

УДК 616 - 007.119 - 055.1 : 577.175.534  
DOI 10.24412/2312-2935-2022-1-213-224

## АНАЛИЗ ЦИРКАДНЫХ РИТМОВ СЕКРЕЦИИ КОРТИЗОЛА У МУЖЧИН С ПРИЗНАКАМИ УСКОРЕННОГО СТАРЕНИЯ И ИХ КЛИНИКО-ОРГАНИЗАЦИОННОЕ ЗНАЧЕНИЕ

*Е.В. Тренева<sup>1</sup>, С.В. Булгакова<sup>1</sup>, Д.П. Курмаев<sup>1</sup>, С.А. Нестеренко<sup>1</sup>, С.Г. Ленкин<sup>2</sup>*

*ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара*

*<sup>2</sup>Общество с ограниченной ответственностью «ПЛАТНЫЙ КВД», Москва*

**Введение.** Старение населения – это общемировое явление, оказывающее значительное и многообразное воздействие на общество. Средняя продолжительность жизни населения России, особенно мужчин, отстает от экономически развитых стран. Одним из приоритетных направлений политики нашего государства является улучшение демографической ситуации и, в первую очередь, снижение смертности населения от управляемых причин.

**Цель:** определить корреляционные связи между показателями биологического старения и изученными параметрами суточной секреции кортизола.

**Материалы и методы:** проведено обследование 91 мужчины среднего возраста (45-59 лет), средний календарный возраст составил  $51,61 \pm 0,57$  лет. Определение биологического возраста производилось автоматически сфигмоманометром VaSera VS-1500 (Fukuda Denshi, Япония) по стандартной методике. Проводили определение концентрации кортизола крови двукратно с интервалом 12 часов. Определяли особенности циркадных ритмов секреции кортизола. Статистическая обработка результатов исследования проводилась на персональной ЭВМ с использованием программного пакета SPSS 21. Критическое значение уровня значимости при всех видах статистического анализа принимали равным 0,05.

**Результаты.** Проведен анализ темпов старения и циркадианных ритмов секреции гормона стресса, кортизола, среди мужчин трудоспособного возраста. С целью поиска новых биологических маркеров старения в работе определена корреляционная связь между показателями биологического старения и изученными параметрами суточной секреции кортизола. При анализе утренней секреции сывороточного кортизола у пациентов всех исследуемых групп выявлены достоверные различия по сравнению с I группой ( $p < 0,001$ ). Для пациентов с ускоренными типами старения характерно нарушение циркадианных ритмов секреции кортизола, характеризующееся стабильно высоким уровнем гормона в течение суток. На основании проведенного математического моделирования была составлена формула для определения биологического возраста (БВ) рассмотренных групп пациентов с учетом суточных ритмов секреции кортизола.  $БВ = 41 + 0,05 \times \text{Вечерняя секреция кортизола}$ .  $БВ = 68,94 - 0,143 \times \text{Суточная динамика секреции кортизола}$ .

**Выводы.** Полученные нами формулы для определения биологического возраста организма могут являться дополнительным инструментом для своевременной диагностики темпов старения мужчин и формирования правильной траектории в управлении ускоренным старением с целью предупреждения преждевременной смертности среди данного контингента лиц.

**Ключевые слова:** геронтология, кортизол, циркадные ритмы, биологический возраст, ускоренное старение, трудоспособный возраст.

## ANALYSIS OF CIRCADIAN RHYTHMS OF CORTISOL SECRETION IN MEN WITH SIGNS OF ACCELERATED AGING AND THEIR CLINICAL AND ORGANIZATIONAL SIGNIFICANCE

*E.V. Treneva<sup>1</sup>, S.V. Bulgakova<sup>1</sup>, D.P. Kurmaev<sup>1</sup>, S.A. Nesterenko<sup>1</sup>, S.G. Lenkin<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*Samara State Medical University, Samara*

<sup>2</sup>*Medical center «Paid KVD», Moscow*

**Background.** Population aging is a global phenomenon with significant and diverse impacts on society. The average life expectancy of the population of Russia, especially men, lags behind economically developed countries. One of the priorities of the policy of our state is to improve the demographic situation and, first of all, to reduce the mortality of the population from manageable causes.

