

УДК 612.1\8–053:612.68:577.3 (045)

Оригинальная статья

ВОЗРАСТЗАВИСИМАЯ ДИНАМИКА СКРИНИНГОВЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ У ДОЛГОЖИТЕЛЕЙ И ЕЕ БИОФИЗИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА

Т. П. Денисова — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры терапии ФПК и ППС, доктор медицинских наук; **Л. И. Малинова** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, НИИ кардиологии, заведующая отделом атеросклероза и хронических форм ИБС, доктор медицинских наук; **О. М. Череватова** — ГБУЗ «Областной госпиталь для ветеранов войн» Управления делами Правительства Саратовской области, кандидат медицинских наук, терапевт.

AGE-DEPENDENT DYNAMICS OF SCREENING METABOLIC PARAMETERS IN LONG-LIVERS AND ITS BIOPHYSICAL ESTIMATION

T. P. Denisova — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Professor, Doctor of Medical Science; **L. I. Malinova** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Cardiology, Head of Department of Artherosclerosis and Ischemic Heart Disease, Doctor of Medical Science; **O. M. Cherevatova** — Saratov Regional Hospital for War Veterans, General Practitioner, Candidate of Medical Science.

Дата поступления — 20.01.2015 г.

Дата принятия в печать — 10.03.2015 г.

Денисова Т. П., Малинова Л. И., Череватова О. М. Возрастзависимая динамика скрининговых метаболических параметров у долгожителей и ее биофизическая оценка. Саратовский научно-медицинский журнал 2015; 11 (1): 28–31.

Цель: определение возрастзависимой динамики скрининговых метаболических параметров у долгожителей и ее биофизическая оценка. **Материал и методы.** Обследован 201 долгожитель г. Саратова: основная группа (100 лет и старше) и группа сравнения (90–99 лет). Анализировали основные параметры клинико-лабораторного скрининга: уровни общего холестерина, триглицеридов, глюкозы крови и креатинина. **Результаты.** В обследованной выборке группа столетних отличалась минимальными значениями общего холестерина, триглицеридов, глюкозы и креатинина. Установлено прогрессивное снижение изученных скрининговых параметров с возрастом у обследованных долгожителей. Для периода раннего долгожительства наибольшим весом обладают параметры липидного обмена, тогда как для столетних — глюкоза и креатинин. **Заключение.** Полученные результаты могут быть объяснены сочетанным воздействием генетических, внешних и стохастических факторов, направленных на динамическое моделирование регуляторных систем, с целью достижения оптимального для данного возраста уровня метаболических параметров.

Ключевые слова: старение, столетние, клинико-лабораторный скрининг, прогностический тренд.

Denisova TP, Malinova LI, Cherevatova OM. Age-dependent dynamics of screening metabolic parameters in long-livers and its biophysical estimation. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2015; 11 (1): 28–31.

The purpose of the study: to examine age-dependent dynamics of parameters of biochemical screening in long-livers. **Material and methods.** The study included 201 long-livers divided (Saratov) into two groups: the main group (centenarians) and the control group (90–99 y.o.). Basic parameters of biochemical screening were analyzed. **Results.** The suited sample of centenarians characterized by significantly lower levels of total cholesterol, triglycerids, glucose and creatinine. All studied parameters progressively decreased from early long-livers age to centenarians. Maximal rates of age dependencies allowed us to confirm maximal weight of lipids in early longevity and glucose and creatinine in centenarians. **Conclusion.** All present results are most likely explained by the combined effects of genetic, environmental and “hundred years” factors leading to dynamic remodeling of control systems. Major result of such remodeling is age-dependent optimal level of metabolic factors as a mechanism of successive ageing.

Key words: ageing, centenarians, clinical biochemical screening, prognostic trend.

Введение. Старение человеческого организма сопровождается комплексным ремоделированием множества биохимических параметров, направленных на увеличение вероятности достижения предела видовой продолжительности жизни, которое яв-

ляется результатом взаимовлияния генетических, внешних и стохастических факторов [1, 2]. При этом моделью «успешного» старения могут служить лица, чей паспортный возраст достиг и превысил 100 лет [3]. Сравнительно недавно предложена гипотеза достижения предельной продолжительности жизни: долгожительство является результатом постоянной перестройки систем организма, направленной на динамическое поддержание физиологических пара-

Ответственный автор — Денисова Татьяна Петровна
Тел. +7 (8452) 535911
E-mail: t.p.denisova@gmail.com

