

ГЕНДЕРНЫЕ ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ И СТАТИСТИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ПРОЦЕССА СТАРЕНИЯ ЧЕЛОВЕКА

GENDER DEMOGRAPHIC AND STATISTICAL PATTERNS OF HUMAN AGING PROCESS

Виктор Николаевич Мещанинов **Viktor Meshchaninov**

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой биохимии
mv-02@yandex.ru

Уральский государственный медицинский
университет, Институт медицинских
клеточных технологий
Россия, Екатеринбург

Ural state medical University
Institute of Medical Cellular Technologies
Yekaterinburg, Russian Federation

Илья Валерьевич Гаврилов **Iliа Gavriloв**

кандидат биологических наук,
доцент кафедры биохимии
iliagavrilov18@yandex.ru

Уральский государственный медицинский
университет, Институт медицинских
клеточных технологий
Россия, Екатеринбург

Ural state medical University
Institute of Medical Cellular Technologies
Yekaterinburg, Russian Federation

Виктор Степанович Мякотных **Viktor Myakotnykh**

доктор медицинских наук профессор,
профессор кафедры факультетской терапии
и гериатрии
vmyakotnykh@yandex.ru

Уральский государственный медицинский
университет, Россия, Екатеринбург

Ural state medical University
Yekaterinburg, Russian Federation

Денис Леонидович Щербаков **Denis Shcherbakov**

кандидат биологических наук, старший
научный сотрудник ЦНИЛ
cdcom2@yandex.ru

Уральский государственный медицинский
университет, Институт медицинских
клеточных технологий Россия, Екатеринбург

Ural state medical University
Institute of Medical Cellular Technologies
Yekaterinburg, Russian Federation

Аннотация. В статье рассматриваются
различные варианты цифровой
индивидуализации подхода к демографии,
диагностике и коррекции процесса старения
популяции и организма мужчин и женщин.

Abstract. The article discusses various options
for digital individualization of the approach to
demography, diagnosis and correction of the
aging process of the population and the body of
men and women.

Ключевые слова: демографические показатели, старение, биовозраст, мужчины, женщины, полиморбидность, геронпрофилактика. **Keywords:** demographic indicators, aging, bio-age, men, women, polymorbidity, geroprophylaxis.

В настоящее время в научной литературе активно обсуждаются причины, механизмы и проявления процесса старения, в том числе генетически детерминированные или возникающие под влиянием условий внутренней или внешней среды, в большинстве своем имеющие весомые доказательства своего существования [2, 4, 7, 14]. Предполагается при этом, что различные механизмы старения человека, хотя и универсальны, но имеют неодинаковый вклад в возрастную инволюцию конкретного организма [5, 8, 12].