**Aim:** to determine correlations between indicators of biological aging and the studied parameters of daily cortisol secretion.

**Materials and methods:** 91 middle-aged men (45-59 years) were examined, the average calendar age was  $51.61 \pm 0.57$  years. Biological age was determined automatically using a VaSera VS-1500 sphygmomanometer (Fukuda Denshi, Japan) according to the standard method. Blood cortisol concentration was determined twice with an interval of 12 hours. The features of circadian rhythms of cortisol secretion were determined. Statistical processing of the study results was carried out on a personal computer using the SPSS 21 software package. The critical significance level for all types of statistical analysis was taken equal to 0.05.

**Results.** The rate of aging and circadian rhythms of secretion of the stress hormone, cortisol, among men of working age were analyzed. In order to search for new biological markers of aging, a correlation between the indicators of biological aging and the studied parameters of daily cortisol secretion was determined in the work. When analyzing the morning secretion of serum cortisol in patients of all studied groups, significant differences were revealed compared with group I ( $p < 0.001$ ). For patients with accelerated types of aging, a violation of the circadian rhythms of cortisol secretion is characteristic, characterized by a consistently high level of the hormone during the day. Based on the performed mathematical modeling, a formula was compiled to determine the biological age (BA) of the considered groups of patients, taking into account the daily rhythms of cortisol secretion.  $BA = 41 + 0.05 \times \text{Evening cortisol secretion}$ .  $BA = 68.94 - 0.143 \times \text{Daily dynamics of cortisol secretion}$ .

**Conclusions.** The formulas we obtained for determining the biological age of the body can be an additional tool for timely diagnosis of the rate of aging in men and the formation of the correct trajectory in the management of accelerated aging in order to prevent premature death among this contingent of individuals.

**Key words:** gerontology, cortisol, circadian rhythms, biological age, accelerated aging, working age.

**Введение.** В современном мире продолжается процесс демографического старения населения [1]. Одним из приоритетных направлений политики нашего государства является улучшение демографической ситуации и, в первую очередь, снижение смертности населения от управляемых причин [2, 3]. Средняя продолжительность жизни населения России, особенно мужчин, отстает от экономически развитых стран. Основная причина – высокая смертность

населения трудоспособного возраста [4]. Каждый четвертый умерший россиянин находится в трудоспособном возрасте. В связи с чем, концепция демографической политики предусматривает с помощью мер, направленных на улучшение социально-экономического положения населения, увеличить среднюю ожидаемую продолжительность жизни к 2025 году – до 75 лет [5, 6, 7].

Старение представляет собой сложный биологический процесс, отражающий развитие живого организма во времени. В настоящее время широко применяются термины «физиологическое» и «преждевременное», или «ускоренное» старение. Ускоренное старение представляет собой частичное или общее ускорение возрастных изменений, приводящее к опережению индивидуумом общепопуляционного уровня [8, 9]. Таким образом, ускоренное старение – отклонение от естественного течения процесса, опосредованное многообразными факторами, ведущее к уменьшению ожидаемой продолжительности жизни.

В соответствии с одной из научных гипотез, реализация ускоренного старения не связана с заболеваниями или экзогенными причинами, а опосредована определенными эндокринно-обменными нарушениями [10]. В этой связи всё большее внимание уделяется нейроэндокринологической (элевационной) теории старения В.М. Дильмана (1987), придающей ключевое значение в процессе старения возрастному повышению порога чувствительности гипоталамуса к гомеостатическим сигналам. Нарушение инкреции кортизола, проявляющего антагонистические взаимодействия с мелатонином, координирующим биологические ритмы организма, приводит к ускорению темпов старения организма [11, 12]. Изменение секреции может характеризоваться повышенным уровнем, либо заключаться в изменении циркадианных ритмов инкреции гормона, что описано в концепции «анаболического баланса» [13, 14].