Таблица 1

Основные биохимические параметры долгожителей Саратова

Параметр Группы лиц	Общий холестерин, мг/дл	Триглицериды, мг/дл	Глюкоза, моль/л	Креатинин, мкмоль/л
Общая выборка (n=201)	194,7±36,3	102,9±38,4	5,6±2,2	76,5±11,9
90–99 лет (n=118)	206,6±34,9*	113,6±44,6**	6,1±2,1***	78,3±15,0****
100 и более лет (n=83)	176,4±30,6*	87,2±17,7**	4,8±2,2***	73,7±3,4****

Данные представлены в виде $M \pm SD$; * — $p=0,001$; ** — $p=0,016$; *** — $p=0,000$; **** — $p=0,051$.

метров на оптимальном уровне, но этот уровень — не статичный, а меняется с возрастом [4]. С этих позиций актуальным становится определение возрастных трендов биохимических параметров человека как маркеров «успешного» старения.

С другой стороны, клинико-лабораторный скрининг является важным компонентом обследования как при первичном медицинском контакте, так и в процессе терапевтического мониторинга состояния пациента. Однако до настоящего времени вопрос интерпретации отклонения рутинных биохимических тестов от референсного диапазона у пациентов старческого возраста, и особенно лиц старше 90 лет, остается спорным.

Цель: определение возрастзависимой динамики скрининговых метаболических параметров у долгожителей и ее биофизическая оценка.

Материал и методы. В анализ включены данные обследования 201 долгожителя г. Саратова. 128 лиц были обследованы по месту жительства с использованием выездной бригады врачей и среднего медперсонала; 73 долгожителя находились на плановом стационарном лечении в центре реабилитации Саратовского областного госпиталя для ветеранов войн или были госпитализированы в клинику Саратовского НИИ кардиологии. Сбор материала продолжался на протяжении трех лет: при выполнении исследования констатирована высокая «ротация» популяции долгожителей: смертность и дожитие до 90-летнего периода (появление «новых» долгожителей).

Основываясь на работах С. Franceschi, М. Variague и ряда других [3, 5], в основную группу исследования мы включили лиц, чей паспортный возраст был равен или превышал 100 лет. Группу сравнения составили лица в возрастном диапазоне от 90 до 99 лет включительно. Участие в исследовании было добровольным, обследуемые были полностью информированы обо всех аспектах своего участия в исследовании. Таким образом, полностью соблюдены требования Хельсинкской декларации.

Для анализа выбраны основные параметры клинико-лабораторного скрининга: уровни общего холестерина, триглицеридов, глюкозы крови и креатинина. Определение указанных параметров в нашем исследовании проводилось фотокалориметрическим методом при помощи тест-наборов ЗАО «Диакон-ДС» на биохимическом тестере Сlita-15 (Испания): глюкоза-ФС «ДДС», холестерин-ФС (600) «ДДС», триглицериды-ФС (600) «ДДС» и креатинин-ФС (120) «ДДС».

Статистический анализ включал в себя проверку распределения изученных параметров на соответствие нормальному закону (критерий Колмогорова–Смирнова) и статистических гипотез (Mann–Whitney). Принципиально непрерывный характер изменения биохимических показателей основных видов обмена позволил провести аппроксимацию скрининговых лабораторных показателей полиномами высокой

степени методом наименьших квадратов с последующим получением первой, второй производных и построением фрагментов фазовых портретов в многомерном фазовом пространстве [6]. Рассчитывался коэффициент детерминации (R^2) модели зависимости. Проводилось построение прогностических возрастных трендов изучаемых параметров. Для регистрации, первичной обработки, статистического и математического анализов использовались стандартные программные пакеты Statistica 9.0 (StatSoft, USA) и Microsoft Excel 2010.

Результаты. В целом по исследованной выборке не выявлено выраженных отклонений изучаемых скрининговых параметров (табл. 1). При сопоставлении обследованных основной группы и группы сравнения установлено, что с возрастом происходило значимое снижение уровней общего холестерина, триглицеридов, глюкозы и креатинина. Анализ величин стандартного отклонения изученных параметров обнаруживает их выраженное снижение в основной группе (столетних) по сравнению с группой сравнения.

