

ISSN 1561-9125

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

№ 3 2025
Том
Vol. 38

Успехи ГЕРОНТОЛОГИИ

Advances in Gerontology

Тактика оказания медицинской помощи
долгожителям с острым холециститом

Особенности интерпретации данных
лабораторных и инструментальных
методов исследования в гериатрии

Методы арт-терапии в работе с людьми
старшего поколения

Геропротекторный потенциал
хронобиотиков

Опыт Башкортостана по внедрению
теледерматологии



САНКТ-ПЕТЕРБУРГ



СОДЕРЖИТ ПЕПТИДЫ

PEPTIDES

rēvilab ML-

биорегуляторы последнего поколения, нацеленные на замедление процессов старения, профилактику и коррекцию различных патологических состояний, реабилитацию после заболеваний, травм и операций.

Компания Peptides — флагман научных разработок в области антивозрастных технологий, пептидной и непептидной биорегуляции.

Арсенал компании включает более 300 уникальных препаратов, разработанных для сохранения жизненной активности и поддержания здоровья. Эти инновационные решения, не имеющие аналогов в России и за рубежом, направлены на профилактику старения и восстановление естественных процессов обновления организма.

PEPTIDES
ПЕПТИДНАЯ КОМПАНИЯ № 1

www.peptides1.com



УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ ADVANCES IN GERONTOLOGY



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 8, № 3

Editorial Board:

Ryzhak G. A. (St. Petersburg) — Editor-in-Chief
Kvetnoy I.M. (St. Petersburg) — Deputy Editor-in-Chief
Popovich I. G. (St. Petersburg) — Coordinating Editor

Editorial Advisory Board:

Biology of aging

Arutjunyan A. V. (St. Petersburg) — Section editor
Franceschi C. (Bologna, Italy)
Golubev A. G. (St. Petersburg)
Imyanitov E. N. (St. Petersburg)
Khokhlov A. N. (Moscow)
Kolossova N. G. (Novosibirsk)
Koltover V. K. (Chernogolovka)
Korneva E. A. (St. Petersburg)
Linkova N. S. (St. Petersburg)
Moskalev A. A. (Syktyvkar)
Vijg J. (San Antonio, USA)

Interventions in aging

Vinogradova I. A. (Petrozavodsk) — Section editor
Kulikov A. V. (Puschino)
Lysenko A. V. (Rostov-on-Don)
Panchenko A. V. (St. Petersburg)
Rattan S. I.S. (Aarhus, Denmark)
Roth G. S. (Baltimore, USA)

Demography of aging

Safarova G. L. (St. Petersburg) — Section editor
Merabishvili V. M. (St. Petersburg)
Yashin A. I. (Durham, USA)
Zhdanov D. A. (Rostock, Germany)

Social and behavior gerontology

Grigorieva I. A. (St. Petersburg) — Section editor
Bordovskyi G. A. (St. Petersburg)
Dolgova V. I. (Chelyabinsk)
Eliseyeva I. I. (St. Petersburg)
Golubeva E. Yu. (Arkhangelsk)
Kantemirova R. K. (St. Petersburg)
Mikhailova O. N. (St. Petersburg)
Pervova I. L. (St. Petersburg)

Clinical gerontology

Ariev A. L. (St. Petersburg) — Section editor
Ballyuzek M. F. (St. Petersburg)
Barbagallo M. (Palermo, Italy)
Benberin V. V. (Astana, Kazakhstan)
Cucinotta D. (Bologna, Italy)
Il'nitsky A. N. (Polotsk, Belorussia)
Kabanov M. Yu. (St. Petersburg)
Kozlov K. L. (St. Petersburg)
Medvedev D. S. (St. Petersburg)
Medvedev N. V. (Kursk)
Moiseyenko V. M. (St. Petersburg)
Odin V. I. (St. Petersburg)
Proshchayeu K. I. (Moscow)
Pushkin A. S. (St. Petersburg)
Rozov R. A. (St. Petersburg)
Soloviev A. G. (Arkhangelsk)
Shabrov A.V. (St. Petersburg)
Tatarinova O. V. (Yakutsk)
Tkacheva O. N. (Moscow)
Trofimova S. V. (St. Petersburg)
Vorobiev P. A. (Moscow)

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 • 2025

УСПЕХИ ГЕРОНТОЛОГИИ

Т о м 3 8, № 3

Редакционная коллегия:

Рыжак Г. А. (Санкт-Петербург) — главный редактор
Кветной И. М. (Санкт-Петербург) — заместитель главного редактора
Попович И. Г. (Санкт-Петербург) — ответственный секретарь

Редакционный совет:

Биология старения

Арутюнян А. В. (Санкт-Петербург) —
ответственный редактор
Вийг Я. (Сан-Антонио, США)
Голубев А. Г. (Санкт-Петербург)
Имянитов Е. Н. (Санкт-Петербург)
Колосова Н. Г. (Новосибирск)
Кольтовер В. К. (Черноголовка)
Корнева Е. А. (Санкт-Петербург)
Линькова Н. С. (Санкт-Петербург)
Москалев А. А. (Сыктывкар)
Хохлов А. Н. (Москва)
Франчески К. (Болонья, Италия)

Профилактика старения

Виноградова И. А. (Петрозаводск) —
ответственный редактор
Куликов А. В. (Пушино)
Лысенко А. В. (Ростов-на-Дону)
Панченко А. В. (Санкт-Петербург)
Раттан С. И. С. (Орхус, Дания)
Рот Дж. С. (Балтимор, США)

Демография старения

Сафарова Г. Л. (Санкт-Петербург) —
ответственный редактор
Жданов Д. А. (Росток, Германия)
Мерабишвили В. М. (Санкт-Петербург)
Яшин А. И. (Северная Каролина, США)

Социальная и поведенческая геронтология

Григорьева И. А. (Санкт-Петербург) —
ответственный редактор
Бордовский Г. А. (Санкт-Петербург)
Голубева Е. Ю. (Архангельск)
Долгова В. И. (Челябинск)
Елисеева И. И. (Санкт-Петербург)
Кантемирова Р. К. (Санкт-Петербург)
Михайлова О. Н. (Санкт-Петербург)
Первова И. Л. (Санкт-Петербург)

Клиническая геронтология

Арьев А. Л. (Санкт-Петербург) — ответственный редактор
Баллюзек М. Ф. (Санкт-Петербург)
Барбагалло М. (Италия, Палермо)
Бенберин В. В. (Астана, Казахстан)
Воробьев П. А. (Москва)
Ильницкий А. Н. (Полоцк, Белоруссия)
Кабанов М. Ю. (Санкт-Петербург)
Козлов К. Л. (Санкт-Петербург)
Кучинотта Д. (Болонья, Италия)
Медведев Д. С. (Санкт-Петербург)
Медведев Н. В. (Курск)
Моисеенко В. М. (Санкт-Петербург)
Один В. И. (Санкт-Петербург)
Прощаев К. И. (Москва)
Пушкин А. С. (Санкт-Петербург)
Розов Р. А. (Санкт-Петербург)
Соловьев А. Г. (Архангельск)
Татарина О. В. (Якутск)
Ткачева О. Н. (Москва)
Трофимова С. В. (Санкт-Петербург)
Шабров А. В. (Санкт-Петербург)

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)

Издатель: Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии

Успехи геронтологии. 2025. Т. 38, № 3. 136 с., ил.

**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 Г.А. РЫЖАК

Заведующая редакцией О.В. Комарова

Корректор Н.Ю. Крамер

Адрес редакции: 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3,
АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии»
Тел. (812) 230 0049;
e-mail: mmv_ag@mail.ru; galina@gerontology.ru

197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3, Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии

Подписано в печать 09.09.2025 г. Формат бумаги 60×90^{1/8}. Печать офсетная. Усл. печ. л. 17.

Отпечатано с готовых диапозитивов в типографии издательства «Левша. Санкт-Петербург».
194356, Санкт-Петербург, пр. Луначарского, д. 38, кв. 486.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

<p>Глушков Н.И., Мовчан К.Н., Горшенин Т.Л., Кветный М.Б., Андрусенко А.В., Гугалев Г.С., Ярцев М.М. Результаты оказания медицинской помощи должителям с острым холециститом в многопрофильном гериатрическом учреждении стационарного типа</p>	330	<p><i>Glushkov N.I., Movchan K.N., Gorshenin T.L., Kvetniy M.B., Andrusenko A.V., Gugalev G.S., Yartsev M.M.</i> Results of medical care for centenarians with acute cholecystitis in a multidisciplinary inpatient geriatric facility</p>
<p>Овсянникова С.В., Горелик С.Г., Булынин В.В., Дубский В.О., Блинков А.Н., Милов В.В., Пономарев А.С. Немедикаментозные методы управления болевым синдромом в реабилитации пациентов старших возрастных групп с дорсопатией</p>	338	<p><i>Ovsyannikova S.V., Gorelik S.G., Bulynin V.V., Dubsky V.O., Blinkov A.N., Milov V.V., Ponomarev A.S.</i> Non-drug methods of pain management in the rehabilitation of elderly patients with dorsopathies</p>
<p>Тюльтяева Л.А., Липатова Т.Е. Сбор анамнеза и обследование пожилого пациента</p>	346	<p><i>Tyulytyaeva L.A., Lipatova T.E.</i> Anamnesis and examination of an elderly patient</p>
<p>Осипова О.А., Гостева Е.В., Шахунова Ю.О., Ключников Н.И., Осипов П.Г., Федотов В.И., Попов С.Ю. Когнитивные нарушения и способность больных пожилого и старческого возраста принимать решения</p>	352	<p><i>Osipova O.A., Gosteva E.V., Shakhunova Yu.O., Klyushnikov N.I., Osipov P.G., Fedotov V.I., Popov S.Yu.</i> Cognitive impairments and decision-making abilities in elderly and senile patients</p>
<p>Маркова А.С., Богова О.Т., Мирзаев К.Б., Пузин С.С., Потопов В.Н. Коморбидность у пациентов старческого возраста с острым коронарным синдромом</p>	359	<p><i>Markova A.S., Bogova O.T., Mirzaev K.B., Puzin S.S., Potapov V.N.</i> Comorbidity in elderly patients with acute coronary syndrome</p>
<p>Мадаева И.М., Бердина О.Н., Курашова Н.А., Шолохов Л.Ф., Пыткина А.А., Колесников С.И., Колесникова Л.И. Содержание антивозрастного белка Klotho у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна (пилотное исследование)</p>	365	<p><i>Madaeva I.M., Berdina O.N., Kurashova N.A., Sholokhov L.F., Pytkina A.A., Kolesnikov S.I., Kolesnikova L.I.</i> Anti-aging Klotho protein content in patients with obstructive sleep apnea (pilot study)</p>
<p>Соловьёв И.А., Голубев Д.А. Хронобиотики как потенциальные геропротекторы</p>	371	<p><i>Solovev I.A., Golubev D.A.</i> Chronobiotics as potential geroprotectors</p>
<p>Кирик О.В., Алексеева О.С., Бекетова А.А., Коржевский Д.Э. Липофусцин в пирамидных нейронах неокортекса крысы при старении</p>	380	<p><i>Kirik O.V., Alekseeva O.S., Beketova A.A., Korzhevskiy D.E.</i> Lipofuscin in pyramidal neurons of the rat neocortex during aging</p>
<p>Полякова В.О., Медведев Д.С., Линькова Н.С., Пухальская А.Э. Возрастная динамика экспрессии гена транспортера серотонина <i>SLC6A4</i> и синтеза серотонина в яичниках</p>	386	<p><i>Polyakova V.O., Medvedev D.S., Linkova N.S., Puchalskaya A.E.</i> Age-related dynamics of <i>SLC6A4</i> serotonin transporter gene expression and serotonin synthesis in ovaries</p>
<p>Вдовенко С.И. Возрастные перестройки энергетического метаболизма у мужчин, длительно проживающих в условиях Севера</p>	392	<p><i>Vdovenko S.I.</i> Age-related changes in the energy metabolism of men living in the North for a long time</p>
<p>Долгова В.И. Развитие личности и межличностных отношений людей старшего поколения в поликультурном арт-терапевтическом образовательном пространстве</p>	398	<p><i>Dolgova V.I.</i> Development of personality and interpersonal relations of older people in a multicultural art therapeutic educational space</p>
<p>Жуков А.А., Лукьянов Н.Г., Козлов К.Л. Применение левожелудочкового устройства вспомогательного кровообращения в лечении хронической сердечной недостаточности у пациентов разных возрастных групп (обзор)</p>	404	<p><i>Zhukov A.A., Lukyanov N.G., Kozlov K.L.</i> Using of left ventricular assist devices in treatment of chronic heart failure in patients of different age groups (review)</p>
<p>Насырова А.Р., Хусаинова Е.Р., Грищенко Т.В., Медведева А.А., Азнабаева А.Г., Чумарин Д.Р. Опыт применения теледерматологии у пациентов пожилого возраста: исследование в Республике Башкортостан</p>	413	<p><i>Nasyrova A.R., Khusainova E.R., Gritsenko T.V., Medvedeva A.A., Aznabaeva A.G., Chumarin D.R.</i> Experience of using teledermatology for elderly patients: a study in the Republic of Bashkortostan</p>
<p>Смирнова Н.Г., Сороковиков В.А., Пусева М.Э. Особенности медицинской реабилитации пациентов старшей возрастной группы, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава в результате перелома проксимального отдела бедренной кости</p>	421	<p><i>Smirnova N.G., Sorokovikov V.A., Puseva M.E.</i> Features of medical rehabilitation of elderly patients who underwent hip arthroplasty as a result of a fracture of the proximal femur</p>

<i>Михайлова Н.П., Знатдинов Д.И., Борзова И.В., Селянин М.А.</i> Витамин С в модуляции старения кожи: молекулярные механизмы и инновационные стратегии доставки	427	<i>Mikhailova N.P., Znatdinov D.I., Borzova I.V., Selyanin M.A.</i> Vitamin C in the modulation of skin aging: molecular mechanisms and innovative delivery strategies
<i>Альпидовская О.В.</i> Биологическая значимость механизма NF-κB при старении	435	<i>Alpidovskaya O.V.</i> Biological significance of the NF-κB mechanism in aging
<i>Авдеенко Т.А., Гусейнова Н.М., Джафарзаде Ф.Я., Загорулько А.А.</i> Современные терапевтические стратегии лечения болезни Альцгеймера (обзор литературы)	441	<i>Avdeenko T.A., Guseinova N.M., Dzhabarzade F.Ya., Zagorul'ko A.A.</i> Modern therapeutic strategies for the treatment of Alzheimer's disease (<i>literature review</i>)
<i>Ярош А.М., Батура И.А., Тонковцева В.В., Синицын А.В., Коваль Е.С., Огаркова Е.-Е.В.</i> Влияние эфирных масел растений на пожилых людей при тревоге и депрессии	450	<i>Yarosh A.M., Batura I.A., Tonkovtseva V.V., Sinitsyn A.V., Koval E.S., Ogarkova E.-E.V.</i> Influence of plant essential oils on older adults with anxiety and depression

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Невыполнение данных требований удлинит допечатную подготовку текста

В журнале публикуются обзоры и оригинальные статьи по основным разделам современной геронтологии: биологии старения, клинической геронтологии, социальным и психологическим аспектам, а также истории геронтологии. Рассматриваются только оригинальные материалы, ранее не публиковавшиеся и не нарушающие авторские права других лиц. При выявлении идентичных текстов одного и того же автора в других печатных и электронных изданиях статья снимается с публикации.

За редакционно-издательскую подготовку статей, принятых в печать, взимается оплата в размере 15 000 рублей. В стоимость публикации входит редакторская обработка и предпечатная подготовка статей и рисунков. Аспиранты и студенты (в случае, если они единственные авторы статьи) освобождаются от оплаты за публикацию. Все статьи, опубликованные в журнале «Успехи геронтологии», имеют свободный доступ на сайте <http://www.gersociety.ru/information/uspehi/>.

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила.

1. Статью направлять в редакцию в электронном виде по e-mail: mpmv_ag@mail.ru; galina@gerontology.ru.
2. Статья может быть подана на русском или английском языке. На английском языке статьи могут подавать: а) зарубежные авторы; б) коллектив авторов, в состав которого входит, как минимум, один зарубежный автор.
3. Размер статьи не должен превышать 12 стр., включая список литературы и резюме, обзора — 20 стр. Объем обзорных и общетеоретических статей согласовывается с редакцией журнала. Формат текста: шрифт Times New Roman, кегль 12, интервал 1,5, поля обычные (верхнее и нижнее 2 см, правое 3, левое 1,5 см). Список литературы к статье не должен превышать $\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{8}$ объема статьи. В передовых статьях и обзорах цитируется не более 70 источников.
4. В статье и списке литературы не должны упоминаться неопубликованные работы, учебники, авторефераты диссертаций и тезисы конференций местного значения. Библиография, как правило, должна содержать литературу преимущественно за последние 5–7 лет.
5. На первой странице должны быть: 1) инициалы и фамилия авторов; 2) название статьи; 3) название учреждения, которое представляет автор(-ы); 4) почтовый адрес учреждения. В конце статьи — обязательно собственноручная подпись каждого автора и полностью фамилия, имя, отчество, должность, ученая степень, звание (если есть), адрес электронной почты.
6. Изложение должно быть ясным, сжатым, без длинных исторических введений и повторов. При представлении в печать научных экспериментальных работ должны, руководствуясь «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», указывать вид, число использованных животных, применявшиеся методы обезболивания и умерщвления. Работы, в которых вышеупомянутые данные не приводятся, а также работы, при выполнении которых болезненные процедуры проводились без анестезии, к публикации не принимаются.
7. Статья должна быть тщательным образом проверена автором: химические формулы, таблицы, дозировки, цитаты. В сноске указывают источник цитаты: наименование публикации, издание, год, том, выпуск, страница. Корректур авторам не высылаются, а вся дальнейшая сверка проводится по авторскому оригиналу.
8. Количество иллюстративного материала (фотографии, рисунки, чертежи, диаграммы) должно быть минимальным (до 7 рисунков). Фотографии должны быть контрастными, рисунки — четкими. Файлы рисунков, диаграмм и схем предоставляются вместе со статьей отдельными файлами в редактируемом формате. Файлы фотографий предоставляются в исходном формате без маркировки. В подписях к микрофотографиям указывают увеличение, метод окраски (или импрегнации) препарата. Если рисунок дан в виде монтажа, фрагменты которого обозначены буквами, обязательно должна быть общая подпись к нему и пояснения к отдельным фрагментам. Рисунки должны быть также внедрены в текст статьи (в самый конец текста, один за другим, каждый со своей подписью).
9. Таблицы должны быть построены наглядно, озаглавлены и пронумерованы. Заголовки таблиц и их номера должны точно соответствовать ссылкам в тексте.
10. Сокращения слов, имен, названий (кроме общепринятых сокращений, мер, физических, химических и математических величин и терминов) не допускаются. Меры даются по системе СИ.
11. Фамилии отечественных авторов в тексте пишут обязательно с инициалами, фамилии иностранных авторов в тексте должны быть написаны только в иностранной транскрипции, в квадратных скобках должны стоять не фамилии цитируемых авторов и год публикации, а соответствующие номера по списку литературы.
12. В соответствии с ГОСТ 7.0.5-2008, список литературы должен быть оформлен следующим образом:
 - а) источники располагают в алфавитном порядке авторов (на первом месте фамилия, затем инициалы); сначала работы отечественных авторов, затем — иностранных; работы отечественных авторов, опубликованные на иностранных языках, помещают среди работ иностранных авторов, а работы иностранных авторов, опубликованные на русском языке, — среди работ отечественных авторов;
 - б) если цитируется несколько работ одного автора, их нужно располагать в хронологическом порядке;
 - в) в статьях, написанных более чем четырьмя авторами, указывают фамилии первых трех из них, а далее ставится «и др.»; при четырех авторах указывают всех;
 - г) для периодических и продолжающихся изданий необходимо указать: автора(-ов), полное название статьи, две косые линейки (//), источник в стандартном сокращении, место издания, год, том (при необходимости), номер (выпуск), страницы (обозначаются буквой С.) от и до; все элементы выходных данных отделяют друг от друга точкой;
 - д) при ссылке на монографию или сборники необходимо указать название публикации, номер издания (если он есть), место и год издания;
 - е) в монографиях иностранных авторов, изданных на русском языке, после названия книги через двоеточие указывают, с какого языка сделан перевод;
 - ж) если заглавие источника состоит из нескольких предложений, все они разделяются двоеточием;
 - з) в монографиях и сборниках при наличии двух мест издания приводят оба и отделяют друг от друга точкой с запятой (М.; Л.);
 - и) общее число страниц не указывают;
 - к) если ресурс электронный, необходимо указать его и дату обращения либо индикатор цифрового объекта (doi); автор несет ответственность за правильность библиографических данных.
13. К статье должно быть приложено краткое резюме, отражающее основное содержание работы, на русском и английском языках. Объем резюме не должен превышать 250–300 слов по рекомендации Гост Р 7.0.7-2021. Фамилии авторов, название статьи и учреждений с адресами даются также на двух языках. Резюме статьи на русском

- языке с выносом ключевых слов должно быть помещено непосредственно перед текстом статьи после указания учреждения, которое представляют авторы; соответствующий текст на английском языке — после списка литературы.
14. В статье необходимо отразить следующую информацию в виде отдельных разделов: а) благодарности (общая информация о любой помощи в проведении работы и подготовки статьи); б) источники финансирования работы (информация о грантах и любой другой финансовой поддержке исследований); в) соблюдение этических стандартов (информация о соблюдении стандартов работы с животными; об исследованиях, где в качестве объектов выступали люди); г) ссылка на регистрацию клинических исследований; д) конфликт интересов.
 15. В сопроводительном письме авторами могут быть предложены два возможных рецензента с указанием ФИО, должности, научного звания, места работы и адреса электронной почты рецензента.
 16. Редакция оставляет за собой право сокращения и редактирования присланных статей, а также, с согласия автора, помещения статей в виде рефератов или аннотаций; для связи с авторами редакция использует электронную почту.
 17. При публикации тезисов докладов для конференций и форумов присланные тексты не высылаются на согласование авторам. В тезисах можно давать ссылки на гранты. Благодарности в тезисах не публикуются, таблицы, рисунки и ссылки на источники литературы не допускаются. Объем тезисов — не более одной страницы.
 18. Публикация статьи в журнале не влечет никаких финансовых отчислений автору.
 19. Рукописи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, не рассматриваются; оттиски высылаются авторам по электронной почте в формате pdf.
 20. Примеры оформления статей — на сайте Геронтологического общества при РАН (www.gersociety.ru), где размещены полные электронные версии журнала в свободном доступе.

СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ ТЕРМИНОВ

АД	— артериальное давление	ИФА	— иммуноферментный анализ
АДФ	— аденозиндифосфорная кислота (аденозиндифосфат)	КТ	— компьютерная томография
АКТГ	— адренокортикотропный гормон	ЛЖ	— левый желудочек
АЛТ	— аланинаминотрансфераза	ЛДГ	— лактатдегидрогеназа
АМФ	— аденозинмонофосфорная кислота (аденозинмонофосфат)	ЛПВП	— липопротеиды высокой плотности
АПФ	— ангиотензинпревращающий фермент	ЛПНП	— липопротеиды низкой плотности
АСТ	— аспартатаминотрансфераза	ЛПОНП	— липопротеиды очень низкой плотности
АТФ	— аденозинтрифосфорная кислота (аденозинтрифосфат)	МДА	— малоновый диальдегид
АФК	— активные формы кислорода	МЕ	— международная единица (вакцины, сыворотки)
ГАМК	— гамма-аминомасляная кислота	МНО	— международное нормализованное отношение
ГТФ	— гуанозинтрифосфорная кислота	МРТ	— магнитно-резонансная томография
ДАД	— диастолическое артериальное давление	ОНМК	— острое нарушение мозгового кровообращения
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота	ОРВИ	— острая респираторно-вирусная инфекция
ЕД	— единица действия антибиотиков, гормонов, ферментов, витаминов	ПОЛ	— перекисное окисление липидов
ЖЁЛ	— жизненная ёмкость лёгких	ПТГ	— паратиреоидный гормон (паратгормон)
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт	ПЦР	— полимеразная цепная реакция
ИБС	— ишемическая болезнь сердца	РНК	— рибонуклеиновая кислота
ИВЛ	— искусственная вентиляция лёгких	САД	— систолическое артериальное давление
ИМТ	— индекс массы тела		

*Н.И. Глушков^{1, 2}, К.Н. Мовчан¹, Т.Л. Горшенин^{1, 2}, М.Б. Кветный¹,
А.В. Андрусенко¹, Г.С. Гугалев^{1, 2}, М.М. Яриев¹*

РЕЗУЛЬТАТЫ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДОЛГОЖИТЕЛЯМ С ОСТРЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ ГЕРИАТРИЧЕСКОМ УЧРЕЖДЕНИИ СТАЦИОНАРНОГО ТИПА

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, e-mail: gugalev@mail.ru; ² Госпиталь для ветеранов войн, 193079, Санкт-Петербург, ул. Народная, 21, к. 2

Представлены результаты оказания медицинской помощи 177 пациентам Госпиталя ветеранов войн (Санкт-Петербург), осуществленной в 2015–2022 гг. по поводу острого холецистита. Возраст 79 больных превышал 90 лет (долгожители). В качестве контроля основные параметры оказания медицинской помощи в сравнении изучены в группе 98 больных острым холециститом, возраст которых составлял 18–59 лет (пациенты молодого и среднего возраста). При анализе сведений об особенностях обследования и результатов лечения больных изучаемых возрастных когорт установлено, что случаи острого холецистита у долгожителей представляют нередкую патологию. Констатировано также, что у пациентов старших возрастных групп на фоне преобладания калькулёзных форм болезни возможности диагностики острого холецистита отличаются трудностями, обусловленными скрытым течением и атипичными проявлениями заболевания. Осуществление операций по причине острого холецистита у больных, возраст которых превышает 90 лет, сопряжено со значительным риском послеоперационных осложнений. Данные обстоятельства у старших групп населения обуславливают высокие показатели летальности в случаях индукции острого холецистита.

