of people of advanced old age need the application of ergonomic innovation at work and at home to improve physical independence from outside assistance and compensation for age-related loss of working capacity. Developed were the rating scale for assessing RC of persons aged 60+ as well as recommendations aimed at improvement of the effectiveness of human activity.

### Сведения об авторах

#### Лаборатория профессионально-трудовой реабилитации

А. А. Поляков — зав. лаб., д.м.н.

Е. С. Томаревская — н.с. (tomarevskaya@gmail.com)

Н. А. Бобко, Я. В. Кудиевский

*Государственное учреждение "Институт медицины труда  
НАМН Украины", 01033 Киев*

## **ВОЗРАСТНАЯ АДАПТАЦИЯ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ОПЕРАТОРОВ УМСТВЕННОГО ТРУДА ПРИ СМЕННОМ РЕЖИМЕ РАБОТЫ**

У 44 инженеров-электронщиков 23–60 лет автоматизированных систем управления воздушным движением трех гражданских аэропортов Украины на рабочих местах регистрировали ЭЭГ в начале и конце 12-часовых дневных иочных смен в условиях покоя с закрытыми глазами. Ведущим частотным диапазоном ЭЭГ в возрастной адаптации биоэлектрической активности головного мозга к труду инженера-электронщика выявлен бета-ритм (13–35 Гц), изменения мощности которого переходили в фазу напряжения общего адаптационного синдрома по Г. Селье при работе в дневных сменах в группе 41–60 лет, а при работе вочных сменах — в группе 23–40 лет, после которой переходили в фазу истощения ресурсов адаптации. При этом возрастное повышение относительной мощности бета-ритма сопровождалось компенсаторным снижением мощности ритмов ЭЭГ более низкочастотных диапазонов. С развитием утомления в течение 12-часовых рабочих смен отмечались топические изменения ЭЭГ преимущественно правосторонней локализации, ассоциирующиеся с ухудшением интегративно-синтетической деятельности мозга. Изменения левосторонней локализации отмечались только в конце очных смен. Изменения, выявленные в течение дневных смен, согласуются с классическими коррелятами утомления. Изменения, выявленные в динамике очных смен, можно связывать с формированием двух разных состояний — утомления (более выраженного в группе 41–69 лет) и утренней биоритмически обусловленной активации организма (более выраженной в группе 23–40 лет). В очные смены приспособительный механизм к работе инженера-электронщика в возрасте около 40 лет, проявляющийся специфическими изменениями структуры ЭЭГ,

претерпевал переходный процесс, после которого становился наиболее физиологически дорогостоящим.

**Ключевые слова:** человек-оператор, возраст, суточные биоритмы, биоэлектрическая активность головного мозга, ЭЭГ, сменный труд, утомление.

Профессиональная надежность человека-оператора во многом зависит от его функционального состояния: до 90 % аварий в современных системах "человек-машина" с высокой ролью оператора происходит по вине человека [13], 70 % из которых связывают с его неадекватным текущим функциональным состоянием [11]. При умственном труде мозг является наиболее нагруженным, ведущим работающим органом и материальной основой формирования системообразующего фактора функциональной системы профессиональной деятельности [1]. Биоэлектрическая активность головного мозга объективно отражает функциональное состояние центральной нервной системы и его динамику под влиянием различных факторов, в том числе трудовой деятельности человека, возрастных изменений, позволяя, в частности, исследовать нейрофизиологические механизмы интегративной деятельности мозга [5, 9, 10, 16, 34, 43].

Одной из основных причин ошибок человека-оператора, ведущих к аварийности и травматизму на транспорте, является утомление, развивающееся под влиянием длительной или интенсивной деятельности [44]. Возраст является существенным фактором формирования утомления. Так, с возрастом утомление развивается раньше, с большей скоростью, а наступающие функциональные изменения более глубоки [25, 38]. При этом в дневные смены у лиц старшего возраста может обнаруживаться лишь более быстрое развитие утомления, тогда как в ночные — также и более раннее, и более глубокое [30, 47]. Ночные смены являются наиболее аварийно- и травмоопасными [18, 26, 41] и, в то же время, наименее изученными с позиций физиологического обеспечения профессиональной деятельности.

Цель работы — выявить особенности возрастных изменений биоэлектрической активности головного мозга у операторов умственного труда в дневные и ночные смены.

**Обследуемые и методы.** На рабочих местах трех гражданских аэропортов Украины с помощью компьютерной электроэнцефалографии (ЭЭГ) обследовано 44 инженера-электронщика 23–60 лет автоматизированных систем управления воздушным движением (АСУВД), которые были подразделены на 2 группы: 1 — в возрасте 23–40 лет, 2 — 41–60 лет. Рабочие смены имели 12-часовую продолжительность. Дневная (8<sup>00</sup>–20<sup>00</sup>) и ночная (20<sup>00</sup>–8<sup>00</sup>) смены последовательно чередовались в четырехсугодном цикле.

Регистрацию ЭЭГ проводили в течение 1 мин в начале и конце рабочих смен с помощью диагностического комплекса "Нейроком" (ХАИ-Медика, Харьков) в состоянии пассивного бодрствования в положении сидя, с закрытыми глазами. ЭЭГ регистрировали монополярно в 16

стандартных отведениях ( $Fp$ ,  $F$ ,  $C$ ,  $T$ ,  $P$ ,  $O$ ) симметрично с обоих полушарий, по международной системе "10–20" [29], с объединенным референтным аурикулярным электродом [35]. Визуальный и программный анализ фоновой пробы записи ЭЭГ проводили в диапазоне 1–50 Гц. Для каждого отведения вычисляли среднюю спектральную мощность с использованием метода быстрого преобразования по Фурье. Анализировали значения мощности стандартных физиологических частотных диапазонов ЭЭГ: дельта (1–4 Гц), тета (4–8 Гц), альфа (8–13 Гц), бета (13–35 Гц), гамма (35–50 Гц). Фрагменты записи ЭЭГ с артефактами обрабатывали до полного исчезновения последних за счет "слепого" разделения очагов сигналов (*Blind Source Separation*) согласно технологии *Independent Component Analysis* [22], а при невозможности обработки исключали из дальнейшего анализа.

Данные обрабатывали с использованием стандартных пакетов компьютерных программ статистической обработки данных (*Ms Excel* 2003, *Statistica* 6.0). Абсолютную мощность 5 стандартных частотных диапазонов ЭЭГ пересчитывали в относительные величины, при этом за 100 % принимали суммарную мощность колебаний всех диапазонов. Для исследования динамики связи изучаемых показателей с возрастом обследованных в период рабочих смен и суток использован корреляционный анализ по Пирсону, метод линейной и полиномиальной аппроксимации. Анализ данных проведен на уровне статистической значимости  $P < 0,05$  — как достоверной и  $0,05 < P < 0,1$  — как тенденции.

