

ISSN 1561-9125

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

№ 1 2018
Том 31
Vol. 31

Успехи ГЕРОНТОЛОГИИ


Advances in Gerontology

Физиологические механизмы
старения

Место гериатрии
как врачебной специальности

Диагностика, клиническая картина
и лечение ассоциированных
с возрастом заболеваний

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ



**УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ
ADVANCES IN GERONTOLOGY**



«ЭСКУЛАП» • САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2018

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

ADVANCES in GERONTOLOGY

V o l u m e 3 1, N^o 1

Editorial Board:

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

Editorial Advisory Board:

A. L. Azin	(Yoshkar-Ola)	I. M. Kvetnoy	(St. Petersburg)
A. V. Arutjunyan	(St. Petersburg)	A. V. Lysenko	(Rostov-on-Don)
A. L. Ariev	(St. Petersburg)	S. B. Malichenko	(Moscow)
M. F. Ballyzek	(St. Petersburg)	A. I. Martynov	(Moscow)
V. V. Bezrukov	(Kiev, Ukraine)	O. N. Mikhailova	(St. Petersburg)
V. V. Benberin	(Astana, Kazakhstan)	V. S. Myakotnikh	(Ekaterinburg)
I. I. Eliseeva	(St. Petersburg)	M. A. Paltsev	(Moscow)
C. Francheschi	(Bologna, Italy)	K. I. Prashchayev	(Belgorod)
E. Yu. Golubeva	(Arkhangelsk)	S. N. Puzin	(Moscow)
N. D. Goncharova	(Sochi—Adler)	S. I. S. Rattan	(Aarhus, Denmark)
N. K. Gorshunova	(Kursk)	G. S. Roth	(Baltimore, USA)
A. N. Il'tnitsky	(Polotsk, Belarus)	A. V. Sidorenko	(Vienna, Austria)
E. N. Imyanitov	(St. Petersburg)	V. P. Skulachev	(Moscow)
A. N. Khokhlov	(Moscow)	G. A. Sofronov	(St. Petersburg)
T. B. L. Kirkwood	(Newcastle, U. K.)	A. G. Soloviev	(Arkhangelsk)
N. G. Kolosova	(Novosibirsk)	O. V. Tatarinova	(Yakutsk)
V. K. Koltover	(Chernogolovka)	J. Vijg	(San Antonio, USA)
O. V. Korkushko	(Kiev, Ukraine)	I. A. Vinogradova	(Petrozavodsk)
E. A. Korneva	(St. Petersburg)	P. A. Vorobiev	(Moscow)
G. P. Kotelnikov	(Samara)	E. G. Zotkin	(St. Petersburg)
K. L. Kozlov	(St. Petersburg)	A. I. Yashin	(Durham, USA)
A. V. Kulikov	(Pushchino)		

Published since 1997

**Indexed in Index Medicus/MEDLINE; PubMed; Russian Science Citation Index (RSCI)
at the Web of Science base; SCOPUS; included in Academic Journal Catalogue (AJC)**

St. PETERSBURG • 2018

УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ

Т о м 3 1, № 1

Редакционная коллегия:

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

Редакционный совет:

А. Л. Азин	(Йошкар-Ола)	Е. А. Корнева	(Санкт-Петербург)
А. В. Арутюнян	(Санкт-Петербург)	Г. П. Котельников	(Самара)
А. Л. Арьев	(Санкт-Петербург)	А. В. Куликов	(Пушино)
М. Ф. Баллюзек	(Санкт-Петербург)	А. В. Лысенко	(Ростов-на-Дону)
В. В. Безруков	(Киев, Украина)	С. Б. Маличенко	(Москва)
В. В. Бенберин	(Астана, Казахстан)	А. И. Мартынов	(Москва)
Я. Вийг	(Сан-Антонио, США)	О. Н. Михайлова	(Санкт-Петербург)
И. А. Виноградова	(Петрозаводск)	В. С. Мякотных	(Екатеринбург)
П. А. Воробьев	(Москва)	М. А. Пальцев	(Москва)
Е. Ю. Голубева	(Архангельск)	К. И. Прощаев	(Белгород)
Н. Д. Гончарова	(Сочи—Адлер)	С. Н. Пузин	(Москва)
Н. К. Горшунова	(Курск)	С. И. С. Раттан	(Орхус, Дания)
И. И. Елисеева	(Санкт-Петербург)	Дж. С. Рот	(Балтимор, США)
Е. Г. Зоткин	(Санкт-Петербург)	А. В. Сидоренко	(Вена, Австрия)
А. Н. Ильницкий	(Полоцк, Белоруссия)	В. П. Скулачёв	(Москва)
Е. Н. Имянитов	(Санкт-Петербург)	А. Г. Соловьёв	(Архангельск)
И. М. Кветной	(Санкт-Петербург)	Г. А. Софронов	(Санкт-Петербург)
Т. Б. Л. Кирквуд	(Ньюкасл, Великобритания)	О. В. Татарина	(Якутск)
К. Л. Козлов	(Санкт-Петербург)	К. Франчески	(Болонья, Италия)
Н. Г. Колосова	(Новосибирск)	А. Н. Хохлов	(Москва)
В. К. Кольтовер	(Черноголовка)	А. И. Яшин	(Северная Каролина, США)
О. В. Коркушко	(Киев, Украина)		

Выходит с 1997 г.

Индексируется Российским индексом научного цитирования (РИНЦ),
Index Medicus/ MEDLINE, PubMed, Russian Science Citation Index (RSCI)
на базе Web of Science, SCOPUS, включён в Academic Journal Catalogue (AJC)

Успехи геронтологии. Санкт-Петербург: Эскулап, 2018. Т. 31. № 1. 152 с., ил.