Диагностика темпов старения основана на изучении биологического возраста (БВ) [15]. Биологический возраст – показатель уровня развития, изменения или износа структуры либо функции элемента организма, функциональной системы, организма в целом, выраженный в единицах времени [16]. Несмотря на всю сложность выделения синдрома ускоренного старения, значимость его исследования определяется клинической практикой и необходимостью выявления этиологии и патогенеза преждевременного старения, его основных биологических маркеров и путей возможной коррекции.

**Материалы и методы.** В основу исследовательской работы положены результаты клинико-инструментального обследования 91 мужчины среднего возраста (45-59 лет), средний календарный возраст составил  $51,61 \pm 0,57$  лет. Определение биологического возраста производилось автоматически Сфигмоманометром VaSera VS-1500 (Fukuda Denshi, Япония) по стандартной методике. Темп старения считался замедленным, если биологический возраст был меньше календарного (-3-7,9 лет – II функциональный класс старения (ФК), -8 и более лет – I ФК старения); физиологическим, если разница между БВ и КВ была в диапазоне от -2,9 до +2,9 лет; ускоренным при опережении биологическим возрастом календарного (более чем на 3 года - IV ФК старения и более, чем на 8 лет - V ФК старения).

Кортизол является стероидным гормоном с четким циркадианным ритмом с максимальными значениями в ранние утренние часы после пробуждения человека. Референсные значения в утренние часы 138-635 нмоль/л, в вечерние – 55-327 нмоль/л, чувствительность метода 0,5 нмоль/л. Разница между утренней и вечерней концентрацией должна составлять в норме не менее 100 нмоль/л. Забор крови для исследования гормонального статуса проводили двукратно с интервалом 12 часов. Исследование выполнялось на автоматическом хемилюминесцентном иммуноанализаторе Immulite 2000 (Siemens, США). Специфичность метода для кортизола составляет 100%.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась на персональной ЭВМ с использованием программного пакета SPSS 21. Оценку закона распределения признаков выполняли с помощью критериев Хи-квадрат с поправкой Лиллиефорса и Шапиро-Уилка. Проводили также графический анализ гистограмм распределения изучаемых показателей.

Для сравнения групп применяли однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с апостериорными тестами по критерию Тьюки и анализ Краскела–Уоллиса. Для сравнения двух групп использовали критерий t Стьюдента и критерий Манна–Уитни–Уилкоксона. В качестве описательных статистик приведены среднее арифметическое и его ошибка ( $M \pm m$ ). Для анализа качественных, или номинальных данных строили таблицы сопряженности и рассчитывали критерий Хи-квадрат ( $\chi^2$ ).

Значительное внимание в настоящей работе уделено исследованию взаимосвязей биологического возраста и циркадианных ритмов секреции кортизола для выяснения патофизиологических механизмов развития ускоренного старения. На первом этапе мы рассчитывали парные коэффициенты корреляции Пирсона и Спирмена в отдельных и

объединённых группах пациентов. На втором этапе строили модели множественной линейной регрессии. В качестве зависимой переменной (или переменной отклика) рассматривали биологический возраст. В качестве независимых объясняющих переменных брали комбинации циркадианных ритмов секреции кортизола. Использовали различные методы построения моделей: пошаговый с включением, пошаговый с исключением предикторов, пошаговый ступенчатый. Критическое значение уровня значимости при всех видах статистического анализа принимали равным 0,05. Методологической основой данного исследования были принципы доказательной медицины.

**Результаты и обсуждение.** При определении биологического возраста пациентов определялась неоднородность в популяции мужчин по темпам старения, имеющая достоверное статистическое отличие. В связи с этим, нами были сформированы группы по темпам биологического старения в зависимости от функционального класса старения: I группа (n=30) – физиологическое старение (III ФК старения), II группа (n=30) – ускоренное старение (IV ФК старения), III группа (n=31) – резко ускоренное старение (V ФК старения). Следует также отметить, что имеется статистически значимое внутригрупповое отличие в биологическом и календарном возрастах. Результаты представлены в таблице 1.