**Результаты и их обсуждение.** По среднегрупповым данным младшей и старшей возрастных групп, в дневные и вочные смены, а также в начале и в конце рабочих смен выявлено преобладание относительной мощности альфа-ритма по сравнению с другими диапазонами ( $P < 0,05$ ) (рис. 1), что соответствует наиболее распространенному типу частотного спектра фоновой ЭЭГ бодрствования [3, 9]. Второе место по мощности занимал бета-ритм. Различия относительной мощности колебаний альфа- и бета-ритмов достоверны ( $P < 0,05$ ). Третье и четвертое места по шкале относительной мощности разделили тета- и гамма-ритмы, относительная мощность которых статистически не различается, но при этом достоверно меньше, чем бета-ритма ( $P < 0,05$ ). Менее других была выражена относительная мощность дельта-ритма ( $P < 0,05$  по сравнению с любым другим ритмом). Небольшие стандартные ошибки средних отражают небольшие межиндивидуальные различия операторов по структуре мощности пяти частотных диапазонов ЭЭГ.

В начале и конце дневных 12-часовых смен наблюдалась достоверная положительная корреляция возраста с мощностью бета-ритма (рис. 2). Кроме этого, в конце дневных смен появлялась достоверная отрицательная корреляция возраста с мощностью тета-ритма и тенденция к отрицательной корреляции с мощностью дельта-ритма.

В началеочных смен статистически значимая возрастзависимая корреляция мощности общего спектра ЭЭГ не выявлена. В концеочных смен выявлена тенденция увеличения мощности бета-ритма (аналогично дневным сменам) и снижения альфа-ритма (в отличие от дневных смен).

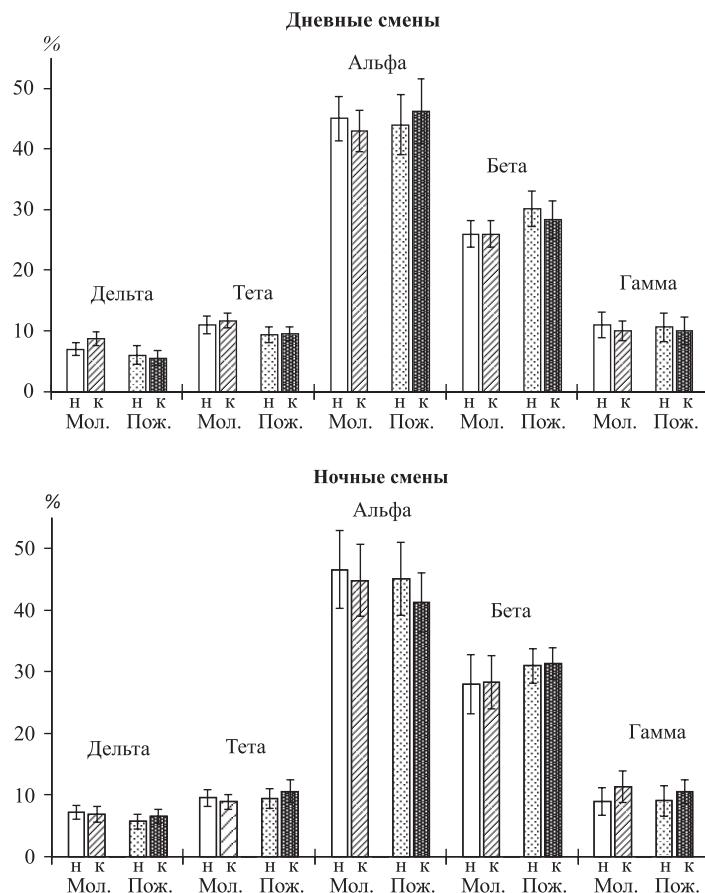


Рис. 1. Распределение мощности пяти основных ритмов ЭЭГ (%) у инженеров-электронщиков АСУВД двух возрастных групп в начале (н) и конце (к) дневных и ночных 12-часовых смен,  $M \pm m$ .

С увеличением возраста операторов в дневных сменах выявлена тенденция ( $P < 0,1$ ) увеличения роста мощности альфа-ритма от начала к концу смены. В других случаях сдвиг возрастзависимых изменений общей мощности ЭЭГ от начала к концу рабочих смен (как дневных, так и ночных) был статистически недостоверным.

Изменения мощности ЭЭГ от начала к концу смен носили локальный характер, в ряде случаев противоположно направленный в период дневных и ночных смен (увеличение мощности дельта-ритма в дневные смены и ее уменьшение в ночные у лиц младшей группы) или в разных отведениях (увеличение мощности дельта-ритма от начала к концу ночных смен в левом передневисочном отведении и уменьшение ее в правом у лиц старшей группы). Большинство изменений мощности ЭЭГ имели правостороннюю локализацию (рис. 3).

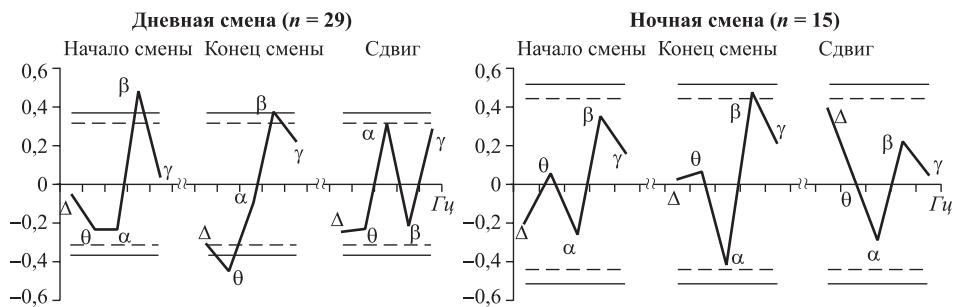


Рис. 2. Корреляция (по Пирсону) мощности пяти основных ритмов ЭЭГ с возрастом у инженеров-электронщиков АСУВД в начале и конце дневных иочных 12-часовых смен. Уровень достоверных коэффициентов корреляции ( $P < 0,05$ ) указан сплошной линией, уровень тенденции ( $0,05 < P < 0,1$ ) — прерывистой.

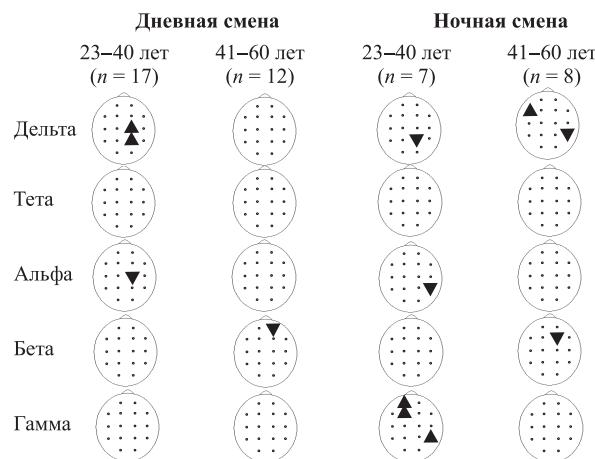


Рис. 3. Изменения мощности пяти основных ритмов ЭЭГ у инженеров-электронщиков АСУВД двух возрастных групп от начала к концу дневных иочных 12-часовых смен. Треугольник, направленный вверх, — повышение мощности, вниз — снижение.