Издается при поддержке Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии, Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова и Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н. Н. Петрова Минздрава РФ

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

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

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

Главный редактор В. Н. Анисимов

Редакционная обработка О. В. Комарова, Н. Ю. Крамер

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

197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3, издательство «Эскулап»
Лицензия ИД № 04402 от 29.03.2001 г.

Подписано в печать 20.03.2018 г. Формат бумаги 60×90^{1/8}. Печать офсетная. Печ. л. 19.

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

<p>Мустафин Р. Н., Хуснутдинова Э. К. Эпигенетическая гипотеза роли пептидов в старении</p>	<p>10 <i>Mustafin R. N., Khusnutdinova E. K.</i> Epigenetic hypothesis of the role of peptides in aging</p>
<p><i>Lasalvia-Prisco E., Dau C., Vázquez J., Goldschmidt P., Galmarini F.</i> Геропротекция в профилактике рака</p>	<p>21 <i>Lasalvia-Prisco E., Dau C., Vázquez J., Goldschmidt P., Galmarini F.</i> Geroprotection in cancer prevention</p>
<p>Стародубов В. И., Эделева А. Н., Сабгайда Т. П. Полиморбидность лиц старших возрастных групп в городской и сельской местности Нижегородской области</p>	<p>25 <i>Starodubov V. I., Edeleva A. N., Sabgayda T. P.</i> Multimorbidity of elderly persons in urban and rural areas of the Nizhny Novgorod region</p>
<p>Пузин С. Н., Шургая М. А., Одебаева Р. О. Инвалидность граждан пожилого возраста вследствие гипертонической болезни в Российской Федерации</p>	<p>32 <i>Puzin S. N., Shurgaya M. A., Odebaeva R. O.</i> Disability of elderly people due to hypertensive disease in the Russian Federation</p>
<p>Краснянская Т. М., Тылец В. Г. Ресурсы психологической безопасности личности в зависимости от трудового статуса пенсионера</p>	<p>39 <i>Krasnyanskaya T. M., Tylets V. G.</i> Resources of person psychological security depending on the employment status of a pensioner</p>
<p>Орлик Т. В., Григорьева Н. В. Семейный статус и место проживания как социальные детерминанты развития вертебрального болевого синдрома и нарушения жизнедеятельности у женщин старших возрастных групп</p>	<p>46 <i>Orlyk T. V., Grygorieva N. V.</i> Marital status and place of living as social determinants of vertebral pain syndrome and disturbance of life quality in women of older age groups</p>
<p>Мякотных В. С. Возраст-ассоциированная патология и место гериатрии как врачебной специальности (рассуждения врача-клинициста)</p>	<p>55 <i>Myakotnykh V. S.</i> Age-associated pathology and the location of geriatrics as a medical specialty (reflections of Clinician)</p>
<p>Хорошинина Л. П. Рассуждения врача-гериатра, или полемические заметки о статье В. С. Мякотных «Возраст-ассоциированная патология и место гериатрии как врачебной специальности (рассуждения врача-клинициста)»</p>	<p>64 <i>Khoroshinina L. P.</i> Reflections of a geriatrician or polemical notes about V. S. Myakotnykh's article «Age-associated pathology and the location of geriatrics as a medical specialty (reflections of Clinician)»</p>
<p>Иванов С. В. Комментарии к статье В. С. Мякотных «Возраст-ассоциированная патология и место гериатрии как врачебной специальности (рассуждения врача-клинициста)»</p>	<p>69 <i>Ivanov S. V.</i> Comment on the article by V. S. Myakotnykh «Age-associated pathology and the location of geriatrics as a medical specialty (reflections of Clinician)»</p>
<p>Советкина Н. В., Финагентов А. В. Россия нуждается в развитии гериатрии: размышляя над статьей В. С. Мякотных «Возраст-ассоциированная патология и место гериатрии как врачебной специальности (рассуждения врача-клинициста)»</p>	<p>73 <i>Sovetkina N. V., Finagentov A. V.</i> Russia needs the development of geriatrics: reflecting on V. S. Myakotnykh's article «Age-associated pathology and the location of geriatrics as a medical specialty (reflections of Clinician)»</p>
<p>Киприянова К. Е., Типисова Е. В., Горенко И. Н., Елфимова А. Э., Попкова В. А. Содержание гормонов систем гипофиз—щитовидная железа и гипофиз—гонады в крови у жительниц Европейского Севера Российской Федерации в постменопаузе в зависимости от возраста</p>	<p>75 <i>Kipriyanova K. E., Tipisova E. V., Gorenko I. N., Elfimova A. E., Popkova V. A.</i> Pituitary—gonadal and pituitary—thyroid axis hormone serum levels in postmenopausal women of the European North of the Russian Federation, depending on the age</p>
<p>Гунин А. Г., Голубцова Н. Н. Возрастные изменения содержания рецепторов тиреоидных гормонов в коже человека</p>	<p>82 <i>Gunin A. G., Golubtsova N. N.</i> Thyroid hormone receptors in human skin during aging</p>