Ключевые слова: острый холецистит, долгожители

По данным специалистов ВОЗ [8], численность жителей Земли, возраст которых превышает 65 лет, в 2020 г. составила 728 млн (в 1990 г. — 328 млн). К 2030 г. количественный параметр данного страта населения планеты превысит 997 млн, а к 2050 г. планируется, что этот показатель достигнет 1 549 млн. Результаты обследования и лечения больных старших возрастных когорт определённо отличаются от таковых при оказании медицинской помощи пациентам молодого и среднего возраста [1, 4, 5]. Согласно классификации ВОЗ, людей, возраст которых превышает 90 лет, принято относить к долгожителям [2]. С одной стороны, долго-

жители обладают высоким потенциалом здоровья, сохраняющимся многие годы даже в неоднозначных условиях ведения современного образа жизни, с другой — продолжительная жизнь людей сопряжена с ослаблением функциональной состоятельности систем организма, формированием полиморбидности, изменениями в психоэмоциональном статусе и повышением порога болевой чувствительности [3]. Данные обстоятельства предопределяют сложности на этапах постановки диагноза и выбора тактики лечения, что усугубляет неблагоприятные варианты течения заболевания и побуждает исследователя обращать особое внимание на новаторские подходы в оказании долгожителям медицинской помощи — как плановой, так и неотложной [5, 6].

Очевидно увеличение численности пациентов старших возрастных групп, вынуждено подвергающихся неотложным хирургическим вмешательствам по поводу острых хирургических заболеваний органов брюшной полости, в совокупности составляющих понятие «острый живот» [1, 5]. Особое внимание при оказании медицинской помощи представляют случаи острого холецистита (ОХ) [5, 6]. Показатель послеоперационной летальности при данной нозологической форме в целом относительно невысокий [4]. Однако в когорте больных пожилого и старческого возраста этот статистический параметр достигает 27% [5].

С учетом неоднозначности данных, приводимых в источниках научной литературы о соблюдении мер безопасности оказания медпомощи при верификации ОХ, изучение особенностей течения данного заболевания (в ракурсе оценки качества лечения больных, возраст которых превышает 90 лет) важно для поиска путей достижения надлежащей организации обследования и лечения долгожителей.

Цель исследования — оценка результатов обследования и лечения долгожителей, госпитализируемых по поводу ОХ в многопрофильные медицинские организации, сотрудники которых компетентны в вопросах предоставления гериатрической помощи.

Материалы и методы

Основу клинических наблюдений исследования составили данные о 177 пациентах Санкт-Петербургского госпиталя для ветеранов войн (СПбГВВ). Возраст 79 пациентов (основная группа) превышал 90 лет (долгожители). Контрольную группу составили 98 больных 18–59 лет с ОХ. Все больные были госпитализированы в СПбГВВ в 2015–2022 гг. Удельный вес группы долгожителей составил 27,7% (от общей численности больных с симптомами острого живота, пребывавших на лечении в Госпитале), а в контрольной группе — 18,2%. По гендерному признаку в группе долгожителей преобладали женщины — 60 (75,9%), тогда как в контрольной группе показатели частоты ОХ у мужчин несколько доминировали над таковыми у женщин [56 (57,1%) и 42 (42,9%) соответственно].

В приемном отделении Госпиталя при подозрении на ОХ больным выполняли клинические и биохимические исследования крови, общий анализ мочи, обзорную рентгенографию живота и груди, а также УЗИ органов брюшной полости. Тяжесть течения ОХ оценивали по критериям Токийского соглашения хирургов (TG13,18) [7].

Статистическую обработку данных осуществляли, используя программы Statistica 7.0 for Windows и Microsoft Excel. Статистическую значимость различия средних величин определяли на основании

критерия Стьюдента (t-критерий). Статистически значимыми считали результаты при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В структуре острых хирургических заболеваний органов брюшной полости, у пациентов молодого и среднего возраста ОХ был на третьем месте, уступая случаям острого панкреатита и острого аппендицита, а в группе долгожителей случаи острых воспалительных изменений в желчном пузыре занимали первые позиции (табл. 1).

Что касается показателей частных параметров, отражающих результаты оказания медпомощи больным, госпитализированным по поводу ОХ, то индекс летальности в группе долгожителей достигал 26,6% (21 человек), у пациентов молодого и среднего возраста случаи смерти не отмечены.

У долгожителей с ОХ, в отличие от пациентов контрольной группы, отягощенность сопутствующими заболеваниями выявлена в 100% случаев (чаще всего — патология сердечно-сосудистой и нервной систем). У всех возрастных больных наблюдали одновременное сочетание более пяти сопутствующих заболеваний. В связи с этим очевидно, что при обследовании больных ОХ, возраст которых превышает 90 лет, от медработников (особенно первого контакта) требуются особое внимание и настороженность. У долгожителей основной группы чаще всего наблюдали сочетания ОХ с ИБС — 100%; с гипертонической болезнью — 100%; с цереброваскулярной болезнью — 100%; с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника — 100%; с остеоартрозом крупных суставов — 100%; с сенильным остеопорозом — 48%; с дивертикулярной болезнью

Таблица 1

Распределение пациентов с симптомами острого живота основной и контрольной групп по нозологическим формам (2015–2022 гг.), абс. число (%)

Нозологическая форма	Основная группа, n=79 (90 лет и старше)	Контрольная группа, n=98 (18–59 лет)
Острый холецистит	79 (27,7)	98 (18,2)*
Острый панкреатит	77 (27)	164 (30,4)
Острая кишечная непроходимость	47 (16,5)	14 (2,6)
Острое кровотечение из язв желудка и двенадцатиперстной кишки	31 (10,9)	58 (10,8)
Ущемленная грыжа	27 (9,5)	7 (8,7)
Перфоративная язва желудка и двенадцатиперстной кишки	15 (5,2)	5 (0,9)
Острый аппендицит	9 (3,2)	153 (28,4)

* Статистически значимые отличия, $p < 0,05$.

ободочной кишки — 43%. Показатель индекса Чарлсон, отражающего выраженность коморбидности у долгожителей, варьировал от 6 до 16, составив в среднем 11,4.

В большинстве наблюдений при анализе результатов оказания медпомощи долгожителям с ОХ констатировали позднюю госпитализацию: 60 (76%) больных поступили в Госпиталь в сроки, превышающие 24 ч от начала заболевания, а 12 (15,2%) пациентов были доставлены в стационар позже 6 сут от времени обращения к медработникам первого контакта. 78 (98,7%) долгожителей поступили в Госпиталь в экстренном порядке. Лишь в одном случае клинические проявления острых воспалительных изменений в желчном пузыре выявлены у больного, уже пребывавшего в Госпитале по причине других (сопутствующих) заболеваний. В связи с этим нельзя не обратить внимания на то, что 15 (18,9%) пациентов (то есть почти каждый пятый долгожитель с доказанным в последующем диагнозом ОХ) из приемного покоя были направлены в отделения Госпиталя нехирургического профиля, так как на этапе обследования при поступлении состояние острого хирургического заболевания органов брюшной полости идентифицировано не было. Это не случайно, потому что типичная клиническая картина ОХ с классическим набором признаков манифестации данного заболевания (выраженной болью, локализующейся в верхних отделах живота, в правом подреберье, а также напряжением в этой области мышц передней брюшной стенки с положительными симптомами Мерфи, Грекова—Ортнера) была отмечена при обследовании лишь у 26 (32,9%) долгожителей.

У 17 (21,5%) долгожителей сбор данных о жалобах и сведений, отражающих историю заболевания, был затруднен вследствие выраженного когнитивного дефицита. При поступлении в Госпиталь общее состояние 62 (78,5%) пациентов основной группы расценено как средней тяжести, 15 (18,9%) — как тяжелое, 2 (2,6%) — как крайне тяжелое.

Желчнокаменная болезнь как причина индукции острого воспалительного процесса в желчном пузыре была констатирована в 72 (91,1%) случаях. У 21 (29,1%) пациента данная патология ранее уже была выявлена в течение 10 лет и более, а 9 (12,5%) человек страдали холелитиазом более 20 лет. Диагноз бескаменного ОХ выставлен 7 (8,9%) больным.

Согласно Токийскому соглашению (TG13,18) международной группы хирургов [7], случаи легкой

степени ОХ выявлены у 4 (5,1%) пациентов основной группы, средней степени — у 40 (50,6%), тяжелой степени — у 35 (44,3%). Пациенты контрольной группы распределились следующим образом: легкая степень — у 52 (53%), средняя — у 45 (45,9%), тяжелая — у 1 (1%). На основании этих данных разница показателей в обеих группах может считаться статистически значимой ($p < 0,05$).

У 3 (3,8%) пациентов основной группы изменения в желчном пузыре были выявлены на аутопсии. Отчасти это сопряжено с краткими сроками обследования и лечения пациентов в Госпитале ввиду их запоздалой госпитализации по причине несвоевременного обращения за медпомощью (в одном случае *exitus letalis* произошёл в медицинском учреждении до суток, а в двух наблюдениях заболевание протекало со стертой клинической картиной и атипичными проявлениями).

У 53 (67,1%) долгожителей ОХ сопровождался осложнениями, чаще всего были выявлены холедохолитиаз — у 16 (20,3%) пациентов и перивезикальный абсцесс — у 11 (13,9%), табл. 2.

В отличие от долгожителей, у которых ОХ оказался осложненным в $2/3$ наблюдений (67,1%), у пациентов молодого и среднего возраста с острым воспалением желчного пузыря этот показатель не превышал 21,4% ($p < 0,05$), то есть в каждом пятом случае (табл. 3).

Данное обстоятельство, в свою очередь, позволяет считать диагностику ОХ в контрольной группе менее трудной для специалистов, что существенно отражается на результатах лечения больных. В целом данный факт подтверждает практическую значимость выделения наблюдений медпомощи долгожителям в когорту больных с особыми условиями ее оказания.

Чаще всего из осложнений ОХ (как у долгожителей, так и у пациентов контрольной группы) были выявлены случаи холедохолитиаза с механической желтухой ($p > 0,05$). В контрольной группе перивезикальный абсцесс верифицирован только у 2 (2%) пациентов, а у долгожителей это осложнение выявляли у каждого седьмого пациента. Вероятно, значимая разница ($p < 0,05$) в частоте подобной осложнения обуславливается существенным отличием в сроках госпитализации больных и, в определенной степени, у людей старшей возрастной когорты со сниженным порогом болевой чувствительности. Это происходит на фоне выраженных явлений интоксикации, ввиду патологических изменений в организме долгожителей,

Таблица 2

Распределение пациентов основной группы по осложнениям острого холецистита, абс. число (%)

Осложнение	Острый холецистит		Всего, n=79
	индуцированный желчнокаменной болезнью, n=72	при отсутствии камней в желчном пузыре, n=7	
Механическая желтуха	6 (8,3)	–	6 (7,6)
Холангит	5 (6,9)	–	5 (6,3)
Холедохолитиаз	16 (22,2)	–	16 (20,3)
Перивезикальный абсцесс	9 (12,5)	2 (28,6)	11 (13,9)
Перитонит	6 (8,3)	1 (14,3)	7 (8,8)
Синдром Мириззи	1 (1,4)	–	1 (1,3)
Сепсис	3 (4,2)	–	3 (3,8)
Панкреатит	1 (1,4)	–	1 (1,3)
Эмпиема	3 (4,2)	–	3 (3,8)
<i>Итого</i>	50 (69,4)	3 (42,9)	53 (67,1)

Таблица 3

Распределение пациентов контрольной группы по осложнениям острого холецистита, абс. число (%)

Осложнение	Острый холецистит		Всего, n=98
	индуцированный желчнокаменной болезнью, n=91	при отсутствии камней в желчном пузыре, n=7	
Механическая желтуха	5 (5,5)	–	5 (5,1)
Перивезикальный абсцесс	1 (1,1)	1 (14,3)	2 (2)
Перитонит	1 (1,1)	–	1 (1)
Холедохолитиаз	4 (4,4)	–	4 (4,1)
Панкреатит	3 (3,3)	–	3 (3,1)
Эмпиема	3 (3,3)	–	3 (3,1)
Водянка	1 (1,1)	–	1 (1)
Стриктура холедоха	2 (2,2)	–	2 (2)
<i>Итого</i>	20 (22)	1 (14,3)	21 (21,4)

отмечаемых при осложненном течении острого воспалительного процесса в желчном пузыре.

При отсутствии признаков перитонита всем долгожителям с ОХ лечение начинали с консервативных мер: инфузионно-спазмолитическая терапия, назначение (эмпирически) антибиотиков (цефалоспорины III и IV поколений), коррекция и устранение признаков декомпенсации сопутствующей патологии. Положительный эффект консервативного лечения был достигнут у 7 (8,9%) долгожителей и у 13 (13,3%) пациентов контрольной группы ($p > 0,05$). Отказ специалистов от хирургического вмешательства у пациентов контрольной группы мотивировали желанием не подвергать риску посредством инвазивных технологий в течение первых 3 сут госпитализации, когда однозначно судить о формировании деструктивного

процесса в желчном пузыре представляется затруднительным. Этим больным плановое хирургическое лечение проводили через 1 мес после выписки из стационара.

В большинстве случаев — у 51 (70,8%) долгожителя — хирургическое вмешательство было проведено чаще всего в сроки, превышающие 12 ч после поступления в стационар. В экстренном порядке и срочно были прооперированы пациенты с острым воспалительным процессом в желчном пузыре, осложненным перитонитом.

Выбор объема операции, выполняемой пациентам в связи с ОХ, обосновывали с учетом критериев TG13,18, то есть степени тяжести состояния и масштабности осложнений хирургических вмешательств, ранее перенесенных на органах брюшной полости (табл. 4, 5).

Распределение пациентов с острым холециститом (ОХ) основной группы (n=79) по видам хирургического вмешательства (согласно критериям TG13, TG18), абс. число

Вид хирургического вмешательства	Степень тяжести ОХ			Всего
	I	II	III	
Пункция и дренирование под УЗ-навигацией	–	8	24	32
желчного пузыря	–	7	21	28
перивезикального абсцесса	–	1	3	4
Лапароскопическая холецистэктомия	–	20	7	27
Лапароскопическая холецистэктомия + дренирование холедоха	–	6	1	7
Традиционная холецистэктомия, в том числе с дренированием холедоха	–	–	6	6
Лапароскопическая холецистэктомия +эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография	–	1	–	1
Транспеченочное дренирование желчных путей	–	1	–	1
Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография + эндоскопическая папиллосфинктеротомия	–	2	–	2
Вскрытие перивезикального абсцесса	–	–	1	1
Стентирование панкреатического протока	–	1	–	1
<i>Итого</i>	–	39	39	78*

* Восемью больным выполнено несколько операций.

Распределение пациентов с острым холециститом (ОХ) контрольной группы (n=98) по видам хирургического вмешательства (согласно критериям TG13, TG18), абс. число

Вид хирургического вмешательства	Степень тяжести ОХ			Всего
	I	II	III	
Пункция желчного пузыря под УЗ-навигацией	1	–	–	1
Дренирование желчного пузыря	–	1	–	1
Лапароскопическая холецистэктомия	38	40	–	78
Лапароскопическая холецистэктомия + дренирование холедоха	–	3	1	4
Традиционная холецистэктомия	1	–	–	1
Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография + эндоскопическая папиллосфинктеротомия	–	2	–	2
<i>Итого</i>	40	46	1	87*

* Двум больным выполнено несколько операций.

В контрольной группе чаще всего ($p < 0,05$) выполняли лапароскопическую холецистэктомию (ЛХЭ) — у 78 пациентов. Это связано с тем, что, в отличие от долгожителей, у больных молодого и среднего возраста коморбидный фон не был выраженным. По этой же причине верификация ОХ у пациентов контрольной группы завершалась быстрее, что в свою очередь сказывалось и на выборе объема хирургического вмешательства. Еще одним аргументом в пользу предпочтительного проведения ЛХЭ считали низкий риск анестезиологиче-

ского сопровождения данного эндовидеохирургического пособия.

Пункционно-дренирующие методики у молодых и среднего возраста больных ОХ практически не проводили ввиду сомнительной целесообразности этапных операций, при явных возможностях хирургического лечения одномоментно. Дренирование желчного пузыря было осуществлено в одном случае ВИЧ-инфицированному больному с терминальной стадией данного инфекционного заболевания. Из-за тяжести состояния

больного в этом случае осуществить ему иную операцию представлялось рискованным.

Восьми (11,6%) долгожителям, вследствие отягощенного течения ОХ и тяжести состояния, хирургическое лечение осуществляли этапно (по одному пациенту в каждом случае): пункция перивезикального абсцесса с последующим дренированием желчного пузыря; пункция и последующее дренирование желчного пузыря; пункционное дренирование желчного пузыря и зоны перивезикального абсцесса; пункция желчного пузыря с последующей ЛХЭ; пункция желчного пузыря с дальнейшей традиционной холецистэктомией и дренированием холедоха; стентирование панкреатического протока с транспеченочным дренированием желчных путей; вскрытие перивезикального абсцесса с последующим дренированием желчного пузыря при УЗИ; ЛХЭ с одновременной эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографией + эндоскопической папиллосфинктеротомией.

В послеоперационном периоде осложнения хирургических вмешательств констатированы у 26 (37,7%) долгожителей (табл. 6).

По сравнению с пациентами молодого и среднего возраста, у которых послеоперационные осложнения составили всего 2,3%, осложнения у долгожителей были отмечены в 57,7% ($p < 0,05$). Данное обстоятельство не может не сказываться на результатах операций, осуществляемых пациентам с ОХ. Осложнения хирургических пособий у больных контрольной группы, в отличие от пациентов старших возрастных групп, не обуславливали летальных исходов.

Случаи смерти констатированы у 21 долгожителя. Показатель общей летальности составил 26,6%. После операции умерли 18 больных (показатель послеоперационной летальности — 26,1%).

В трех случаях (как было отмечено ранее) диагноз острого деструктивного холецистита у долгожителей выставлен на основании данных аутопсии.

Параметры послеоперационной летальности коррелировали с показателями тяжести течения острого холецистита (табл. 7).

В случаях ОХ основными причинами смерти больных, возраст которых превышал 90 лет, оказывались интоксикация (57,1%), пневмония (9,5%),

Таблица 6

Распределение пациентов с острым холециститом основной и контрольной групп по послеоперационным осложнениям в раннем периоде (2015–2022 гг.), абс. число (%)

Осложнение	Основная группа (долгожители), n=79	Контрольная группа, n=98
<i>Status localis</i>	16 (20,5)	1 (1,1)
инфекция области хирургического вмешательства*	2 (2,6)	–
желчеистечение	4 (5,1)	–
миграция дренажа	3 (3,8)	–
абсцесс брюшной полости	2 (2,6)	1 (1,1)
послеоперационный панкреатит	4 (5,1)	–
кровотечение из зоны большого дуоденального сосочка	1 (1,3)	–
<i>Status communis</i>	29 (37,2)	1 (1,1)
пневмония	12 (15,4)	1 (1,1)
бактериальная	11 (14,1)	1 (1,1)
вирусная (COVID)	1 (1,3)	–
Нарушение ритма сердца	4 (5,1)	–
Антибиотик-ассоциированный колит	2 (2,6)	–
Острая задержка мочи	2 (2,6)	–
Сепсис	4 (5,1)	–
Острый инфаркт миокарда	1 (1,3)	–
ОНМК	2 (2,6)	–
Тромбоэмболия ветвей легочной артерии	1 (1,3)	–
Спонтанный пневмоторакс	1 (1,3)	–
<i>Итого</i>		
осложнений	45 (57,7)*	2 (2,3)
операций	78 (100)	87 (100)

* В 13 наблюдениях отмечено сочетание осложнений.

Распределение случаев летального исхода в основной группе долгожителей с острым холециститом с учетом степени тяжести заболевания (согласно TG13)

Тяжесть заболевания	Число больных, выписанных/умерших		Всего, n=79
	при консервативном лечении, n=10	при хирургическом лечении, n=69	
Grade I	4/–	–/–	4/–
Grade II	3/–	29/8	22/8
Grade III	–/3	22/10	22/13
<i>Итого</i>	7/3	51/18	58/21

декомпенсация сердечно-сосудистой деятельности (19,1%).

Заключение

Результаты проведенного исследования позволяют считать, что острый холецистит — нередкая патология, выявляемая у долгожителей, обратившихся за медицинской помощью в случаях острых хирургических заболеваний органов брюшной полости. Представленные данные позволяют также констатировать, что у людей старших возрастных когорт, больных острым холециститом, преобладают калькулёзные формы заболевания; выявление случаев данной нозологической формы у пациентов, возраст которых превышает 90 лет, сопряжено с определенными трудностями; операции, осуществляемые долгожителям при остром воспалительном процессе в желчном пузыре, сопровождаются повышенной частотой послеоперационных осложнений и, соответственно, более высокими показателями летальности. Значительные показатели частоты неудовлетворительных результатов лечения долгожителей, длительно страдающих желчно-каменной болезнью при осложнении ее острым холециститом, позволяют считать, что проведение в отношении возрастных пациентов активного диспансерного наблюдения со своевременным выполнением санирующей холецистэктомии в плановом порядке себя оправдывает. Люди, возраст которых превышает 90 лет, с высоким риском потенциального формирования острого холецистита должны находиться под особым постоянным наблюдени-

ем врачей общей практики и узких специалистов (по профилям сопутствующих заболеваний), при обязательном участии хирургов, компетентных в вопросах гериатрии.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Глушков Н.И., Семенов К.В., Мовчан К.Н. и др. О частоте приоритетных нозологических форм острого живота у долгожителей // В сб.: Джанелидзе-ские чтения 2024. СПб.: СПбНИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, 2024. С. 175–177.
2. Горошко Н.В., Пацала С.В. Феномен долгожительства в структуре глобального народонаселения // Соц. аспекты здоровья населения. 2023. Т. 69, № 3. С. 8.
3. Ильницкий А.Н., Процаев К.И., Матейовска-Кубешова Х., Коршун Е.И. Возрастная жизнеспособность в геронтологии и гериатрии (обзор) // Науч. результаты биомед. исследований. 2019. Т. 5, № 4. С. 102–116. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-8>.
4. Информационные материалы по неотложной хирургической помощи при острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости в Санкт-Петербурге за 2021 год. СПб.: СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, 2022.
5. Исломов Н.К., Жулбеков К.И., Сатторов А.Х., Абдулсаидов С.К. Послеоперационная смертность при остром холецистите // J. Coryphaeus Sci. 2024. Т. 6, № 1. С. 146–153.
6. Krause O., Junius-Walker U., Wiese B., Hager K. Werden selbst geriatrische Patienten immer älter und älter? Veränderung der Altersstruktur geriatrischer stationär behandelter Patienten im Verlauf zweier Dekaden // Zeitschrift Geront. Geriat. 2018. Vol. 51. P. 81–84. <https://doi:10.1007/s00391-016-1162-6>
7. Yokoe M., Takada T., Strasberg S. M. et al. TG13 diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos) // J. Hepato-Biliary-Pancreatic Sci. 2013. Vol. 20. P. 35–46.
8. World Population Prospects: The 2017 Revision. 21 June 2017. <https://www.un.org/ru/desa/world-population-prospects-2017-revision> (accessed 17.06.2024).

Поступила в редакцию 01.11.2024

После доработки 28.05.2025

Принята к публикации 16.06.2025

*N.I. Glushkov^{1,2}, K.N. Movchan¹, T.L. Gorshenin^{1,2}, M.B. Kvetniy¹, A.V. Andrusenko¹,
G.S. Gugalev^{1,2}, M.M. Yartsev¹*

**RESULTS OF MEDICAL CARE FOR CENTENARIANS WITH ACUTE CHOLECYSTITIS
IN A MULTIDISCIPLINARY INPATIENT GERIATRIC FACILITY**

¹ I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41 Kirochnaya str., St. Petersburg 191015,
e-mail: gugalev@mail.ru; ² Hospital for War Veterans, 21 build. 2 Narodnaya str.,
St. Petersburg 193079

The results of medical care provided to 177 patients of Hospital for War Veterans in 2015–2022 for acute cholecystitis are presented. The age of 79 patients exceeded 90 years (long-livers). As a control, the main parameters of medical care in comparison were studied in a group of 98 patients with acute cholecystitis, aged 18–59 years (patients of the so-called young and mature cohort of the population). When analyzing information about the features of examination and treatment results of patients in the studied age cohorts, it was found that cases of acute cholecystitis observed in the group of centenarians are not a rare pathology. It was also stated that in patients of the older age cohorts of the population, against the background of the predominance of calculous forms of the disease, the possibilities of diagnosing acute cholecystitis are characterized by difficulties due to the latent course and atypical manifestations of the disease.

Key words: *acute cholecystitis, long-livers*

С.В. Овсянникова¹, С.Г. Горелик², В.В. Булынин³, В.О. Дубский², А.Н. Блинков⁴,
В.В. Милов⁵, А.С. Пономарев^{6,7}

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ МЕТОДЫ УПРАВЛЕНИЯ БОЛЕВЫМ СИНДРОМОМ В РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП С ДОРСОПАТИЕЙ

¹ Губкинская центральная районная больница, 309186, Белгородская обл., Губкин, ул. Чайковского, 20, e-mail: 1045734@bsuedu.ru; ² Белгородский государственный национальный исследовательский университет, 308015, Белгород, ул. Победы, 85; ³ Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10; ⁴ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3; ⁵ Санаторий «Виктория», Пушкинский филиал АО «Центральный совет по туризму и отдыху» (холдинг), 141255, Московская обл., г. о. Пушкинский, д. Раково, территория санатория «Виктория», 1, стр. 1; ⁶ Уральский государственный медицинский университет, 620014, Екатеринбург, ул. Репина, 3; ⁷ Многопрофильный медицинский центр ООО «Бьюти Лайф», 620026, Екатеринбург, ул. Энгельса, 36

Боль в нижней части спины — одна из наиболее распространенных жалоб, предъявляемых пациентами старших возрастных групп на амбулаторном приеме. Причиной является увеличение дегенеративных изменений опорно-двигательного аппарата, в частности позвоночного столба, с возрастом пациентов, а также уменьшение скорости метаболизма. Это положение требует от врача не только купирования болевого синдрома, но и создания условий по профилактике рецидива тягостных ощущений. Недостаточно изучено влияние немедикаментозных методов лечения, и в частности использования средств индивидуальной ортопедической коррекции, на течение болевого синдрома у лиц пожилого возраста с деформирующей дорсопатией. В работе на основании данных литературы показано влияние использования индивидуальных средств ортопедической коррекции (ортопедические стельки, корсеты, бандажи) в долгосрочном периоде на боль в нижней части спины в составе комплексной терапии дорсопатии у пожилых людей на фоне полиморбидности.