При анализе частот верифицированных форм внутренней патологии, сопровождающихся отклонениями уровней общего холестерина, триглицеридов, глюкозы и креатинина, значимых различий между группами столетних и обследованных в возрастном диапазоне 90–99 лет выявлено не было. Исключение составил сахарный диабет 2-го типа, который был диагностирован только в группе сравнения (обследованные 90–99 лет) у двух пациентов (1,7%, что составило 0,9% от всей выборки). Безусловно, учитывая клиническую «агрессивность» хронической гипергликемии, факт дожития пациентов с сахарным диабетом до периода долгожительства вызывает сомнение, множество вопросов и нуждается во всестороннем исследовании. Эксклюзивность и спорность феномена долгожительства у больных сахарным диабетом 2-го типа позволила нам исключить данных этих пациентов из дальнейшего анализа и построения возрастных прогностических трендов.

На рис. 1–4 представлены результаты сплайн-аппроксимации (сплошная), аппроксимации полиномами высокой степени методом наименьших квадратов (пунктир, 1), а также возрастных прогностических трендов (2) среднегрупповых значений уровней общего холестерина (рис. 1, $R^2=0,93$), триглицеридов (рис. 2, $R^2=0,87$), глюкозы (рис. 3, $R^2=0,89$) и креатинина (рис. 4, $R^2=0,78$).

Начиная с 90-летнего возраста в обследованной выборке происходит снижение уровня изученных параметров, сопровождающееся чередованием локальных минимумов и максимумов (см. рис. 1), достигая степени статистической значимости относительно крайних экстремум по всем параметрам, и относительно всех экстремум у креатинина. К 100 годам уровень указанных физиологических параметров достигает клинических целевых значений.

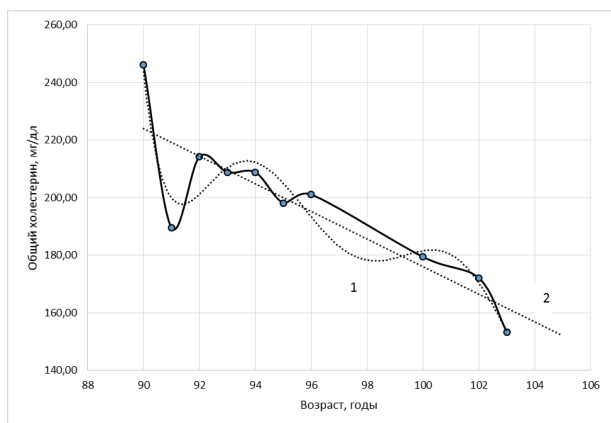


Рис. 1. Временная зависимость (1) и прогностический тренд (2) уровня общего холестерина у обследованных долгожителей

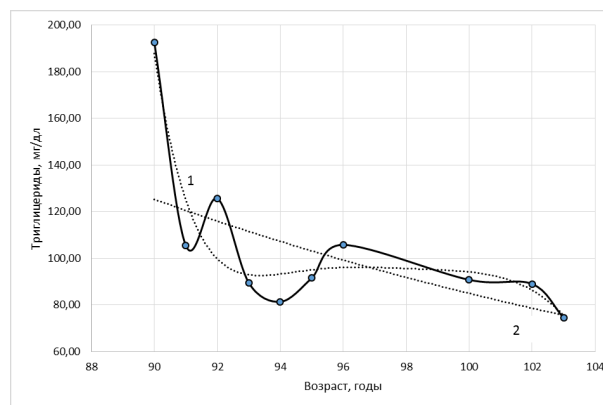


Рис. 2. Временная зависимость (1) и прогностический тренд (2) уровня триглицеридов у обследованных долгожителей

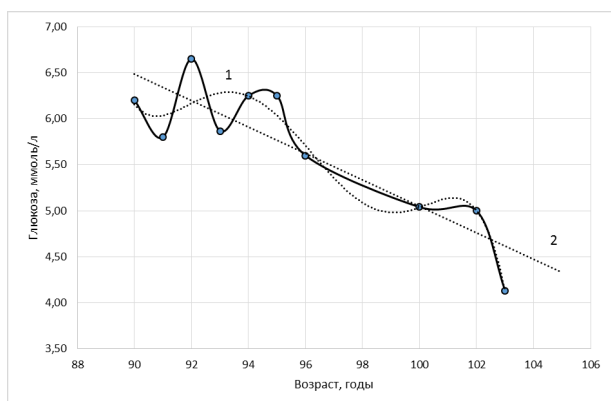


Рис. 3. Временная зависимость (1) и прогностический тренд (2) уровня глюкозы у обследованных долгожителей