Наиболее выраженные возрастные изменения выявлены в начале дневных смен для бета-ритма (возрастное увеличение мощности в 13–14 отведениях) и тета-ритма (возрастное снижение мощности в 8–10 отведениях) у операторов старшей группы, а в начале очных смен — для бета-ритма (возрастное увеличение мощности в 11–14 отведениях) и альфа-ритма (возрастное снижение мощности в 13–14 отведениях) у операторов младшей группы. Кроме того, у операторов старшей группы от начала к концу очных смен отмечены изменения сдвига мощности бета-ритма (увеличение мощности в 7 отведениях), альфа- и дельта-ритмов (снижение мощности в 5 и 2 отведениях, соответственно) (рис. 4). В конце

ночных смен выявлено также возрастное увеличение мощности наиболее высокочастотного гамма-ритма в одном отведении у операторов младшей группы, и в трех отведениях у операторов старшей группы. В целом, число достоверных возрастных топических изменений колебательной структуры мощности ЭЭГ от начала к концу смен было наибольшим в старшей группе при работе вочных сменах ( $P < 0,005$  по сравнению с дневными сменами или с младшей возрастной группой в дневные илиочные смены).

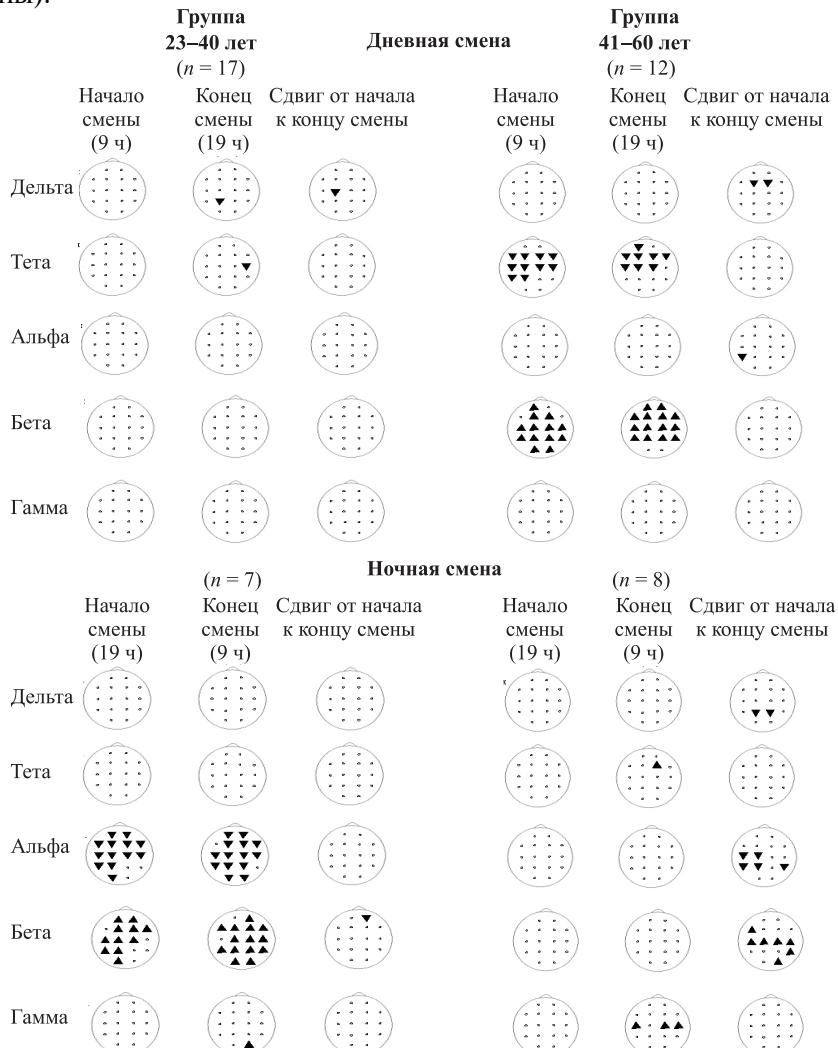


Рис. 4. Корреляция мощности пяти основных ритмов ЭЭГ с возрастом у инженеров-электронщиков АСУВД в течение дневных иочных 12-часовых смен. Треугольники обозначают достоверную корреляцию ( $P < 0,05$ ): направленные вверх — положительную, вниз — отрицательную.

Общим для представленных связей является возрастное увеличение мощности бета-ритма (в дневных сменах у операторов старшей группы, в ночных — у операторов младшей группы), а также ее возрастное увеличение от начала к концу ночных смен (у операторов старшей группы). Выявленные изменения мощности бета-ритма, вероятно, следует рассматривать как ведущий показатель возрастной адаптации биоэлектрической активности головного мозга при выполнении профессиональных обязанностей инженера-электронщика АСУВД.

На основании данных достоверного увеличения мощности бета-ритма в отведениях ЭЭГ в младшой или старшей возрастных группах (см. рис. 4) были построены полиномиальные аппроксимации возрастных изменений относительной мощности бета-ритма в дневные иочные смены (рис. 5), которые фактически представляют собой разные фазы адаптационного процесса по Г. Селье (зависимости Йеркса — Додсона), когда по оси  $X$  отложен возраст работающих как сила стрессора (исходя из известного факта снижения общей работоспособности с возрастом и, как следствие, относительного увеличения физиологической цены выполнения одной и той же работы), а по оси  $Y$  — сила физиологического ответа организма (изменения относительной мощности бета-ритма). На рис. 5 представлены закономерности, регистрируемые в начале рабочих смен, поскольку они в наиболее чистом виде отражают результат многолетней адаптации операторов к выполнению профессиональной деятельности; в конце смен этот результат маскируется утомлением и возросшей чувствительностью уставшего организма к любым привходящим влияниям.

Аналогично были построены линейные аппроксимации возрастных изменений сдвига мощности бета-ритма от начала к концу смен (рис. 6), которые иллюстрируют переходный процесс при адаптации к работе вочные смены в возрасте около 40 лет: резкий переход на противоположный направленный сдвиг (от роста на 7 % до снижения на 7 %), после которого повторялось возрастное увеличение сдвига (как и в группе 23–40 лет) до такого же уровня (рост на 7 %), однако с достоверно большей выраженностью: коэффициент корреляции внутрисменного сдвига бета-ритма в старшей возрастной группе ( $r = 0,82$ ,  $P < 0,0001$ ) достоверно выше, чем в младшей ( $r = 0,47$ ,  $P < 0,002$ ), различия —  $P < 0,011$ . В дневные смены возрастные изменения внутрисменного сдвига бета-ритма статистически недостоверны.

Таким образом, возрастная адаптация мощности ЭЭГ к работе инженера-электронщика наиболее выражена в старшей возрастной группе вочные смены.