Ключевые слова: дорсопатия, ортопедические стельки, ортопедическая коррекция, пожилые, возраст, боль, немедикаментозное лечение

Врач амбулаторного звена, начиная лечение пациентов пожилого и старческого возраста, не всегда оценивает наличие сопутствующей патологии, однако это обстоятельство оказывает существенное влияние на конечный исход терапии. У пациентов старших возрастных групп необходимо учитывать их полиморбидный фон (гипертоническая болезнь, ИБС, эрозивно-язвенное поражение ЖКТ, патология мочевыделительной системы, сахарный диабет, нарушение работы опорно-двигательного аппарата, цереброваскулярные заболевания и другие) во избежание полипрагмазии и, как следствие, ятро-

гении. При купировании боли в спине необходимо исключать назначение нерациональных и потенциально опасных комбинаций лекарственных средств. Это можно достигнуть путем минимизации назначения лекарственных препаратов (короткая монотерапия нестероидными противовоспалительными препаратами) и далее дополнительными немедикаментозными средствами лечения (физиолечение, плавание, лечебно-физическая культура, ортопедическая коррекция). В данной статье сделан акцент на использование средств индивидуальной ортопедической коррекции в качестве одного из методов немедикаментозной терапии в комплексном лечении больных пожилого и старческого возраста. Это позволит врачам быстрее устранить болевую симптоматику за счет сохранения правильной осевой нагрузки на позвоночный столб и крупные суставы и, тем самым, способствовать улучшению качества жизни данной категории людей, что подтверждает актуальность выбранной темы [9].

Цель исследования — изучение влияния средств индивидуальной ортопедической коррекции на течение болевого симптома в нижней части спины у лиц пожилого и старческого возраста на основании данных литературы.

Дорсопатия (боль в спине) определена в последнем исследовании GBD Collaborators (2016) как ведущая причина инвалидности во всем мире [9]. Одной из наиболее весомых сложностей, стоящих перед данной возрастной группой больных, является хронический болевой синдром (длящийся более 3 мес), который ухудшает качество жизни, опре-

деляет снижение социальной и бытовой активности, формирует нарастание эмоционально-волевых нарушений (частое развитие депрессивных эпизодов вследствие истощающих организм болевых симптомов).

Проблема распространенности хронической боли в спине у лиц старшей возрастной группы рассмотрена во многих современных источниках зарубежной и отечественной научной литературы. Процент встречаемости таких дегенеративно-дистрофических изменений в опорно-двигательном аппарате у больных пожилого и старческого возраста, как деформирующая дорсопатия, по данным зарубежных стран, разнится в широком диапазоне, имея отличия в отдельных странах. Британские исследователи показали, что хроническая боль в нижней части спины при деформирующей дорсопатии замечена у 25–76% у больных старших возрастных групп, достигая 93% у лиц, находящихся в домах престарелых [2]. В одном масштабном эксперименте, проведенном в США и включавшем 11 808 000 респондентов, хроническая боль в пояснице была обнаружена у 27,6% (возраст — 65–84 года) [3]. В Швеции у людей старшего возраста (65 лет и более) была выявлена высокая доля хронических болевых состояний — 42% [4]. В Китае проводили популяционное исследование с участием 21 018 пожилых людей (65 лет и более), в котором у 21,5% отмечали наличие хронической боли, причем 66,8% из них были в возрастной группе 65–74 года [5]. В других исследованиях также было обнаружено, что хроническая боль в спине у гериатрических пациентов связана с формированием различных гериатрических синдромов, таких как астения, саркопения, ограничение подвижности, синдром падений, деменция и другие [5–10].

Большинство людей испытывают «неспецифическую боль» — это термин, который обозначает, что отсутствует специфическая причина болевого синдрома (например, туберкулезный спондилит, патологические переломы позвоночника на фоне метастазирования опухолей, остеомиелитические процессы и др.). Это состояние обусловлено вовлечением в патологический процесс таких структур позвоночного столба, как мышечная ткань, суставно-связочный аппарат, межпозвоночные диски, нервные корешки [11]. Напротив, при вторичных (так называемых «специфических») болевых синдромах причиной боли являются различные патологические процессы, которые не связаны с дегенеративно-дистрофическим повреждением костно-мышечной системы, на фоне

возрастных изменений. Сюда можно отнести опухоли позвоночного столба и/или его оболочек, как первичные (исходящие из указанного места), так и метастатические (из отдаленных органов); переломы позвонков; инфекции позвонков и дисков (например, бруцеллез или туберкулез); воспалительные заболевания аутоиммунного характера (например, болезнь Бехтерева, ревматоидный артрит, подагра); нарушения обмена веществ в костной ткани (например, остеопороз, остеопороз); отраженные боли (например, почечная колика, гинекологические заболевания, болезни ЖКТ); острые нарушения кровоснабжения спинного мозга, которые часто встречаются у лиц старших возрастных групп с сопутствующими заболеваниями [12]. Поэтому дорсопатию по праву можно считать диагнозом исключения, который требует всестороннего анализа имеющейся симптоматики у каждого отдельного больного, при необходимости дополняемым инструментальными методами обследования для дифференцировки диагноза. Сложность проблем этиопатогенеза различных форм дорсопатии и наличие сопутствующих заболеваний не исключают, а, скорее, подразумевают необходимость поиска универсального метода лечения боли в спине [1].

Необходимо выделить несколько положений, которыми стоит руководствоваться врачу при ведении пациентов на амбулаторном этапе, обратившихся к нему впервые. Основной целью любой обоснованной фармакотерапии дорсопатии у лиц пожилого и старческого возраста является устранение болевого синдрома, который вызывает тяжелые мучительные ощущения и ухудшает качество жизни пациента с такой симптоматикой. Скорость достижения и устойчивость анальгетического эффекта являются ключевыми критериями оценки эффективности лечения. Лечение следует начинать как можно раньше, чтобы предотвратить «хронизацию боли», которая может привести к ускоренному разрушению скелетно-мышечных тканей. Если лечение начинается слишком поздно или отсутствует купирование болевой симптоматики, то может возникнуть «порочный круг» хронической боли. В этом случае включается ноцицептивный механизм, и боль становится главным поводом для обращения за медицинской помощью, что увеличивает расходы на дорогостоящую диагностику, лечение и реабилитацию [13].

Любые структуры позвоночника, охваченные дегенеративным процессом, могут вызывать боль, но чаще всего встречающейся причиной хрониче-

ской дорсалгии у пожилых людей является артроз фасеточных суставов, или спондилоартроз. Это ведет к тому, что формируется функциональная блокада работы суставов, возникают подвывихи в них, что может привести к ущемлению суставной капсулы, а также к воспалительному процессу в околосуставных тканях [13].

Возникающие дегенеративно-дистрофические изменения в хрящевой ткани опорно-двигательного аппарата, включая позвоночный столб, сами по себе болевой синдром не вызывают. Однако эти патологические преобразования являются «почвой» для формирования грыжеобразования межпозвонковых дисков (из-за дегидратации студенистого ядра, а также разволокнения фиброзного кольца), появления выпота в межпозвонковых суставах, гипертрофии связочного аппарата, компенсаторного гипертонуса окружающих позвоночный столб мышц на фоне раздражения соединительнотканых и невралгических структур, появления остеофитов, которые в целом формируют истинную картину болевого синдрома при дорсопатии «неспецифического» характера [14]. При этом часто сложно определить основную причину боли, поскольку обычно присутствует комбинация различных факторов. В итоге, по прошествии времени, функциональная стабильность позвоночного столба восстанавливается за счёт остеофитоза краевых суставов, образования фиброзной ткани в межпозвонковых дисках и капсулах суставов, появления неподвижности (анкилоза) фасеточных суставов, гипертрофии связочного аппарата. Это, в свою очередь, заканчивает формирование «порочного круга» хронической боли [15].

Наличие сопутствующей патологии в анамнезе (полиморбидного фона), необходимость в дополнительном приеме лекарственных средств, страх возврата боли усиливают подавленность настроения и снижают физическую активность. Это указывает на необходимость учитывать данную особенность болевой трансформации у лиц старших возрастных групп [16].

Чувство боли — понятие субъективное, порог восприятия которой различный у каждого человека. Считается, что у лиц пожилого и старческого возраста он повышается, что характеризуется большей выраженностью тягостных ощущений, их длительностью, меньшей курабельностью по сравнению с людьми молодого и среднего возраста [17]. Этот факт обусловлен снижением функции периферических сенсорных систем, однако это обстоятельство не объясняет возросшую распространенность или общее увеличение жалоб на боль у пожилых

людей старше 55 лет. Одним из вероятных объяснений данного обстоятельства является общее увеличение дегенеративно-дистрофических изменений в различных органах и системах, о чем свидетельствует высокая частота встречаемости артроза, артрита у лиц старших возрастных групп [18].

Пациенты старшего возраста редко имеют изолированные жалобы на боль в спине. Как правило, данная когорта больных полиморбидна, то есть имеет ряд сопутствующих заболеваний, такие как сахарный диабет 2-го типа, ожирение, гипертоническая болезнь, атеросклеротическое поражение стенок сосудов, облитерирующий атеросклероз, цереброваскулярная болезнь, артроз, остепороз, желчнокаменная болезнь, хронический гастрит и т. д. Наличие отягощенного полиморбидного фона вынуждает больных употреблять различные группы лекарственных препаратов для нивелирования симптоматики заболеваний. Межлекарственные взаимодействия этих средств с фармакотерапией дорсалгии могут вызывать побочные эффекты, усугубляющие течение основного заболевания, что ведет к декомпенсации различных органов и систем. Этот факт подтверждает необходимость анализа использования больными препаратов, направленных на купирование болевого синдрома в нижней части спины, выявления основных нежелательных явлений, возникающих при их приеме, и назначения методов реабилитации пациентов данной возрастной группы для минимизации применения лекарственной терапии.

В проведенном обзоре литературы проведена оценка использования таких немедикаментозных средств реабилитации пациентов пожилого и старческого возраста с дорсалгией, как ортопедическая поддержка стопы с помощью длительного применения индивидуальных ортопедических стелек и ношение полужестких пояснично-крестцовых корсетов при физической нагрузке (работа по дому, в огороде и др.).

Изучено, что плоскостопие является одной из наиболее распространенных патологий стопы у лиц старших возрастных групп [19]. Это обстоятельство связано с ослаблением суставно-связочного аппарата стопы на фоне возрастных дегенеративно-дистрофических изменений, что приводит к снижению высоты и уплощению ее сводов и влечет за собой снижение амортизирующей функции. Вибрация во время активного движения человека (при беге, ходьбе) передается на осевой скелет (в том числе на позвоночный столб), на осевые суставы (коленные, тазобедренные), участву-

ющие в акте движения. Отсутствие «смягчения» при совершении двигательных актов перегружает костно-хрящевые структуры стопы, что влечет за собой усиление дегенеративных изменений опорно-двигательного аппарата — деформирующий остеоартроз, спондилоартроз, остеофитоз и, как следствие, дегенеративный стеноз позвоночного канала (абсолютный или относительный), спондилолистез и другие дегенеративно-дистрофические изменения. Формируется порочный двигательный стереотип.

Стопы играют важную роль в поддержке массы тела и обеспечении его динамического равновесия при ходьбе. Нарушение работы опорной функции стопы (снижение свода стопы, феномен диабетической стопы, косолапость, плоскостопие) приводит к постральной нестабильности и нарушению подвижности, что ухудшает качество жизни пациентов гериатрического профиля.

Плоскостопие (*pes planus*), встречающееся примерно у 15–25% взрослого населения, включает ряд дегенеративно-дистрофических изменений, связанных с медиальным продольным снижением свода стопы, вальгусной деформацией стопы (вальгус) и отведением передней части стопы (плоская, пронированная стопа) [19, 20]. К сожалению, в настоящее время патологии стопы уделяется недостаточно внимания, особенно в гериатрическом профиле. Больные старших возрастных групп могут испытывать боль, жжение, онемение в стопах, деформацию пальцев, но не связывают эти симптомы с патологией стопы и, соответственно, не обращаются к профильным специалистам, таким как подолог, ортопед, ортезист [21].

Изучено, что плоскостопие является провоцирующим фактором возникновения остеоартрита суставов стопы и рецидивирующей боли в колене [22]. Кроме того, плоскостопие может вызывать избыточную подвижность (гипермобильность) суставов нижних конечностей, отклонение от средней оси тела. Как следствие, это влечет за собой появление боли в пояснично-крестцовом отделе позвоночника по причине измененных постральных (позотонических) реакций и формирование компенсаторных паттернов между позвоночником и нижними конечностями [23]. Патофизиологический механизм плоскостопия остается неизвестным. Считается, что дисфункция комплекса свода стопы при плоскостопии изменяет биомеханику нижних конечностей и поясничного отдела позвоночника [24].

В одном тайваньском исследовании была выдвинута гипотеза о том, что плоскостопие является

потенциальным фактором риска развития дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника, и его эффект усиливается с возрастом. В этом общенациональном популяционном 14-летнем исследовании изучали связь плоскостопия с риском развития спондилеза, межпозвоноковых заболеваний и стеноза позвоночного канала. В этом эксперименте приняли участие 2793 человека с плоскостопием. После серийного анализа чувствительности было обнаружено, что у людей с плоскостопием дегенеративно-дистрофические изменения в позвоночнике были распространены чаще, чем у людей без плоскостопия. Величина риска развития дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника у людей с плоскостопием хоть и умеренная, но со статистически значимым повышением риска на 42,3% по сравнению с людьми без него. У взрослых, при отсутствии лечения плоскостопия, может видоизмениться походка за счет патологии амортизационной функции стопы [25].

Плоскостопие — это патология стопы, связанная с уплощением ее сводов (продольного, поперечного), которая снижает ее амортизирующую функцию, что, в свою очередь, при определенных условиях может вызвать дисфункцию сухожилия задней большеберцовой кости. Причинный фактор может иметь различную локализацию.

1. *Таранно-ладьевидный сустав*. Он находится на вершине медиальной дуги и подвержен давлению головки таранной кости при повышенной нагрузке. Подошвенная связка, состоящая из пяточно-ладьевидного и заднего большеберцового сухожилия, играет важную роль в эластичной поддержке суставного комплекса. Увеличение нагрузки на подошвенную связку является чаще всего встречающейся причиной плоскостопия, которая влечет за собой отведение средней части стопы.

2. *Медиальная коллатеральная связка большеберцового сустава*. Она подвергается повышенной нагрузке при соприкосновении пятки с землей из-за физиологического несоответствия между пяточной и большеберцовой костью. Растяжение медиальной коллатеральной связки индуцирует развитие большеберцовой вальгусной деформации. При этом нагрузка постепенно смещается к медиальному краю стопы, которая затем оказывает повышенное давление на дистальные медиальные суставы стопы.

3. *Средняя часть стопы*. Поднятие пятки автоматически вызывает тыльное сгибание фаланг, что приводит к напряжению подошвенных мышц и фасций, известному как «механизм брашпиля».

Это обстоятельство вызывает блокировку суставов средней части стопы. Нарушение амортизации, возникающее при гипермобильности I плюснефалангового сустава, приводит к подъему I плюсневой кости во время нагрузки на медиальную поверхность передней части стопы, что впоследствии вызывает вальгусную деформацию большого пальца стопы.

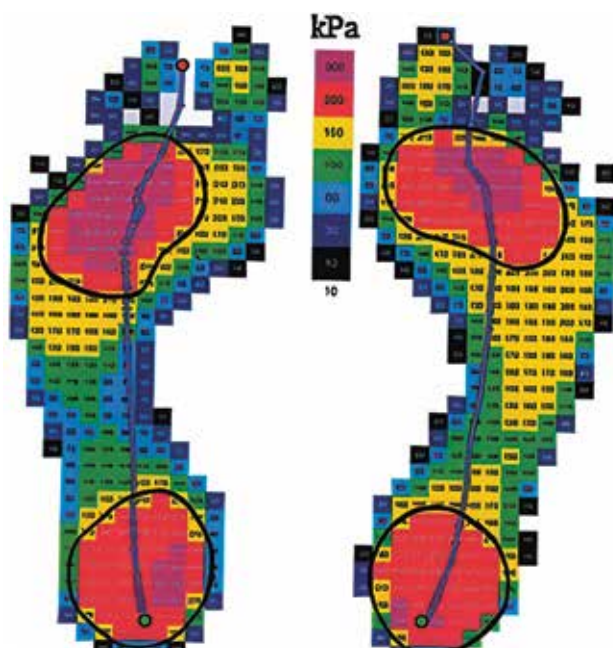
Поражения на этих трех уровнях могут быть обусловлены возрастными дегенеративно-дистрофическими изменениями, но некоторые из них могут иметь специфическую причину, что требует дополнительных методов диагностики и, соответственно, назначения специфических методов терапии. Для этого пациентов гериатрического профиля необходимо верно маршрутизировать на прием к ортопеду, подологу, ортезисту.

Это обстоятельство, в свою очередь, требует комплексного подхода к лечению боли в спине у больных гериатрического профиля с правильно подобранным профилем безопасности [26]. В дополнение к основной, лекарственной терапии назначают немедикаментозные методы. Сюда можно отнести ортопедическую поддержку пациентов с дорсалгией — индивидуальное ортезирование для поддержки свода стопы и ношение полужестких корсетов при физической нагрузке. Пациентам с сахарным диабетом, особенно с синдромом диабетической стопы, необ-

ходимо использовать индивидуальные ортопедические протекторы для профилактики и лечения боли. Они отличаются мягкой амортизационной подошвой, не оказывающей выраженного давления на подошвенную часть стопы, что предотвращает травматизацию сенситизированных тканей [27]. Лечение диабетической стопы с помощью индивидуальных ортопедических стелек является проверенным методом в развитых странах, что отражено во многих исследованиях. Индивидуально изготовленные стельки разгружают подошвенные зоны избыточного давления. В одном исследовании сосредоточено внимание на эффектах снижения избыточного давления на стопу при использовании ортопедических стелек [27]. Последние разработаны для поддержки медиального продольного и бокового сводов стопы и частичного переноса избыточного давления с передней части стопы на пяточную область.

В изученных исследованиях обсуждается вопрос эффективности использования различных вариаций ортопедических стелек и ортопедической обуви, используемых у лиц пожилого возраста. Особое внимание уделяется пациентам с синдромом диабетической стопы. Изготовление индивидуальных ортопедических стелек у данной когорты больных направлено на профилактику избыточного подошвенного давления [28–30]. Это предотвращает образование мацерации кожи, ее повреждение, что особенно важно у лиц, страдающих диабетом. В одном проведенном эксперименте визуально демонстрировали подограмму пациента 63 лет с диабетической стопой, массой тела 126 кг, ИМТ 39,77 кг/м² (ожирение II степени) и длительностью заболевания 12 лет (рисунки) [8]. Отмеченные области на подограмме представляют собой участки с локальным избыточным давлением, где мозоли образовались из-за длительной травматизации путем повышенного давления. Эти участки подвержены риску изъязвления. Мягкий материал, используемый при изготовлении индивидуальных ортопедических стелек для зон избыточного давления, уменьшает давление на подошву и увеличивает площадь контакта с соприкасаемой поверхностью. Относительно твердый материал, используемый в качестве основы, придает стабильность форме стельки и увеличивает срок ее службы.

В различных клинических областях многие типы стелек используют не только для выравнивания паттернов движения, но и для лечения заболеваний стопы, связанных с избыточным подошвенным давлением. Было изучено заключение



Подограмма пациента с диабетической стопой, отмечены участки избыточного давления [28] (источник — <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8369170/>)

корейского исследования (2022), которое декларировало, что существующие на данный момент три типа ортопедических стелек могут уменьшить и перераспределить давление в определенной части стопы. Стелька с плюсовой прокладкой показала самое высокое давление во II–V пальцах стопы и в средней ее части, а самое низкое — в центральной и боковой областях передней части стопы. Между тем, стелька для поддержки свода стопы показала самое высокое давление в медиальной области передней части стопы, а самое низкое — в латеральной области пятки. Наконец, давление в латеральной области пятки было самым высоким при ношении стельки с боковым клином пятки [8]. Рассмотренный способ немедикаментозной терапии помогает снизить избыточную нагрузку на опорно-двигательный аппарат, увеличить амортизационную функцию стопы и способствовать физиологическому распределению нагрузки на ее опорные точки.

Другим методом ортопедической коррекции является ношение корсета — ортопедического устройства, применяемого при дегенеративно-дистрофических заболеваниях позвоночника и его деформациях (сколиозе, кифосколиозе) для обеспечения фиксации, разгрузки и исправлений выявленных деформаций, а также для улучшения функций мышц туловища. По степени жесткости (по твердости соединения симметричных половин корсета металлическими шинами) они подразделяются на жесткие, полужесткие и мягкоэластичные. В нашем исследовании наблюдали случаи использования пациентами гериатрического профиля преимущественно полужестких корсетов [7, 8].

Основные точки приложения использования ортопедического корсета:

- 1) поддержка и стабилизация позвоночного столба: корсет может помочь поддерживать позвоночник в правильном положении, уменьшая нагрузку на позвоночный столб и, тем самым, улучшая осанку; это особенно важно при сколиотических поражениях или других дегенеративно-дистрофических заболеваниях позвоночника;
- 2) ограничение подвижности позвоночного столба и нагрузки, оказываемой на него: в некоторых случаях ортопедический корсет может ограничить и/или предотвратить неправильное движение дугоотростчатых, фасеточных суставов позвонков, что уменьшит болевой и воспалительный синдромы;
- 3) улучшение стабильности и контроля: полужесткий корсет может улучшить стабильность позвонков, особенно во время физической активности, что влечет за собой уменьшение риска микротравматизации за счёт снижения объема избыточных движений;
- 4) поддержка во время реабилитации: во время восстановительного периода после травмы или оперативных вмешательств на позвоночном столбе, корсет может помочь в поддержании правильного положения позвоночника за счет уменьшения нагрузки на поврежденные области.

В изученном исследовании оценивали пользу ношения поясничных корсетов [9]. Облегчение симптомов при его ношении, по-видимому, может быть вызвано появлением опоры для позвоночного столба, ограничивающей движения позвоночника и заставляющей пациента сидеть и стоять в вынужденной позе. Возможен и альтернативный вариант, когда при использовании тугого корсета повышается внутрибрюшное давление, что влечет за собой перераспределение значительной части нагрузки на тело через брюшную полость, а не через позвоночный столб [9]. Продемонстрировано, что хорошо спроектированная поясничная опора оказывает положительное влияние на поддержание поясничного лордоза и, тем самым, сводит к минимуму нагрузку, передаваемую межпозвонковым дискам.

Заключение

Применение индивидуальных средств ортопедической коррекции в комплексе с другими методами лечения значительно уменьшает интенсивность болевого синдрома в спине у лиц пожилого и старческого возраста за счет правильного физиологического перераспределения осевой нагрузки на тело. Это, в свою очередь, повышает качество жизни лиц старших возрастных групп, которые, кроме всего прочего, имеют полиморбидный фон — гипертоническую болезнь, остеопороз, остеоартроз, нарушение функции работы ЖКТ и так далее, вызывающие дополнительные тягостные ощущения у пациентов. Этот метод лечения не имеет противопоказаний, является одним из наиболее эффективных способов реабилитации пациентов в послеоперационном периоде (например, после дискэктомии), коррекции полиморбидной патологии (в частности, плоскостопия), осложнений сопутствующих заболеваний (синдрома диабетической стопы).