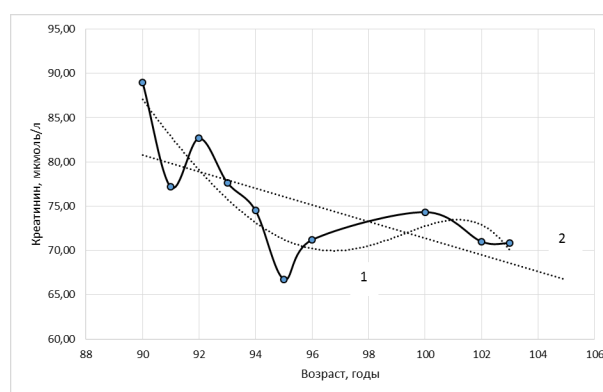


Рис. 4. Временная зависимость (1) и прогностический тренд (2) уровня креатинина у обследованных долгожителей

Максимальные значения скоростей возраст зависимой динамики в обследованной выборке были у общего холестерина (табл. 2). Самое раннее достижение максимальной скорости изменения параметра было зафиксировано у уровня триглицеридов.

Анализ фрагментов фазовых портретов важнейших физиологических параметров на плоскости «скорость изменения параметра — его временная зависимость» свидетельствует о попытке к стабилизации изученной системы по всем исследованным параметрам в окрестностях особой точки типа «устойчивый фокус», однако этого не происходит.

Как видно из данных, представленных в табл. 2, при нанесении координат особых точек на аналитическую плоскость они все попадают в интервал от 101,8 до 102,9 года.

Обсуждение. При оценке полученных аппроксимаций нами принимался во внимание тот факт, что

основой их построения стали среднегрупповые значения изученных скрининговых параметров долгожителей, т.е. полученные данные характеризуют не столько изменение параметра с возрастом, сколько динамику оптимальных значений уровней общего холестерина, триглицеридов, глюкозы и креатинина, необходимую для «успешного старения». В связи с этим максимальные локальные скорости и время их наступления являются индикаторами наиболее значимых возрастных периодов для «ужесточения» желаемого уровня параметра. К 100 годам уровень указанных физиологических параметров достигает клинических целевых значений, что совпадает с литературными данными [7].

Совпадение координат особых точек при их проекции на аналитическую плоскость в сочетании с многократно описанным в литературе снижением «запаса прочности» регуляторных систем выделяет

Таблица 2

Скоростные параметры динамики основных скрининговых параметров и координаты особых точек обследованных долгожителей

Параметр	V_{max}	t_{Vmax}	Координаты особых точек (возраст; уровень параметра)
Общий холестерин	-8,071	97,4	102,9; 155,10
Триглицериды	-11,410	93,1	102,3; 72,50
Глюкоза	-0,570	101,1	102,3; 3,79
Креатинин	-3,044	100,1	101,8; 71,65

Примечание: V_{max} — максимальная скорость; t_{Vmax} — время достижения максимальной скорости.

«критический» паспортный возраст индивидуума, превышение которого в условиях жизни в изученном регионе в настоящее время сопряжено с физиологическим угасанием всех адаптационных способностей организма.

С позиций системотехники особый интерес вызвал факт уменьшения величин стандартного отклонения в основной группе (столетних), по сравнению с группой сравнения, что может рассматриваться как снижение уровня физиологического «люфта» регуляторных систем у лиц, достигших предела видовой продолжительности жизни человека. Клинически это, например, проявляется в известной физиологической сущности старческой почки: полная функциональная сохранность в нормальных, привычных условиях и срыв регуляторных систем под нагрузкой (водной, солевой, лекарственной и т.п.). Несмотря на то что уменьшение количества основных структурных элементов почек и снижение клубочковых и канальцевых функций у лиц старческого возраста доказано [8], достижение периода долгожительства сопряжено с сохранением функциональных резервов почки, что оказывается достаточным для поддержания гомеостаза организма на физиологическом уровне. Одним из объяснений этого феномена может быть инволюционная саркопения. Кроме того, для пожилых и старых людей характерно снижение активности обменных процессов. Срыв компенсаторных возможностей сенильной почки и формирование ее недостаточности, как правило, наблюдается в экстремальных условиях [9, 10]. При этом важным является тот факт, что в течение жизни ни один из обследованных долгожителей не страдал почечной патологией, не удалось установить у них и наследственное отягощение по почечным заболеваниям.

Анализ построенных возрастных прогностических трендов свидетельствует о прогредиентном снижении уровней общего холестерина, триглицеридов, глюкозы и креатинина у долгожителей в зависимости от возраста. Таким образом, полученные данные согласуются как с нашими предыдущими исследованиями, так и с результатами М. Barbieri, А. Yashin, L. Spazzafumo и других [2, 4, 5, 11] и могут быть расценены как подтверждение гипотезы изменяющего оптимального уровня метаболических параметров, необходимого для успешного старения.