Согласно данным литературы, мощность бета-диапазона колебаний ЭЭГ возрастает при напряжении внимания, выполнении умственной деятельности, эмоциональном возбуждении [14, 27]. Напряженность труда обследованного контингента соответствует классу 3.2 Гигиенической классификации условий труда [8]. Наибольшая напряженность труда инженеров-электронщиков АСУВД выявляется по сенсорным и эмоциональным нагрузкам [17], что и может обуславливать повышенное

внимание и нервно-эмоциональное напряжение при выполнении производственных обязанностей и объяснять ведущую роль относительной мощности колебаний бета-ритма в возрастной адаптации при выполнении профессиональных обязанностей инженера-электронщика.

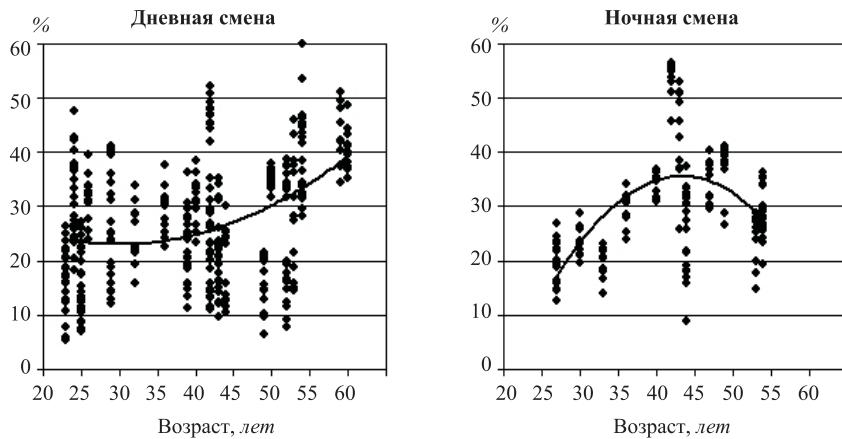


Схема общего адаптационного синдрома по Г. Селье

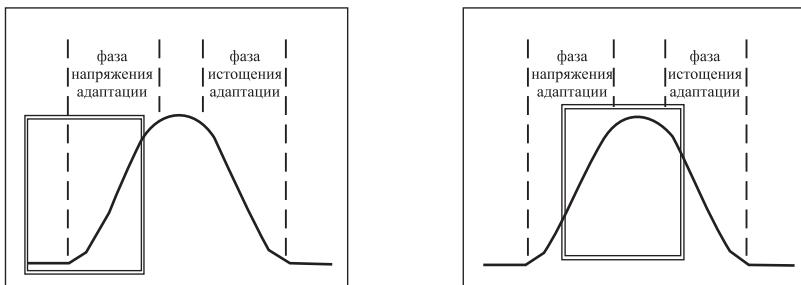


Рис. 5. Мощность бета-ритма у инженеров-электронщиков АСУВД разного возраста в начале дневных и ночных 12-часовых рабочих смен и ее местоположение на схеме общего адаптационного синдрома по Г. Селье.

При работе в дневные смены у операторов в возрасте от 23 до 40 лет частотная структура мощности ЭЭГ от возраста операторов не зависела, что отражает ненапряженный этап адаптации биоэлектрической активности головного мозга к выполняемой деятельности (см. рис. 4, 5). В старшей возрастной группе выявлено достоверное увеличение мощности бета-ритма (и компенсаторное снижение мощности тета-ритма), что отражает определенные энергозатраты на перестройку частотной структуры биоэлектрической активности головного мозга для обеспечения требуемого вида профессиональной деятельности, и соответствует фазе напряжения адаптации (по Г. Селье). Выявленное повышение физиологической цены адаптации в возрасте после 40 лет со-

гласуется с предложением оценивать напряженность труда операторов старше 40 лет на 1 ступень выше, чем операторов младше 40 лет [6].

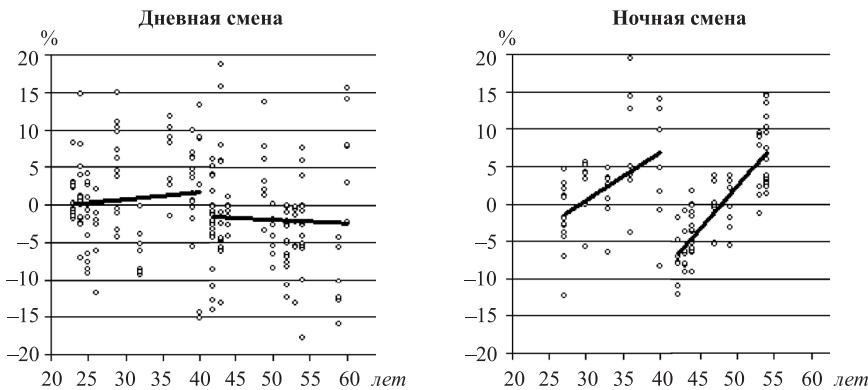


Рис. 6. Сдвиги мощности бета-ритма у инженеров-электронщиков АСУВД разного возраста в течение дневных и ночных 12-часовых рабочих смен.

При работе в ночные смены у операторов в возрасте 23–40 лет отмечался напряженный этап адаптации частотной структуры ЭЭГ к требованиям профессиональной деятельности (достоверно увеличивалась мощность бета-ритма при компенсаторном снижении мощности альфа-ритмак). После 40–45-летнего возраста отмечался переход к фазе истощения адаптационных ресурсов биоэлектрической активности головного мозга (см. рис. 5). При этом в возрасте около 40 лет выявлен скачкообразный переход в динамике внутрисменного сдвига (роста) относительной мощности бета-ритма на более низкий исходный уровень (снижение), после которого возрастное увеличение бета-активности повторялось с большей выраженностью (см. рис. 6). Вероятно, внутрисменное увеличение бета-активности сопровождается физиологически дорогостоящими процессами, которые при некотором количественном накоплении (в данном случае до 7 %) переходят в качественное изменение — на иной уровень функционирования и энергетического обеспечения деятельности (биоэлектрической активности головного мозга). Более интенсивный внутрисменный рост бета-ритма с возрастом (в диапазоне 40–60 лет по сравнению с диапазоном 23–40 лет), возможно, в какой-то мере компенсирует отсутствие ее предсменного роста (выявляемого в группе 23–40 лет и не выявляемого в группе 41–60 лет см. рис. 5). При этом, вероятно, существует некоторая критическая величина внутрисменного роста бета-РИТМА (в данном случае 7 %), которая не может быть превышена. Таким образом, в возрасте именно около 40 лет по групповым данным выявляется переломный этап в адаптации инженеров-электронщиков АСУВД при работе в ночные смены. Следует подчеркнуть, что при работе в дневные смены возрастные изменения сдвига мощности бета-ритма у операторов

практически не выражены во всем изучаемом возрастном диапазоне (23–60 лет).