Согласно оценкам ООН, женщины живут дольше мужчин во всех странах мира. При этом разрыв в ожидаемой продолжительности жизни (ОПЖ) мужчин и женщин сокращается во всех развитых странах мира после его роста во второй половине XX века. Исследования, проведенные в Западной Европе и англоязычных странах, показали, что смертность населения в возрасте старше 50 лет от причин, связанных с курением, внесла наибольший вклад как в увеличение, так и в последующее уменьшение различий в ОПЖ между полами. Восточно-европейские страны отличаются высокой избыточной смертностью мужского населения в молодых и средних возрастах, которая не может объясняться только негативными последствиями курения. Начало сокращения разрыва в ОПЖ сильно варьирует: от 1969 г. в Великобритании до 2009 г. в Греции. Также изменяется и величина максимального разрыва: в России, например, она составила 13,7 года в 2005 г. Избыточная мужская смертность в молодых и средних возрастах (20–50 лет) в странах Восточной Европы определяет до 35 % всей разницы в ОПЖ мужчин и женщин, в то время как в западноевропейских странах эта величина не превышает 20 %. К 2014 г. разрыв в ОПЖ между мужчинами и женщинами начал сокращаться в большинстве стран. Первыми максимального разрыва в ОПЖ мужчин и женщин достигли англоязычные страны (7,36 года в 1975 г.), они же первыми добились устойчивого снижения этого показателя в 1978 г. Страны Северной и Западной Европы быстро присоединились к новой тенденции, в то время как другим регионам потребовались иногда десятилетия, чтобы добиться уменьшения неравенства в ОПЖ между мужчинами и женщинами. Несмотря на увеличение неравенства между полами, ситуация в целом становилась лучше и для мужчин, и для женщин, так как ОПЖ росла для представителей всех полов. Таким образом, во всех развитых странах сейчас происходит стабильное снижение различий в ОПЖ между мужчинами и женщинами, но наблюдается существенное разнообразие в величине разрыва и в том, когда началось стабильное снижение различий в ОПЖ. В странах Центральной и Восточной Европы и постсоветских странах снижение началось позже и с намного более высокого уровня. В этих странах разрыв в ОПЖ долгое время рос на фоне стагнации и даже снижения мужской ОПЖ, а на постсоветском пространстве различия между мужчинами и женщинами еще и колебались, повторяя скачки в мужской смертности. «Женское преимущество» в смертности у человечества возникло по историческим меркам относительно недавно — в ходе эпидемиологического перехода в 70-е годы прошлого века, когда произошло смещение смертности от инфекционных болезней на 2–3 место после сердечно-сосудистых заболеваний в связи с успехами медицины. В целом феномен гендерного снижения разрыва ОПЖ объясняют влиянием внешних и внутренних факторов. Среди внешних наиболее понятны поведенческие факторы, определяющие большую ОПЖ женщин по сравнению с мужчинами. Авторы при этом называли большую приверженность последних к курению, алкоголю, склонность к рискованному поведению, более низкую обращаемость за медицинской помощью и слабую приверженность к лечению, большую подверженность стрессу из-

за социальных потрясений [1, 3, 13]. Однако внутренние биологические причины этого явления, за редким исключением (роль гормонального статуса, наличие или отсутствие патологии, например), менее ясны.

Собственно, процесс естественного старения относится к внутренним факторам и в онтогенезе организма, по-видимому, тоже не однороден, а имеет, в частности, разную степень связи с возраст-зависимой патологией, что, по мнению многих исследователей, является одним из самых значимых факторов ускорения старения. Если принять за аксиому возможность скрытого запуска процесса старения организма сразу после его зарождения, то число и интенсивность обнаруживаемых специальными методами исследования и видимых проявлений старения в онтогенезе неуклонно возрастает. В молодом возрасте он протекает скрыто и не проявляется в виде видимых изменений, а в среднем, пожилом, старческом возрасте процесс старения активно взаимодействует с появляющейся с возраст-ассоциированной патологией [4, 10, 15].

Не претендуя в рамках нашей работы на попытки разрешения вопроса о первичности и вторичности процесса ускоренного старения и возраст-ассоциированной патологии, как и разделения понятий процесса ускоренного старения и возраст-ассоциированных болезней, нельзя не заметить, что указанная многофакторность во многом объясняет, почему применение одного или нескольких геропротективных воздействий в экспериментальных исследованиях на чистых линиях лабораторных животных часто дает обнадеживающие результаты, а результаты клинических исследований по торможению процесса старения в целом оказываются более скромными [2, 4]. Кроме того, как уже имеющиеся в арсенале современной геронтологии и гериатрии, так и вновь внедряемые средства и методы торможения процесса старения имеют как правило, с нашей точки зрения, неоправданно широкий круг показаний (при малом числе противопоказаний) [11], что, помимо их достоинств, может свидетельствовать об элементарной недостаточной изученности этих вопросов.