Заключение. В обследованной выборке группа столетних отличалась минимальными значения-

ми общего холестерина, триглицеридов, глюкозы и креатинина. Установлено прогредиентное снижение изученных скрининговых параметров с возрастом у обследованных долгожителей. Для периода раннего долгожительства наибольшим весом обладают параметры липидного обмена, тогда как для столетних — глюкоза и креатинин.

Все полученные результаты могут быть объяснены сочетанным воздействием генетических, внешних и стохастических факторов, направленных на динамическое моделирование регуляторных систем, для достижения оптимального для данного возраста уровня метаболических параметров.

Конфликт интересов не заявляется.

References (Литература)

1. Mackinnon A, Christensen H, Jorm AF. Search for a common cause factor amongst cognitive, speed and biological variables using narrow age cohorts. *Gerontology* 2006; 52: 243–57.
2. Spazzafumo L, Olivieri F, Abbatecola AM, et al. Remodelling of biological parameters during human ageing: evidence for complex regulation in longevity and in type 2 diabetes. *Age (Dordr)* 2013; 35: 419–29.
3. Franceschi C, Valensin S, Bonafe M, et al. The network and the remodeling theories of aging: historical background and new perspectives. *Exp Gerontol* 2000; 35: 879–96.
4. Yashin AI, Arbeev KG, Akushevich I, et al. Exceptional survivors have lower age trajectories of blood glucose: lessons from longitudinal data. *Biogerontology* 2010; 11: 257–65.
5. Barbieri M, Rizzo MR, Manzella D, et al. Glucose regulation and oxidative stress in healthy centenarians. *Exp Gerontol* 2003; 38: 137–43.
6. Volkenshteyn MV. Biophysics. M.: Science, 1988. Russian (Волькенштейн МВ. Биофизика. М.: Наука, 1988).
7. Barbagallo CM, Averna MR, Frada G, Noto D, Cavera G, Notarbartolo A. Lipoprotein profile and high-density lipoproteins: subfractions distribution in centenarians. *Gerontology* 1998; 44: 106–10.
8. MacGregor MS. How to measure renal function in clinical practice: stage 3 chronic kidney disease is not a consequence of normal ageing. *BMJ* 2006; 333: 1072.
9. Burch GE. The senile kidney. *Am Heart J* 1974; 88: 259.
10. Luo H, Sawashita J, Tian G, et al. Extracellular deposition of mouse senile AApoAll amyloid fibrils induced different unfolded protein responses in the liver, kidney, and heart. *Lab Invest* 2014.
11. Denisova TP, Malinova LI, Cherevatova OM. Ageing and polymorbidity (biophysical aspects). Saratov: Izdatel'stvo SSMU, 2006; 177 p. Russian (Денисова ТП, Малинова ЛИ, Череватова ОМ. Старение и полиморбидность (биофизические аспекты). Саратов: Изд-во СГМУ, 2006; 177 с.)

УДК 616.127–053.9–07 (045)

Оригинальная статья

ПОЛИБИОМАРКЕРНЫЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ МИОКАРДИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Л. И. Малинова — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, НИИ кардиологии, заведующая отделом атеросклероза и ХИБС, доктор медицинских наук; **Р. А. Подболотов** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, НИИ кардиологии, аспирант; **Т. В. Поварова** — НУЗ «Дорожная клиническая больница ОАО «РЖД», заведующая кардиологическим отделением; **И. В. Авдиенко** — ГБУЗ «Областной госпиталь для ветеранов войн» Управления делами Правительства Саратовской области, заведующий клинико-диагностической лабораторией.

POLYBIOMARKER APPROACH IN MYOCARDIAL DYSFUNCTION ASSESSMENT IN SENILE PATIENTS

L. I. Malinova — Scientific Research Institute of Cardiology of Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Atherosclerosis and Coronary Heart Disease, Doctor of Medical Science; **R. A. Podbolotov** — Scientific Research Institute of Cardiology of Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Post-graduate; **T. V. Povarova** — Saratov Road Clinical Hospital, Head of Department of Cardiology; **I. V. Avdienko** — Saratov Regional Hospital for War Veterans, Head of Clinical Laboratory.

Дата поступления — 19.01.2015 г.

Дата принятия в печать — 10.03.2015 г.