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Воробьева О.В. Фасеточный синдром как причина боли в спине. Эффективная фармакотерапия // Рос. мед. журн. Неврол. и психиат. 2012. № 1. С. 1647–1651.
2. Жулев Н.М., Жулев С.Н. Остеохондроз позвоночника: Рук. для врачей. СПб.: АураИнфо, 2013.
3. Кукушкин М.Л. Механизмы развития и принципы этиопатогенетической терапии хронической боли // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. 2012. № 2. С. 89–94.
4. Лазебник Л.Б., Конев Ю.В. Особенности хронической боли у пожилых // Клин. геронтол. 2021. № 27 (1–2). С. 64–68. <https://doi.org/10.26347/1607-2499202101-02064-068>
5. Левин О.С. Особенности диагностики и лечения вертеброгенных болевых синдромов у пожилых пациентов // Фарматека. 2018. № 14 (367). С. 59–66. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2018.14.59-66>
6. Наумов А.В., Ховасова Н.О., Деменов Д.В. и др. Возрастзависимые костно-мышечные заболевания как ведущий фактор риска падений // Леч. дело. 2019. № 1. С. 62–73. <https://doi.org/10.24411/2071-5315-2019-12091>
7. Овсянникова С.В., Дубский В.О., Милов В.В. и др. Реабилитация пациентов пожилого и старческого возраста с хроническим болевым синдромом при деформирующей дорсопатии // Рос. журн. гериат. мед. 2024. Т. 4. С. 281–289. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-4-2024-281-289>
8. Овсянникова С.В., Горелик С.Г., Блинков А.Н. и др. Роль немедикаментозных методов уменьшения хронического болевого синдрома у пожилых людей // Соврем. пробл. здравоохран. и мед. стат. 2025. № 1. С. 318–333. <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2025-1-318-333>
9. Яровая С.В., Астахова М.Ю., Павленко Е.В. Научное обоснование лекарственной безопасности для пациентов пожилого и старческого возраста с дорсопатиями // Геронтология. 2020. Т. 8, № 4. С. 2–3. <http://gerontology.su/magazines?text=311>
10. Abdulla A., Adams N., Bone M. et al. British Geriatric Society. Guidance on the management of pain in older people // Age Ageing. 2013. Vol. 42 (Suppl. 1). P. 1–57. <https://doi.org/10.1093/ageing/afs200>.
11. Ahmed S., Barwick A., Butterworth P., Nancarrow S. Footwear and insole design features that reduce neuropathic plantar forefoot ulcer risk in people with diabetes: a systematic literature review // J. Foot Ankle Res. 2020. Vol. 13 (1). P. 30. <https://doi.org/10.1186/s13047-020-00400-4>
12. Bagg M.K., Lo S., Cashin A.G. et al. The RESOLVE trial for people with chronic low back pain: statistical analysis plan // Braz. J. Phys. Ther. 2021. Vol. 25 (1). P. 103–111. <https://doi.org/10.1016/j.bjpt.2020.06.002>
13. Buchbinder R., Van Tulder M., Öberg B. et al. Low back pain: a call for action // Lancet. 2018. Vol. 391 (10137). P. 2384–2388. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30488-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30488-4)
14. Demetracopoulos C.A., Nair P., Malzberg A. et al. Outcomes of a stepcut lengthening calcaneal osteotomy for adult-acquired flatfoot deformity // Foot Ankle Int. 2015. Vol. 36. P. 749–755. <https://doi.org/10.1177/1071100715574933>
15. Dahlhamer J., Lucas J., Zelaya C. et al. Prevalence of chronic pain and high-impact chronic pain among adults — United States. 2016 // MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep. 2018. Vol. 67 (36). P. 1001–1006. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6736a2>
16. Dong H.J., Larsson B., Dragioti E. et al. Factors associated with life satisfaction in older adults with chronic pain (Pain S65+) // J. Pain Res. 2020. Vol. 13. P. 475–489. <https://doi.org/10.2147/JPR.S234565>
17. Dworkin R.H., Turk D.C., Farrar J.T. et al. IMMPACT. Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations // Pain. 2005. Vol. 113 (1–2). P. 9–19. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.09.012>
18. Gao Y., Wang C., Chen D. et al. Effects of novel diabetic therapeutic footwear on preventing ulcer recurrence in patients with a history of diabetic foot ulceration: study protocol for an open-label, randomized, controlled trial // Trials. 2021. Vol. 22 (1). P. 151. <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05098-8>
19. Henchoz Y., Bula C., Guessous I. et al. Chronic symptoms in a representative sample of community-dwelling older people: a cross-sectional study in Switzerland // Brit. med. J. Open. 2017. Vol. 7 (6). P. 1–9. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-014485>
20. Huang Y.L., Tsay W.I., Her S.H. et al. Chronic pain and use of analgesics in the elderly: a nationwide population-based study // Arch. med. Sci. 2020. Vol. 16 (3). P. 627–634. <https://doi.org/10.5114/aoms.2020.92894>
21. Jen-Ting H., Han-Yu C., Chang-Zern H. Lumbar facet injection for the treatment of chronic piriformis myofascial pain syndrome: 52 case studies // Patient Preference Adherence. 2014. № 8. P. 1105–1111. <https://doi.org/10.2147/PPA.S64736>
22. Kodithuwakku Arachchige S.N.K., Chander H. Knight Flatfeet A.: biomechanical implications, assessment and management // Foot (Edinburg). 2019. Vol. 38. P. 81–85. <https://doi.org/10.1016/j.foot.2019.02.004>
23. Martinez-Santos A., Preece S., Nester C.J. Evaluation of orthotic insoles for people with diabetes who are at-risk of first ulceration // J. Foot Ankle Res. 2019. Vol. 12 (1). <https://doi.org/10.1186/s13047-019-0344-z>
24. McGregor A.H., Hukins D.W. Lower limb involvement in spinal function and low back pain // J. Back Musculoskeletal Rehab. 2019. Vol. 22. P. 219–222. <https://doi.org/10.3233/BMR-2009-0239>
25. Menz H.B., Munteanu S.E., Zammit G.V., Landorf K.B. Foot structure and function in older people with radiographic osteoarthritis of the medial midfoot // Osteoarthritis. Cartilage. 2010. Vol. 18. P. 317–322. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2009.11.010>
26. Ohtori S., Inoue G., Eguchi Y. et al. Tumor necrosis factor- α -immunoreactive cells in nucleus pulposus in adolescent patients with lumbar disc herniation // Spine. 2013. Vol. 38 (6). P. 459–462. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3182739cb4>
27. Rajkumar A.P., Ballard C., Fossey J. et al. Epidemiology of pain in people with dementia living in care homes: Longitudinal course, prevalence, and treatment implications // J. Amer. Med. Dir. Ass. 2017. Vol. 18 (5). P. 453.e1–453.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.01.024>
28. Shalamberidze M., Sokhadze Z., Tatvidze M. The design of individual orthopedic insoles for the patients with diabetic foot using integral curves to describe the plantar over-pressure areas // Comput. Math. Methods Med. 2021. Vol. 2021. P. 9061241. <https://doi.org/10.1155/2021/9061241>
29. Van Netten J.J., Lazzarini P.A., Armstrong D. G. et al. Diabetic FOOT Australia guideline on footwear for people with diabetes // J. Foot Ankle Res. 2018. Vol. 11 (1). <https://doi.org/10.1186/s13047-017-0244-z>
30. Venkadesan M., Yawar A., Eng C.M. et al. Stiffness of the human foot and evolution of the transverse arch // Nature. 2020. Vol. 579. P. 97–100. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2053-y>

Поступила в редакцию 17.04.2025

После доработки 23.05.2025

Принята к публикации 06.06.2025

S.V. Ovsyannikova¹, S.G. Gorelik², V.V. Bulynin³, V.O. Dubsky², A.N. Blinkov⁴,
V.V. Milov⁵, A.S. Ponomarev^{6,7}

NON-DRUG METHODS OF PAIN MANAGEMENT IN THE REHABILITATION OF ELDERLY PATIENTS WITH DORSOPATHIES

¹ Gubkinskaya Central District Hospital, 20 Tchaikovsky str., Gubkin 309186, Belgorod Region, e-mail: 1045734@bsuedu.ru; ² Belgorod State National Research University, 85 Pobeda str., Belgorod 308015; ³ N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, 10 Studencheskaya str., Voronezh 394036; ⁴ P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology — branch of National Medical Research Center of Radiology, 3 2nd Botkinsky Proezd, Moscow 125284; ⁵ Sanatorium «Victoria», Pushkinsky branch of JSC «Central Council for Tourism and Recreation» (holding), Pushkinsky District, Rakovo Village, Sanatorium «Victoria», 1 Build. 1, Moscow region, 141255; ⁶ Urals State Medical University, 3 Repin str., Yekaterinburg 620014; ⁷ Multidisciplinary Medical Center «Beauty Life» LLC, 36 Engels str., Yekaterinburg 620026

Lower back pain is one of the most common complaints presented by elderly patients during outpatient visits. The reason for this circumstance is the increase in degenerative changes in the musculoskeletal system, in particular, the spine with increasing age of patients, as well as a decrease in the metabolic rate. This situation requires the doctor not only to relieve pain, but also to create conditions for the prevention of relapse of painful sensations. The effect of non-drug treatment methods and, in particular, the use of individual orthopedic correction means on the course of pain syndrome in people with deforming dorsopathy of old age has not been sufficiently studied. In this paper, based on literary data, the effect of the use of individual orthopedic correction means (orthopedic insoles, corsets, bandages) in the long-term period on lower back pain as part of complex therapy of dorsopathy in the elderly against the background of their polymorbidity is shown.

Key words: *dorsopathy, orthopedic insoles, orthopedic correction, elderly, age, pain, non-drug treatment*

Л.А. Тюльтяева, Т.Е. Липатова

СБОР АНАМНЕЗА И ОБСЛЕДОВАНИЕ ПОЖИЛОГО ПАЦИЕНТА

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, 410012,
ул. Большая Казачья, 112, e-mail: larisa72@list.ru

На основе собственного клинического опыта и данных литературы авторами представлены особенности сбора анамнеза заболевания и обследования пациентов пожилого и старческого возраста. Предложены практические приёмы опроса пожилого пациента с возрастными нарушениями памяти (сбор анамнеза заболевания одновременно с анамнезом жизни), слуха (быть в поле зрения пациента, не допускать высоких тонов в голосе, говорить четко, не торопясь, в тишине, лицо врача должно быть хорошо видно пациенту). Представлены особенности сбора анамнеза у пациента с возрастными психологическими особенностями личности (ригидность мышления, повышенная внушаемость, восприятие имеющихся симптомов как естественных проявлений старения). Рассмотрены деонтологические аспекты взаимоотношений врача и пожилого пациента. Отмечены возрастные особенности физикального осмотра пациента пожилого возраста: походка, речь, голос, антропометрические данные, кожа (сенильные кератомы, сенильные гемангиомы, сенильная пурпура Бейтмана), сенильная эмфизема легких, сенильное сердце, напряженный пульс, высокое пульсовое давление, сенильный аортальный стеноз и т. д.). Указаны особенности интерпретации данных лабораторных и инструментальных методов исследования в гериатрии. Изучение пропедевтических основ гериатрии врачами разных специальностей позволит улучшить качество медицинской помощи людям данной возрастной категории.

Ключевые слова: анамнез, обследование, диагностика, гериатрия

Врачи разных специальностей, работающие с пожилыми пациентами, часто испытывают сложности из-за недостаточного владения пропедевтическими основами гериатрии. Иногда сбор анамнеза заболевания у человека с возрастными изменениями памяти, слуха, психологической структуры личности становится непреодолимой задачей. Оценить и правильно интерпретировать данные физикального осмотра пожилого пациента, его лабораторные и инструментальные исследования, учитывая возрастные изменения, также не всегда легко. В данной статье нами рассмотрены основные принципы сбора анамнеза заболевания в гериатрии, особен-

ности физикального обследования пациента старше 60 лет, проведения и интерпретации дополнительных обследований пациента пожилого возраста. Мы опирались на собственный клинический опыт и данные медицинской литературы.

Когда пациент входит в кабинет врача, то с этого момента уже начинается его врачебная оценка. По мере старения меняется походка человека [1, 18] — как правило, уменьшается длина шага, но частота шагов не меняется. Увеличивается время двуопорной фазы, то есть когда человек обеими ногами стоит на полу. Может увеличиться поясничный лордоз. Снижается средняя скорость ходьбы с 4–5 до 1,2 км/ч. Снижение скорости ходьбы является значимым прогностическим индикатором смертности, наряду с количеством хронических заболеваний и госпитализаций пациента [2]. Наблюдение за походкой пациента позволяет выявить неврологические проблемы (деменция, гемипарез, болезнь Паркинсона) или заболевания опорно-двигательного аппарата. Оценка походки в гериатрической практике важна и для прогнозирования рисков падения [5].

Когда пациент здоровается, то необходимо обратить внимание на его голос, — характерные изменения тембра называют «старческой пресбифонией» [9]. Как правило, у мужчин повышается тон голоса, а у женщин — снижается. Может появиться дрожь в голосе, замедление темпа речи, нестабильная интонация, человек быстро устаёт говорить. Восприятие нашей речи тоже замедляется. Поэтому речь врача, обращенная к пожилому пациенту, должна быть неторопливой. Рассказывая о самочувствии, пациент часто повторяется, использует меньше синтаксических структур, чем в молодости. Обычно у людей с высоким уровнем образования изменения речи в старости выражены минимально.

При сборе анамнеза у пожилого пациента чаще всего врачи сталкиваются с двумя главными про-

блемами — нарушения памяти и слуха [20]. Часто у пожилых пациентов страдает память на недавние события, а произошедшее много лет назад они помнят хорошо. Также пациент может не помнить важные детали состояния своего здоровья в тот или иной период жизни, но он обычно помнит, когда произошли значимые события его семейной или профессиональной жизни. Задавая вопросы пациенту, мы можем «привязывать» их к важным событиям его биографии. Например: «Ваше артериальное давление стало повышаться ДО того, как Вы поменяли работу, или ПОСЛЕ?», «Инфаркт миокарда у Вас был ДО смерти мужа или ПОСЛЕ?», «Язву в желудке у Вас обнаружили первый раз ДО того, как Вы переехали в другую квартиру, или ПОСЛЕ?». Собирая, таким образом, анамнез заболевания одновременно с анамнезом жизни, мы помогаем пациенту вспомнить значимые для нас детали развития его болезни [16]. Но, несмотря на старческий возраст, многие люди сохраняют высокий уровень когнитивного функционирования. Обычно не имеют нарушений памяти в старости те люди, которые получили в детстве и молодости хорошее образование и продолжали учиться всю жизнь.

Возрастные изменения слуха осложняют процесс сбора анамнеза [20]. Часто первым возрастным изменением слуха является нарушение ототопики (возможности определить источник звука). Следовательно, собирая анамнез, важно попасть в поле зрения пациента (границы которых с возрастом суживаются), чтобы пожилой человек видел, с кем он разговаривает. Врач должен постараться сидеть так, чтобы его лицо было хорошо освещено и видно пациенту. Это нужно для того, чтобы плохо слышащий человек мог воспринимать информацию не только на слух, но и по движению губ. К 60-ти годам обычно снижается способность воспринимать звуки человеческой речи в шумной обстановке, поэтому собирать анамнез у пожилого пациента нужно в тишине. Разговаривать с пожилым больным нужно достаточно громко, не торопясь, с четким проговариванием всех слов. Но кричать в ухо, пытаться добиться, чтобы человек вас услышал, нельзя: по мере старения происходит нарушение восприятия звуков высокой тональности, которые как раз и появляются при громкой речи. Такие звуки обычно воспринимаются пациентом как болезненные, он может отстраниться и прекратить общение. Для возрастных изменений слуха есть термин «старческий пресбиакузис». Если у пациента есть слуховой аппарат, то нужно напомнить пациенту

надеть его. Если нет слухового аппарата, то можно использовать с этой же целью фонендоскоп, одев его на пациента, и говорить при этом в мембрану.

С возрастом меняется тактильная чувствительность — нарушается способность тонкого ощущения предметов, но в то же время повышается потребность в тактильном контакте. Это надо учитывать, собирая анамнез: можно поздороваться за руку, не избегать тактильного контакта, выясняя, например, локализацию боли. Для пожилого пациента особенно важно, чтобы врач при осмотре ориентировался не только на данные лабораторных и инструментальных методов исследования (которых иногда бывает достаточно для постановки правильного диагноза), но и провёл пальпацию, перкуссию, аускультацию [16]. Это повысит доверие пациента к врачу и увеличит шансы тщательного выполнения последующих врачебных рекомендаций, а в некоторых случаях даже изменит диагноз.

Работая с пожилыми пациентами, врач должен быть ознакомлен и с возрастными изменениями психологической структуры личности. Обычно с возрастом нарастает ригидность мышления, что проявляется увеличением консерватизма, упрямства. Иногда для того, чтобы убедить пожилого человека, например, принимать назначенные лекарства или пройти необходимое обследование, врачу приходится прибегать к специальным психологическим приёмам [23]. Например, правильно выстроить порядок аргументов: сначала сильный аргумент, затем менее сильный, в конце — самый сильный. Желая убедить пожилого пациента, важно начать с того, что нас с ним объединяет, а не разъединяет. Не стоит говорить: «То лечение, которое вы принимаете, абсолютно неграмотное! Кто Вам его назначил?», лучше сказать: «У нас с Вами общая цель — сделать так, чтобы Вы чувствовали себя лучше».

Проблемой может оказаться и повышенная внушаемость пожилого пациента. Веря рекламе в средствах массовой информации, пациент принимает лекарственные препараты, в которых он не нуждается. Врачу часто сложно убедить пациента отказаться от ненужных на данный момент лекарств.

Пожилым пациентом нередко имеет большой опыт лечения в различных медицинских учреждениях. Часто он считает, что о своём заболевании знает больше, чем врач, особенно если врач молодой. Иногда это может направить диагностический поиск по ложному пути. Например, пациент может утверждать, что такая боль, как сейчас, у него всегда бывает при обострении хронического панкреати-

та, хотя в данном случае эта боль может оказаться симптомом инфаркта миокарда. Сейчас многие пациенты пожилого возраста активно пользуются интернетом, в том числе для поиска медицинской информации, и приходят к врачу со сложившимся представлением о своём диагнозе и способе лечения. Врачу требуется много знаний, чтобы пациент поверил в компетентность врача. Постепенно патерналистский стиль взаимоотношений врача и пациента уходит в прошлое, а на смену ему приходит партнёрский стиль, в том числе в гериатрической практике.

Иногда пациент пожилого/старческого возраста неадекватно оценивает своё состояние здоровья, умалчивает о каких-то симптомах, считая, что «это есть у всех в моём возрасте». Врачу приходится активно расспрашивать пациента, чтобы ничего не пропустить. Но в этом случае врач может столкнуться с другой проблемой, когда на все вопросы в стиле: «Бывает ли у Вас ... (вот такой симптом)?» пациент отвечает: «Бывает!». Важно уточнять, насколько часто встречается этот симптом, когда, при каких обстоятельствах, какими ещё симптомами он сопровождается, в каком случае исчезает или уменьшается, через какой промежуток времени. А иногда имеет смысл задавать вопросы от обратного: «Вот такого симптома (...) у Вас не бывает никогда?». Учитывая, что у гериатрического пациента, как правило, длинный анамнез заболевания, и оно у него далеко не одно, задача врача становится ещё более трудоёмкой.

Клиническая симптоматика, которую видит врач у пожилого пациента с полиморбидностью, не является «простой арифметической суммой изолированных клинических картин» [12], а видоизменяется. У пожилого больного один и тот же симптом может быть проявлением разных заболеваний, например одышка может быть проявлением одновременно и ИБС, и ХОБЛ, и тяжёлого анемического синдрома. Для «распутывания клубка» полиморбидности важно при сборе анамнеза выяснять хронологическую последовательность появления симптомов и болезней.

Проблемой при сборе анамнеза у пациента пожилого/старческого возраста является также обилие дополнительной информации от пациента, не относящейся к сути вопроса. Поэтому не всегда получается сначала выслушать всё, что говорит пациент, а потом задавать уточняющие вопросы. Иногда врачу приходится мягко возвращать пациента к сути беседы, направляя ее в нужное русло.

Собирая анамнез у больного пожилого/старческого возраста, врач параллельно оценивает и его

социализацию, опрятность, ухоженность, питание, безопасность его быта, обуви (насколько скользкая, с задником или без), режим дня, физическую активность, наличие ухаживающих за ним людей и взаимоотношения с ними, когнитивный и эмоциональный статус.

Для комфортного и продуктивного взаимодействия врача с пожилым пациентом важно обращаться к нему только по имени и отчеству, а не «бабуля» или «дедушка», не давать пациенту те советы, которые выходят за пределы профессиональной компетенции. Нужно использовать приёмы «активного слушания»: смотреть на пациента, кивать головой, реагировать на его рассказ, уточнять какие-то моменты, не отвлекаться на работу с документами или на телефон. Не стоит пристально смотреть в глаза человеку, не отрывая взгляда, это может вызвать дискомфорт у пациента. Лучше смотреть на лицо, но не постоянно смотреть в глаза. Важно правильно располагаться в пространстве — рядом или через угол стола, но не через стол напротив друг друга. Следует помнить о «закрытых», «открытых» позах и учитывать невербальные сигналы, как свои, так и пациента. Не стоит скрещивать руки на груди и сидеть, положив ногу на ногу. В некоторых ситуациях можно применять приём «упреждающего комплимента». Например: «Вы сегодня выглядите лучше, чем в прошлый визит», или «Цвет этой кофточки Вам очень идёт». Врач должен сохранять спокойное, доброжелательное, приветливое выражение лица, улыбаться, если это уместно.

При осмотре пожилого пациента врач может обнаружить уменьшение его роста по сравнению с годами молодости [2, 3]. Причин уменьшения по мере старения может быть несколько: усиление кифоза позвоночника, уменьшение толщины межпозвонковых дисков, компрессионные переломы тел позвонков вследствие сенильного остеопороза. С возрастом происходит деформация грудной клетки — уменьшение верхненижнего размера и увеличение переднезаднего. Часто меняется распределение жира в организме — увеличивается его отложение в области живота и нижней части лица. Иногда такое перераспределение жира напоминает синдром Иценко—Кушинга, на это обратил внимание в своей книге «Четыре модели медицины» отечественный геронтолог Владимир Михайлович Дильман [4].

Как правило, при старении уменьшается масса и сила мышц, развивается саркопения [19]. При физикальном осмотре оценить ее наличие можно, измерив окружности плеча, голени, бедра, проведя

динамометрию, тест со вставанием со стула, тесты на равновесие и скорость ходьбы. Саркопения влияет на течение многих патологических процессов: поддерживает инфламейджинг (старческое воспаление), снижает возможности передвижения, увеличивает вероятность падений и переломов [22]. Синдромы саркопии и старческой астении тесно связаны с недостаточностью питания пожилого больного (мальнутрицией) [6, 7]. Оценить состояние питания можно с помощью ИМТ, Краткой шкалы оценки питания, Ноттингемского опросника [21].

Иногда мы можем увидеть сенильную дугу роговицы — белесоватое кольцо вокруг радужки, которое часто бывает заметно у пожилых пациентов с атеросклерозом сосудов. Кожа пациентов пожилого возраста, как правило, сухая, морщинистая, иногда с сенильными кератомами и гемангиомами. И те, и другие являются доброкачественными образованиями кожи, которые появляются по мере старения. У людей с возрастными изменениями сосудов можно увидеть на коже сенильную пурпуру Бейтмана — участки кровоизлияний, возникающие даже при легком надавливании на кожу, например при измерении АД. Иногда обнаруживаемые на коже синяки, ссадины могут свидетельствовать о жестоком обращении с пожилым человеком [17].

Видимая при осмотре слизистая оболочка часто менее влажная, чем у молодых пациентов, что связано с уменьшением по мере старения количества вырабатываемой слюны [21]. Миндалины ротовой полости атрофируются, уменьшаются в размерах с возрастом, поэтому банальная ангина встречается значительно реже, чем у молодых.

Частота дыхательных движений у пациентов пожилого/старческого возраста может быть до 20–25 в минуту, даже в отсутствие заболеваний дыхательной системы. Но дыхание становится более поверхностным, часто — смешанным (грудным и брюшным). При перкуссии над лёгкими мы услышим коробочный перкуторный звук, который наблюдают и при отсутствии бронхообструктивных заболеваний в анамнезе вследствие развития сенильной эмфиземы [20].

Ритм сердца по мере старения становится ригидным — диапазон суточных колебаний ЧСС уже, чем у молодых пациентов. С возрастом повышается жесткость сосудистой стенки (из-за сочетания атеросклероза и артериосклероза) [8, 20]. Из-за этого пульс становится напряженным, пульсовая волна распространяется дальше и появляется положительный капиллярный пульс, который

мы можем наблюдать, надавливая на ногтевую пластину. Также из-за жесткой сосудистой стенки происходит увеличение САД и развивается частая в гериатрической практике изолированная систолическая артериальная гипертензия [14]. При измерении АД иногда можно обнаружить «феномен бесконечного тона», когда зафиксировать ДАД не удаётся из-за того, что тоны Короткова слышны при снижении давления в манжете тонометра вплоть до нуля. Характерно для пациентов пожилого/старческого возраста развитие ортостатической гипотензии — уменьшения САД на 20 мм рт. ст. и более при перемене положения тела с горизонтального на вертикальное [6]. Нередко встречается и постпрандиальная гипотензия, когда САД падает на 20 мм рт. ст. и более после приёма пищи.

При перкуссии мы можем не обнаружить расширения границ сердца у пожилого пациента с многолетней артериальной гипертензией по причине развития сенильного сердца, то есть уменьшения его размеров, когда значительная часть функционирующей ткани (кардиомиоциты) погибла путем апоптоза. При аускультации сердца пожилого пациента мы можем выявить приглушенность тонов сердца, шум, распространяющийся на сосуды шеи, который нередко является проявлением типичного старческого порока — сенильного аортального стеноза [2].

Пальпация и перкуссия живота позволяют выявить характерный для пожилого/старческого возраста висцероптоз [3, 20]. Увеличение размеров печени у пожилого пациента чаще всего свидетельствует о наличии метаболически ассоциированного жирового гепатоза. Боль при пальпации живота у пожилых обычно менее интенсивная, чем у молодых [15]. Можно обнаружить наполненные петли кишечника, если у пациента имеется запор.

Лабораторная и инструментальная диагностика в гериатрической практике, так же как физикальный осмотр, имеет свои особенности [8, 10, 11, 13]. Так, с возрастом имеется тенденция к повышению СОЭ в пределах 20 мм/ч. Возможно небольшое снижение альбумина в сыворотке крови, снижение СКФ до 60–89 мл/мин (при практически неизменённом уровне креатинина, что связано со старческой саркопенией). Наблюдают тенденцию к повышению содержания глюкозы и гликированного гемоглобина в крови, ЛПНП и ЛПОНП. Часто у пациентов пожилого/старческого возраста даже при острых патологических процессах отсутствуют лейкоцитоз и нейтрофильный сдвиг влево. Реже, чем у молодых пациентов, выявляют высокие показате-

тели трансаминаз и билирубина в крови. В то же время, иногда лабораторная диагностика в гериатрии приобретает ведущее значение (например, повышение амилазы крови при латентном течении панкреатита; анемический синдром как первый признак ряда заболеваний). Оценивая результаты лабораторных исследований и состояние здоровья пациента, следует прежде всего наблюдать за их изменениями, поскольку изначально лабораторные данные у него могут быть изменёнными.

Данные эндоскопических и ультразвуковых исследований у пациента пожилого/старческого возраста иногда сложно интерпретировать как патологические или возрастные [20]. При рентгенографии легких возможны усиление легочного рисунка, особенно в нижнемедиальных и прикорневых отделах; извитость линейных теней сосудов; четкие, параллельно идущие линии вследствие уплотнения стенок бронхов не только в медиальных зонах (как у молодых), но и в срединных структурах; корни дают тени большей интенсивности; могут быть эмфизема, пневмосклероз. Спирометрия позволяет обнаружить снижение ЖЁЛ на 30 мл/год, ОФВ₁ — на 30–45 мл/год, увеличение остаточного объема — на 3–20 мл/год по мере старения.

При анализе ЭКГ пожилого человека мы можем увидеть уменьшение степени респираторной дисфункции, синусовую брадикардию, часто электрическая ось сердца отклоняется влево, наблюдаются расширение, уплощение и деформацию зубца *P* за счет замедления распространения электрического импульса в предсердиях, может быть удлинение интервала *PQ* до 0,22 с, расщепление, уширение до 0,10 с и снижение вольтажа комплекса *QRS*, уменьшение амплитуды зубца *T* во всех отведениях, удлинение интервала *QT*.