- | | | |
|---|-----|---|
| <p><i>Воробьева О. В., Любовцева Л. А.</i>
Влияние аутотрансплантации костного мозга на нейротрансмиттерные структуры <i>appendix vermiformis</i> у старых крыс</p> | 91 | <p><i>Vorobeva O. V., Lubovceva L. A.</i>
Influence of bone marrow autotransplantation on neurotransmitter structures of <i>appendix vermiformis</i> in old rats</p> |
| <p><i>Корсакова Н. В.</i>
Первичная открытоугольная глаукома: современные теории развития (обзор литературы)</p> | 95 | <p><i>Korsakova N. V.</i>
The primary open-angle glaucoma: modern theory of development (literature review)</p> |
| <p><i>Бывальцев В. А., Степанов И. А., Калинин А. А., Бельх Е. Г.</i>
Применение измеряемого коэффициента диффузии в диагностике дегенерации поясничных межпозвоночных дисков у пациентов пожилого и старческого возраста методом диффузионно-взвешенной МРТ</p> | 103 | <p><i>Byvaltsev V. A., Stepanov I. A., Kalinin A. A., Belykh E. G.</i>
The use of apparent diffusion coefficient in diagnosis of lumbar intervertebral disk degeneration in patients with middle and old age by diffusion-weighted MRI</p> |
| <p><i>Щуров В. А., Щуров И. В.</i>
Возрастная реактивность организма больных при лечении переломов костей конечностей</p> | 110 | <p><i>Schurov V. A., Schurov I. V.</i>
Age reactivity of the organism of patients for treating bone limits</p> |
| <p><i>Гарин Ю. Ю., Козлов К. Л., Медведев Д. С.</i>
Рентгеноэндovasкулярная коррекция стенозо-окклюзионного поражения центральных вен у пациентов до и после 60 лет, находящихся на хроническом гемодиализе: опыт одного центра</p> | 115 | <p><i>Garin Yu. Yu., Kozlov K. L., Medvedev D. S.</i>
Endovascular intervention in central venous stenosis and obstructions in the middle aged and elderly hemodialysis patients: a Single-center Experience</p> |
| <p><i>Вышков Е. В., Аветисян В. Ю., Кузелева Е. А., Гарганеева А. А., Марков В. А.</i>
Госпитальные и отдаленные исходы отсроченного чрескожного коронарного вмешательства после успешной тромболитической терапии у больных старческого возраста с острым инфарктом миокарда</p> | 121 | <p><i>Vyshlov E. V., Avetisyan V. Y., Kuzeleva E. A., Garganeeva A. A., Markov V. A.</i>
In-hospital and long-term results of delayed percutaneous coronary intervention after successful thrombolytic therapy in elderly patients with acute myocardial infarction</p> |
| <p><i>Один В. И., Дворовкин А. Э., Инамова О. В., Тьренко В. В., Гумилевская О. П.</i>
Особенности онтогенетических форм ревматоидного артрита, ассоциированного с аутоиммунным тиреоидитом</p> | 126 | <p><i>Odin V. I., Dvorovkin A. E., Inamova O. V., Tyrenko V. V., Gumilevskaya O. P.</i>
Features of the ontogenetic forms of rheumatoid arthritis associated with autoimmune thyroiditis</p> |
| <p><i>Горшунова Н. К., Медведев Н. В., Савич В. В.</i>
Инволютивная и гипертензивная фиброзная трансформация сердца в формировании миокардиальной дисфункции и недостаточности кровообращения</p> | 132 | <p><i>Gorshunova N. K., Medvedev N. V., Savich V. V.</i>
Involutive and hypertensive fibrosive transformation of the heart in formation of myocardial dysfunction and chronic heart failure</p> |
| <p><i>Деркач К. В., Сухов И. Б., Бондарева В. М., Шпаков А. О.</i>
Влияние Метформина на метаболические показатели и гипоталамические сигнальные системы у крыс с ожирением, вызванным высокоуглеводной и высокожировой диетой</p> | 139 | <p><i>Derkach K. V., Sukhov I. B., Bondareva V. M., Shpakov A. O.</i>
The effect of Metformin on metabolic parameters and hypothalamic signaling systems in rats with obesity induced by a high-carbohydrate/high-fat diet</p> |
| <p><i>Меликян И. А., Ахмедов Г. Д., Будняк М. А., Гуревич К. Г., Никитюк Д. Б.</i>
Особенности питьевого режима и признаков дефицита магния у пожилых пациентов со съёмными стоматологическими ортопедическими конструкциями</p> | 147 | <p><i>Melikyan I. A., Akhmedov G. D., Budnyak M. A., Gurevich K. G., Nikityuk D. B.</i>
Features of a drinking regimen and signs of deficiency of magnesium at elderly patients with removable stomatologic orthopedic constructions</p> |

E. Lasalvia-Prisco¹, C. Dau¹, J. Vázquez¹, P. Goldschmidt², F. Galmarini³

GEROPROTECTION IN CANCER PREVENTION

¹ Telemedical Organization-Interdoctors Uruguay, Av. 8 de Octubre 2323, Of. 905, Montevideo, CP 11200, Uruguay, e-mail: interdoctors@telemedical.org; ² Telemedical Organization-Interdoctors France, 1, Place des Vosges, 75004 Paris, France; ³ Telemedical Organization-Interdoctors Argentina, Av. Corrientes 1250, 6 A, C1043AAZ, CABA, Argentina

Clinical records from individuals followed for 5 years, 2000 to 2005, were reviewed. They were distributed in 3 cohorts of ages ranging from 51 to 60, 61 to 70, and 71 to 80 years, respectively. Each cohort included 2 groups of patients with diabetes type 2, one group treated with Metformin 850 mg/day, and the other one without pharmacological treatment. In all groups, for each individual, the mean variation of glycosylated hemoglobin, ferritin, lymphocyte count, total and subpopulations, was determined in blood using the measurement at the beginning and at the end of the 5-year follow-up. The number of all living individuals and cancer cases were also recorded in all groups at the end of the 5-year period. The results were consistent with the reported significance as biomarkers of aging of: the increase of glycosylated hemoglobin and ferritin, the decrease of the number of total lymphocytes and CD8+T, and the increase of T-Regulators. In this preliminary observation, the protection of Metformin on the variations of aging biomarkers was associated with survival and decline of malignancy incidence.