**Таблица 1**

Показатели биологического возраста обследованных

Показатель	I группа (n=30)	II группа (n=30)	III группа (n=31)	Достоверность различий, p
KB, лет	50,03 ± 0,66 <b>pKB-БВ=0,050</b>	51,37 ± 0,82 <b>pKB-БВ=0,047</b>	52,61±0,60 <b>pKB-БВ&lt;0,001</b>	p1-2 = 0,511 p1-3 = 0,089 p2-3 = 0,561
БВ, лет	47,30 ± 0,91	54,83 ± 1,12	63,94 ± 0,55	<b>p1-2 &lt;0,001</b> <b>p1-3 &lt;0,001</b> <b>p2-3 &lt;0,001</b>
БВ-KB, лет	-2,73 ± 0,43	3,46 ± 0,73	11,33 ± 0,41	<b>p1-2 &lt;0,001</b> <b>p1-3 &lt;0,001</b> <b>p2-3 &lt;0,001</b>

При анализе утренней секреции сывороточного кортизола у пациентов всех исследуемых групп выявлены достоверные различия по сравнению с I группой (p<0,001), однако результаты не выходили за пределы референсных значений (таблица 2). Наибольшие показатели зафиксированы у пациентов III группы - 538,48 ± 16,26 нмоль/л, что достоверно

превышает секрецию в I группе контроля на 54,30% ( $p < 0,001$ ), по сравнению со II группой на 22,3% ( $p = 0,012$ ). Таким образом, наибольшие значения утренней секреция кортизола принимает у пациентов с резко ускоренным темпом старения.

**Таблица 2**

Показатели циркадианных ритмов секреции кортизола

Показатель	I группа (n=30)	II группа (n=30)	III группа (n=31)	Достоверность различий, p
Кортизол утренняя секреция, нмоль/л	348,97±10,57	440,40±15,42	538,48±16,26	<b>p1-2 &lt;0,001</b> <b>p1-3 &lt;0,001</b> <b>p2-3 = 0,012</b>
Кортизол вечерняя секреция, нмоль/л	168,57±19,00	353,43±19,52	492,94±16,59	<b>p1-2 &lt;0,001</b> <b>p1-3 &lt;0,001</b> <b>p2-3 = 0,036</b>

Анализ вечерней секреции сывороточного кортизола показал достоверное повышение показателя в исследуемых группах по сравнению с группой с физиологическим темпом старения ( $p < 0,001$ ). Следует отметить, что у пациентов II и III групп отмечается превышение референсных значений вечерней секреции, 353,43±19,52 и 492,94±16,59 нмоль/л, соответственно, при норме 55-327 нмоль/л.

Представляется интересным отметить особенности суточных ритмов секреции гормона стресса у пациентов с ускоренным темпом старения. У обследованных II группы отмечается следующая тенденция: на фоне достаточно физиологических показателей концентрации гормона в утренние часы происходит незначительное его снижение в течение суток, на 86,97±16,07 нмоль/л, что не соответствует нормальным характеристикам циркадианного ритма секреции кортизола (физиологическая норма более 100 нмоль/л) и свидетельствует о нарушении циркадианных ритмов секреции у мужчин данной группы. У пациентов III группы также отмечается монотонная секреция гормона стресса в течение суток: разница между утренней и вечерней секрецией составляет 45,54±12,87 нмоль/л.

Следовательно, для пациентов с ускоренными типами старения характерно нарушение циркадианных ритмов секреции кортизола, характеризующееся стабильно высоким уровнем гормона в течение суток.

С целью поиска новых биологических маркеров старения в работе определена корреляционная связь между показателями биологического старения и изученными параметрами суточной секреции кортизола. Анализ взаимосвязей проводился с помощью

определения коэффициентов ранговой корреляции Спирмена. Была выявлена корреляционная связь умеренной силы между показателями биологического возраста и значениями утренней и вечерней секреции кортизола в группе лиц с физиологическим темпом старения. Показатели утренней секреции кортизола умеренно коррелировали с биологическим возрастом ( $R = 0,584$ ,  $p < 0,001$ ), более высокая корреляционная связь зафиксирована для значений вечерней секреции ( $R = 0,612$ ,  $p < 0,001$ ).