В связи с этим, разработка технологий индивидуального подбора комплексной геропротективной терапии на основе объективных количественно измеряемых маркеров старения с использованием комплексной диагностики и терапии должна заметно увеличить эффективность уже существующих методов геропротективной терапии, определить (ограничить или расширить) диапазон практического применения геропротективных воздействий, повысить качество и продолжительность жизни современного человека. При этом следует заметить, что на современном этапе исследований в этом направлении индивидуализация не обязательно должна пониматься только как адресно персонализированная для данного конкретного пациента, а вполне может носить «группо-специфический характер» [6, 9], то есть может быть направлена на группы лиц определенного пола паспортного и (или) биологического возраста, и различного состояния здоровья (в первом приближении «практически здоровых» и имеющих «полиморбидность», т.е. несколько хронических заболеваний одновременно). Сочетание учета этих факторов даже с довольно ограниченным кругом изученных нами ранее лечебных воздействий образует вполне достаточное разнообразие различных лечебных схем геропротектики, что в дальнейшем может служить основой для разработки индивидуального плана не только персональной геропротектики, но и способствовать построению плана такой же персонализированной геродиагностики.

Проведенные нами предварительные экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о реальной возможности создания такой технологии [2], а также своевременности и актуальности планируемого исследования, поскольку разработка указанной технологии позволит как выявлять ведущий(ие) механизм(ы) старения конкретного человека или однородных по своим геронтологическим характеристикам групп людей, так и подобрать для них адекватную эффективную терапию старения. Отдельной задачей в этом

направлении считаем выявление такого геропротективного воздействия для индивида или группы индивидов, которое было бы одновременно составным компонентом терапии его ведущей или сопутствующей патологии (возраст-ассоциированной или не имеющей привязки к возрасту).

Однако геротерапевтическому (лечебному) этапу должен предшествовать этап диагностический, который также должен быть модифицирован введением персонализированных геродиагностических методов, нацеленных на исследовательском и внедренческом этапе сначала на отдельные группы пациентов, а затем и персонально на индивида.

Задача представляется неразрешимой или длительной без привлечения методов цифровизации и математического моделирования, которые внедряются в диагностическую часть исследования, создавая действующую диагностическую модель, которую можно было использовать для объективного измерения степени выраженности эффекта торможения процесса старения организма.

Индивидуализированный комплексный геродиагностический и геропротективный подход к терапии старения должен быть заметно более эффективен, чем геропротективные воздействия без индивидуального подбора. Геронтология и гериатрия при этом как науки повысят свою научно-практическую значимость и приблизятся к современным тенденциям персонализированной медицины и цифровизации.

Целью данной работы является выявление статистических половых различий в процессах физиологического и ускоренного старения как основы для прогнозирования и повышения эффективности геропротективной терапии.

Материалы и методы. Исследования выполнены в лаборатории антивозрастных технологий ГАУЗ СО «Института медицинских клеточных технологий», кафедре биохимии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России и в лаборатории патофизиологии старения Свердловского областного клинического психоневрологического госпиталя ветеранов войн (г. Екатеринбург).

Для статистического анализа была использована сформированная нами база данных обследования 5296 пациентов-добровольцев (включая повторные обследования пациентов): 3395 лиц мужского пола и 1901 лиц женского пола. Часть пациентов была привлечена в клинические исследования для изучения влияния аргинина (биологически активная добавка — БАД «Вазотон») и интерлейкина-2 (ИЛ-2, фармпрепарат «Ронколейкин»), примененных курсами в рекомендованных аннотациями в средних терапевтических дозировках, на стандартизированные биохимические, гематологические и функционально-психологические показатели пациентов. У всех пациентов перед исследованием получали информированное согласие. Обследуемые пациенты имели календарный возраст от 17 до 93 лет, разделенные по полу, по возрастам (17–39 лет, 40–59 лет, 60–79 лет, 80–100 лет) и состоянию здоровья (практически здоровые пациенты и пациенты с полиморбидной патологией в стадии стойкой ремиссии). Критерием исключения из исследования было наличие тяжелых заболеваний, их обострений или остро протекающих патологий, травм, операций в последний перед исследованием календарный год. Для определения темпа старения пациентов использовали несколько разработанных нами способов определения биовозраста (БВ): основанных на полиномиальном уравнении (патенты: «Программа для ЭВМ «BIOAGE Polinom», 2012613817, опубликовано 24.04.2012.; «Способ определения биологического возраста у женщин» № 2617801, Заявка № 2016129651. Приоритет от 19 июля 2016 г.; «Способ определения биологического возраста у мужчин» № 2617313, Заявка № 2016129302. Приоритет от 18 июля 2016 г.) и основанных на уравнении множественной линейной регрессии [2,4]. Полученные данные подвергали статистической обработке с использованием непараметрических и параметрических критериев статистики. Удаление