Key words: cancer, aging, immunity, Metformin, geroprotection

In recent years, the advances in the identification of biochemical mechanisms through which aging and cellular regeneration counteract their activities have been reported. Furthermore, in an attempt of preventing diseases associated with aging, including cancer, markers of these mechanisms were identified, feasible in clinical practice, as well as intervention procedures on such mechanisms [16]:

1) oxidative stress from free radicals generated in the mitochondrial activity, measured by blood level of glycosylated hemoglobin;

2) inflammaging or accumulative micro inflammation, followed by blood ferritin level not attributable to other causes;

3) immunosenescence resulting from the balance between aging and regeneration of immune-committed cells [7, 14] involving DNA-modifications and autophagy-failures assessed by the count of blood lymphocytes, total and subpopulations.

Other identified mechanisms involved in aging as sirtuins, telomeres, *Wnt*- β Catenin signal have not yet appropriate clinical markers to follow their activities.

In the frame of aging mechanisms with recognized feasible markers, and with geroprotection as goal, the exploration of suitable agents to slow the injuries induced by aging and/or to enhance the regeneration has been possible. One of these agents is Metformin, which has an already described activity on the three above referred mechanisms of aging, and also has antitumor activity.

Materials and methods

Groups. In this analysis, we observed a 5-year period on clinical records of individuals incorporated to comparable groups: gender (all males), age (51–80 years old), and with or without therapeutic indication of Metformin [6].

Inclusion criteria

Available records with continuity during 5 years, from 2000 to 2005, diagnosis of diabetes type 2, all males, 51–80 years old at the beginning of 5-year follow-up. They were included clinical records in which measures of glycosylated hemoglobin, ferritin and lymphocyte, total count and subpopulations, were recorded as it was described in Methods, at least during the first and last month of the 5-year follow-up.

Among these records, 300 patients were selected and divided in 2 groups, one treated with Metformin (150), and the other one, without pharmacological treatment (150). In each group, three age-ranges were included (50 each): 51–60, 61–70, and 71–80 years old (table).

Exclusion criteria

Any additional treatment for more than 30 days. Any discontinuity of the inclusion/exclusion criteria.

Five-year variation of aging-biomarkers, cancer prevalence, and survival

Age, years old (all males), <i>n</i> =100		51–60		61–70		71–80	
Metformin		non treated, <i>n</i> =50	treated, <i>n</i> =50	non treated, <i>n</i> =50	treated, <i>n</i> =50	non treated, <i>n</i> =50	treated, <i>n</i> =50
<i>5-year biomarkers variation</i>							
Glycosylated Hemoglobin, mmol/mol		+10,0±2,9**	+5,6±1,7	+12,2±2,4**	+6,1±1,2	+14,4±2**	+6,6±1,1
Ferritin, ng/ml		+64,2±15,1**	+44,1±7,5	+82,2±12,4**	+44,4±4,6	+96,0±14,6**	+33,9±4,4
Lymphocytes	<i>CD3</i> +/ <i>mm</i> ³	−60,5±7,1 ^{NS}	−54,1±5,6	−68,3±8,3*	−52,7±7,2	−74,0±8,1*	−55,4±6,3
	<i>CD4</i> + <i>T</i> / <i>mm</i> ³	−29,5±4,1 ^{NS}	−24,1±7,4	−31,3±6,1 ^{NS}	−27,5±5,2	−34,6±8,1 ^{NS}	−30,4±5,8
	<i>CD8</i> + <i>T</i> / <i>mm</i> ³	−36,5±5,2 ^{NS}	−31,3±4,8	−38,1±7,6 ^{NS}	−34,3±7,2	−44,0±7,6*	−53,5±6,0
	<i>CD4</i> + <i>CD25</i> + <i>FoxP3</i> / <i>CD4</i> +/ <i>mm</i> ³	+2,1±0,4**	+1,4±0,3	+4,4±0,6**	+1,7±0,5	+8,3±1,1***	+1,9±0,9
5-year cancer diagnosis, total number		10	6	18	8	23	9
5-year cases alive, %		87	91	78	88	66	80

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$; ^{NS} — not significant.

Assessments

Blood levels parameters reported as aging-biomarkers had been registered: glycosylated hemoglobin using high-performance liquid chromatography [2], serum ferritin concentration analyzed using electrochemiluminescence immunoassay [3], and lymphocyte total count, and subpopulation *CD4*+*T*, *CD8*+*T*, *CD4*+*CD25*+*FoxP3* by flow cytometry [17]. In each group, for each individual, the results of the assessments at the beginning and the end of the 5-year period were collected from the clinical records, and the difference between these final and initial results were calculated, the mean and standard deviation of such difference were registered for each group. Prevalence of cancer disease and number of living individuals were registered for each group at the end of this period.

Statistic

For statistical comparison between groups sample data were analyzed by the Student's *t*-test. Analyses were performed using the GraphPad Prism version 5.00 statistical software (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, USA). This study was approved by the appropriate institutional review board accomplishing the Declaration of Helsinki (World Medical Association).

Results

Review includes 5-year period on the clinical records of individuals incorporated to groups comparable in gender (all male), age (51–80 years old), and treated or non-treated with Metformin.