Выявленное таким образом повышение физиологической цены выполнения профессиональной деятельности операторов при работе вочные смены согласуется с многочисленными данными литературы о сложностиочных смен [25, 26, 41, 44, 47], что отражено в законодательстве разных стран доплатой за работу вочные часы (в частности, в Украине работа в период 22<sup>00</sup>–6<sup>00</sup> оплачивается на 40 % выше, чем такая же работа в остальные часы суток).

В целом, полученные данные отражают влияние времени суток на возрастные изменения мощности бета-ритма мозга операторов сменного труда и демонстрируют большую сложность возрастной адаптации к работе вочные смены, чем в дневные.

Возрастное снижение мощности альфа-ритма, выявленное у операторов младшей группы в очные смены, в литературе ассоциируется с повышением активации, усилившим симпатических влияний, проявлением внимания, умственной активностью [3, 5, 19]. Возрастное снижение мощности тета-ритма, выявленное у операторов 41–60 лет в дневные смены, согласно данным литературы, можно связывать с угнетением негативных эмоций [2], ослаблением волевой регулировки эмоций [24], со снижением когнитивного контроля, например, при появлении конкурирующих задач, нагружающих память [46]. Этот результат согласуется с данными литературы о более легком подавлении негативных эмоций лицами старшего возраста [21, 40], об их "ходе" от восприятия эмоционально негативно окрашенных явлений [21, 23, 32].

В обеих возрастных группах возрастное снижение мощности ритмов ЭЭГ отмечалось в относительно более низкочастотных диапазонах по отношению к бета-ритму, что может рассматриваться как компенсаторное следствие повышения мощности ведущего в возрастной адаптации инженера-электронщика бета-ритма. Выявленные изменения в разные возрастные периоды отражают возрастные особенности адаптации инженеров-электронщиков: у лиц младшего возраста адаптация (повышение мощности бета-ритма) сопровождалась повышением активации к концу очных смен, а у лиц старшего возраста — снижением волевого контроля ситуации при "ходе" от негативно окрашенных событий в дневные смены.

Согласно данным литературы, коррелятами утомления, развивающегося в течение рабочей смены, и снижения работоспособности могут служить снижение мощности бета-ритма (общей — у водителей грузовых автомобилей [33], локальной в срединной теменной области — у добровольцев [42]), повышение мощности дельта-ритма (общей — у пилотов, водителей, добровольцев [20, 36], локальной в височных отведениях — у машинистов электропоездов [28]). В разных исследованиях описаны разнонаправленные изменения мощности альфа-ритма после выполнения работы преимущественно умственного или операторского типа: снижение общей (у водителей [31]) или локальной (у добровольцев [42]) мощности альфа-ритма ЭЭГ или, напротив, ее

повышение (общей — у пилотов, водителей [20, 45], добровольцев [36], студентов [19], локальной — у операторов блока управления АЭС [12], машинистов электропоездов [28]). Различия направленности и топографии изменений мощности альфа-ритма могут быть связаны с разным родом занятий и другими факторами. В частности, наши исследования показывают, что такими факторами могут быть время суток и возраст.

Классическим коррелятом повышения активации является депрессия альфа-ритма [3, 9, 19]. При более сильной активации наряду с депрессией альфа-ритма отмечается усиление высокочастотных составляющих ЭЭГ — бета- и гамма-ритмов, которое связывается с напряжением зрительного внимания [9, 39]. При этом гамма-ритм особенно усиливается в стрессовых состояниях, при ощущении невозможности корректно выполнить задание [7] или, напротив, при внезапном осознании способа решения проблемы [37]. В связи с этим важно отметить, что повышение относительной мощности гамма-ритма в наших исследованиях отмечалось только в связи с окончанием ночных смен (см. рис. 2, 4), что может отражать их известную стрессогенность.

Выявленные топические изменения мощности ЭЭГ в период дневных смен у инженеров обеих возрастных групп (см. рис. 2), согласно данным литературы, можно связывать с развитием утомления и снижением работоспособности головного мозга (снижение мощности бета-ритма в правом переднелобном отведении у операторов старшей группы, повышение мощности дельта-ритма в правых центральном и теменном отведениях у операторов младшей группы). Выявленные топические изменения в период ночных смен отражали формирование двух разных видов функционального состояния оператора: утомления (которое было более выражено у операторов 41–60 лет и проявлялось в локальном снижении бета-ритма в правом лобном отведении и повышении дельта-ритма в левом передневисочном отведении) и утренней биоритмически обусловленной активации организма (которая была более выражена у операторов младшей группы и проявлялась в локальном повышении гамма-ритма в левых лобном, переднелобном, в правом задневисочном отведениях и снижении дельта-ритма в правом теменном отведении). У операторов старшей группы к концу ночных смен в двух отведениях ( $F_7$ ,  $T_6$ ) выявлены противоположно направленные изменения мощности дельта-ритма, что отражает одновременное формирование разнонаправленных изменений биоэлектрической активности мозга одного частотного диапазона в разных областях коры и может свидетельствовать о развитии пограничного состояния.

Преимущественно правосторонняя локализация изменений от начала к концу рабочих смен (см. рис. 2), согласно данным литературы, может отражать преобладание изменений в интегративно-синтетической, конкретно-образной и эмоционально-оценочной сферах деятельности мозга [4, 16], сопровождающихся ухудшением реализации высших психических функций и активацией вегетативных реакций [15]. Важно отметить, что достоверные изменения топической мощности ЭЭГ в левом полушарии регистрировались только в ходе ночных смен,

что в литературе ассоциируется с улучшением реализации высших психических функций [15] и может быть следствием утренней биоритмической активации организма, к которой более восприимчивым оказались инженеры младшей возрастной группы (см. рис. 2).

Возрастное увеличение сдвига мощности бета-ритма (в 7 отведениях:  $F_7$ ,  $T_3$ ,  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $T_4$ ,  $T_6$ ,  $O_2$ ) от начала к концу ночных смен и компенсаторное уменьшение сдвига мощности более медленночастотных (альфа- и дельта-ритмов) в 5 ( $F_7$ ,  $F_3$ ,  $T_3$ ,  $C_3$ ,  $T_6$ ) и 2 ( $P_3$ ,  $P_4$ ) отведениях, соответственно, выявленное в группе инженеров-электронщиков старшей группы, может отражать утреннюю биоритмическую активацию организма (см. рис. 4) как возрастной приспособительный механизм выполнения производственной деятельности вочные смены на фоне естественного возрастного снижения функциональных возможностей организма. На утреннюю биоритмическую активацию организма может указывать также локальное возрастное увеличение мощности гамма-ритма в конце рабочих смен у операторов 23–40 лет в одном отведении ( $O_2$ ) и 41–60 лет — в 3 отведениях ( $T_3$ ,  $C_4$ ,  $T_4$ ). В обоих случаях (и по внутрисменной динамике структуры ЭЭГ, и по изменениям гамма-ритма в конце ночных смен) возрастной приспособительный механизм специфических изменений структуры ЭЭГ в динамике ночных смен был более выражен в старшей группе.