При проведении эхо-КГ в гериатрии часто обнаруживают неизменённую в покое ФВ, увеличение продолжительности сокращения ЛЖ на 20–35%, укорочение диастолы, изменения клапанного аппарата.

Сложности инструментальной диагностики при обследовании пациента пожилого/старческого возраста включают не только знание особенностей интерпретации результатов этой диагностики, но и проблемы с его доставкой на исследование (ограничение двигательной активности, возможности проведения нагрузочных проб). Часто наблюдаются трудности проведения исследований из-за возрастных нарушений слуха и когнитивных функций.

Таким образом, сбор анамнеза заболевания и обследование пациентов пожилого и старческого

возраста сложнее, чем молодых. Врачи не всегда знакомы с возможностями преодоления специфических проблем, возникающих при сборе анамнеза у пожилого пациента. Как правило, непросто дифференцировать возрастные и патологические изменения органов и систем. Множественность патологии, своеобразие клинических проявлений и особенности интерпретации лабораторных и инструментальных данных ещё больше затрудняют комплексный анализ состояния пациента пожилого возраста. Практическое решение проблемы на данный момент заключается в регулярном анализе накопленного клинического опыта, данных литературы и обсуждении приёмов пропедевтической гериатрии в медицинском сообществе.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Байбулатова Л.Ф., Закирова Д.Р., Мамедов Х.И., Хузина Г.Ш. Нарушения ходьбы у лиц пожилого возраста: диагностика и комплексная реабилитация // Вестн. соврем. клин. мед. 2016. Т. 9. Вып. 6. С. 115–119. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2016.9\(6\).115-119](https://doi.org/10.20969/VSKM.2016.9(6).115-119)
2. *Гериатрия*: Национальное рук. / Под ред. О.Н. Ткачевой и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023.
3. *Гериатрия*: Рук. для врачей / Под ред. Л.П. Хорошиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.
4. Дильман В.М. Четыре модели медицины. Л.: Медицина, 1987.
5. *Клинические рекомендации «Падения у пациентов пожилого и старческого возраста»*. М., 2020.
6. *Клинические рекомендации «Старческая астения»*. М., 2024.
7. *Клинические рекомендации*. Недостаточность питания (мальнутриция) у пациентов пожилого и старческого возраста. М., 2020.
8. Коняева Е.С., Стражеско И.Д. Связь нарушений липидного и углеводного обмена с основными гериатрическими синдромами // Пробл. геронтологии. 2023. Т. 4. С. 185–192. <https://doi.org/10.37586/2949-4745-4-2023-185-192>
9. Королева Е.А. Дифференциация возрастных и патологических изменений речи пожилых людей // Спец. образование. 2024. № 1. С. 114–130.
10. Крулевский В.А., Губарев Ю.Д., Горелик С.Г., Кветной И.М. Современная диагностика в гериатрии с позиций таргетности последующей терапии // Фундаментальные исследования. 2015. № 1–3. С. 547–550. <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=37057>
11. Курмаев Д.П., Булгакова С.В., Удалов Ю.Д. и др. Особенности физических и функциональных параметров долгожителей на фоне старческой астении // Соврем. пробл. здравоохран. и мед. статистики. 2022. № 1. С. 89–107.
12. Лазебник Л.Б., Ефремов Л.И., Конев Ю.В. Поликаузальная моносимптоматка // Клин. геронтол. 2017. № 1–2. С. 35–39.
13. Лалин А. Лабораторная диагностика в гериатрии // Лаб. мед. 2003. № 6. С. 14–20.
14. Липатова Т.Е., Тюльтева Л.А., Денисова Т.П., Шульпина Н.Ю. Старческая астения и артериальная гипертензия // Саратовский науч.-мед. журн. 2019. Т. 15, № 3. С. 757–763.
15. Липатова Т.Е., Тюльтева Л.А., Исламова Е.А. и др. Язвенная болезнь у женщин и мужчин: клинические, эндоскопические и морфофункциональные особенности у молодых

и пожилых пациентов // Саратовский науч.-мед. журн. 2020. Т. 16, № 1. С. 164–167.

16. *Магазаник Н.А.* Диагностика без анализов и врачевание без лекарств. М., 2011.

17. *Макушкин Е.В., Полищук Ю.И., Рунихина Н.К., Панченко Е.А.* Выявление и профилактика жестокого обращения с пожилыми и престарелыми людьми в специализированных учреждениях здравоохранения и социальной защиты. Помощь жертвам жестокого обращения: Методические рекомендации. М.: ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского», 2017.

18. *Нарушения походки в пожилом и старческом возрасте: Метод. рекомендации* // Под ред. О.Н. Ткачевой. М.: Прометей, 2019.

19. *Прощаев К.И., Ильницкий А.Н., Кривецкий В.В. и др.* Особенности клинического осмотра пациента пожилого и старческого возраста // Успехи геронтол. 2013. Т. 26, № 3. С. 472–475.

20. *Руководство по геронтологии и гериатрии (в 4-х т.)* / Под ред. В.Н. Ярыгина и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.

21. *Руководство по клинической диетологии в гериатрии* / Под ред. О.Н. Ткачевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021.

22. *Саркопения в клинике внутренних болезней: Учебно-метод. пособие.* СПб., 2024.

23. *Шейнов В.П.* Управление конфликтами. СПб.: ПИТЕР, 2017.

Поступила в редакцию 26.02.2025

После доработки 26.02.2025

Принята к публикации 11.03.2025

Adv. geront. 2025. Vol. 38, № 3. P. 346–351

L.A. Tyulytaeva, T.E. Lipatova

ANAMNESIS AND EXAMINATION OF AN ELDERLY PATIENT

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, 112 Bolshaya Kazachya str., Saratov 410012,
e-mail: larisa72@list.ru

Based on their own clinical experience and literature data, the authors present the features of collecting anamnesis of the disease and examining elderly and senile patients. Practical methods of interviewing an elderly patient with age-related memory disorders (collecting an anamnesis of the disease at the same time as the anamnesis of life), hearing (being in the patient's field of vision, avoiding high tones in the voice, speaking clearly, slowly, in silence, the doctor's face should be clearly visible to the patient) are proposed. The article presents the features of collecting medical history from a patient with age-related psychological personality traits (rigidity of thinking, increased suggestibility, perception of existing symptoms as natural manifestations of aging). The deontological aspects of the relationship between a doctor and an elderly patient are considered. The age-related features of the physical examination of an elderly patient were noted: gait, speech, voice, anthropometric data, skin (senile keratomas, senile hemangiomas, senile purpura Bateman), senile pulmonary emphysema, senile heart, tense pulse, high pulse pressure, senile aortic stenosis, etc.). The features of interpretation of data from laboratory and instrumental research methods in geriatrics are indicated. Studying the propaedeutic foundations of geriatrics by doctors of various specialties will improve the quality of medical care for the elderly and senile.

Key words: *medical history, examination, diagnosis, geriatrics*

О.А. Осипова¹, Е.В. Гостева¹, Ю.О. Шахунова¹, Н.И. Ключников², П.Г. Осипов¹,
В.И. Федотов¹, С.Ю. Попов¹

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ И СПОСОБНОСТЬ БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА ПРИНИМАТЬ РЕШЕНИЯ

¹ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, 308015, Белгород, ул. Победы, 85, e-mail: osipova_75@inbox.ru; ² Автономная некоммерческая образовательная организация высшего образования «Институт социального образования», 394033, Воронеж, ул. Ленинградская, 62

Медицинские и юридические специалисты сталкиваются с проблемой оценки дееспособности и возможности принимать медицинские, юридические и финансовые решения у пациентов с деменцией. В то время, как традиционно оценивали способность к сложным рассуждениям и выполнению непростых функций, исследования показали, что мотивационные и метакогнитивные процессы также важны. Поскольку число пациентов с деменцией, как ожидается, возрастет в ближайшие несколько десятилетий, необходимо понимание механизмов нарушения процесса принятия решений. Врачи, которые лечат пожилых людей, должны знать, какие задачи по принятию решений в области здравоохранения являются наиболее сложными для их пациентов, чтобы максимально улучшить способность принимать решения, когда это возможно. Для людей, страдающих деменцией, необходимы более четкие критерии определения медицинской и юридической дееспособности. Различные уровни нарушений способности принимать решения не являются линейными. Необходим баланс поддержки и расширения прав и возможностей, а также повышение осведомленности населения. Для пациентов с риском развития нарушений дееспособности следует заранее определить круг лиц, принимающих решения, которые будут наилучшим образом соответствовать интересам пациента.

Ключевые слова: *пожилой пациент, деменция, принятие решений, дееспособность, качество жизни, этика, закон, когнитивные нарушения*

Способность принимать решения — это многофакторный умственный процесс, который включает четыре уровня: 1) понимание — это способность получать, хранить и вспоминать информацию; 2) оценка значения соответствующей информации и ее применение к своей ситуации или состоянию; 3) рассуждение — это построение причинно-следственных связей; 4) выбор плана действия и последовательное его выполнение до достижения цели. Любое отклонение на каком-либо из этих уровней ухудшает принятие решений [21]. Эти трудности

усугубляются в случаях прогрессирующих когнитивных нарушений [5, 23].

Принятие решения — это процесс выбора наиболее подходящего действия из возможных. Определение надлежащего ряда действий включает различные когнитивные процессы: выбор цели, мотивацию для достижения этой цели, взвешивание вероятных последствий различных вариантов и определение того, какие ожидаемые последствия лучше всего соответствуют этим целям [9]. Это не статичный процесс — цели могут меняться в разные моменты, как и вероятность разных результатов выбранных действий. Наконец, несколько целей могут присутствовать одновременно, так что нужно выбирать действия, которые достигают одних целей и в то же время препятствуют принятию решений, которые максимизируют другие конкурирующие цели. Эти способности получили общее название исполнительных функций [15]. Было предложено множество моделей исполнительных функций, в том числе те, которые сосредоточены на избирательном внимании, рабочей памяти [16], на нисходящей модуляции или контроле [13], на выборе и выполнении целенаправленного поведения и на контекстно-зависимых воспоминаниях о действиях и ответах или на структурировании событийных комплексов [24].

Потеря инициации может привести к клиническим синдромам апатии, абулии и акинетическому мутизму. Эти синдромы вызывают потерю целенаправленного поведения, что приводит к неспособности принимать решения в повседневной жизни. Важно поддержание способности к целенаправленному поведению в течение долгого времени. Это включает концепцию избирательного внимания и бдительности, а также контроля над конфликтующими, более автоматическими или стандарт-

ными реакциями [22]. В задачи входит выбор соответствующей реакции на стимул с учетом целей человека. Необходимо обучение соответствующей реакции на стимул, изменение реакции при смене фокуса цели задачи (изменение установки) и подавление реакций, которые больше не нужны (торможение реакции).

Эти процессы тесно связаны с концепцией рабочей памяти, которая включает поиск, хранение и манипулирование информацией, необходимой для принятия решений [11]. Наконец, мониторинг относится к процессу проверки ошибок в выполнении задачи [18]. Это также включает переориентацию внимания на неожиданные стимулы. Пациенты с нарушением мониторинга не меняют своего поведения в ответ на неадекватные результаты и могут утратить способность сопоставлять внутренние ожидания с внешней реальностью [30].

В каждой теории более широкая модель исполнительской функции может быть дополнительно разделена на конкретные процессы. Процессы исполнительской функции включают, например, инициацию, волю и возбуждение, рабочую память, избирательное внимание, переключение установок, постановку и выполнение задач, подавление реакции, мониторинг, обнаружение значимости и контроль конфликта [30].

Большинство пациентов с легкой формой деменции могут участвовать в принятии медицинских решений, как определено правовыми стандартами, хотя нарушения памяти могут ограничивать демонстрацию понимания информации [24]. Деменция может создавать трудности для понимания диагностической и лечебной информации и для рассуждений, особенно для одновременного сравнения альтернатив в свете последствий. Однако большинство людей с легкой деменцией могут участвовать в принятии решений, как это определено правовыми стандартами компетентности, и их следует поощрять к этому, возможно с помощью стратегий для компенсации проблем с вербальным припоминанием, сложной одновременной обработкой и преднамеренным планированием. При оценке рассуждений может быть наиболее полезным провести человека через процесс рассуждений, сначала узнав о социальном и ситуативном контексте решения о медицинском обслуживании, а затем спросив о последствиях альтернатив лечения для этих контекстов. Правовые стандарты способности давать согласие на лечение вызывают ряд вопросов у практикующего врача [24].

Пожилые люди с деменцией подвержены риску снижения способности принимать решения. Врачи,

которые лечат пожилых людей, должны знать, какие задачи по принятию решений в области здравоохранения являются наиболее сложными для таких пациентов, чтобы максимально увеличить способность принимать решения, когда это возможно [12].

В то время как на ранних стадиях заболевания различные типы деменции могут нарушать определенные когнитивные процессы, такие как память, речь, поведение или исполнительные функции, все типы деменции могут нарушать процесс принятия решений [2]. Поскольку число пациентов с деменцией, как ожидается, возрастет в ближайшие несколько десятилетий, необходимо понимание того, как у пациентов данной категории нарушается процесс принятия решений [3, 10].

Изучение принятия решений у неврологических пациентов часто фокусировалось на дефиците рассуждений и исполнительных функций. Тем не менее, исследования нейронной основы принятия решений показали, что многие другие нейropsychологические процессы способствуют принятию решений в различных контекстах, в том числе те, которые важны для мотивации, связанной с вознаграждением и наказанием, а также во время мониторинга когнитивных нарушений при метапознании [30].

Исследователи обнаружили, что почти у $1/10$ взрослых с деменцией были нарушены способности принимать решения при первоначальном осмотре, через 9 мес те же нарушения наблюдали примерно у $1/4$. Эти показатели ниже, чем в других исследованиях, включая амбулаторных пациентов с деменцией и пациентов, находящихся на длительном лечении. Эти результаты показывают, что четко сообщенный выбор лечения пациента сам по себе не способствует дееспособности. Кроме того, оценка или доверие к диагностической и лечебной информации может быть нарушена реже у людей с деменцией, чем у психически больных [19]. На самом деле, пожилые непсихиатрические пациенты, скорее, соглашаются с врачами, чем не доверяют им.

Большая часть исследований в области социальной нейробиологии человека была сосредоточена на проблеме принятия решений. Нарушение принятия решений является симптоматическим признаком ряда нейродегенеративных заболеваний, но природа этого дефицита зависит от конкретного заболевания. Таким образом, изучение качественных различий в нарушениях принятия решений, связанных с различными нейродегенеративными заболеваниями, может предоставить ценную информацию о нейронной основе принятия решений.

Обычно когнитивные области, которые, по-видимому, предсказывают способность принимать решения, включают эпизодическую память, конформационное название, рабочую память и исполнительную функцию [7]. Исследования показали влияние дефицита эпизодической памяти, исполнительных функций, вербальной памяти и фонематической беглости на область понимания [27].

Сообщали, что дефицит рабочей памяти, скорости обработки и эпизодической памяти связан с нарушением в области оценки. Кроме того, изменения в рассуждениях были связаны с нарушениями исполнительной функции, эпизодической памяти и экспрессивной речи. И наоборот, в нескольких исследованиях изучали взаимосвязь способности принимать решения и клинических переменных болезни Альцгеймера (БА). В исследовании с небольшой выборкой обнаружено, что понимание, оценка и рассуждение коррелируют друг с другом, но выражение выбора не коррелирует с другими способностями. Кроме того, способность принимать решения была связана с когнитивными нарушениями и другими клиническими дефицитами БА, такими как функциональный уровень или осведомленность о болезни [30].

Инструмент оценки компетентности для лечения МакАртура — The MacArthur Competence Assessment Tool for Treatment (MacCAT-T) — представляет собой полуструктурированное интервью о симптомах респондента, диагнозе, вариантах лечения, рисках и преимуществах, а также альтернативных методах лечения. Инструмент включает пункты, оценивающие понимание, оценку, рассуждение и выбор плана действия. Раздел *Понимание* подразделяется на *Понимание—расстройство*, *Понимание—лечение* и *Понимание—преимущества/риски лечения*. В этом разделе также оценивают, может ли респондент перефразировать только что предоставленную информацию. Если у респондента нет четкого понимания информации, интервьюер может повторить этот шаг. В разделе *Оценка* выясняют, может ли респондент применить информацию к своему контексту (оценка расстройства) и может ли он понять возможные преимущества лечения (оценка лечения). В разделе *Рассуждение* оценивают, может ли респондент определить какие-либо последствия альтернатив лечения (последовательное рассуждение), сравнить альтернативы (сравнительное рассуждение) и описать другие последствия, ранее не предложенные интервьюером (порождающие последствия). В этом разделе также оценивают логическую не-

противоречивость его выбора. В разделе *Выбор плана действия* респонденты должны отдать предпочтение одному из вариантов лечения.

Различные уровни нарушений способности принимать решения указывают на то, что картина нарушений не является линейной и, скорее всего, первичные нарушения связаны с дефицитами понимания и рассуждения. Более того, каждая способность принимать решения может быть связана с различными когнитивными и клиническими нарушениями, вызванными болезненным процессом [18]. Таким образом, можно предположить, что когнитивное функционирование является недостаточным критерием для оценки способности человека принимать решения.

Этот анализ продемонстрировал связь дефицита понимания и нарушения осведомленности о болезни, более низких, по самооценке, качества жизни и понимания разговорной речи. Это открытие предполагает, что люди с сохраненной осведомленностью о болезни, как правило, лучше понимают причины своих решений. Наша выборка в основном состояла из пациентов с БА и легким нарушением сознания. Исследования показывают, что люди, знающие о своем заболевании, как правило, частично или полностью компетентны в принятии решений о своем лечении. Тем не менее, в нескольких исследованиях изучали взаимосвязь осведомленности и способности принимать решения о лечении [4, 17].

Выявлено, что лучшее восприятие было связано с пониманием разговорной речи по шкале оценки БА. Этот результат согласуется с выводом о том, что понимание — это способность, которая больше всего зависит от глобального когнитивного функционирования, в частности от языка и когнитивной гибкости. S. Stormoen и соавт. в 2014 г. определили, что языковая функция является наиболее важным предиктором способности принимать решения. Оценка принятия решения включает задачи, основанные на устном и письменном представлении информации и взаимодействии пациента с БА и медицинского работника. Во время выполнения заданий пациент должен осознавать, систематизировать и вызывать в памяти преимущества и риски принятия лечения, а также устно указать на выбор [29].

Кроме того, трудности в понимании были связаны с более низким качеством жизни, о котором сообщают сами пациенты. Возможно, это связано с сохранением понимания особенностей и прогноза заболевания. Клинически этот момент подчеркивает необходимость баланса поддержки,

расширения прав и возможностей, а также баланса повышения осведомленности и возможности причинения вреда [18, 20].

Обнаружено, что трудности с принятием решения у пациентов связаны с дефицитом подэлемента ориентации по шкале оценки БА и пожилым возрастом. Время и пространственная ориентация, как правило, способствуют оценке и осмыслению фрагментов информации или ориентации. Кроме того, пожилым людям может быть сложнее оценить и разработать рациональный процесс в отношении альтернатив. Таким образом, люди с трудностями ориентации склонны неправильно оценивать применимость информации, касающейся их повседневной активности. Связь между оценкой принятия решения и возрастом может быть обусловлена уменьшением стимулов. Обычно у людей с БА меньше потребностей, они менее активны интеллектуально, хуже ориентированы во времени и месте по шкале оценки БА и, тем самым, имеют недостаточное объективное суждение для понимания и решения конкретной задачи [29].

Взаимосвязь дефицита рассуждений и выражения выбора с более низким качеством жизни показывает, что БА — это больше, чем просто когнитивное расстройство, поскольку люди с этим заболеванием вовлечены в различные социальные среды, и их решения существуют в определенном контексте. Качество жизни при деменции включает когнитивные функции, активную физическую активность, социальное взаимодействие и психологическое благополучие [27]. S. Lеррег и соавт. [18] обобщили заявленные предпочтения пациентов с деменцией, обнаружив, что люди с ограниченными возможностями предпочитают точные, безболезненные и удобные диагностические процедуры без радиоактивных маркеров, а также сопровождение опекуна. Установлено, что для пациентов с нарушением памяти важными являются хорошее качество жизни, самоэффективность и отсутствие депрессии.

Исследование установило двунаправленную связь более низкого настроения и уровня функциональности, недостаточной осведомленности о болезни и снижения функциональности, а также то, что все эти переменные были связаны с самооценкой качества жизни. Дальнейшие исследования с использованием модели анализа пути могли бы лучше прояснить взаимосвязь рассуждений, выбора плана действия и самооценки качества жизни [16].

В исследовании J. Моуе и соавт. [23] изучали показатели и нейропсихологические предикторы

принятия решений о лечении или способности давать согласие у пожилых людей с деменцией в течение 9 мес с использованием стандартизированных инструментов оценки компетентности для лечения МакАртура — обработка четырех правовых стандартов способностей (понимание, оценка, рассуждение и выбор плана действия) и нейропсихологическая батарея. Определено, что в группе с деменцией изначально имели нарушенную способность дать согласие на лечение 9,4%, и это нарушение через 9 мес имели 26,4%. Снижение способности в течение 9 мес связано с дальнейшим ухудшением рассуждения у данной категории пациентов. Доказано, что у некоторых пациентов с легкой или умеренной деменцией в течение года развивается клинически значимое нарушение способности давать согласие. У взрослых с легкой или умеренной деменцией эту способность следует периодически переоценивать, чтобы убедиться, что она адекватна для каждой конкретной ситуации информированного согласия. Вмешательства для максимизирования *Понимания* и *Рассуждения*, поддерживая название, память и гибкость, могут помочь оптимизировать способность у этой группы пациентов.

Предыдущие исследования показали [14, 19], что проблемы с запоминанием информации после короткой задержки, определением языка для запоминаемых элементов и переключением между данными элементами лучше всего могут спрогнозировать снижение способности. Особого внимания заслуживают пациенты, у которых есть проблемы с наименованием, отсроченной памятью и гибкостью. Предполагается, что они будут иметь нарушения в большей степени при принятии решений.

Все пациенты с деменцией [25] продемонстрировали четкий выбор лечения, и почти все выразили доверие и веру во врача, но не все эти пациенты на самом деле могли продемонстрировать адекватное понимание и обоснование диагностической и лечебной информации. В течение 9 мес у пациентов с деменцией снизилась способность принимать решения, в первую очередь из-за ухудшения навыка рассуждения. Таким образом, несмотря на открытое подтверждение выбора лечения и согласия с врачом, способность дать согласие должна быть непосредственно оценена и переоценена с течением времени.

Самоосознание когнитивных, эмоциональных и мотивационных ограничений позволяет пациенту правильно определять ситуации, в которых принятие решений может быть нарушено. Осознание своих когнитивных ограничений иногда назы-

вают метапознанием, а потерю этого осознания у неврологических пациентов — анозагнозией [30]. Метапознание — важный практический навык, который позволяет пациенту так адаптировать свое поведение, чтобы события, связанные с нарушением принятия решений, происходили реже. Метапознание можно оценить, сравнивая самооценку с оценками когнитивных способностей лиц, осуществляющих уход, или сравнивая самооценку с фактическими результатами когнитивного тестирования. Были разработаны различные задачи для измерения компонентов метапознания, включая легкость знания, чувство знания, суждение о знании и ретроспективные рейтинги достоверности. Было показано, что у пациентов с большинством типов деменции, включая БА и лобно-височную, нарушено метапознание. Его нарушение коррелирует со структурными и функциональными аномалиями мозга в частях лобной доли, важных для мониторинга выполнения задачи, и может особенно затрагивать правую лобную и правую переднюю островковую области [26]. Наконец, потеря метапознания может быть связана с нарушением функциональной связи между этими областями и теми, которые отвечают за память или другие когнитивные способности [28].

Навык принимать финансовые решения можно определить, как «способность распоряжаться деньгами и финансовыми активами способами, которые удовлетворяют потребности человека и соответствуют его/ее ценностям и личным интересам». Процесс можно оценить с помощью структурированных инструментов, направленных как на процедурные аспекты, так и на аспекты принятия решений в области финансового управления. Способность принимать финансовые решения связана с выполнением письменных арифметических и исполнительных функций. Кроме того, атрофия левой угловой извилины связана со снижением финансовых способностей. Нейропсихологические факторы риска финансовой эксплуатации или финансового злоупотребления у лиц с деменцией специально не рассматривались, хотя они могут включать аномальное доверие к незнакомцам в дополнение к исполнительной дисфункции.

Определение дееспособности в других контекстах, таких как голосование и владение оружием, было менее стандартизировано, но следует той же логике, что и оценка способности к информированному согласию и финансовым решениям. У пациентов с риском развития нарушений дееспособности следует заранее определить круг лиц, принимаю-

щих решения [6]. Медицинская доверенность — это медицинская форма для назначения лица, принимающего решения, связанные со здравоохранением, в то время как долговременная доверенность также может помочь в других типах юридических и финансовых решений [1]. В случае, если у пациента нет возможности заполнить форму медицинской доверенности или выбрать постоянную доверенность, может потребоваться длительный юридический процесс назначения опеки и/или попечительства. В других ситуациях нуклеарная семья пациента выступает в качестве суррогатного лица, принимающего решения, учитывая их уникальное знание предпочтений пациента и прецедент общего права, когда члены семьи назначаются суррогатными лицами, принимающими решения [8]. Этим лицам следует рекомендовать принимать решения, соответствующие выраженным пожеланиям, ценностям или предпочтениям пациента и отвечающие наилучшим интересам пациента.

Заключение

Классически закон оценивает способность субъекта принимать решения на основе его способности рассуждать о потенциальных последствиях и альтернативах выбора. Тем не менее, исследования показали, что принятие решений является сложным процессом, который зависит от множества различных исполнительных функций. Более того, различные типы выбора будут включать эти процессы в разной степени. Классические нейропсихологические тесты по различным традиционным когнитивным областям, таким как язык, память и исполнительные функции, могут не оценивать процессы, необходимые для принятия важных решений. Поэтому задачи по исследованию других нейропсихологических процессов должны быть включены в оценку лиц с деменцией, где рассматривается определение дееспособности. Пожилые люди с деменцией подвержены риску снижения способности принимать решения. Врачи, которые лечат пожилых людей, должны знать, какие задачи принятия решений в области здравоохранения являются наиболее сложными для таких пациентов, чтобы максимально повысить способность принимать решения, когда это возможно.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Газимагомедова П.К., Вартанова М.Л. Медико-социальные проблемы пожилых людей и пути их решения // Естественно-гуманитарные исследования. 2020. № 32 (6). С. 106–113.