We present the variation of aging-biomarkers, total number of cancer diagnosis, and living individuals, in the 5-year follow-up period (see table).

As it is shown in table, in non-treated individuals, the biomarkers of aging, glycosylated hemoglobin and ferritin increased as the age of the groups increased. In the groups treated with Metformin, of same ages, the increase is significantly less.

The mean of the lymphocytes subpopulations showed: increase of *T*-Regulators (*CD4*+*CD25*+*FoxP3*) with aging, and with less significance, decrease of *CD4*+*T* and *CD8*+*T*, with no other significant variations. Furthermore, the groups treated with Metformin showed dimming of these variations, having the damping of the increase in *T*-Regulators the higher significance. Finally, living individuals in each group decreased with age, and the total number of cancer cases increased with age, but both effects also were significantly slower in groups treated with Metformin.

Discussion

Increased levels of glycosylated hemoglobin and ferritin in blood of non-treated individuals of 51–60, 61–70 and 71–80 years old, respectively, is compatible, in these series, with the significance of these tests as biomarkers of aging [8].

The first metabolic event identified as generator of aging is the hormetic effect of Reactive Oxygen Species (ROS). The generation of mitochondrial energy is regulated by the relationship AMP/ATP, and generates ROS. The effect of ROS upon the cell follows a biphasic curve (hormesis), a low increase of ROS induces a mitochondrial adaptive beneficial response, but a high increase of ROS produces cel-

lular damage (senescence), and aging. This means that high, or accumulative, ROS is a mechanism of aging and aging-associated diseases, through damage of functional molecules and cellular organoids [19]. ROS damage is at least partially mediated by glycation of proteins, nucleic acid and lipids, affecting their functionality and promoting senescence. One of these glycations is responsible of the increased levels of glycosylated hemoglobin [18]. It was previously reported that drugs described as geroprotectors act inhibiting the ROS production. Metformin has impact in this metabolic event by dimming the oxidative damage through AMPK-TOR, and also through another mechanism independent of AMPK [1]. In our analysis, the results confirmed these reports; the individuals treated with Metformin, compared with individuals non-treated, showed a diminution of the increase in glycosylated hemoglobin, associated to aging and above referred as a biomarker of aging. In addition, for the study population, we observed a diminution of cancer prevalence and increase of survival associated with Metformin treatment, as was already reported by independent authors in other research models.

The second event that generates senescence and aging is the detritus accumulation from cell senescence and cell death, inducing universal accumulative microinflammation with cytokines activation and functional perturbation, in a phenomenon named inflammaging [9, 11]. Inflammaging increases blood levels of ferritin for the same level of iron through the involved molecular mediators. In our analysis, the results confirmed the association of Ferritin levels with aging. It was previously reported that Metformin decrease inflammaging [20]. Indeed, Metformin counteract inflammaging by enhancing autophagy. Autophagy is a cellular function whose role is to clean the cell (housekeeper). To accomplish such role, autophagy promotes that autosomes and lysosomes configure the autophagosome within which they are lysed the molecular and cellular detritus, basic components of senescence [10]. In this report, we confirmed that individuals treated with Metformin, compared with individuals non-treated, showed a diminution of the increase of Ferritin associated to age.

The third event identified by several authors as target of aging includes phenomena linked to DNA. Among others, we point out the structural modifications mediated by translocation of DNA sectors, known as Transposons [12, 21], and gene activation through the Win/Catenin mechanism [15]. Both phenomena induce the gene operativity of differentiation and reproduction in precursor and/or stem cells, which

are basic for the regenerative activity, recovering functional structures, including immunity committed cells, and counteracting the cell lose or senescence in aging [4].

The commitment of this metabolic event in the balance senescence / regeneration of immunity constitute a key component to explain the association with aging of diseases rejected or surveilled by the immune system. The translation of such immunosenescence to markers feasible in medical practice has been reported, like decrease of lymphocyte subpopulations $CD4+T$ and $CD8+T$ with increase of T -Regulators ($CD4+CD25+FoxP3$), this last one, more relevant in the immunity of the elderly.

It was also previously reported that Metformin enhances regenerative function including immune-regenerative phenomena [13]. Our analysis on the results, confirmed the change of lymphocyte subpopulations in the three age groups explored, and the higher significance of the increase of T -Regulators in these changes. In addition, we showed that Metformin decreases the changes of lymphocyte subpopulations, included the increase of T -Regulators.

Briefly, Metformin, as it was proposed, acts as a geroprotector showing:

- diminution of the increase of the blood level of glycosylated hemoglobin associated with aging;
- diminution of the increase of the blood level of ferritin associated with aging;
- stabilization of lymphocyte subpopulations in peripheral blood with increase of $CD4+T$ and $CD8+T$, and decrease of T -Regulators ($CD4+CD25+FoxP3$);
- diminution of cancer prevalence;
- increase of survival.

The relevance of these results is given by the fact that aging is a multi-dimensional process that represents the accumulation of changes in an individual over time. Aging is among the largest known risk factor for most human diseases. Roughly, 100 000 individuals worldwide die each day of age-related causes [5]. Therefore, developing geroprotective protocols, with demonstrated metabolic goals and biomarkers of effectiveness and safety, is a primary duty of preventive medicine to fight against the highly prevalent clinical conditions of adults: the aging-associated diseases. Metformin as geroprotector has as target several mechanisms promoters of aging. We want to highlight the activity of Metformin upon immunity that is considered repeatedly as a vigilant factor and a therapeutic adjuvant, which fails in senescence associated with aging. In preclinical and clinical models, other authors

have reported favorable effects of Metformin in cancer disease and its prevention.