Аналогично для мужчин с ускоренным типом старения определяются корреляционные связи между биологическим возрастом и утренней и вечерней секрецией кортизола: ( $R = 0,459$ ,  $p < 0,001$ ) и ( $R = 0,595$ ,  $p < 0,001$ ), соответственно. Однако в отличие от пациентов с физиологическим старением у лиц с IV и V ФК старения отмечается обратная корреляционная связь между биологическим старением и разностью между утренней и вечерней секрецией кортизола: ( $R = -0,667$ ,  $p < 0,001$ ).

На основании проведенного математического моделирования была составлена формула для определения биологического возраста рассмотренных групп пациентов с учетом суточных ритмов секреции кортизола.

$BV = 41 + 0,05 \times \text{Вечерняя секреция кортизола}$

$BV = 68,94 - 0,143 \times \text{Суточная динамика секреции кортизола}$

Таким образом, нарушение «биологических часов» секреции кортизола, заключающееся в изменении амплитуды колебаний периода «день-ночь» (разность между утренней и вечерней секрецией менее 100 нмоль/л), зафиксировано для пациентов с ускоренным темпом старения. Полученные данные не противоречат исследованиям отечественных и зарубежных учёных об антагонизме кортизола и мелатонина, являющегося гормоном долголетия [14, 15]. Также это связывают с одновременным снижением секреции дегидроэпиандростерона (ДГЭА), имеющим протективную роль при избыточных концентрациях кортизола. Отмечено, что даже если показатели секреции кортизола не выходят за референсные значения, это не исключает его токсического воздействия ввиду снижения инкреции ДГЭА. В связи с этим, в настоящее время нарушение секреции кортизола и ДГЭА рассматривается как маркер ускоренного старения индивидуумов [16, 17].

Следовательно, полученные нами формулы для определения биологического возраста организма могут являться дополнительным инструментом для своевременной диагностики темпов старения мужчин и формирования правильной траектории в управлении ускоренным старением с целью предупреждения преждевременной смертности среди данного контингента лиц.

### Список литературы

1. Тренева Е.В., Булгакова С.В., Курмаев Д.П., Захарова Н.О. Клинико-эпидемиологическая характеристика долгожителей Самарской области. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2020;4:260-273. <https://doi.org/10.24411/2312-2935-2020-00112>
2. Кулак А.Г. Теоретические основы статистической оценки факторов, вызывающих потери продолжительности жизни. Вестник кафедры статистики Российского экономического университета имени Г.В. Плеханова. 2018;145-148.
3. Восканян Ю.Э., Шикина И.Б. Управление безопасностью медицинской помощи в современном здравоохранении. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2019; 1(35): 18-31. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.35.1.018-031
4. Нарбут В.В. Проблемы смертности мужчин трудоспособного возраста в контексте демографической политики России. Моделирование демографического развития и социально-экономическая эффективность реализации демографической политики России: Материалы международной научно-практической конференции, Москва, 03 декабря 2015 года / Финансовый университет при Правительстве Российской Федерации, Институт социально-политических исследований РАН. – Москва: Издательство "Экономическое образование". 2015; 200-205.
5. Указ Президента Российской Федерации от 9 октября 2007 года № 1351 «Об утверждении Концепции демографической политики Российской Федерации до 2025 года» (с изменениями и дополнениями от 1 июля 2014 года).
6. Вечорко В.И., Шикина И.Б. Пятилетний анализ медико-демографической структуры обслуживаемого населения пожилого возраста в амбулаторном центре города Москвы и взаимосвязь ее с инвалидностью. Клиническая геронтология, 2017: 9-10:11-12.
7. Денисов И.Н., Куницына Н.М., Ильницкий А.Н., Фесенко В.В., Фесенко Э.В., Люцко В.В., Варавина Л.Ю. Маркетинг в здравоохранении и проблемы организации гериатрической службы. Современные проблемы науки и образования. 2012; 5: 7.
8. Чеботарев Д.Ф., Коркушко О.В., Шатило В.Б. Преждевременное (ускоренное) старение: причины, диагностика, профилактика и лечение. Медичний всесвіт. 2011;1(1):28-38.
9. Рождественская О.А., Коршун Е.И., Почитаева И.П., Куксова Т.В., Люцко В.В. Клеточные хроноблокаторы в мультимодальных программах профилактики преждевременного