**Заключение.** Проведенный анализ данных биоэлектрической активности головного мозга показал наиболее осложнена адаптация инженеров-электронщиков автоматизированных систем управления воздушным движением к работе в ночные смены (особенно в возрасте старше 40 лет). При этом, ведущим частотным диапазоном возрастной адаптации биоэлектрической активности головного мозга инженера-электронщика выявлен бета-диапазон (13–35 Гц), изменения мощности которого переходили в фазу напряжения общего адаптационного синдрома по Г. Селье при работе в дневных сменах — после 40–45 лет, при работе в ночных сменах — в возрасте 23–40 лет, после которого переходили в фазу истощения ресурсов адаптации. При этом, возрастное повышение относительной мощности бета-ритма сопровождалось компенсаторным понижением мощности более низкочастотных ритмов: у инженеров 23–40 лет — альфа-ритма (8–13 Гц), а 41–60 лет — тета-ритма (4–8 Гц). Данные литературы позволяют трактовать выявленные особенности как возрастное приспособление к труду: в группе 23–40 лет за счет повышения активации, а в возрасте 41–60 лет за счет снижения волевого контроля ситуации и "ухода" от негативных эмоций. С позиций теории функциональных систем П. К. Анохина, бета-ритм может рассматриваться как системообразующий фактор в формировании функциональной (под)системы биоэлектрической активности головного мозга инженера-электронщика в многолетнем диапазоне адаптационных изменений.

С развитием утомления в период 12-часовых рабочих смен отмечались топические изменения ЭЭГ преимущественно правосторонней ло-

кализации, ассоциирующиеся с ухудшением интегративно-синтетической, конкретно-образной и эмоционально-оценочной деятельности мозга. Топические изменения левосторонней локализации отмечались только в динамикеочных смен. Изменения, выявленные в ходе дневных смен, согласуются с классическими коррелятами утомления. Изменения, выявленные в ходеочных смен, можно связывать с формированием двух разных состояний — утомления (более выраженного в группе инженеров старшей группы) и утренней биоритмически обусловленной активации организма (более выраженной в группе инженеров младшей группы).

Возрастной приспособительный механизм для выполнения профессиональных обязанностей инженера-электронщика АСУВД, проявляющийся в специфических изменениях структуры ЭЭГ, при работе вочные смены в возрасте около 40 лет претерпевал переходный процесс, после которого становился наиболее физиологически дорогостоящим.

### **Список использованной литературы**

1. Анохин П. К. Узловые вопросы теории функциональной системы. — М.: Наука, 1980. — 196 с.
2. Анохин П. К. Эмоции. Тексты. — М.: МГУ, 1984. — 173 с.
3. Базанова О. М. Современная интерпретация альфа-активности ЭЭГ // Междунар. невролог. журн. — 2011. — № 8. — С. 96–104.
4. Балонов Л. Я., Деглин В. Л., Николаенко Н. Н. О роли доминантного и недоминантного полушарий в регуляции эмоциональных состояний и эмоциональной экспрессии // Функциональная асимметрия и адаптация человека. — М.: Московский НИИ психиатрии. МЗ РСФСР, 1976. — Т. 78. — С. 143–146.
5. Бехтерева Н. П. Нейрофизиологические аспекты психической деятельности человека. — М.: Медицина, 1974. — 152 с.
6. Бузунов В. А. Условия труда и возрастная работоспособность рабочих тепловых электростанций и предприятий электрических сетей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 1983. — 45 с.
7. Ведерко О. В., Данилова Н. Н., Онуфриев М. В. и др. Системные изменения биохимических и электроэнцефалографических параметров под влиянием информационной нагрузки // Нейрохимия. — 2007. — 24, № 2. — С. 172–179.
8. Гігієнічна класифікація праці за показниками шкідливості та небезпечності факторів виробничого середовища, важкості та напруженості трудового процесу: Наказ М-ва охорони здоров'я України від 27.12.2001, № 528. — К., 2001. — 47 с.
9. Данилова Н. Н., Крылова А. Л. Физиология высшей нервной деятельности. — Ростов н/Д: "Феникс", 2002. — 408 с.
10. Зенков Л. Р. Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии): руководство для врачей. — М.: МЕДпрессинформ, 2004. — 368 с.
11. Карпенко А. В. Индивидуальный психофизиологический контроль и прогнозирование текущей работоспособности операторов как современная гигиеническая проблема: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 1989. — 46 с.
12. Ласкова Н. А., Третьякова Е. Е. Особенности неврологического статуса и электроэнцефалограммы у операторов блока управления атомной электро-

- станции // Журн. неврол. психиатр. им. С. С. Корсакова. — 2008. — **108**, № 12. — С. 39–43.
13. Макаренко М. В. Основи професійного відбору військових спеціалістів та методи вивчення індивідуальних психофізіологічних відмінностей між людьми. — К.: Ін-т фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України, Наук.-досл. центр гуманітарних пробл. збройних сил України, 2006. — 395 с.
  14. Разумникова О. М. Мышление и функциональная асимметрия мозга. — Новосибирск: Изд-во СО РАМН, 2004. — 272 с.
  15. Фокин В. Ф. Динамические свойства функциональной межполушарной асимметрии // Тез. доп. II Всеросс. научн. конф. "Актуальные вопросы функциональной межполушарной асимметрии" (Москва, 26–27 мая 2003 г.). — М., 2003. — С. 322–323.
  16. Хомская Е. Д. Системные изменения биоэлектрической активности мозга как нейрофизиологическая основа психических процессов // Естественно-научные основы психологии / Под ред. А. А. Смирнова, Л. Л. Лuria, В. Д. Небылицына. — М.: Педагогика, 1978. — С. 234–253.
  17. Чернюк В. И., Назаренко В. И., Апухтин К. А. и др. Физиолого-гигиеническая оценка физических факторов и напряженности труда на рабочих местах авиадиспетчеров и инженерно-технического персонала по обеспечению управления гражданским воздушным движением в Украине // Укр. журн. пробл. медицини праці. — 2012. — № 1. — С. 26–33.
  18. Akerstedt T., Kecklund G., Horte L. G. Night driving, season, and the risk of highway accidents // Sleep. — 2001. — **24**, № 4. — P. 401–406.
  19. Barry R. J., Clark A. R., Johnston S. J. et al. EEG differences between eyes-closed and eyes-open resting conditions // Clin. Neurophysiol. — 2007. — **118**. — P. 2765–2773.
  20. Borghini G., Astolfi L., Vecchiato G. et al. Measuring neurophysiological signals in aircraft pilots and car drivers for the assessment of mental workload, fatigue and drowsiness // Neurosci. Biobehav. Rev. — 2014. — **44**. — P. 58–75.
  21. Charles S. T., Carstensen L. L. Unpleasant situations elicit different emotional responses in younger and older adults // Psychol. Aging. — 2008. — **23**, № 3. — P. 495–504.
  22. Comon P. Independent component analysis, a new concept? // Signal Processing. — 1994. — **36**, № 3. — P. 287–314.
  23. Ebner N. C., Johnson M. K. Young and older emotional faces: are there age-group differences in expression identification and memory? // Emotion. — 2009. — **9**, № 3. — P. 329–339.
  24. Ertl M., Hildebrandt M., Ourina K. et al. Emotion regulation by cognitive reappraisal — the role of frontal theta oscillations // Neuroimage. — 2013. — **81**. — P. 412–421.
  25. Folkard S. Shift work, safety, and aging // Chronobiol. Int. — 2008. — **25**, № 2. — P. 183–198.
  26. Folkard S., Tucker P. T. Shift work, safety and productivity // Occup. Med. (Lond). — 2003. — **53**, № 2. — P. 95–101.
  27. Güntekin B., Emek-Savaş D. D., Kurt P. et al. Beta oscillatory responses in healthy subjects and subjects with mild cognitive impairment // Neuroimage Clin. — 2013. — **3**. — P. 39–46.
  28. Jap B., Lal S., Fischer P. Comparing combinations of EEG activity in train drivers during monotonous driving // Expert Systems With Applications. — 2011. — **38**, № 1. — P. 996–1003.
  29. Jasper H. A. The ten-twenty system of the International Federation // Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. — 1958. — **10**. — P. 371–375.