Conclusions

Blood measurements of glycosylated hemoglobin, ferritin and lymphocyte subpopulations have varied with age in a manner compatible with their character of biomarkers of aging as previously described. Treatment with Metformin cushioned these variations confirming the activity as geroprotector of this drug. In this observation, decrease of cancer prevalence and increase survival was associated to this geroprotection. Future development is warranted.

References

1. Anisimov V.N. Metformin: Do we finally have an anti-aging drug? // *Cell. Cycle*. 2013. Vol. 12. № 22. P. 3483–3489. doi:10.4161/cc.26928.
2. Ahmed Dar B., Ahmed Dar M., Bashir S. et al. Glycosylated hemoglobin (HbA1c): A biomarker of anti aging // *Int. J. Biol. Med. Res.* 2015. Vol. 6. № 3. P. 5084–5086. http://www.biomedscidirect.com/journalfiles/IJBMRF20151908/glycosylated_hemoglobin_hba1c_a_biomarker_of_anti_aging.pdf.
3. Cankurtaran M., Yavuz B.B., Halil M. et al. Increased ferritin levels could reflect ongoing aging-associated inflammation and may obscure underlying iron deficiency in the geriatric population // *Europ. Geriatr. Med.* 2012. Vol. 3. № 5. P. 277–280. doi:10.1016/j.eurger.2012.06.005.
4. Conboy I.M., Rando T.A. Aging, stem cells and tissue regeneration: lessons from muscle // *Cell. Cycle*. 2005. Vol. 4. № 3. P. 407–410. doi:10.4161/cc.4.3.1518.
5. De Grey A.D.N.J. Life span extension research and public debate: societal considerations // *Studies in Ethics, Law, and Technol.* 2007. Vol. 1. № 1. doi:10.2202/1941–6008.1011.
6. De Haes W., Froninckx L., Van Assche R. et al. Metformin promotes lifespan through mitohormesis via the Peroxiredoxin PRDX-2 // *Proc. nat. Acad. Sci. USA*. 2014. Vol. 111. № 24. P. E2501–E2509. doi:10.1073/pnas.1321776111.
7. Derhovanessian E., Solana R., Larbi A., Pawelec G. Immunity, ageing and cancer // *Immun. Ageing*. 2008. Vol. 5. № 1. P. 11. doi:10.1186/1742–4933–5–11.
8. Engelfriet P.M., Jansen E.H.J.M., Picavet H.S.J., Dolle M.E.T. Biochemical markers of aging for longitudinal studies in humans // *Epidem. Rev.* 2013. Vol. 35. № 1. P. 132–151. doi:10.1093/epirev/mxs011.
9. Franceschi C., Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases // *J. Geront. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2014. Vol. 69. Suppl. 1. P. S4–S9. doi:10.1093/gerona/glu057.
10. Gewirtz D.A. Autophagy and senescence // *Autophagy*. 2013. Vol. 9. № 5. P. 808–812. doi:10.4161/auto.23922.
11. Glick D., Barth S., Macleod K.F. Autophagy: cellular and molecular mechanisms // *J. Pathol.* 2010. Vol. 221. № 1. P. 3–12. doi:10.1002/path.2697.
12. López-Panadès E., Gavis E.R., Casacuberta E. Specific localization of the drosophila telomere transposon proteins and RNAs, give insight in their behavior, control and telomere biology in this organism // *PLoS ONE*. 2015. Vol. 10. № 6. P. e0128573. doi:10.1371/journal.pone.0128573.
13. Menendez J., Vazquez-Martin A. Rejuvenating regeneration: metformin activates endogenous adult stem cells // *Cell. Cycle*. 2012. Vol. 11. № 19. P. 3521–3522. doi:10.4161/cc.21878.
14. Montecino-Rodriguez E., Berent-Maoz B., Dorshkind K. Causes, consequences, and reversal of immune system aging // *J. Clin. Invest.* 2013. Vol. 123. № 3. P. 958–965. doi:10.1172/JCI64096.
15. Nusse R. Wnt signaling and stem cell control // *Cell. Res.* 2008. Vol. 18. № 5. P. 523–527. doi:10.1038/cr.2008.47.
16. Perry D.P. Introduction to aging, cancer, and age-related diseases // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2010. Vol. 1197. № 1. P. vii–x. doi:10.1111/j.1749–6632.2009.05394.x.
17. Provinciali M., Moresi R., Donnini A., Lisa R.M. Reference values for CD4+ and CD8+ T Lymphocytes with naïve or memory phenotype and their association with mortality in the elderly // *Gerontology*. 2009. Vol. 55. № 3. P. 314–321. doi:10.1159/000199451.
18. Pun P.B.L., Murphy M.P. Pathological significance of mitochondrial glycation // *Int. J. Cell. Biol.* 2012. Vol. 2012. P. 1–13. doi:10.1155/2012/843505.
19. Ristow M., Schmeisser K. Mitohormesis: promoting health and lifespan by increased levels of reactive oxygen species (ROS) // *Dose Response*. 2014. Vol. 12. № 2. P. 288–341. doi:10.2203/dose-response.13–035.ristow.
20. Vigili de Kreutzenberg S., Ceolotto G., Cattelan A. et al. Metformin improves putative longevity effectors in peripheral mononuclear cells from subjects with prediabetes. A randomized controlled trial // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2015. Vol. 25. № 7. P. 686–693. doi:10.1016/j.numecd.2015.03.007.
21. Wood J.G., Jones B.C., Jiang N. et al. Chromatin-modifying genetic interventions suppress age-associated transposable element activation and extend life span in drosophila // *Proc. nat. Acad. Sci. USA*. 2016. Vol. 113. № 40. P. 11277–11282. doi:10.1073/pnas.1604621113.