старения кардиального типа. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2020; 4: 234-247

10. Boengler K., Schulz R., Heusch G. Loss of cardioprotection with ageing. *Cardiovasc Res.* 2009;83(2):247-261. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvp033>

11. Захарова Н.О., Тренева Е.В. Влияние суточных ритмов секреции кортизола на показатели биологического возраста у ветеранов боевых действий. *Успехи геронтологии.* 2015;28(1):72-76.

12. Поляков Л.М. Суточные и сезонные ритмы содержания кортизола у мужчин, проживающих в высоких и средних широтах. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2017;37(6):92-96.

13. Epel E.S., Burke H., Wolkowitz O.M. The psychoneuroendocrinology of aging. *Handbook of Health Psychology and Aging.* - New York: Guilford Publications. 2007:119-141.

14. Valenti G. Neuroendocrine hypothesis of aging: the role of corticoadrenal steroids. *J. Endocrinol. Invest.* 2004;27(6):62–63.

15. Кишкун А.А. Биологический возраст и старение: возможности определения и пути коррекции : руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР – Медиа. 2008:976.

16. Heaney J.L., Phillips A.C., Carroll D. Ageing, physical function, and the diurnal rhythms of cortisol and dehydroepiandrosterone. *Psychoneuroendocrinology.* 2012 Mar;37(3):341-349. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.07.001>

17. Lai J.C.L. Psychosocial Stress and Salivary Cortisol in Older People: A Brief Review. *J. Aging Sci.* 2014;2(2). <https://doi.org/10.4172/2329-8847.1000120>

### References

1. Treneva E.V., Bulgakova S.V., Kurmaev D.P., Zakharova N.O. Kliniko-epidemiologicheskaya kharakteristika dolgozhiteley Samarskoy oblasti [Clinical And Epidemiological Characteristics Of Centenarians Of The Samara Region]. *Sovremennyye problemy zdravookhraneniya i meditsinskoy statistiki* [Current problems of health care and medical statistics]. 2020;4:260-273. (In Russian) <https://doi.org/10.24411/2312-2935-2020-00112>

2. Kulak A.G. Teoreticheskie osnovy statisticheskoy otsenki faktorov, vyzyvayush-chikh poteri prodolzhitel'nosti zhizni [Theoretical bases of statistical estimation of the factors causing life expectancy losses]. *Vestnik kafedry statistiki Rossiyskogo ekonomicheskogo universiteta imeni G.V.*

Plekhanova [Bulletin of the Department of Statistics of the Russian Economic University named after G.V. Plekhanov]. 2018;145-148. (In Russian)

3. Voskanyan Yu.E., Shikina I.B. Upravlenie bezopasnost'yu medicinskoj pomoshchi v sovremennom zdavoohranenii.[ Management of health care safety in modern healthcare. Medical technology. Evaluation and selection.] Ocenka i vybor. [Medicinskie tekhnologii.] 2019; 1(35): 18-31. (In Russian) .DOI: 10.31556/2219-0678.2019.35.1.018-031

4. Narbut V.V. Problemy smernosti muzhchin trudospobnogo vozrasta v kontekste demograficheskoi politiki Rossii. Modelirovanie demograficheskogo razvitiya i social'no-yekonomicheskaja yeffektivnost' realizacii demograficheskoi politiki Rossii: Mezhdunar. nauch.-prakt. konf. (Moskva, 3 dek. 2015 g.) / Otv. red.-sost. chlen-korr. RAN S.V. Rjazanceva, d-r sociol. nauk E.E. Pis,mennaja. M.: Yekonomicheskoe obrazovanie, 2015. 452 p. (In Russian)