30. *Kandelaars K. J., Baulk S. D., Fletcher A.* et al. Observations of age-related differences in sleep, performance and alertness at an Australian lead smelter // Shiftwork Int. Newsletter. — 2005. — 22. — P. 84.
31. *Lal S., Bekiaris E.* The reliability of sensing fatigue from neurophysiology: International conference on Wireless broadband and ultra wideband communication (Sydney, Australia, March 2006). — Sydney: UTS, 2007. — P. 1–4.
32. *Mickley K. R., Kensinger E. A.* Phenomenological characteristics of emotional memories in younger and older adults // Memory. — 2009. — 17, № 5. — P. 528–543.
33. *Miller J. C.* Quantitative analysis of truck driver EEG during highway operations // Biomed. Sci. Instrum. — 1997. — 34. — P. 93–98.
34. *Neuroscience of rule-guided behavior /* Eds: S. A. Bunge, J. D. Wallis. — New York: Oxford Univ. Press, 2008. — 475 p.
35. *Nuwer M. R., Comi G., Emerson R.* et al. IFCN standards for digital recording of clinical EEG // Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. — 1998. — 106, № 3. — P. 259–261.
36. *Phipps-Nelson J., Redman J. R., Rajaratnam S. M.* Temporal profile of prolonged, night-time driving performance: breaks from driving temporarily reduce time-on-task fatigue but not sleepiness // J. Sleep Res. — 2011. — 20, № 3. — P. 404–415.
37. *Rieder M. K., Rahm B., Williams J. D., Kaiser J.* Human r-band activity and behavior // Int. J. Psychophysiol. — 2011. — 79, № 1. — P. 39–48.
38. *Ritvanen T., Louhevaara V., Helin P.* et al. Responses of the autonomic nervous system during periods of perceived high and low work stress in younger and older female teachers // Appl. Ergon. — 2006. — 37, № 3. — P. 311–318.
39. *Rouhinin S., Panula J., Palva J. M., Palva S.* Load dependence of  $\delta$  and  $\theta$  oscillations predicts individual capacity of visual attention // J. Neurosci. — 2013. — 33, № 48. — P. 19023–19033.
40. *Scheibe S., Blanchard-Fields F.* Effects of regulating emotions on cognitive performance: what is costly for young adults is not so costly for older adults // Psychol. Aging. — 2009. — 24, № 1. — P. 217–223.
41. *Smith L., Folkard S., Poole C. J.* Increased injuries on night shift // Lancet. — 1994. — 344, № 8930. — P. 1137–1139.
42. *Tanaka M., Shigihara Y., Ishii A.* Effect of mental fatigue on the central nervous system: an electroencephalography study // Behav. Brain Funct. — 2012. — 8. — doi: 10.1186/1744-9081-8-48.
43. *The Cognitive electrophysiology of mind and brain /* Eds: A. Zani, A. M. Proverbio. — New York: Acad. Press, 2002. — 436 p.
44. *Tucker P., Folkard S.* Working time, health, and safety: a research synthesis paper // Conditions of Work and Employment Series No. 31. — Geneva: ILO, 2012. — 60 p.
45. *Zhang J. L., Li J., Meng G.* et al. Study on fatigue of pilots during simulated flight training based on electroencephalogram // Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi. — 2013. — 29, № 3. — P. 267–270.
46. *Zhao Y., Tang D., Hu L.* et al. Concurrent working memory task decreases the Stroop interference effect as indexed by the decreased theta oscillations // Neuroscience. — 2014. — 262. — P. 92–106.
47. *Zuzewicz K., Kwarecki K.* Effect of shiftwork on health rate, fatigue and sleep of air traffic controllers. — Shiftwork 2000. Implications for science, practice and business / Eds.: T. Marek, H. Ogincka, J. Pokorski et al. — Krakow: Jagiellonian Univ., 2000. — P. 229–251.

Поступила 20.08.2014

**ВІКОВА АДАПТАЦІЯ БІОЕЛЕКТРИЧНОЇ АКТИВНОСТІ  
ГОЛОВНОГО МОЗКУ ОПЕРАТОРІВ РОЗУМОВОЇ ПРАЦІ  
ПРИ ЗМІННОМУ РЕЖИМІ РОБОТИ**

**Н. А. Бобко, Я. В. Кудієвський**

Державна установа "Інститут медицини праці НАМН  
України", 01033 Київ

У 44 інженерів-електронщиків 23–60 років автоматизованих систем керування повітряним рухом трьох цивільних аеропортів України на робочих місцях реєстрували ЕЕГ на початку і наприкінці 12-годинних денних і нічних змін в умовах спокою із закритими очима. Провідним частотним діапазоном ЕЕГ у віковій адаптації біоелектричної активності головного мозку до праці інженера-електронника виявлено бетаритм (13–35 Гц), зміни потужності якого переходили у фазу напруги загального адаптаційного синдрому за Г. Сельє при роботі в денних змінах у групі 41–60 років, а при роботі в нічних змінах — у групі 23–40 років, після якої переходили у фазу виснаження ресурсів адаптації. При цьому вікове підвищення відносної потужності бета-ритму супроводжувалося компенсаторним зниженням потужності більш низькочастотних діапазонів. З розвитком втоми в динаміці 12-годинних робочих змін відзначалися топічні зміни ЕЕГ переважно правосторонньої локалізації, що асоціюються з погіршенням інтегративно-синтетичної діяльності мозку. Зміни лівосторонньої локалізації відзначалися лише наприкінці нічних змін. Зміни, що виявлені у динаміці денних змін, узгоджуються з класичними корелятами втоми. Зміни, що виявлені у динаміці нічних змін, можна пов'язувати з формуванням двох різних станів — втоми (більш вираженої в групі 41–60 років) і ранкової біоритмічно зумовленої активізації організму (більш вираженої в групі 23–40 років). У нічні зміни пристосувальний механізм до роботи інженера-електронника у віці близько 40 років, що проявляється специфічними змінами структури ЕЕГ, зазнавав переходного процесу, після якого ставав найбільш фізіологічно вартісним.