выпадающих значений из совокупностей проводили с достоверностью $p < 0,05$. Для каждой совокупности вычисляли среднюю арифметическую величину, стандартную ошибку средней величины.

Для оценки достоверности отличий между сравниваемыми группами использовали параметрический *t*-критерий Стьюдента для связанных и несвязанных совокупностей и непараметрический критерий Вилкоксона для связанных совокупностей. Наличие взаимосвязи показателей определяли путем вычисления коэффициента парной корреляции Пирсона (*r*) и его значимости по параметрическим критериям. В исследованиях формирование групп проводилось по простым признакам: возрасту, полу и состоянию здоровья. При индивидуальном прогнозировании эффективности действия геропротективного средства пациенты не разделялись по группам, в зависимости от вероятного эффекта, а для каждого пациента определялось вероятное изменение биологического возраста. В связи с этим, в работе использовался множественная регрессия, а не дискриминантный анализ. Статистическую обработку проводили на персональном компьютере с процессором Intel Core Duo 1,3 GHz. Критерием достаточной достоверности различий сравниваемых средних величин считали $p < 0,05$.

Полученные результаты. Функционально-психологические показатели мужчин чаще имели статистически значимую корреляцию с календарным возрастом (в 86 % случаев), чем с продолжительностью жизни (в 57 % случаев). В то же время рутинные биохимические и гематологические показатели мужчин чаще имеют статистически значимую корреляцию с продолжительностью жизни (в 77 % случаев), чем с календарным возрастом (в 46 % случаев).

Рутинные биохимические показатели женщин заметно чаще (71 %) статистически значимо коррелировали с календарным возрастом, чем у мужчин (38 %). У пациентов обоих полов сходство (по знаку и достоверности) корреляций календарного возраста с биохимическими показателями составляет всего 24 %, с гематологическими показателями — 26 % и только с функционально-психологическими показателями — 86 %.

Большинство изученных функционально-психологических показателей (90,9 % у женщин и 80 % у мужчин) имели однонаправленную динамику изменений при старении и действии на организм факторов, ускоряющих старение (мультиморбидная патология), и разнонаправленную динамику изменений при старении и геропротективной терапии. В то же время большинство биохимических (50 % у женщин, 66,7 % у мужчин) и гематологических (66,7 % у женщин, 72,7 % у мужчин) показателей не имели однонаправленной динамики изменений при старении и воздействии на организм факторов, ускоряющих старение, и разнонаправленной динамики изменений при старении и геропротективной терапии.

Биологический возраст пациентов, рассчитанный с использованием функционально-психологических показателей, имел высокую статистически значимую корреляцию с календарным возрастом (у женщин +0,84, $p < 0,001$; у мужчин +0,87, $p < 0,001$), он достоверно отражал продолжительность жизни (корреляция между возрастом смерти и степенью постарения у мужчин -0,57, $p < 0,001$) и влияние факторов, ускоряющих (у пациентов с мультиморбидной патологией биовозраст выше, чем у здоровых на +41,9 %, $p < 0,001$ у женщин, на +34,8 %, $p < 0,001$ у мужчин) и замедляющих старение (терапия мультиморбидной патологии снижала биологический возраст женщин на -2,1 %, $p > 0,05$, у мужчин на -3,8 %, $p < 0,001$). В то же время биологический возраст, рассчитанный с использованием биохимических и гематологических показателей, имел умеренную статистически значимую корреляцию с календарным возрастом (у мужчин от +0,39 до +0,44, $p < 0,001$; у женщин от +0,42 до +0,58, $p < 0,001$).