Успехи геронтол. 2018. Т. 31. № 1. С. 21–24

E. Lasalvia-Prisco¹, C. Dau¹, J. Vázquez¹, P. Goldschmidt², F. Galmarini³

ГЕРОПРОТЕКЦИЯ В ПРОФИЛАКТИКЕ РАКА

¹ Телемедицинская организация Интердокторы Уругвай, Av. 8 de Octubre 2323 Of. 905, Montevideo, CP 11200. Uruguay, e-mail: interdoctors@telemedical.org; ² Телемедицинская организация Интердокторы Франция, 1, Place des Vosges, 75004 Paris, France; ³ Телемедицинская организация Интердокторы Аргентина, Av. Corrientes 1250, 6 A, C1043AAZ, CABA, Argentina

Проанализированы клинические истории болезни пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в трех возрастных группах — 51–60, 61–70 и 71–80 лет за период 2000–2005 гг. В каждой возрастной группе часть пациентов получала Метформин 850 мг/сут, а другая не получала. Было выявлено возрастное увеличение концентрации гликозилированного гемоглобина и ферритина, уменьшение общего числа лимфоцитов и CD8+T, тогда как число T-Regulators увеличилось. Предварительные данные свидетельствуют, что Метформин защищает организм от возрастных изменений, это проявляется в уменьшении частоты злокачественных опухолей и увеличении выживаемости.

Ключевые слова: рак, старение, иммунитет, Метформин, геропротекция

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

<p><i>Мустафин Р. Н., Хуснутдинова Э. К.</i> Эпигенетическая гипотеза роли пептидов в старении</p>	<p>10 <i>Mustafin R. N., Khusnutdinova E. K.</i> Epigenetic hypothesis of the role of peptides in aging</p>
<p><i>Lasalvia-Prisco E., Dau C., Vázquez J., Goldschmidt P., Galmarini F.</i> Геропротекция в профилактике рака</p>	<p>21 <i>Lasalvia-Prisco E., Dau C., Vázquez J., Goldschmidt P., Galmarini F.</i> Geroprotection in cancer prevention</p>
<p><i>Стародубов В. И., Эделева А. Н., Сабгайда Т. П.</i> Полиморбидность лиц старших возрастных групп в городской и сельской местности Нижегородской области</p>	<p>25 <i>Starodubov V. I., Edeleva A. N., Sabgayda T. P.</i> Multimorbidity of elderly persons in urban and rural areas of the Nizhny Novgorod region</p>
<p><i>Пузин С. Н., Шургая М. А., Одебаева Р. О.</i> Инвалидность граждан пожилого возраста вследствие гипертонической болезни в Российской Федерации</p>	<p>32 <i>Puzin S. N., Shurgaya M. A., Odebaeva R. O.</i> Disability of elderly people due to hypertensive disease in the Russian Federation</p>
<p><i>Краснянская Т. М., Тылец В. Г.</i> Ресурсы психологической безопасности личности в зависимости от трудового статуса пенсионера</p>	<p>39 <i>Krasnyanskaya T. M., Tylets V. G.</i> Resources of person psychological security depending on the employment status of a pensioner</p>
<p><i>Орлик Т. В., Григорьева Н. В.</i> Семейный статус и место проживания как социальные детерминанты развития вертебрального болевого синдрома и нарушения жизнедеятельности у женщин старших возрастных групп</p>	<p>46 <i>Orlyk T. V., Grygorieva N. V.</i> Marital status and place of living as social determinants of vertebral pain syndrome and disturbance of life quality in women of older age groups</p>
<p><i>Мякотных В. С.</i> Возраст-ассоциированная патология и место гериатрии как врачебной специальности (рассуждения врача-клинициста)</p>	<p>55 <i>Myakotnykh V. S.</i> Age-associated pathology and the location of geriatrics as a medical specialty (reflections of Clinician)</p>
<p><i>Хорошинина Л. П.</i> Рассуждения врача-гериатра, или полемические заметки о статье В. С. Мякотных «Возраст-ассоциированная патология и место гериатрии как врачебной специальности (рассуждения врача-клинициста)»</p>	<p>64 <i>Khoroshinina L. P.</i> Reflections of a geriatrician or polemical notes about V. S. Myakotnykh's article «Age-associated pathology and the location of geriatrics as a medical specialty (reflections of Clinician)»</p>
<p><i>Иванов С. В.</i> Комментарии к статье В. С. Мякотных «Возраст-ассоциированная патология и место гериатрии как врачебной специальности (рассуждения врача-клинициста)»</p>	<p>69 <i>Ivanov S. V.</i> Comment on the article by V. S. Myakotnykh «Age-associated pathology and the location of geriatrics as a medical specialty (reflections of Clinician)»</p>
<p><i>Советкина Н. В., Финагентов А. В.</i> Россия нуждается в развитии гериатрии: размышляя над статьей В. С. Мякотных «Возраст-ассоциированная патология и место гериатрии как врачебной специальности (рассуждения врача-клинициста)»</p>	<p>73 <i>Sovetkina N. V., Finagentov A. V.</i> Russia needs the development of geriatrics: reflecting on V. S. Myakotnykh's article «Age-associated pathology and the location of geriatrics as a medical specialty (reflections of Clinician)»</p>
<p><i>Киприянова К. Е., Типисова Е. В., Горенко И. Н., Елфимова А. Э., Попкова В. А.</i> Содержание гормонов систем гипофиз—щитовидная железа и гипофиз—гонады в крови у жительниц Европейского Севера Российской Федерации в постменопаузе в зависимости от возраста</p>	<p>75 <i>Kipriyanova K. E., Tipisova E. V., Gorenko I. N., Elfimova A. E., Popkova V. A.</i> Pituitary—gonadal and pituitary—thyroid axis hormone serum levels in postmenopausal women of the European North of the Russian Federation, depending on the age</p>
<p><i>Гунин А. Г., Голубцова Н. Н.</i> Возрастные изменения содержания рецепторов тиреоидных гормонов в коже человека</p>	<p>82 <i>Gunin A. G., Golubtsova N. N.</i> Thyroid hormone receptors in human skin during aging</p>