5. Ukaz Prezidenta Rossijskoj Federacii ot 9 oktjabrja 2007 goda № 1351 «Ob utverzhdenii Konceptii demograficheskoi politiki Rossijskoj Federacii do 2025 goda» (s izmenenijami i dopolnenijami ot 1 iyulja 2014 goda) (In Russian)

6. Vechorko V.I., Shikina I.B. Five-year analysis of the medical and demographic structure of the served elderly population in the outpatient center of Moscow and its relationship with disability. [Pyatiletnij analiz mediko-demograficheskoi struktury obsluzhivaemogo naseleniya pozhilogo vozrasta v ambulatornom centre goroda Moskvy i vzaimosvyaz' ee s invalidnost'yu.]. Clinical Gerontology [Klinicheskaya gerontologiya]. 2017; 9-10: 11-12. (In Russian)

7. Denisov I.N., Kunitsyna N.M., Ilitsky A.N., Fesenko V.V., Fesenko E.V., Lyutsko V.V., Varavina L.Yu. Marketing in healthcare and the problems of organizing the geriatric service [Terapiya raka legkogo v pozhilom i starcheskom vozraste i problemy lecheniya sopushtvuyushchej somaticheskoi patologii]. Modern problems of science and education [Fundamental'nye issledovaniya]. 2012; 5: 7. (In Russian)

8. Chebotarev D.F., Korkushko O.V., Shatilo V.B. Prezhdevremennoe (uskorennoe) starenie: prichiny, diagnostika, profilaktika i lechenie [Premature (accelerated) aging: causes, diagnosis, prevention and treatment]. Medichnij vsesvit [Medical Universe]. 2011;1(1):28-38. (In Russian)

9. Rozhdestvenskaya O.A., Korshun E.I., Pochitaeva I.P., Kuksova T.V., Lyutsko V.V. Kletochnye hronoblokatory v mul'modal'nyh programmah profilaktiki prezhdevremennogo stareniya kardial'nogo tipa. [Cellular chronoblockers in mulmodal programs for the prevention of premature aging of the cardiac type. ] Sovremennye problemy zdavoohraneniya i medicinskoj statistiki. [Current Health Issues and Health Statistics] 2020; 4: 234-247 (In Russian)

10. Boengler K., Schulz R., Heusch G. Loss of cardioprotection with ageing. *Cardiovasc Res.* 2009;83(2):247-261. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvp033>
11. Zakharova N.O., Treneva E.V. Vliyanie sutochnykh ritmov sekrecii kortizola na pokazateli biologicheskogo vozrasta u veteranov boevykh dejstvij [Influence of circadian rhythms of cortisol secretion on indicators of biological age in combat veterans]. *Uspekhi gerontologii [Advances in Gerontology]*. 2015;28(1):72-76. (In Russian)
12. Polyakov L.M. Sutochnye i sezonnye ritmy sodержaniya kortizola u muzhchin, prozhivayushchih v vysokih i srednih shirotah [Diurnal and seasonal rhythms of cortisol content in the men of the high and middle latitudes]. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal [Siberian Scientific Medical Journal]*. 2017;37(6):92-96. (In Russian)
13. Epel E.S., Burke H., Wolkowitz O.M. The psychoneuroendocrinology of aging. *Handbook of Health Psychology and Aging*. - New York: Guilford Publications. 2007:119-141.
14. Valenti G. Neuroendocrine hypothesis of aging: the role of corticoadrenal steroids. *J. Endocrinol. Invest.* 2004;27(6):62-63.
15. Kishkun A.A. Biologicheskij vozrast i starenie: vozmozhnosti opredeleniya i puti korrekcii : rukovodstvo dlya vrachej [Biological age and aging: the possibilities of determining and ways of correction: a guide for physicians]. – М.: GEOTAR - Media, 2008. – 976 p. (In Russian)
16. Heaney J.L., Phillips A.C., Carroll D. Ageing, physical function, and the diurnal rhythms of cortisol and dehydroepiandrosterone. *Psychoneuroendocrinology*. 2012 Mar;37(3):341-349. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.07.001>
17. Lai J.C.L. Psychosocial Stress and Salivary Cortisol in Older People: A Brief Review. *J. Aging Sci.* 2014;2(2). <https://doi.org/10.4172/2329-8847.1000120>