Биологический возраст мужчин, рассчитанный на математической модели, разработанной для пациентов женского пола, имел более низкую корреляцию с календарным возрастом (+0,78, $p < 0,001$), чем биологический возраст мужчин, рассчитанный на специально разработанной для них математической модели (+0,87, $p < 0,001$). Аналогичная ситуация наблюдалась в отношении биологического возраста женщин. Таким образом, для оценки темпа старения и влияния на него различных факторов оптимально измерение биологического возраста, рассчитанного персонально для каждого пола с использованием функционально-психологических показателей.

Для выявления половых отличий в геропротективном эффекте выбранного воздействия оценено влияние L-аргинина на темп старения практически здоровых пациентов мужского и женского пола. Установлено, что аминокислота L-аргинин (БАД «Вазотон»), применяемая курсом в течение 14 дней по 500 мг перорально 2 раза в день, снижала биологический возраст женщин (на $-5,9\%$, $p < 0,05$) и не влияла на биологический возраст мужчин (снижение БВ на $-2,3\%$, $p > 0,05$).

Применение препаратов «Ронколейкин» и «Вазотон» у пациентов обоих полов снижали темп их старения — ускоренного (на $-7,1\%$, $p < 0,05$), физиологического (на $-10,8\%$, $p < 0,05$) и замедленного (на $-11,7\%$, $p < 0,01$).

С помощью уравнений множественной линейной регрессии с высокой точностью прогнозировано изменение темпа старения пациентов мужского пола под влиянием препарата «Ронколейкин» (ИЛ-2) и пациентов обоего пола под влиянием препарата «Вазотон» (L-аргинин). Коэффициенты корреляций между прогнозируемым и фактическим изменением биологического возраста пациентов мужского и женского пола после коррекции ИЛ-2 и L-аргинина составили более 0,96 ($p < 0,001$).

Заключение. Подбор геропротективной терапии с учетом пола пациента значительно увеличивал ее эффективность. Возможности геропротективных воздействий не ограничиваются коррекцией ускоренного старения, они могут применяться для снижения темпов и физиологического старения. Геропротективные воздействия по-разному влияют на темп старения мужчин и женщин, что говорит о половых и в целом индивидуальных различиях в ведущих механизмах старения человека. Полученные результаты позволят диагностировать характер протекания процесса старения у практически здорового человека или пациента с полиморбидной патологией, с целью подбора и назначения ему индивидуально эффективного геропротективного средства. Это поможет управлять процессом старения пациента на основе его диагностики, что должно оказаться существенно более эффективным с медицинской и экономической точек зрения. Область применения полученных результатов — лечебно-профилактические учреждения, работающие с пациентами среднего, пожилого и старческого возраста.

Примечание. Работа выполнена при финансовой поддержке средств госзадания РФ по теме: «Индивидуализация подбора комплексной геропротективной терапии», Рег. № 121030900298-9.

Список литературы

1. *Вергелес, М. О.* Разрыв в ожидаемой продолжительности жизни между мужчинами и женщинами в развитых странах: больше общего или различного? / М. О. Вергелес. Текст: электронный // Демографическое обозрение. 2021. Т. 8, № 4. С. 6–39. <https://doi.org/10.17323/demreview.v8i4.13874>.
2. *Старение* организма и возрастная динамика биомаркеров геродиагностики у человека / И. В. Гаврилов, В. Н. Мещанинов, Д. Л. Щербаков [и др.]. Текст: электронный // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2020. Т. 17, № 4. С. 272–284. <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2020-17-4-272-274>.