- | | | |
|---|-----|---|
| <p><i>Воробьева О. В., Любовцева Л. А.</i>
Влияние аутотрансплантации костного мозга на нейротрансмиттерные структуры <i>appendix vermiformis</i> у старых крыс</p> | 91 | <p><i>Vorobeva O. V., Lubovceva L. A.</i>
Influence of bone marrow autotransplantation on neurotransmitter structures of <i>appendix vermiformis</i> in old rats</p> |
| <p><i>Корсакова Н. В.</i>
Первичная открытоугольная глаукома: современные теории развития (обзор литературы)</p> | 95 | <p><i>Korsakova N. V.</i>
The primary open-angle glaucoma: modern theory of development (literature review)</p> |
| <p><i>Бывальцев В. А., Степанов И. А., Калинин А. А., Бельх Е. Г.</i>
Применение измеряемого коэффициента диффузии в диагностике дегенерации поясничных межпозвоночных дисков у пациентов пожилого и старческого возраста методом диффузионно-взвешенной МРТ</p> | 103 | <p><i>Byvaltsev V. A., Stepanov I. A., Kalinin A. A., Belykh E. G.</i>
The use of apparent diffusion coefficient in diagnosis of lumbar intervertebral disk degeneration in patients with middle and old age by diffusion-weighted MRI</p> |
| <p><i>Щуров В. А., Щуров И. В.</i>
Возрастная реактивность организма больных при лечении переломов костей конечностей</p> | 110 | <p><i>Schurov V. A., Schurov I. V.</i>
Age reactivity of the organism of patients for treating bone limits</p> |
| <p><i>Гарин Ю. Ю., Козлов К. Л., Медведев Д. С.</i>
Рентгеноэндovasкулярная коррекция стенозо-окклюзионного поражения центральных вен у пациентов до и после 60 лет, находящихся на хроническом гемодиализе: опыт одного центра</p> | 115 | <p><i>Garin Yu. Yu., Kozlov K. L., Medvedev D. S.</i>
Endovascular intervention in central venous stenosis and obstructions in the middle aged and elderly hemodialysis patients: a Single-center Experience</p> |
| <p><i>Вышлов Е. В., Аветисян В. Ю., Кузелева Е. А., Гарганеева А. А., Марков В. А.</i>
Госпитальные и отдаленные исходы отсроченного чрескожного коронарного вмешательства после успешной тромболитической терапии у больных старческого возраста с острым инфарктом миокарда</p> | 121 | <p><i>Vyshlov E. V., Avetisyan V. Y., Kuzeleva E. A., Garganeeva A. A., Markov V. A.</i>
In-hospital and long-term results of delayed percutaneous coronary intervention after successful thrombolytic therapy in elderly patients with acute myocardial infarction</p> |
| <p><i>Один В. И., Дворовкин А. Э., Инамова О. В., Тьренко В. В., Гумилевская О. П.</i>
Особенности онтогенетических форм ревматоидного артрита, ассоциированного с аутоиммунным тиреоидитом</p> | 126 | <p><i>Odin V. I., Dvorkovin A. E., Inamova O. V., Tyrenko V. V., Gumilevskaya O. P.</i>
Features of the ontogenetic forms of rheumatoid arthritis associated with autoimmune thyroiditis</p> |
| <p><i>Горшунова Н. К., Медведев Н. В., Савич В. В.</i>
Инволютивная и гипертензивная фиброзная трансформация сердца в формировании миокардиальной дисфункции и недостаточности кровообращения</p> | 132 | <p><i>Gorshunova N. K., Medvedev N. V., Savich V. V.</i>
Involutive and hypertensive fibrosive transformation of the heart in formation of myocardial dysfunction and chronic heart failure</p> |
| <p><i>Деркач К. В., Сухов И. Б., Бондарева В. М., Шпаков А. О.</i>
Влияние Метформина на метаболические показатели и гипоталамические сигнальные системы у крыс с ожирением, вызванным высокоуглеводной и высокожировой диетой</p> | 139 | <p><i>Derkach K. V., Sukhov I. B., Bondareva V. M., Shpakov A. O.</i>
The effect of Metformin on metabolic parameters and hypothalamic signaling systems in rats with obesity induced by a high-carbohydrate/high-fat diet</p> |
| <p><i>Меликян И. А., Ахмедов Г. Д., Будняк М. А., Гуревич К. Г., Никитюк Д. Б.</i>
Особенности питьевого режима и признаков дефицита магния у пожилых пациентов со съёмными стоматологическими ортопедическими конструкциями</p> | 147 | <p><i>Melikyan I. A., Akhmedov G. D., Budnyak M. A., Gurevich K. G., Nikityuk D. B.</i>
Features of a drinking regimen and signs of deficiency of magnesium at elderly patients with removable stomatologic orthopedic constructions</p> |