2. Гришина Д.А., Локшина А.Б., Соколов Е.А. Ведение пациентов с когнитивными нарушениями в пожилом возрасте // Неврол., нейропсихиат., психосом. 2024. Т. 16, № 6. С. 118–124.
3. Ильницкий А.Н., Белоусов Н.И., Осипова О.А., Фесенко Э.В. Научные исследования в области геронтологии и гериатрии в десятилетие здорового старения (2021–2030) // Врач. 2021. Т. 32, № 6. С. 5–8.
4. Махкамова З.Р., Санина Г.Н., Заурова М.Б. и др. Болезнь Альцгеймера как медико-социальная проблема современного общества // Modern Sci. 2021. № 10–2. С. 209–217.
5. Мякотных В.С., Сиденкова А.П., Мещанинов В.Н. Когнитивные расстройства позднего возраста // University Ther. J. 2021. Т. 3, № 4. С. 61–75.
6. Пянькин А.В. К вопросу об элементах гражданской дееспособности // Вестн. науки. 2023. Т. 3, № 12 (69). С. 491–495.
7. Сапосник Г., Джонстон С.К. Принятие решений при остром инсульте. Берем уроки нейроэкономики, нейромаркетинга и учимся у игроков в покер // Журн. Национальной ассоциации по борьбе с инсультом. 2018. № 3 (35). С. 85–94.
8. Слободенюкова А.О., Сабирьянова Е.С. Комплексный подход к реабилитации лиц пожилого возраста после ишемического инсульта в поздний восстановительный период // В сб.: Проблемы и перспективы организации физиологического сопровождения занятий спортом и физической культурой. Челябинск, 2022. С. 235–237.
9. Чернов А.В., Щетинина Н.А., Негребецкий В.А. Особенности психологического дефицитарного профиля пожилых пациентов с возраст-ассоциированной коморбидной кардиопатологией // Науч. результаты биомед. исследований. 2023. Т. 9, № 4. С. 557–569. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2023-9-4-0-10>
10. Якушин М.А., Карпова О.В., Кабаева Е.Н. и др. Инновационная технология лечения когнитивных расстройств // Пробл. соц. гигиены, здравоохран. и истории мед. 2024. Т. 32, № 2. С. 1195–1201.
11. Baddeley A. Working memory: theories, models, and controversies // Ann. Rev. Psychol. 2012. Vol. 63. P. 1–29. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-120710-100422>
12. Darby R.R., Dickerson B.C. Dementia, decision-making, and capacity // Harv. Rev. Psychiat. 2017. Vol. 25 (6). P. 270–278.
13. Dourado M.C.N., Santos R.L., Fischer A., Mograbi D.C. Modeling quality of life in Alzheimer disease: the impact of cognitive, functional, and mood variables in self and carers' perceptions // J. Geriatr. Psychiat. Neurol. 2021. Vol. 34. P. 668–667.
14. Dymek M.P., Atchison P., Harrell L., Marson D.C. Competency to consent to medical treatment in cognitively impaired patients with Parkinson's disease // Neurology. 2001. Vol. 56. P. 17–24. <https://doi.org/10.1212/wnl.56.1.17>
15. Gambina G., Bonazzi A., Valbusa V. et al. Awareness of cognitive deficits and clinical competence in mild to moderate Alzheimer's disease: their relevance in clinical practice // Neurol. Sci. 2014. Vol. 35. P. 385–390.
16. Gazzaley A., D'Esposito M. Unifying prefrontal cortex function: Executive control, neural networks, and top-down modulation // Hum. Front. Lobes Funct. Disord. 2007. Vol. 2. P. 187–206.
17. Kiriaev O., Chacko E., Jurgens J.D. et al. Should capacity assessments be performed routinely prior to discussing advance care planning with older people? // Int. Psychogeriatr. 2018. Vol. 30. P. 1243–1250.
18. Lepper S., Rädke A., Wehrmann H. et al. Preferences of cognitively impaired patients and patients living with dementia: a systematic review of quantitative patient preference studies // Alzheimers Dis. 2020. Vol. 77. P. 885–901.
19. Marson D.C., Chatterjee A., Ingram K.K., Harrell L.E. Toward a neurologic model of competency: cognitive predictors of capacity to consent in Alzheimer's disease using three different legal standards // Neurology. 1996. Vol. 46. P. 666–672. <https://doi.org/10.1212/wnl.46.3.666>
20. Mesulam M.-M. Principles of Frontal Lobe Function. Oxford: Oxford University Press, 2002. P. 8–30.
21. Miller E.K., Cohen J.D. An integrative theory of prefrontal cortex function // Ann. Rev. Neurosci. 2001. Vol. 24. P. 167–202. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.167>
22. Moye J., Karel M.J., Azar A.R., Gurrera R.J. Capacity to consent to treatment: empirical comparison of three instruments in older adults with and without dementia // Gerontologist. 2004. Vol. 44, № 2. P. 166–175. <https://doi.org/10.1093/geront/44.2.166>
23. Moye J., Karel M.J., Gurrera R.J., Azar A.R. Neuropsychological predictors of decision-making capacity over 9 months in mild-to-moderate dementia // J. Gen. Intern. Med. 2006. Vol. 21, № 1. P. 78–83. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1497.2005.00288.x>
24. Novelli M.M., Nitrini R., Caramelli P. Validation of the Brazilian version of the quality of life scale for patients with Alzheimer disease and their caregivers // Aging Ment. Hlth. 2010. Vol. 14. P. 624–631.
25. Perrotin A., Desgranges B., Landeau B. et al. Anosognosia in Alzheimer disease: Disconnection between memory and self-related brain networks // Ann. Neurol. 2015. Vol. 78. P. 477–486.
26. Posner M.I. Orienting of attention // Q. J. Exp. Psychol. 2002. Vol. 32. P. 3–25.
27. Rosen H.J., Alcantar O., Zakrzewski J. et al. Metacognition in the behavioral variant of frontotemporal dementia and Alzheimer's disease // Neuropsychology. 2014. Vol. 28. P. 436–447.
28. Santos R.L., Sousa M.F., Simões J.P. et al. MacArthur competence assessment tool for treatment in Alzheimer disease: cross-cultural adaptation // Arq. Neuropsiquiat. 2017. Vol. 75. P. 36–43.
29. Stormoen S., Almkvist O., Eriksdotter M. et al. Cognitive predictors of medical decision-making capacity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease // Int. J. Geriatr. Psychiat. 2014. Vol. 29. P. 1304–1311.
30. Wilson R.S., Sytsma J., Barnes L.L., Boyle P.A. Anosognosia in Dementia // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. 2016. Vol. 16. P. 77.

Поступила в редакцию 18.03.2025
После доработки 01.04.2025
Принята к публикации 07.04.2025

Adv. geront. 2025. Vol. 38, № 3. P. 352–358

O.A. Osipova¹, E.V. Gosteva¹, Yu.O. Shakhunova¹, N.I. Klyushnikov²,
P.G. Osipov¹, V.I. Fedotov¹, S.Yu. Popov¹

COGNITIVE IMPAIRMENTS AND DECISION-MAKING ABILITIES IN ELDERLY AND SENILE PATIENTS

¹ Belgorod National Research University, 85 Pobedy str., Belgorod 308015,
e-mail: osipova_75@inbox.ru; ² Autonomous Non-Profit Educational Organization of Higher
Education «Institute of Social Education», 62 Leningradskaya str., Voronezh 394033

Medical and legal professionals face the challenge of assessing capacity and ability to make medical, legal and financial decisions in dementia patients who have a dis-

rupted decision-making process. While such assessments have traditionally focused on the capacity for complex reasoning and executive functions, research in decision-making has shown that motivational and metacognitive processes are also important. With the number of dementia patients expected to rise in the next few decades, there needs to be an understanding of how dementia patients are disrupting decision-making. Physicians who treat older adults need to know which health care decision-making tasks are the most challenging for such patients to maximize decision-making when possible. For people with dementia, clearer criteria for determining medical and legal capacity are needed. Different levels of impairment of decision-making ability are not linear. There needs to be a balance of support and empowerment, and a balance of raising awareness and opportunity for harm. In patients at risk of developing disability, decision-makers who are in the best interests of the patient should be identified beforehand.

Key words: *elderly patient, dementia, decision-making, capacity, quality of life, ethics, law, cognitive impairment*

А.С. Маркова, О.Т. Богова, К.Б. Мирзаев, С.С. Пузин, В.Н. Потапов

КОМОРБИДНОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1, e-mail: rmapo@rmapo.ru

В статье представлен анализ коморбидности в обследуемых группах с острым коронарным синдромом (ОКС): в основной — 70 пациентов старческого возраста (75–90 лет); в контрольной — 70 пациентов пожилого и среднего возраста (45–74 года). Пожилым пациентам свойственна полиморбидность со специфическими проявлениями каждой патологии, преимущественно хроническое течение имеющихся заболеваний и, вследствие этого, — сложность диагностики и подбора лекарственной терапии. Высокая распространенность кардиоваскулярной патологии и ее частая патогенетическая взаимосвязь с различными коморбидными заболеваниями и состояниями представляют собой серьезную проблему для любого клинициста, поскольку ему необходимо учитывать несколько составляющих терапии. Это затрудняет контроль эффективности лечения, способствует увеличению вероятности развития местных и системных побочных эффектов лекарственных средств, а также снижает приверженность терапии.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, старческий возраст, пожилой и средний возраст, коморбидные заболевания, полиморбидность, полипрагмазия, сердечно-сосудистая система, приверженность терапии

Заболевания сердечно-сосудистой системы являются наиболее частыми расстройствами в старшей возрастной группе и занимают лидирующее положение в структуре общей смертности и инвалидизации [1, 2, 4, 12–17, 24]. Высокая распространенность кардиоваскулярной патологии и ее частая патогенетическая взаимосвязь с различными коморбидными заболеваниями и состояниями приводят к увеличению числа сложных в лечении больных с разнообразной сочетанной патологией [2].

Основными проблемами при ведении данной категории пациентов являются увеличение продолжительности периода госпитализации [6], сложность подбора лекарственной терапии и проведения реабилитационных мер в полном объеме из-за наличия кардиоваскулярного риска, увеличение процента нежелательных явлений и/или осложнений на протяжении всего лечения.

Увеличение продолжительности жизни в популяции и старение населения представляют собой глобальный демографический феномен во всем мире [5]. В частности, продолжительность жизни в России в 2015 г. была 71,39 года, а к 2030 г., согласно прогнозам, увеличится до 75,1 года [18]. При этом чуть менее половины всего населения составляют люди, возраст которых старше трудоспособного, — 24%, 60 лет и более — 19,87% [18]. Это приводит к преобладающему проценту больных пожилого и старческого возраста в медицинских учреждениях, лидирующих по числу госпитализаций, амбулаторных приемов и, соответственно, затрат государства [18]. Эта категория пациентов отличается, с одной стороны, полиморбидностью со специфическими проявлениями каждой патологии, преимущественно хроническим течением имеющихся заболеваний [1, 2, 4, 18, 24] и, вследствие этого, — сложностью диагностики и подбора лекарственной терапии [8, 9, 20, 21].

Лечение коморбидных расстройств диктует необходимость тщательного соблюдения требований рациональной фармакотерапии [8, 9, 20, 21], высокого клинического профессионализма и широкого круга знаний в области смежных специальностей [20, 21]. Поэтому определение стратегии и тактики ведения и рациональной фармакотерапии у пациентов пожилого и старческого возраста, особенно имеющих сочетанную кардиоваскулярную патологию, является актуальной медицинской и экономической проблемой современного здравоохранения в развитых странах мира [8, 9, 20, 21].

Материалы и методы

Исследование проводили в отделении кардиореанимации на базе Городской клинической больницы № 15 им. О.М. Филатова (Москва), куда пациенты поступали в экстренном порядке с диагностированным острым коронарным синдромом (ОКС). При поступлении в стационар после кли-

нического и клиничко-лабораторного обследования общее состояние пациентов расценивали как средней степени тяжести или тяжелое.

В исследование методом случайной выборки были включены 140 пациентов, разделенных на две группы: основная — 70 больных старческого возраста (75–90 лет); контрольная — 70 больных среднего и пожилого возраста (45–74 года). Пациентов включали при наличии информированного согласия, согласия на обработку персональных данных, документально зарегистрированного ОКС, возможности приема клопидогрела или тикагрелора, а также способности понимать и выполнять инструкции.

В исследовании использовали следующие диагностические критерии. Артериальную гипертензию диагностировали при стойком повышении АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. при повторном измерении или при наличии антигипертензивной терапии в анамнезе согласно рекомендациям ESC/ESH 2018. Нарушения липидного обмена определяли при уровне общего холестерина >5 ммоль/л, ЛПНП >3 ммоль/л, триглицеридов $>1,7$ ммоль/л или ЛПВП <1 ммоль/л у мужчин и $<1,2$ ммоль/л у женщин. ХСН классифицировали по ФК NYHA (I–IV): I — отсутствие ограничения физической активности; II — легкое ограничение физической активности; III — выраженное ограничение физической активности; IV — невозможность выполнения любой физической нагрузки без появления симптомов. Средний возраст в основной группе составил 79 лет, в контрольной — 54,5 года ($p < 0,001$).

Функцию почек оценивали на основании расчета СКФ по формуле СКД–ЕРІ с определением стадии ХБП. Пациентов с ХБП IV–V стадии (СКФ <30 мл/мин на $1,73$ м²) исключали из исследования, так как при назначении и ведении антитромбоцитарной терапии таким пациентам требуются особые подходы к дозированию препаратов и мониторингу функции почек. Последняя является важным фактором при назначении медикаментозной терапии, особенно антитромбоцитарных препаратов, ввиду их влияния на риск развития кровотечения и изменения фармакокинетики лекарственных средств при почечной дисфункции.

Из исследования исключали пациентов с повышенной чувствительностью к ингибиторам P2Y₁₂-рецепторов; состоянием после тромболитической терапии менее 24 ч; тромбоцитопенией; активным кровотечением или нарушениями системы гемостаза; инсультом; заболеваниями, располагающими к кровотечениям; с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени; портальной гипер-

тензией с варикозным расширением вен пищевода; ХБП IV–V стадии; гемофилией; дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и наследственной недостаточностью лактазы.

Методология исследования включала комплексное гериатрическое обследование, оценку рациональности фармакотерапии с использованием гериатрических шкал, лабораторные исследования агрегации тромбоцитов и генетического анализа, а также мониторинг гемодинамических параметров. Данный комплексный подход позволил провести всестороннюю оценку особенностей ответа на антитромбоцитарную терапию у пациентов разных возрастных групп с учетом их гериатрического статуса.

Статистический анализ и визуализацию полученных данных проводили с использованием среды для статистических вычислений R 4.4.1 («R Foundation for Statistical Computing», Австрия). Описательная статистика представлена в виде абсолютной и относительной частоты для качественных переменных и медианы (1-й и 3-й квартили) — для количественных переменных. Соответствие выборочного распределения количественных переменных нормальному распределению проводили с использованием теста Шапиро–Уилка, кроме того, оценивали коэффициент асимметрии (в качестве критического значения использовали абсолютное значение коэффициента $>1,96$). Для сравнения двух групп в отношении количественных показателей использовали тест Манна–Уитни. Для сравнения групп в отношении категориальных показателей использовали тест χ^2 Пирсона и точный тест Фишера (при минимальном ожидаемом числе наблюдений в ячейках таблицы сопряженности <5). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. В случае выявления статистически значимых отличий при сравнении групп, в качестве меры различий между группами в отношении бинарных показателей использовали относительный риск (ОР) с соответствующими 95% доверительными интервалами (95% ДИ). При сравнении групп в отношении количественных показателей в качестве меры эффекта оценивали разницу между медианами с соответствующими 95% ДИ с использованием непараметрического бутстрэпа ($B=1\ 000$). Для оценки взаимосвязи количественных показателей использовали коэффициент ранговой корреляции (ρ) Спирмена с соответствующим 95% ДИ. Для оценки соответствия наблюдаемой частоты генотипов теоретической равновесной частоте по Харди–Вайнбергу использовали тест χ^2 Пирсона и коэффициент инбридинга (f).

Результаты и обсуждение

Таблица 1

Между основной и контрольной группой в отношении структуры ОКС статистически значимых отличий установлено не было (табл. 1).

Участники старческого возраста характеризовались статистически значимо более высокой частотой проведения чрескожных коронарных вмешательств в анамнезе ($p < 0,001$). Статистически значимых отличий между группами в отношении эндоваскулярных вмешательств и коронарного шунтирования не выявлено (табл. 2).

При исследовании сопутствующих заболеваний статистически значимых отличий между группами в отношении распространенности артериальной гипертензии, гиперлипидемии, нарушения ритма сердца и сахарного диабета выявлено не было. Пациенты старческого возраста характеризовались статистически значимо более высокой частотой поражения периферических артерий ($p = 0,013$), сердечной недостаточностью ($p < 0,001$), наличием пороков сердца ($p < 0,001$) и аневризмы аорты ($p = 0,012$), табл. 3.

Проведенное исследование выявило ряд важных особенностей у пациентов разных возрастных групп с ОКС. Пациенты старческого возраста имели более частые чрескожные коронарные вмешательства (80% против 27,1%) в анамнезе. Это говорит о том, что они имели большую сопутствующую патологию и повторные эпизоды ОКС. Такие сопутствующие заболевания, как поражение периферических артерий, сердечная недостаточность, порок сердца и аневризма аорты, также чаще наблюдали у пациентов основной группы. Это говорит о большей коморбидности пациентов старческого возраста, чем среднего и пожилого.

Коморбидность у пациентов старческого возраста с ОКС представляет собой отдельную кли-

Структура острого коронарного синдрома у наблюдаемых пациентов, абс. число (%)

Характеристика	Основная группа, n=70	Контрольная группа, n=70	p
Основное заболевание	–	–	0,728
STEMI	42 (60)	44 (62,9)	–
NSTEMI	28 (40)	26 (37,1)	–

Таблица 2

Характеристика хирургических вмешательств у наблюдаемых пациентов с острым коронарным синдромом, абс. число (%)

Характеристика	Основная группа, n=70	Контрольная группа, n=70	p
Эндоваскулярные вмешательства	0 (0)	1 (1,4)	>0,999
Чрескожное коронарное вмешательство	56 (80)	19 (27,1)	<0,001*
Коронарное шунтирование	1 (1,4)	1 (1,4)	>0,999

* Статистически значимый результат.

ническую проблему, требующую особого внимания. Результаты нашего исследования подтверждают высокий уровень полиморбидности у пациентов старше 75 лет. Статистически значимая разница в частоте сердечной недостаточности (87,1% против 70%, $p < 0,001$), порока сердца (15,7% против 0%, $p < 0,001$), аневризмы аорты (20% против 5,7%, $p = 0,012$) и поражения периферических артерий в старческом возрасте свидетельствует о кумулятивном накоплении патологических изменений сердечно-сосудистой системы с возрастом.

Нужно отметить, что характер коморбидности у пациентов старческого возраста имеет свои осо-

Таблица 3

Сопутствующие заболевания у наблюдаемых пациентов с острым коронарным синдромом, абс. число (%)

Характеристика	Основная группа, n=70	Контрольная группа, n=70	p
Артериальная гипертензия	70 (100)	68 (97,1)	0,496
Гиперлипидемия	33 (47,1)	36 (51,4)	0,612
Поражение периферических артерий	7 (10)	0	0,013*
Сердечная недостаточность	61 (87,1)	49 (70)	<0,001*
Порок сердца	11 (15,7)	0	<0,001*
Аневризма аорты	14 (20)	4 (5,7)	0,012*
Нарушения ритма сердца	35 (50)	25 (35,7)	0,088
Сахарный диабет	25 (35,7)	25 (35,7)	>0,999

* Статистически значимый результат.

бенности. Во-первых, наблюдают значительное увеличение не только количества сопутствующих заболеваний, но и их взаимоотношающее влияние на течение основного заболевания. Например, наличие сердечной недостаточности у 87,1% пациентов основной группы существенно осложняет выбор оптимальных доз антиагрегантной терапии и других препаратов для лечения ОКС ввиду риска декомпенсации гемодинамики.

Во-вторых, коморбидность в старческом возрасте характеризуется специфическими патофизиологическими механизмами. Установлено, что у пациентов старческого возраста имеются более выраженные нарушения эндотелиальной функции, повышенный уровень окислительного стресса и системного воспаления, что создает благоприятный фон для прогрессирования всех сердечно-сосудистых заболеваний одновременно [11]. Это объясняет выявленную нами высокую частоту сочетания ОКС с поражением периферических артерий и аневризмой аорты у пациентов основной группы.

Третьей особенностью коморбидности у пациентов старческого возраста является изменение фармакокинетических и фармакодинамических параметров, что значительно усложняет медикаментозную терапию. Нарушение функции почек, характерное для старшей возрастной группы, может существенно влиять на элиминацию лекарственных препаратов и повышать риск развития нежелательных лекарственных реакций, что требует особого подхода к дозированию препаратов и мониторингу их эффективности и безопасности [13].

Лечение ОКС у пациентов старческого возраста представляет особую клиническую проблему, учитывая высокую распространенность коморбидных состояний и полипрагмазию в данной возрастной группе [19]. Применение ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов, являющихся краеугольным камнем антитромбоцитарной терапии при ОКС, требует особого подхода у пациентов старческого возраста ввиду измененной фармакокинетики препаратов и повышенного риска кровотечений [22].

Множественные сопутствующие заболевания и одновременный прием большого количества лекарственных средств могут существенно влиять на гемодинамические показатели и эффективность антитромбоцитарной терапии [26].

Особого внимания заслуживает оценка взаимодействия ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов с другими препаратами, что может приводить к изменению их антитромбоцитарного эффекта и профиля безопасности [29]. Рецептор P2Y₁₂, связанный с бел-

ком G_i, — ключевой участник тромбообразования. При повреждении тромбоцитов высвобождающийся АДФ взаимодействует с этими рецепторами, запуская каскад реакций, ведущий к активации тромбоцитов, их агрегации и формированию тромбов [3, 31].

Ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов делятся на две группы: тиенопиридины (тиклопидин, клопидогрел, прасугрел) и нетиенопиридины (тикагрелор, кангрелор, селатогрел). Тиенопиридины являются пролекарствами, требующими биотрансформации, и необратимо связываются с рецептором. Нетиенопиридины действуют как обратимые ингибиторы. Клопидогрел, наиболее распространенный препарат, проходит двухступенчатую активацию в печени, при этом только 15% дозы активируется, остальное выводится из организма [10].

Эффективность антитромбоцитарных препаратов существенно зависит от возрастных изменений сердечно-сосудистой системы пациента. С возрастом происходят значительные структурные и функциональные перестройки артериальной системы — повышается плотность и жесткость сосудов, наблюдаются разрыв эластических пластинок и гиперплазия интимы аорты [28]. Эти изменения приводят к снижению сосудистой емкости и ограничению адаптационных возможностей артерий, что необходимо учитывать при выборе оптимальной терапевтической стратегии [7, 30].

Особенно заметные изменения происходят после 60 лет, когда преобладающая жесткость центральных артерий формирует характерный паттерн АД — повышение САД при одновременном снижении ДАД. Такая динамика способствует развитию изолированной систолической гипертензии и увеличению пульсового давления, которое прогрессирует с возрастом независимо от среднего АД или других факторов. Эти гемодинамические особенности могут существенно влиять на фармакокинетику и эффективность лекарственной терапии у пожилых пациентов [23].

Особую осторожность при назначении антигипертензивной терапии у пожилых пациентов следует проявлять из-за высокой частоты осложнений. Наиболее частыми проблемами являются ортостатическая гипотензия (встречается у 18% пожилых людей), риск падений и почечная дисфункция. У пожилых пациентов наличие сопутствующих заболеваний существенно усложняет антитромбоцитарную терапию. С возрастом происходит изменение реологических свойств крови, повышается вязкость плазмы и ригидность эритроцитов [27].

Особое внимание следует уделять функции печени и почек. С возрастом наблюдают снижение кровотока в печени, изменение ее размера и цитоархитектоники, что приводит к нарушению белково-синтетической функции и снижению активности изоферментов цитохрома P450, участвующих в метаболизме антитромботических препаратов [21]. Биотрансформация лекарственных препаратов у пожилых людей характеризуется прогрессирующим снижением активности системы цитохрома P450 после 50 лет и комплексным снижением функции у лиц старше 70 лет [20].

В отношении почечной функции отмечено снижение васкуляризации, изменение морфологической структуры нефрона и уменьшение количества функционирующих нефронов. При присоединении интеркуррентных заболеваний на фоне хронического снижения почечной функции наблюдают выраженное снижение клиренса креатинина, что существенно влияет на фармакокинетику антитромботических препаратов [25].

Выводы

Комплексный анализ коморбидности у пациентов старческого возраста с острым коронарным синдромом выявил значимые особенности. Полученные результаты свидетельствуют о высоком уровне полиморбидности у лиц старше 75 лет с острым коронарным синдромом, что требует особого внимания при разработке терапевтических стратегий. Установлено, что в структуре коморбидности преобладают заболевания сердечно-сосудистой системы, включая ХСН, атеросклеротические поражения периферических артерий и структурные патологии сердца, которые статистически значимо чаще встречаются у пациентов старческого возраста по сравнению с пациентами среднего и пожилого.

Особенностями коморбидного статуса пациентов старческого возраста являются не только количественные характеристики (большее число сопутствующих заболеваний), но и качественные — специфические комбинации патологических состояний с взаимоотягощающим влиянием на течение основного заболевания. Выявленная сочетанная патология (порок сердца, аневризма аорты) имеет существенное влияние на выбор тактики лечения острого коронарного синдрома и прогноз заболевания.