3. Зинькина, Ю. В. Разрыв в ожидаемой продолжительности жизни мужчин и женщин: обзор генетических, социальных и ценностных факторов / Ю. В. Зинькина, А. В. Коротаев. Текст: электронный // Демографическое обозрение. 2021. Т. 8, № 1 (8). С. 106–126. <https://doi.org/10.17323/demreview.v8i1.12395>.
4. Онтогенетические принципы ускоренного старения и перспективы его профилактики и лечения / В. Н. Мещанинов, П. Б. Цывьян, В. С. Мякотных [и др.]. Текст: непосредственный // Успехи геронтологии. 2021. Т. 34, № 4. С. 637–648. <https://doi.org/10.34922/AE.2021.34.4.018>.
5. Latest advances in aging research and drug discovery / D. Bakula, A. Ablasser, A. Aguzzi [et al.]. Text: electronic // Aging. 2019. Vol. 11, iss. 22. P. 9971–9981. <https://doi.org/10.18632/aging.102487>.
6. Erikainen, S. Contested futures: envisioning “Personalized,” “Stratified,” and “Precision” medicine / S. Erikainen, S. Chan. Text: electronic // New Genetics and Society. 2019. Vol. 38, iss. 3. P. 308–330. <https://doi.org/10.1080/14636778.2019.1637720>.
7. Disease drivers of aging / R. J. Hodes, F. Sierra, N. S. Austad [et al.]. Text: electronic // Ann. NY Acad. Sci. 2016. Vol. 1386, iss. 1. P. 45–68. <https://doi.org/10.1111/nyas.13299>.
8. Kane, E. A. Epigenetic changes during aging and their reprogramming potential / E. A. Kane, A. D. Sinclair. Text: electronic // Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology. 2019. Vol. 54, iss. 1. P. 61–83. <https://doi.org/10.1080/10409238.2019.1570075>.
9. Kichko, K. Personalized Medicine in the U.S. and Germany: Awareness, Acceptance, Use and Preconditions for the Wide Implementation into the Medical Standard / K. Kichko, P. Marschall, S. Flessa. Text: electronic // Journal of Personalized Medicine. 2016. Vol. 6, iss. 2. P. 15. <https://doi.org/10.3390/jpm6020015>.
10. Lemoine, M. The Evolution of the Hallmarks of Aging / M. Lemoine. Text: electronic // Frontiers in Genetics. 2021. Vol. 12. P. 693071. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.693071>.
11. Mahmoudi, S. Turning back time with emerging rejuvenation strategies / S. Mahmoudi, L. Xu, A. Brunet. Text: electronic // Nature Cell. Biology. 2019. Vol. 21. P. 32–43. <https://doi.org/10.1038/s41556-018-0206-0>.
12. Morris, J. B. Genetic and epigenetic regulation of human aging and longevity / J. B. Morris, J. B. Willcox, A. T. Donlon. Text: electronic // Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease. 2019. Vol. 1865, iss. 7. P. 1718–1744. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.08.039>.
13. Östergren, O. The contribution of smoking-related deaths to the gender gap in life expectancy in Sweden between 1997 and 2016 / O. Östergren, P. Martikainen. Text: electronic // Scandinavian Journal of Public Health. 2020. Vol. 48, iss. 3. P. 346–349. <https://doi.org/10.1177/1403494819848278>.
14. Dissecting Aging and Senescence—Current Concepts and Open Lessons / C. Schmeer, A. Kretz, D. Wengerod [et al.]. Text: electronic // Cells. 2019. Vol. 8, iss. 11. P. 1446–1448. <https://doi.org/10.3390/cells8111446>.
15. Perspectives of Homo sapiens lifespan extension: focus on external or internal resources? / V. P. Skulachev, G. A. Shilovsky, T. S. Putyatina [et al.]. Text: electronic // Aging (Albany NY). 2020. Vol. 12, iss. 6. P. 5566–5584. <https://doi.org/10.18632/aging.102981>.