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Acknowledgments.** The study did not have sponsorship.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

#### Сведения об авторах

**Тренева Екатерина Вячеславовна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гериатрии и возрастной эндокринологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; E-mail: [eka1006@yandex.ru](mailto:eka1006@yandex.ru), ORCID: 0000-0003-0097-7252; SPIN: 3522-7865.

**Булгакова Светлана Викторовна** – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой гериатрии и возрастной эндокринологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный

медицинский университет» Минздрава России, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; E-mail: [osteoporosis63@gmail.com](mailto:osteoporosis63@gmail.com), ORCID: 0000-0003-0027-1786; SPIN: 9908-6292.

**Курмаев Дмитрий Петрович** – ассистент кафедры гериатрии и возрастной эндокринологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; E-mail: [geriatry@mail.ru](mailto:geriatry@mail.ru), ORCID: 0000-0003-4114-5233; SPIN: 2179-5831.

**Нестеренко Светлана Алексеевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии Института профессионального образования ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; e-mail: [nesterenko.sa@yandex.ru](mailto:nesterenko.sa@yandex.ru), ORCID: 0000-0003-1478-016X; SPIN: 2066-6022.

**Ленкин Сергей Геннадьевич** - кандидат медицинских наук, генеральный директор, врач уролог, врач дерматовенеролог, Общество с ограниченной ответственностью «ПЛАТНЫЙ КВД», г. Москва, Большой Казённый переулок, 8 строение 2; e-mail: [gippocratus@mail.ru](mailto:gippocratus@mail.ru)  
ORCID ID: 0000-0002-6094-9221

#### About the authors

**Ekaterina V. Treneva** – MD, Ph.D. (Medicine), assistant of professor of department of geriatrics and ageing endocrinology of «Samara state medical university» of the Russian Ministry of Health, 443099, Samara, Чапаевskaya st., 89; E-mail: [eka1006@yandex.ru](mailto:eka1006@yandex.ru), ORCID: 0000-0003-0097-7252; SPIN: 3522-7865.

**Svetlana V. Bulgakova** – MD, PhD, the associate professor, Head of department of geriatrics and ageing endocrinology of «Samara state medical university» of the Russian Ministry of Health, 443099, Samara, Чапаевskaya st., 89; E-mail: [osteoporosis63@gmail.com](mailto:osteoporosis63@gmail.com), ORCID: 0000-0003-0027-1786; SPIN: 9908-6292.

**Dmitry P. Kurmaev** – assistant of department of geriatrics and ageing endocrinology of «Samara state medical university» of the Russian Ministry of Health, 443099, Samara, Чапаевskaya st., 89; E-mail: [geriatry@mail.ru](mailto:geriatry@mail.ru), ORCID: 0000-0003-4114-5233; SPIN: 2179-5831.

**Svetlana A. Nesterenko** – MD, Ph.D. (Medicine), assistant of professor of department of obstetrics and gynecology, Institute of professional education of «Samara state medical university» of the Russian Ministry of Health, 443099, Samara, Чапаевskaya st., 89; E-mail: [nesterenko.sa@yandex.ru](mailto:nesterenko.sa@yandex.ru), ORCID: 0000-0003-1478-016X; SPIN: 2066-6022.

**Lenkin Sergej Gennad'evich** - Ph.D. (Medicine), general director, urologist, dermatovenerologist, Medical center «Paid KVD», Moscow, Bolshoy Kazenny lane, 8 building 2; e-mail: [gippocratus@mail.ru](mailto:gippocratus@mail.ru), ORCID ID: 0000-0002-6094-9221

Статья получена: 05.12.2021 г.  
Принята к публикации: 30.03.2022 г.