Отдельного внимания заслуживает фармакотерапия у пациентов старческого возраста с острым коронарным синдромом в условиях высокой комор-

бидности. Наличие множественной сопутствующей патологии требует индивидуализированного подхода к антитромботической терапии с тщательной оценкой соотношения «польза—риск» и учетом возрастных изменений фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств.

Таким образом, анализ коморбидной патологии у пациентов старческого возраста с острым коронарным синдромом позволяет оптимизировать подходы к ведению данной категории пациентов, улучшить прогноз заболевания и повысить качество оказания им медицинской помощи. Дальнейшие исследования в области гериатрической кардиологии должны быть направлены на разработку специфических алгоритмов диагностики и лечения острого коронарного синдрома с учетом возрастных особенностей и коморбидного статуса пациентов старческого возраста.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Ачкасов Е.Е., Машковский Е.В., Богова О.Т. и др. Ремоделирование миокарда при ишемической болезни сердца у ветеранов спорта // Мед.-соц. экспертиза и реабилитация. 2013. № 4. С. 10–14.
2. Ачкасов Е.Е., Пузин С.Н., Добровольский О.Б. и др. Внезапная смерть молодых спортсменов (обзор зарубежной литературы) // Спорт. мед.: наука и практика. 2013. № 3. С. 85–92.
3. Баринев Э.Ф., Сулаева О.Н. Роль пуриновых рецепторов тромбоцитов в регуляции гемостаза (обзор литературы) // Клин. лаб. диагностика. 2012. № 11. С. 19–23.
4. Богова О.Т., Пузин С.С., Ильина Е.С. и др. Гериатрическая реабилитация пациентов с сердечно-сосудистыми и коморбидными заболеваниями // Вестн. Всерос. общества специалистов по мед.-соц. экспертизе, реабилитации и реабилитац. индустрии. 2024. № 3–4. С. 55–61.
5. Гонатаева А.Г., Кирова И.В. Демографическое старение населения: причины и последствия // Экономика и бизнес: теория и практика. 2023. № 9 (103). С. 53–59.
6. Гуляев Р.Г., Рытова Ю.К., Шахнович Р.М. и др. Характеристики, особенности лечения и госпитальная летальность пациентов с инфарктом миокарда 75 лет и старше в России по данным регистра РЕГИОН-ИМ // Кардиол. вестн. 2025. Т. 20, № 1. С. 22–38. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20252001122>
7. Завьялов А.А., Грибкова И.В. Особенности пожилых пациентов: как их учитывать при назначении антикоагулянтной терапии? // Клин. вестн. ФМБЦ им. А.И. Бурназяна. 2023. № 3. С. 35–40. <https://doi.org/10.33266/2782-6430-2023-33-35-40>
8. Ильина Е.С., Шалыгин В.А., Иващенко Д.В. и др. Падения у коморбидных пациентов старческого возраста при сочетанном применении психотропных и кардиологических лекарственных средств // Нервно-мышечные бол. 2019. Т. 9, № 1. С. 67–74.
9. Ильина Е.С., Богова О.Т., Горбатенкова С.В., Сычев Д.А. Падение пациента старческого возраста как неблагоприятное событие, связанное с применением лекарственных средств: клиническое наблюдение // Рациональная фармакотер. в кардиол. 2017. Т. 13, № 2. С. 203–206.
10. Меситская Д.Ф., Никитина Ю.М., Копылов Ф.Ю. Современная антитромботическая терапия // Кардиол. и сердеч.-сосуд. хир. 2013. № 4. С. 19–23.

11. Муркамилова Ж.А., Сабиров И.С., Юсупов А.Ф. и др. Структурно-функциональное состояние сосудов и эндотелиальная дисфункция при хронической болезни почек у больных пожилого и старческого возраста // *Sci. Heritage*. 2021. № 58–2. С. 53–57.
12. Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.Т. и др. Коморбидная патология в клинической практике: Клинические рекомендации // *Кардиоваскулярная тер. и проф.* 2017. Т. 16 (6). С. 5–56.
13. Переверзев А.П., Остроумова О.Д. Нарушение функции почек как фактор риска развития нежелательных реакций лекарственных средств // *Фармакол. и фармакогер.* 2022. № 1. С. 60–71.
14. Пузин С.Н., Гращенкова А.Н., Богова О.Т. Реабилитация пациентов, перенесших инфаркт миокарда в амбулаторных условиях // *Мед. алфавит*. 2020. № 2. С. 52–53.
15. Пузин С.Н., Богова О.Т., Пузин С.С. Милдронат в лечении сердечно-сосудистых заболеваний // *Мед. алфавит*. 2018. Т. 2, № 21 (358). С. 35–38.
16. Пузин С.Н., Шургая М.А., Чандирли С.А. и др. Аспекты медико-социальной реабилитации больных при гипертонической болезни» // *Мед.-соц. экспертиза и реабилитация*. 2014. № 1. С. 10–15.
17. Пузин С.Н., Богова О.Т., Одебаева Р. и др. Реабилитация больных ишемической болезнью сердца // *Вестн. Всерос. общества специалистов по мед.-соц. экспертизе, реабилитации и реабилитац. индустрии*. 2014. № 2. С. 6–9.
18. Пузин С.Н., Шургая М.А., Богова О.Т. и др. Медико-социальные аспекты здоровья населения. Современные подходы к профилактике социально-значимых заболеваний. Медико-социальная экспертиза и реабилитация // *Пробл. соц. гигиены, здравоохран. и истории мед.* 2013. № 3. С. 4.
19. Рыжкова Ю.Д., Канарейкина Е.В., Атабегашвили М.П. и др. Острый коронарный синдром у пожилых: особенности ведения пациентов // *Клиницист*. 2019. № 1–2. С. 10–18. <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2019-13-1-2-10-18>
20. Сычев Д.А., Бордовский С.П., Никулин В.Э. и др. Сопоставление активности изофермента цитохрома P450 CYP2C9 у пациентов пожилого и старческого возраста и у здоровых добровольцев первого периода зрелого возраста // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2016. № 2. С. 19–23.
21. Сычев Д.А., Данилина К.С., Отделенов В.А. Клинико-фармакологические подходы к решению проблемы полипрагмазии у пожилых пациентов в условиях многопрофильного стационара // *Клин. фармакол. и тер.* 2013. Т. 22 (2). С. 1–6.
22. Ткачева О.Н., Воробьева Н.М., Котовская Ю.В. и др. Антитромботическая терапия в пожилом и старческом возрасте: согласованное мнение экспертов // *Кардиоваскулярная тер. и проф.* 2021. № 3. С. 278–317.
23. Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Котовская Ю.В. и др. Лечение артериальной гипертонии у пациентов 80 лет и старше и пациентов со старческой астенией. М., 2017.
24. Чукаева И.И., Богова О., Корочкин И.М. и др. Инфаркт миокарда и воспаление // *Мед. неотложных состояний*. 2007. № 4 (11). С. 19–23.
25. Ayman S. C., Keller F., Maus S. et al. Review on pharmacokinetics and pharmacodynamics and the aging kidney // *Clin. J. Amer. Soc. Nephrol*. 2010. Vol. 5. P. 314–327. <https://doi.org/10.2215/cjn.03960609>
26. Bang O.Y., Kim S., Oh Y.K. et al. Comorbidities and antithrombotic treatment pattern in patients with atrial fibrillation // *Front. Neurol*. 2022. Vol. 13. P. 761603. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.761603>
27. Bonaca M.P., Bhatt D.L., Cohen M. et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction» // *New Engl. J. Med*. 2015. Vol. 372. P. 1791–1800. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1500857>
28. Jaminon A., Reesink K., Kroon A., Schurgers L. The role of vascular smooth muscle cells in arterial remodeling // *Int. J. molec. Sci*. 2019. Vol. 20 (22). P. 5694. <https://doi.org/10.3390/ijms20225694>
29. Nappi F. P2Y12 Receptor Inhibitor for Antiaggregant Therapies: From Molecular Pathway to Clinical Application // *Int. J. molec. Sci*. 2024. Vol. 25 (14). P. 7575. <https://doi.org/10.3390/ijms25147575>
30. Philippe E., Henrard S., Boland B., Marien S. Inappropriate combined antiplatelet and anticoagulant therapy in older patients with atrial fibrillation // *Drugs Aging*. 2023. Vol. 40. P. 899–909. <https://doi.org/10.1007/s40266-023-01006-8>
31. Zeymer U., Gitt A.K., Jünger C. et al. Effect of clopidogrel on 1-year mortality in hospital survivors of acute ST-segment elevation myocardial infarction // *Europ. Heart J*. 2006. Vol. 27. P. 2661–2666. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl317>

Поступила в редакцию 01.02.2025

После доработки 22.04.2025

Принята к публикации 12.05.2025

Adv. geront. 2025. Vol. 38, № 3. P. 359–364

A.S. Markova, O.T. Bogova, K.B. Mirzaev, S.S. Puzin, V.N. Potapov

COMORBIDITY IN ELDERLY PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1 build. 1 Barricadnaya str., Moscow 125993, e-mail: rmapo@rmapo.ru

The article presents an analysis of comorbidity in the studied groups with acute coronary syndrome (ACS). The main group included 70 senile patients (75–90 years old) with ACS, the control group included elderly and middle-aged patients (45–74 years old) with ACS. The category of elderly patients is characterized, on the one hand, by the polymorbidity of pathological conditions with specific manifestations of each of them, mainly the chronic course of existing diseases, and, on the other hand, by the complexity of diagnosis and selection of drug therapy. The high prevalence of cardiovascular pathology and its frequent pathogenetic relationship with various comorbid diseases and conditions pose a serious problem for any clinician, since he needs to take into account several components of therapy, which makes it difficult to monitor the effectiveness of treatment, increases the likelihood of local and systemic side effects of drugs, and reduces adherence to therapy.

Key words: acute coronary syndrome, senile age, elderly and middle age, comorbid diseases, polymorbidity, polypragmasia, cardiovascular system, adherence to therapy

И.М. Мадаева, О.Н. Бердина, Н.А. Курашова, Л.Ф. Шолохов, А.А. Пыткина,
С.И. Колесников, Л.И. Колесникова

СОДЕРЖАНИЕ АНТИВОЗРАСТНОГО БЕЛКА KLOTHO У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА (пилотное исследование)*

Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, 664003, Иркутск, Тимирязева, 16,
e-mail: nightchild@mail.ru

Белок Klotho стал известен как биомаркер старения после ряда экспериментальных работ на мышах. В последние годы проведено большое количество исследований, посвященных роли этого белка в патогенезе различных возрастзависимых состояний. Однако работ по изучению белка Klotho при нарушениях сна крайне мало. Нами выполнено кросс-секционное сравнительное исследование по изучению уровня белка Klotho у 27 мужчин с тяжелой формой синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС), средний возраст — 54 [44; 60] года. Контрольную группу составили 15 мужчин, по типу «копия–пара», средний возраст — 53 [41; 60] года, с объективизацией количественных характеристик сна и паттерна дыхания посредством полисомнографии по стандартной методике. Тяжелую степень СОАС верифицировали при величине индекса апноэ/гипопноэ выше 30 событий в час, сопровождаемых значительной десатурацией. Определение уровня белка проведено методом ИФА с использованием коммерческого набора SEN757Hu («CloudClone Corp.», США) Данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего перцентилей. Межгрупповые сравнения выполняли с помощью U-критерия Манни–Уитни. При сравнении групп по качественным признакам использовали критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. В случае малого числа единиц наблюдения (0–5 включительно в одной из сравниваемых групп) применяли точный критерий Фишера. Полученные результаты продемонстрировали статистически значимое снижение уровня белка Klotho у пациентов с тяжелой формой СОАС в сравнении с контрольной группой.

Ключевые слова: белок Klotho, сон, синдром обструктивного апноэ сна, старение

В 1997 г. японским ученым М. Куго-о и соавт. [9] в экспериментальной работе был открыт особый ген, экспрессия которого вызвала омоложение и улучшение состояния внутренних органов, кожного и волосяного покровов у старых мышей, а также усиление их когнитивных возможностей. В то же время нокаут по данному гену у моло-

дых особей вызывал преждевременное старение и неожиданную быструю смерть. Обнаруженный ген стал считаться геном долголетия и был назван, согласно греческой мифологии, в честь одной из сестер — мойр, которая «прядет нить жизни», — геном KLOTHO. Известно три семейства Klotho — α -, β - и γ -Klotho. Чаще всего в клинических работах упоминают α -Klotho, активирующий фактор роста фибробластов (Fibroblast Growth Factor, FGF — FGF23), вследствие его более активной роли в процессах старения [9].

Самый массовый синтез белка α -Klotho у человека происходит в дистальных и проксимальных канальцах почек [5]. Этот белок выявляется в спинномозговой жидкости, в периферической крови и концентрация его уменьшается с возрастом [17].

Многочисленные экспериментальные исследования указывают на влияние белка Klotho на функционирование различных структур головного мозга. Так, по данным А.М. Laszczyk и соавт., дефицит этого белка у мышей приводит к преждевременному старению гиппокампа [10]. При добавлении растворимой формы α -Klotho была показана активация нейрональной активности и усиление экспрессии гена KLOTHO [18] с последующей пролиферацией и усиленным ветвлением дендритов у незрелых нейронов (клеток-предшественников), что приводит к последующему увеличению нейрональных стволовых клеток [10].

Последние годы озаменованы исследованиями белка Klotho в клинической практике. Так, отечественными учеными было доказано, что у больных ХБП установлено снижение уровня белка Klotho [2]. Установлена также супрессорная роль белка Klotho в онкогенезе [3].

* Данная работа выполнена в рамках госбюджетных тем НИР ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ с использованием оборудования ЦКП «Центр разработки прогрессивных персонализированных технологий здоровья» ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ (Иркутск).

Таким образом, экспериментальные и клинические исследования позволили сделать вывод о потенциальной связи белка Klotho, как антивозрастного белка, с различными возрастзависимыми заболеваниями [8], что открывает новые фармацевтические мишени в стратегии антивозрастной медицины [16, 19, 21, 22]. Поэтому, в продолжение наших научных изысканий [1, 11–13], посвященных поиску биомаркеров преждевременного старения при нарушениях сна, был оценен уровень антивозрастного белка Klotho у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС).

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 27 мужчин (медиана возраста — 54 [43; 59] года), обратившихся в Иркутский сомнологический центр ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ) с жалобами на храп, остановки дыхания, повышенную дневную сонливость, неудовлетворенность качеством ночного сна, повышенную усталость.

Диагноз СОАС тяжелой степени (основная группа) был подтвержден посредством объективного исследования сна. Критерии включения: мужской пол, возраст 43–59 лет, индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) >30 соб/ч, средняя $\text{SaO}_2 \leq 90$, установленная при многоканальном инструментальном исследовании сна — полисомнографии. Длительность клинических проявлений не менее 4 лет. Пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: предшествующее лечение СОАС с помощью неинвазивной вентиляции или хирургического вмешательства; ухудшение и обострение хронических заболеваний; сменная работа, отказ от участия в исследовании и от подписания информированного согласия.

Контрольную группу составили 15 добровольцев без клинических проявлений СОАС, средний возраст — 53 [41; 59] года.

Хронические заболевания, имеющиеся в анамнезе у пациентов основной и контрольной групп, были вне обострения. ИМТ и окружность шеи статистически значимо отличались в обследуемых группах, так как данные антропометрические показатели являются характерными признаками у пациентов с СОАС. По возрасту и наличию хронических заболеваний пациенты обеих групп были сопоставимы и однородны (табл. 1). Участники контрольной группы также подписывали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Протокол исследования был утвержден комитетом по биомедицинской этике при ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (20.09.2019, протокол № 5). В работе с пациентами соблюдали этические принципы Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 2013).

Полисомнографическое исследование проводили в специально оборудованной комнате, максимально приближенной к домашним условиям с использованием системы GRASS-TELEFACTOR Twin PSG («Comet», США) с усилителем As 40, интегрированным модулем сна SPM-1 (США), и системы Нейрон-Спектр-СМ/ПСГ («Нейрософт», Россия) по стандартной методике. Тяжелую степень СОАС верифицировали при величине ИАГ >30 событий в час (соб/ч) [15]. Исследование осуществляли в ночное время и длилось оно 7 ч. Постоянный мониторинг сна продолжался непрерывно в течение всего периода сна, а точнее с момента выключения света вплоть до утреннего пробуждения (в соответствии с рекомендациями [7]), и включал ЭЭГ в четырех стандартных отведениях с наложением референтных электродов на сосцевидные отростки (O1/A2, O2/A1, C3/A2, C4/A1); контроль движения глазных яблок правого и левого глаза (ЭОГ); электромиографию (ЭМГ) с подбородочных и передних большеберцовых мышц; ЭКГ в одном стандартном отведении. Одновременно регистрировали ороназальный воздушный поток дыхания с помощью термопары, генерирующей электрический сигнал в ответ на колебания температуры воздуха при дыхании; грудное и брюшное дыхательные усилия посредством пьезокристаллических датчиков, генерирующих электрический сигнал в ответ на растяжение эластичного фиксирующего пояса; определяли степень насыщения крови кислородом (пульсоксиметрия) наложением специального датчика на указательный палец обследуемого. Также накладывали датчики для регистрации эпизодов храпа и положения тела пациента во время сна. Наложение электродов и датчиков, монтаж и физиологическую калибровку, устранение возможных артефактов, определение и оценку стадий сна проводили в соответствии с рекомендациями и критериями американских экспертов [7]. По данным критериям всю ПСГ-запись разбивают на эпохи длительностью 30 с, и для каждой эпохи последовательно определяют стадию сна. Ключевыми для определения стадии являются параметры ЭЭГ, ЭОГ и ЭМГ.

Характеристика лиц, включенных в исследование

Параметр	Пациенты с синдромом обструктивного апноэ сна, n=27	Контрольная группа, n=15	p
Возраст, лет, Me [Q ₁ –Q ₃]	53,4 [45,5–60,1]	51,1 [44,6–59,8]	0,65 ^{1)*}
ИМТ, кг/м ² , Me [Q ₁ –Q ₃]	31 [28,4–38,7]	26,7 [27–31]	0,011 ^{1)*}
Окружность шеи, см, Me [Q ₁ –Q ₃]	42,1 [43–47,4]	38,1 [37,9–42]	0,025 ^{1)*}
Артериальная гипертензия, абс. число (%)	20 (74)	11(73,3)	0,754 ^{2)*}
ИБС, абс. число (%)	3 (11,1)	2 (13,3)	0,596 ^{3)*}
ХОБЛ, абс. число (%)	2 (7,4)	1 (6,6)	0,713 ^{3)*}
Заболевания ЖКТ (хронический гастрит, язвенная болезнь, хронический холецистит), абс. число (%)	8 (29,6)	4 (26,6)	0,566
Сахарный диабет 2-го типа (компенсированный), абс. число (%)	3 (11,1)	2 (13,3)	0,596 ^{3)*}
Длительность клинических проявлений синдрома обструктивного апноэ сна, лет, Me [Q ₁ –Q ₃]	5,2 [4,7–13,4]	–	–
Алкоголь (более трех порций в неделю), абс. число (%)	5 (18,5)	3 (20)	0,052 ^{3)*}
Курение (более трех сигарет в день в течение последних 5 лет), абс. число (%)	10 (37)	5 (33)	0,496 ^{3)*}

Примечание. p<0,05, статистически значимые различия (1)* критерий Манна–Уитни; 2)* χ^2 ; 3)* F).

Исследование белка Klotho выполняли в лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы ФБГНУ НЦ ПЗСРЧ (зав. лабораторией докт. мед. наук проф. Л.Ф. Шолохов). В качестве материала была использована сыворотка крови. Для определения белка Klotho методом ИФА на аппарате «Multiscan EX» («Thermo Electron Corporation», КНР) был использован набор SEN757Hu («Cloud–Clone Corp.», США) для научных исследований. Следует отметить, что использование данного набора не предполагает конкретную изоформу белка Klotho. Однако, согласно данным литературы, α -Klotho именуют просто Klotho, а β -форму используют с полным названием изоформы [4]. В данном исследовании использована α -изоформа белка Klotho без указания ее формы. Диапазон определения — 156–10 000 пг/мл.

Полученные данные обрабатывали в программе Statistica 10 («Stat-SoftInc», США). Данные представлены в виде медианы (Me), верхнего и нижнего перцентилей (Q₁–Q₃). Проверку нормальности распределения количественных признаков проводили с использованием критерия Шапиро–Уилка для малых выборок. Отклонение от нормального распределения считали существенным при значении p<0,05. Статистическую значимость различий между двумя выборками оценивали по критерию Манна–Уитни (U-критерий). При сравнении групп по качественным признакам использова-

ли критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность в абсолютных значениях и процентных долях. В случае малого числа единиц наблюдения (0–5 включительно в одной из сравниваемых групп) применяли точный критерий Фишера.

Результаты и обсуждение

Результаты полисомнографии и показатели уровня белка Klotho в обследуемых группах представлены в табл. 2.

Выявлена выраженная фрагментация сна, проявляемая снижением глубокого сна NREM3 и REM фазы сна при преобладании поверхностного сна — стадий дремоты и «сонных веретен». Также выявлено статистически значимое увеличение показателей степени тяжести СОАС — ИАГ 65,4 соб/ч (при норме до 5 соб/ч) и, соответственно, выраженной интермиттирующей ночной гипоксемии, что демонстрирует высокий индекс десатурации — 49,6 соб/ч (при норме до 5 соб/ч) у пациентов с СОАС в сравнении с показателями у контрольной группы. Таким образом, выявленные объективные характеристики демонстрируют тяжелые нарушения дыхания во время сна в сравнении с показателями полисомнографии в контрольной группе. Анализ полученных лабораторных данных показал статистически значимое снижение уровня белка Klotho у пациентов с тяжелой степенью СОАС в сравнении с его уровнем в контрольной группе (см. табл. 2).

Показатели полисомнографии и уровня белка Klotho у наблюдаемых пациентов, Ме [Q₁–Q₃]

Параметр	Пациенты с синдромом обструктивного апноэ сна, n=27	Контрольная группа, n=15	p
Общая эффективность сна, %	83 [82,1–89,1]	95,3 [90,2–97,4]	0,002
NREM1–2 (стадии дремоты и «сонных веретен»), мин	257,1 [231–277,1]	169 [129,5–181,3]	0
NREM3 (III стадия «глубокого» сна), мин	89,3 [70,1–103,2]	141,6 [110,3–178,2]	0
REM (фаза «быстрых движений глазных яблок»), мин	87 [62–95]	118,2 [98,6–140,1]	0,001
Индекс апноэ–гипопноэ, соб/ч	47,2 [32,3–54,7]	4,3 [1,3–5,1]	0
Реакции электроэнцефалографической активации, соб/ч	65,4 [38,4–82,3]	24,1 [15,2–35,5]	0
Индекс десатурации, соб/ч	49,6 [31,2–69,7]	3,5 [1,8–5,3]	0
Показатели уровня белка Klotho у мужчин, пг/мл	208,5 [146–373,5]	272,5 [210–459]	0,012

Примечание. $p < 0,05$ — статистически значимые различия (U-критерий Манна–Уитни).

Полученные результаты пилотного исследования не противоречат результатам исследования J. Рако и соавт., которые показали факт снижения уровня белка Klotho у пациентов обеих полов при СОАС [14]. Однако ими не был учтен гендерный фактор, так как уровень гормональной активности у женщин в данной возрастной группе мог повлиять на величину данного белка у обследованных пациентов. Тем более, результаты недавнего исследования на модели депрессии, опубликованного в 2023 г. [23], продемонстрировали новые доказательства половых различий по уровню Klotho в сыворотке крови. Поэтому в данном исследовании была подобрана группа пациентов только мужского пола. Безусловно, имеет место факт влияния хронических заболеваний на уровень белка Klotho, но в этом исследовании группа пациентов с СОАС и контрольная группа были сопоставимы по наличию хронических заболеваний.

Подтверждение зависимости уровня белка Klotho и продолжительности сна показано в работе китайских ученых [6]. Согласно полученным результатам, у лиц с общей длительностью сна более 7,5 ч/сут снижается уровень антивозрастного белка Klotho в сыворотке крови. Однако известным и неоспоримым является тот факт, что недостаточность сна и ухудшение его качества повышают риск развития возрастзависимых заболеваний. Ранее нами была описана роль СОАС и его патофизиологического феномена — интермиттирующей ночной гипоксии в активации процессов ПОЛ и формировании окислительного стресса с последующим сокращением числа нуклеотидных последовательностей на концевых участках хромосом [1]. Все это

приводит к нарушению синтеза белков и раннему развитию инволютивных процессов в клетке.

В данном исследовании, проведенном на выборке лиц только мужского пола, выявлено значимое снижение общей эффективности сна, общей длительности «глубокого» сна (NREM-3) и фазы «быстрого» сна (REM) у пациентов с СОАС относительно контрольной группы вследствие высокого ИАГ и сопровождающей его выраженной ночной десатурации. Таким образом, можно предположить, что снижение качества сна и появление интермиттирующей ночной гипоксемии у пациентов с СОАС сопровождается снижением уровня белка Klotho в сыворотке крови. По данным Y. Yamazaki и соавт. [20], в исследовании которых участвовали 142 человека среднего возраста (из них 66 мужчин), уровень белка Klotho у взрослых лиц варьирует от 239 до 1266 пг/мл и не зависит от пола, причем значения его обратно пропорциональны возрасту. Так, у детей значения белка Klotho в 2 раза выше.

В данном исследовании есть ряд лимитирующих факторов: ограниченность обследуемых групп определенным возрастом; небольшое число обследуемых, несмотря на репрезентативность выборки и тщательный подбор контрольной группы; не включение в исследование лиц женского пола.

Заключение

Выявлено значимое снижение уровня антивозрастного белка Klotho в сыворотке крови у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна в сравнении с контрольной группой. Это позволяет предполагать наличие процессов преждевремен-

ного старения у пациентов с данной патологией. Однако представляется крайне востребованным дальнейшее изучение взаимосвязи этого анти-возрастного белка с показателями сна и уровнем ночной гипоксемии, а также оценка изменения содержания данного антивозрастного белка на фоне нормализации континуума «сон—бодрствование».