**AGE-RELATED ADAPTATION OF BIOELECTRIC ACTIVITY  
OF THE BRAIN OF INTELLECTUAL LABOR OPERATORS  
WORKING IN SHIFTS**

**N. A. Bobko, Ya. V. Kudievsky**

State Institution "Institute of Occupational Medicine NAMS  
Ukraine", 01033 Kyiv

EEG had been registered in 44 electronics engineers aged 23–60 working for air traffic control systems at three civil airports of Ukraine at their working places at the beginning and the end of 12-hour day and night shifts in eyes-closed resting position. Beta

band (EEG oscillations with a frequency of 13–35 Hz) was found to be a leading EEG frequency band of age adaptation of brain bioelectric activity to labor of electronics engineers. Its power passed to the strain phase of general adaptation syndrome by H. Selye during day shifts work in the group aged 41–60, during night shifts work – in engineers aged 23–40, after which it passed to the exhaustion phase of adaptation resources. Also, the age-related increase in relative power of EEG beta oscillations was accompanied by a compensatory decrease in EEG power fluctuations of more slow-waved bands. Mainly right-sided topical EEG changes were registered with the development of fatigue during 12-hour work shifts. These ones have been associated with the worsening in the integrative-synthetic brain activity. Left-sided changes were registered only at the end of night shifts. Changes revealed during day shifts are consistent with the classic correlates of fatigue. Changes revealed in the dynamics of night shifts could be connected with the forming-up of two different body states – fatigue (more pronounced in the group of engineers aged 41–69) and biorhythmically caused morning body activation (more pronounced in engineers aged 23–40). During night shifts an adaptive mechanism to the work of engineer aged about 40, manifested in specific changes in the EEG patterns, underwent transition process after which it became most costly physiologically.

#### **Сведения об авторах**

##### **Лаборатория гигиены и физиологии сменного труда**

Н. А. Бобко — с.н.с., д.б.н. ([nbobko@bigmir.net](mailto:nbobko@bigmir.net))

Я. В. Кудиевский — м.н.с.

# НОВЫЕ КНИГИ

---

---

## Издано в СНГ

*Аккер Л. В., Гальченко А. И.* Хирургическая менопауза. — М., 2014. — 168 с.

*Анисимов С. В.* Клеточная терапия болезни Паркинсона. — СПб.: Изд-во Н-Л., 2014. — 320 с.

*Бондаренко Л. А., Губина-Вакулик Г. И., Геворкян А. Р.* Пинеальная железа и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система: хроно-биологические и возрастные аспекты. — Харьков: Изд-во "С.А.М.", 2013. — 264 с.

*Голдмен Р., Клатц Р.* 121 совет, как прожить 121 год ... и дольше. — К.: Медикс, 2013. — 200 с.

*Голубева Е. Ю.* Физкультурно-оздоровительные технологии для лиц пожилого возраста в системе социального обслуживания населения: Учебное пособие. — Архангельск: Изд-во "Типография № 2", 2013. — 80 с.

*Гусев Е. И., Боголепова А. Н.* Депрессивные расстройства у пациентов с церебро-васкулярными заболеваниями. — М.: МЕДпресс-информ, 2014. — 208 с.

*Михельсон В., Тамалей И.* Теломерный механизм старения. — Изд-во Palmarium Acad. Publ., 2013. — 96 с.

*Приоритет отечественных ученых в геронтологии и гериатрии: Учебно-метод. пособие для врачей, студентов, клин. интернов, ординаторов и слушателей Института последипломного образования / Под ред. Н. О. Захаровой, А. В. Николаевой, Е. В. Треневой.* — Самара: ГБОУ ВПО СамГМУ МЗ России, 2013. — 52 с.

*Физическая культура, спорт, здоровье и долголетие: Мат-лы II Всерос. научно-практ. конф. с междунар. участием.* — Ростов-на-Дону: Изд-во Южного федерального ун-та, 2013. — 384 с.

## Издано за рубежом

*A Comprehensive guide to geriatric rehabilitation / Eds: T. Kauffman, R. Scott, J. Barr, M. Moran.* — Churchill Livingstone, 2014. — 624 p.

*Annual review of gerontology and geriatrics. Vol. 34, 2014. Genetics / Ed. R. Sprott.* — Springer, 2014. — 224 p.

*Kunkel S. R., Whittington F. J., Brown J. S.* Global aging, comparative perspectives on aging and the life course. — Springer, 2014. — 328 p.

## **CONTENTS**

### **Biology of aging**

*Vaiserman A. M., Mekhova L. V., Voitenko V. P.* Epigenetic "programming" of age dependent diseases ..... 215

*Artemenko V. O., Yena L. M., Chaialo P. P.* Aging and renin-angiotensin-aldosterone system (review of literature) ..... 240

*Krasnienkov D. S., Koliada A. K., Akhaladze N. G., Vaiserman A. M., Kukharskyy V. M., Potalitsyn P. Y., Kholod O. V., Kokhichko E. V.* Telomere length in blood cells of the residents of Kyiv oblast of various age ..... 254

### **Geriatrics**

*Bezrukov V. V., Yena L. M.* Multimorbidity as a problem of aging (review of literature) ..... 262

*Kuprash L. P., Grinenko Yu. A., Bezrukov V. V.* Pharmako-economic analysis of antithrombotic therapy of ischemic heart disease in hospitalised patients of old age ..... 275

*Sineok L. L., Romanenko M. S., Gavalko Yu. V., Melnichenko N. A., Zhevaga L. M.* Peculiarities of sleep-wakefulness regimens and of food intake in subjects of different age with metabolic syndrome ..... 286

### **Social gerontology and gerohygiene**

*Voitenko V. P., Pisaruk A. V., Koshel N. M., Mekhova L. V.* Lifespan in the countries of Europe: effects of lifestyle (medico-demographic study) ..... 297

*Tomarevskaia E. S., Poliakov A. A.* The residual capacity of people over 60 years opportunities and prospects ..... 306

*Bobko N. A., Kudievsky Ya. V.* Age related adaptation of bioelectric activity of the brain of intellectual labor operators working in shifts ..... 319

**New books** ..... 336

Electron version: [www.geront.kiev.ua/psid](http://www.geront.kiev.ua/psid)

### **Проблеми старіння та довголіття, т. 23, № 3, 2014**

Засновник та видавець

Державна установа "Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАН України".  
04114, Київ-114, вул. Вишгородська, 67

Підготовлено до друку та виготовлено в Державному підприємстві  
"Інженерно-виробничий центр АЛКОН НАН України"  
04074, м. Київ, вул. Автозаводська, 2, тел. (044) 430-82-47