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Мадаева И.М., Курашова Н.А., Ухинов Э.Б. и др. Изменение относительной длины теломер у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна на фоне СИПАП-терапии: пилотное исследование // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. 2022. Т. 122 (52). С. 52–57. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212205252>
2. Милованова Л.Ю., Милованов Ю.С., Козловская Л.В., Мухин Н.А. Значение морфогенетических белков FGF-23 и Klotho как предикторов прогноза хронической болезни почек // Тер. арх. 2014. Т. 86, № 4. С. 36–44.
3. Нестерова К.И., Глинка Е.Ю., Перфилова В.Н. и др. Антивозрастной белок Клото как новый потенциальный супрессор опухолевого роста // Вестн. РАМН. 2023. Т. 78, № 1. С. 24–44. <https://doi.org/10.15690/vramn2242>
4. Нестерова А. А., Глинка Е.Ю. Тюренькова И.Н., Перфилова В.Н. Белок КЛОТО — универсальный регулятор физиологических процессов в организме // Успехи физiol. наук. 2020. Т. 51, № 2. С. 8–104. <https://doi.org/10.31857/S0301179820020083>
5. Hu M.C., Shi M., Zhang J. et al. Klotho: a novel phosphaturic substance acting as an autocrine enzyme in the renal proximal tubule // FASEB J. 2010. Vol. 24, № 9. P. 3438–3450. <https://doi.org/10.1096/fj.10-154765>
6. Huang D., Wang S. Association between the anti-aging protein Klotho and sleep duration in general population // Int. J. Gen. Med. 2021. Vol. 2021, № 14. P. 10023–10030. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S345927>
7. Hori T., Sugita Y., Koga E. et al. Sleep Computing Committee of the Japanese Society of Sleep Research Society. Proposed supplements and amendments to 'A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects', the Rechtschaffen & Kales (1968) standard // Psychiat. Clin. Neurosci. 2001. Vol. 55, № 3. P. 305–310. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1819.2001.00810.x>
8. Kuro-o M. Klotho and β Klotho // Adv. Exp. Med. Biol. 2012. Vol. 728. P. 25–40. <https://doi.org/10.1007/978-1-4614-0887-1>
9. Kuro-o M., Matsumura Y., Aizawa H. et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing // Nature. 1997. Vol. 390. P. 45–51. <https://doi.org/10.1038/36285>
10. Laszczyk A.M., Fox-Quick S., Vo H.T. et al. Klotho regulates postnatal neurogenesis and protects against age-related spatial memory loss // Neurobiol. Aging. 2017. Vol. 59. P. 41–54. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.07.008>
11. Madaeva I.M., Berdina O.N., Ukhinov E.B. et al. Serum serotonin as a biomarker of the efficacy of PAP-Therapy in Sleep Apnea Syndrome // Bull. exp. biol. Med. 2021. Vol. 171. P. 713–715. <https://doi.org/10.1007/s10517-021-05301-5>
12. Madaeva I.M., Kurashova N.A., Titova E.V. et al. Growth Differentiation Factor GDF 15 («Protein of Senility») under conditions of oxidative stress and intermittent nocturnal hypoxia in patients with Sleep Apnea Syndrome // Adv. Geront. 2024. Vol. 14. P. 61–67. <https://doi.org/10.1134/S2079057024600447>
13. Madaeva I.M., Kurashova N.A., Ukhinov E.B. et al. Changes in relative telomere length in patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome on the background of CPAP therapy: A pilot study // Neurosci. Behav. Phys. 2023. Vol. 53. P. 21–26. <https://doi.org/10.1007/s11055-023-01386-9>
14. Pako J., Kunos L., Meszaros M. et al. Decreased levels of anti-aging Klotho in obstructive sleep apnea // Rejuvena. Res. 2020. Vol. 23, № 3. P. 256–261. <https://doi.org/10.1089/rej.2019.2183>
15. Phillips B. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease // Sleep Med. Rev. 2005. Vol. 9, № 2. P. 131–140. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2004.09.007>
16. Richter B., Haller J., Haffner D., Leifheit-Nestler M. Klotho modulates FGF23-mediated NO synthesis and oxidative stress in human coronary artery endothelial cells // Pflug. Arch. 2016. Vol. 468. P. 1621–1635. <https://doi.org/10.1007/s00424-016-1858-x>
17. Saar-Kovrov V., Donners M.M.P.C., Van der Vorst E.P.C. Shedding of Klotho: functional implications in chronic kidney disease and associated vascular disease // Front. Cardiovasc. Med. 2021. Vol. 28. P. 617–842. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.617842>
18. Salech F., Arredondo S., Bustamante D. et al. The role of klotho in the regulation of adult hippocampal neurogenesis // J. Neurol. Sci. 2015. Vol. 357. P. 248. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.08.865>
19. Yamada S., Giachelli C.M. Vascular calcification in CKD-MBD: Roles for phosphate, FGF23, and Klotho // Bone. 2017. Vol. 100. P. 87–93. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.11.012>
20. Yamazaki Y., Imura A., Urakawa I. et al. Establishment of sandwich ELISA for soluble alpha-Klotho measurement: age-dependent change of soluble alpha-Klotho levels in healthy subjects // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2010. Vol. 398. P. 513–518. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.06.110>
21. Yao Y., Wang Y., Zhang Y., Liu C. Klotho ameliorates oxidized low density lipoprotein (ox-LDL)-induced oxidative stress via regulating LOX-1 and PI3K/Akt/eNOS pathways // Lipids Hlth Dis. 2017. Vol. 16, № 77. P. 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0447-0>
22. Zhang Y., Lu J., Huang S. et al. Sex differences in the association between serum α -Klotho and depression in middle-aged and elderly individuals: A cross-sectional study from NHANES 2007-2016 // J. Affect Disord. 2023. Vol. 337. P. 186–194. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.05.073>
23. Zou D., Wu W., He Y. et al. The role of Klotho in chronic kidney disease // BMC Nephrol. 2018. Vol. 19, № 285. P. 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12882-018-1094-z>

Поступила в редакцию 10.03.2025

После доработки 11.04.2025

Принята к публикации 05.05.2025

Adv. geront. 2025. Vol. 38, № 3. P. 365–370

I.M. Madaeva, O.N. Berdina, N.A. Kurashova, L.F. Sholokhov, A.A. Pytkina, S.I. Kolesnikov,
L.I. Kolesnikova

ANTI-AGING KLOTHO PROTEIN CONTENT IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA (pilot study)

Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems, 16 Timiryzev str., Irkutsk 664003, e-mail: nightchild@mail.ru

The Klotho protein has become known as a biomarker of aging through experimental studies in mice. In recent years, many studies have been conducted on the role of this protein

in the development of various age-related diseases. However, there are very few studies on the effect of the Klotho protein on sleep disorders. We conducted a cross-sectional comparative study in which we examined the levels of Klotho protein in 27 men with severe obstructive sleep apnea (OSA). The average age of the patients was 54 [43; 59] years. The control group included 15 men selected according to the «copy-pair» principle. We used standard polysomnography to objectively assess the quantitative characteristics of sleep and respiration. Severe OSA was diagnosed if the apnea/hypopnea index exceeded 30 events per hour and was accompanied by significant desaturation. To determine the protein level, we used enzyme immunoassay with a commercial SEH757Hu kit manufactured by «Cloud-Clone Corp.» (USA). The data is presented as a median, upper and lower quartiles. The Mann-Whitney U-test was used to compare the indicators between the groups. When comparing groups based on qualitative characteristics, the chi-square (χ^2) criterion was used, with the Yates' correction for continuity applied. In the case of a small number of observation units (0 to 5, inclusive, in one of the compared groups), the Fisher's exact test was applied. The results showed that patients with severe OSA had significantly lower levels of klotho protein compared to the control group.

Key words: *klotho protein, sleep, obstructive sleep apnea syndrome, aging*

И.А. Соловьёв, Д.А. Голубев

ХРОНОБИОТИКИ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ГЕРОПРОТЕКТОРЫ*

Сыктывкарский государственный университет им. Питирима Сорокина, Медицинский институт, 167000, Сыктывкар, Октябрьский пр., 55, e-mail: i@ilyasolovev.ru

В статье представлен анализ влияния хронобиотиков на процессы старения и раскрыт геропротекторный потенциал этих соединений. Рассмотрены ключевые механизмы циркадной регуляции и их связь с возрастными заболеваниями, включая нейродегенеративные и метаболические нарушения. На основе существующих научных данных проанализированы перспективные хронобиотики, такие как мелатонин, ресвератрол, KL001, KS15 и их аналоги с точки зрения соответствия критериям геропротекторов. Обсуждены основные барьеры внедрения хронобиотиков в клиническую практику, включая индивидуальные хронотипы, генетические особенности и нехватку стандартных протоколов применения. В заключение предложены перспективные направления дальнейших исследований и рекомендации по интеграции хронобиотиков в стратегии здорового долголетия.

Ключевые слова: хронобиотики, циркадные ритмы, старение, геропротекторы, мелатонин, ресвератрол

Во все времена, начиная с древнейших, люди замечали, что благополучие индивида тесно связано с ритмами природы — восходом и закатом Солнца, сменами сезонов и фазами Луны. С течением времени человечество утратило большую часть этой связи с естественными циклами. Изобретение искусственного освещения и посменная работа серьёзно нарушили согласованность между человеческой биологией и окружающей средой [36]. Сегодня возникший дисбаланс между циркадной биологией человека и природными ритмами способствует появлению спектра хронических состояний — от расстройств сна и метаболических нарушений до сердечно-сосудистых и нейродегенеративных заболеваний, которые нередко имеют общий фактор — сбой циркадных ритмов [18].

В ответ на перечисленные вызовы современности исследователи обратились к хронобиотикам — группе препаратов, которые используют для изменения циркадных ритмов, воздействуя на мо-

лекулярные механизмы, связанные с биологическими часами [4, 46]. Под термином «хронобиотики» понимают вещества, способные влиять на циркадные ритмы путём изменения фазы, амплитуды или периода внутренних биологических часов. К хронобиотикам в широком смысле также относят и светотерапию, и физические нагрузки, но в контексте геропротекции и исследований *in vivo* в последнее время особый интерес вызывают химические соединения, способные непосредственно влиять на часы и метаболические пути, связанные со старением. Мелатонин, ресвератрол и ряд фитохимических веществ могут косвенно модулировать экспрессию «часовых» генов, воздействуя на сигнальные пути, связанные с рецепторами MT1/MT2 или активацией SIRT1 [6].

Концепция геропротекторов как фармакологических агентов, поддерживающих здоровье и продлевающих жизнь за счёт воздействия на механизмы старения, в последние годы приобретает всё большую популярность (согласно данным PubMed). Несмотря на обширный список потенциальных хронобиотиков, систематическая оценка их роли как геропротекторов до сих пор недостаточна. Учитывая растущую базу знаний, демонстрирующую связь циркадной регуляции с процессом старения, всё более актуальным становится вопрос о том, как можно использовать хронобиотики для отсрочки дебюта возраст-ассоциированных заболеваний и продления жизни.

В своей работе авторы стремились руководствоваться критериями геропротекторов, предложенными чл.-кор. РАН докт. биол. наук проф. Алексеем Александровичем Москалёвым, которые определяют геропротекторы на основании первичных и вторичных критериев отбора. Эти критерии предоставляют чёткие ориентиры для оценки веществ, потенциально способных продлевать жизнь

* Данная работа выполнена при поддержке гранта РНФ «Создание первой в мире фармакологической базы данных модуляторов циркадных ритмов (ChronobioticsDB) и организация доступа к ней», № 24-75-00108.

и смягчать возрастные изменения физиологии различных процессов [37].

Первичные критерии причисления соединений к геропротекторам включают:

- *увеличение продолжительности жизни у диких типов модельных организмов*: геропротектор должен демонстрировать способность увеличивать максимальную продолжительность жизни модели по сравнению с ее естественной, защищая от одного или нескольких механизмов старения;
- *улучшение биомаркеров*: вещество должно благотворно влиять на молекулярные, клеточные и физиологические маркеры, возвращая их к более «молодому» состоянию или замедляя прогрессирование возрастных изменений у человека;
- *профилактическая эффективность при безопасных дозах*: потенциальные геропротекторы должны продлевать жизнь при дозах, значительно более низких, чем их токсический порог, а эффективная доза должна быть на порядки ниже токсической;
- *минимум побочных эффектов*: терапевтические дозы должны демонстрировать минимальные или отсутствующие неблагоприятные последствия при периодическом применении;
- *положительное влияние на качество жизни, связанное со здоровьем*: несмотря на то, что возможный эффект геропротектора на продолжительность жизни может проявиться лишь через длительное время, уже на первых этапах его применение должно показывать положительную динамику параметров качества жизни, таких как физическое, умственное, эмоциональное или социальное функционирование.

Вторичные критерии отбора потенциальных геропротекторов:

- *эволюционная консервативность мишеней или механизмов*: мишени либо механизмы действия геропротектора, отвечающие за продление жизни, должны быть консервативны у разных видов;
- *воспроизводимость на различных моделях*: подтверждение геропротекторных эффектов в разных модельных организмах повышает вероятность обнаружения аналогичных эффектов у человека, даже если консервативность мишени до конца не ясна;
- *замедление заболеваний, ассоциированных со старением*: кандидат в геропротекторы должен демонстрировать способность замедлять

прогрессирование одного или нескольких возраст-ассоциированных заболеваний у человека;

- *повышение устойчивости к факторам внешней среды*: геропротекторы должны усиливать устойчивость организма к неблагоприятным условиям внешней среды.

Данный обзор нацелен на устранение пробелов в знаниях о потенциале хронобиотиков как геропротекторов. Рассматривая последние данные в области хронобиологии, мы стремимся продемонстрировать терапевтическую ценность этих агентов для борьбы с возрастными изменениями и обеспечения здорового старения.

Механизмы и функции регуляции циркадных часов

Циркадные часы регулируются сложными транскрипционно-трансляционными петлями обратной связи, включающими «часовые» гены и связанные с ними белки. В основе этой системы у млекопитающих лежат белки CLOCK и BMAL1, образующие гетеродимер в ядре и связывающиеся с E-бокс-промоторами ключевых циркадных генов, таких как PER (1, 2, 3) и CRY (1, 2) [11, 50, 52]. Белки PER и CRY синтезируются в цитоплазме и впоследствии тоже формируют собственные гетеродимеры, которые затем обратно транслоцируются в ядро, чтобы ингибировать активность комплекса CLOCK/BMAL1, фактически подавляя собственную транскрипцию [25]. Эта фаза ингибирования сменяется деградацией белков PER и CRY в ночное время, что «обнуляет» цикл и задаёт новый транскрипционный этап утром следующего дня.

Хотя свет является основным внешним сигналом (цейтгебером) для синхронизации центральных часов в супрахиазматическом ядре (SCN), другие стимулы, такие как приём пищи и биологически активные соединения, также влияют на периферические часы, расположенные в таких органах, как, например, печень, почки, сердце и кожа [32]. Нарушение светового режима может приводить к десинхронизации между центральными и периферическими циркадными ритмами («часами»), влияя на физиологическую стабильность организма [32]. Периферические часы поддерживают двунаправленную связь с центральными часами через гормональные и нервные сигналы и подвержены влиянию доступности питательных веществ, благодаря чему могут перестраиваться независимо от световых сигналов [14]. Макронутриенты (углеводы, липиды, белки) и биологически активные соединения (фе-

нольные вещества, короткоцепочечные жирные кислоты) способны влиять на циркадную систему, изменяя ритмическую экспрессию «часовых» генов и метаболизм.

Циркадные ритмы являются эволюционно консервативными у многих организмов — от цианобактерий и грибов до растений и животных, что подчеркивает их значимость [25]. У млекопитающих основу циркадной регуляции составляют механизмы транскрипционно-трансляционных циклов обратной связи. Помимо центральной петли CLOCK/BMAL1 и PER/CRY, существуют дополнительные пути регуляции циркадной динамики. Так, SIRT1 и PGC-1 α модулируют транскрипцию BMAL1 через ROR и REV-ERB, а PPAR участвует в формировании CLOCK/BMAL1, связываясь с PPAREs [25]. Уровень никотинамидадениндинуклеотида (NAD⁺), контролируемый активностью NAMPT и SIRT1, ещё глубже интегрирует метаболические и циркадные сигналы, что отражает сложный взаимозависимый характер системы [54].

Изменения в работе циркадных часов, будь то внешние (нерегулярное питание) или внутренние (генетические мутации, старение), могут приводить к серьёзным последствиям для протекания процессов метаболизма, пищеварения и гормональной регуляции [16, 50]. Подавление «часовых» механизмов клетки, в свою очередь, затрагивает такие процессы, как транспорт глюкозы, метаболизм липидов и контроль затрат энергии, связывая циркадный осциллятор с общим состоянием здоровья и патогенезом различных болезней [19]. Понимание этих механизмов открывает путь к созданию терапевтических подходов, нацеленных как на центральные, так и на периферические часы, и призванных гармонизировать циркадную гомеодинамику, улучшить физиологические показатели.

Хронобиотики как средства против старения

Воздействуя на основные компоненты циркадных часов, хронобиотики могут помочь снизить возрастные физиологические дефициты и улучшить общее состояние здоровья в различных доменах [25, 27]. Циркадные ритмы связаны с жизненно важными процессами, включая клеточный репарационный потенциал, иммунную функцию и метаболизм, которые со временем ослабевают [16, 30, 34]. Нарушение циркадных ритмов способствует прогрессированию возрастзависимых заболеваний [9, 15, 40], поэтому восстановление согласованности работы часов различных кле-

ток рассматривается как перспективная стратегия продления активного долголетия.

Чтобы глубже понять потенциал хронобиотиков, исследователи предложили совокупность критериев для выявления эффективных геропротекторов, о которых упоминалось выше [36]. Кроме того, оптимизация циркадных механизмов может повысить эффективность других стратегий геропротекции, таких как диетические интервенции и фармакологические подходы. К ключевым параметрам (первичным критериям) относят способность продлевать жизнь, обращать вспять или замедлять динамику возрастных биомаркеров, оздоравливать и действовать безопасно в дозах ниже порога токсичности. Применяя такие параметры, мы получаем возможность быстрее и экономичнее выявлять оптимальные соединения-кандидаты. Вторичные признаки геропротекторов, включая эволюционную консервативность мишеней, воспроизводимость на разных моделях и повышение устойчивости к возраст-ассоциированным болезням и внешним стрессорам, укрепляют обоснованность выбора конкретных соединений-кандидатов. Если последние соответствуют большинству этих критериев, они заслуживают пристального рассмотрения для коррекции процессов старения. При этом хронобиотики до сих пор не входят в число наиболее «популярных» кандидатов, если смотреть на их геропротекторные свойства по данным PubMed в целом. Таким образом, наш подход заключается в том, чтобы сначала определить весь спектр влияния этих агентов на продолжительность и качество жизни, а затем выбрать из широкого круга наиболее перспективные. Вначале мы разделим эти эффекты на те, что влияют на продолжительность жизни, и те, что улучшают ее качество.

Влияние хронобиотиков на продолжительность жизни

Ряд исследований на модельных организмах продемонстрировал, что некоторые хронобиотики могут влиять на продолжительность жизни. Наибольшее внимание уделяется мелатонину. Мелатонин — это гормон, преимущественно синтезирующийся в эпифизе головного мозга и выполняющий ключевую роль в регуляции циркадных ритмов, согласованных с 24-часовым циклом [55].

Геропротекторное действие мелатонина на *Drosophila melanogaster* показано при добавлении гормона на стадии развития [26]. Результаты свидетельствуют, что эффективность мелатонина зависела от исходной продолжительности жиз-

ни популяции: в группах с низкой базовой выживаемостью мелатонин удлинял срок жизни, тогда как в группах с высокой выживаемостью иногда проявлял токсичность и сокращал жизнь (до 10%). Возможно, это явление объясняется антиоксидантными свойствами мелатонина, сходными с аналогичными соединениями (витамины А, Е или ловушки свободных радикалов). Согласно исследованию [8], мелатонин существенно продлевал жизнь *Drosophila melanogaster* — максимально на 33,2%, а также усиливал устойчивость к окислительному стрессу, вызванному паракватом, и к повышенной температуре окружающей среды. Считается, что защитный эффект обеспечивается антиоксидантным действием и способностью нейтрализовать свободные радикалы, замедляющими возрастные изменения тканей мух.

В другом исследовании [42] мелатонин повышал среднюю продолжительность жизни мышей SAMP8 на 37,5% (с 16 до 22 мес) и максимальную — на 17,4% (с 23 до 27 мес), фактически «выравнивая» их продолжительность жизни с показателями SAMR1, при этом наблюдали улучшение редокс-гомеостаза, усиление активности комплекса респираторной цепи и увеличение уровня АТФ, особенно у SAMP8. Эти данные подтверждают, что мелатонин способен смягчать митохондриальную дисфункцию и способствовать здоровому старению.

В другой работе [28] на *Caenorhabditis elegans* показано, что умеренные дозы мелатонина (25–100 мг/л) значительно увеличивают продолжительность жизни по сравнению с контрольной группой, причём наиболее выраженный эффект наблюдали при дозе 100 мг/л. Предполагается, что ключевым механизмом являются антиоксидантные свойства мелатонина, защищающие клеточные структуры и поддерживающие важные функции (двигательную активность, метаболизм).

Особенно интересно в контексте настоящей работы исследование, проведенное Н.Ф. Ortega-Arellano и соавт. [39]. В ходе его изучали влияние мелатонина на продолжительность жизни, двигательную активность и маркеры окислительного стресса у *Drosophila melanogaster* с «паркин-дефицитом», генетически моделирующим раннюю форму болезни Паркинсона. Мелатонин значительно улучшал выживаемость (более чем на 15 сут), повышал способность к «карабканию» у мутантных мух, подвергавшихся воздействию PQ (параквата) или PQ/железа, а также снижал ПОЛ. Вывод исследователей — мелатонин обладает выраженными

антиоксидантным и нейропротекторным свойствами, способными компенсировать экологические и генетические факторы риска, связанные с болезнью Паркинсона. Аналогичная антиоксидантная закономерность прослеживается и в ряде других работ [3, 35].

Вторым по степени изученности хронобиотиком считается ресвератрол — природное полифенольное соединение, встречающееся в винограде, красном вине, ягодах и арахисе. Он привлекает к себе внимание благодаря потенциальным антиэйдж-эффектам и способности модулировать циркадные ритмы. Исследования на различных модельных организмах (нематодах *C. elegans*, плодовых мухах *D. melanogaster*) показывают, что добавление ресвератрола нередко приводит к увеличению продолжительности жизни, хотя результаты могут зависеть от конкретных условий эксперимента и линии организма [49, 50, 53]. У мышей на фоне высокожировой диеты ресвератрол улучшал общие показатели здоровья и выживаемости, повышая чувствительность к инсулину, поддерживая митохондриальные функции и продлевая жизнь у животных на стандартной диете [6, 7].

Предполагается, что вклад ресвератрола в продление жизни основывается на нескольких механизмах. Во-первых, он активирует сиртуин 1 (SIRT1) — белок, участвующий в деацетилировании различных факторов транскрипции, связанных со старением и метаболизмом [41]. Активация SIRT1 связана с улучшением митохондриальной функции, повышением эффективности энергетического обмена и ростом устойчивости к метаболическому стрессу. Во-вторых, ресвератрол влияет на экспрессию основных циркадных генов, таких как *BMAL1* и *CLOCK*, что способствует восстановлению сбитых ритмов и более гармоничной работе метаболических путей [48]. Кроме того, ресвератрол обладает антиоксидантными свойствами: он уменьшает окислительный стресс, нейтрализуя свободные радикалы и усиливая активность антиоксидантных ферментов, что защищает клетки и ткани от повреждений [17].

Помимо мелатонина и ресвератрола, существуют и другие хронобиотики (KL001, KS15), которые, как показано ранее, тоже могут продлевать жизнь. KL001 и KS15 — низкомолекулярные модуляторы, нацеленные на криптохром (CRY) [51], фоторецептор. Эффекты обнаружены в экспериментах на *Drosophila melanogaster* — соединения увеличивали продолжительность жизни, активность и стабильность (робастность) циркадного ритма у сам-

цов. Например, у самцов мух KL001 (5 мкмоль/л) увеличивал медианную продолжительность жизни на 2% ($p < 0,001$) и максимальную — на 14%, а KS15 (10 мкмоль/л) увеличивал медиану выживаемости на 8% ($p < 0,05$) [47]. При этом у самок статистически значимых изменений не выявлено — вероятно, из-за половых различий и чувствительности к растворителю (DMSO). Считается, что KL001 стабилизирует CRY и тем самым ослабляет возрастную фоторезистентность (гипотеза «возрастной фоторезистентности»), увеличивает продолжительность жизни и устойчивость к гипоксии, причём этот механизм стабилизации эволюционно консервативен. KS15, в первую очередь известный противораковым действием, по-видимому, затрагивает альтернативные пути и влияет на продолжительность жизни самцов, не усиливая при этом устойчивость циркадного ритма [47].

В исследовании E. Araldi и соавт. проанализировали данные крупной популяционной базы UK Biobank и пришли к выводу, что терапевтическое применение лития у пациентов с аффективными расстройствами (диагнозы F3X по МКБ-10) ассоциировано со снижением риска смерти. По их данным, у пациентов, принимающих литий, риск смертности ниже в 3,6 раза по сравнению с теми, кто использует другие психотропные препараты. В исследовании предполагается, что продление жизни при приеме лития связано с ингибированием GSK-3, активацией NRF-2, снижением воспаления и стимуляцией аутофагии. Эти механизмы улучшают стрессоустойчивость клеток, метаболизм и предотвращают клеточную сенесценцию, что потенциально способствует увеличению продолжительности жизни [5].

В работах по KL001 и KS15 ставилась задача выявить системные эффекты высокоспецифичных к белкам циркадных часов соединений и усилить амплитуду циркадных ритмов. Однако всё чаще подобные вещества называют модуляторами циркадных ритмов, не привязываясь к системному или клеточному уровню действия. Появление нанокристаллов, РНК- и ДНК-олигонуклеотидов, а также малых белков размывает классическое понимание хронобиотиков. Антитела можно сшивать, настраивая их на разные мишени — от мелатониновых до дофаминовых и аденозиновых рецепторов, в том числе одновременно. Смеси антисмысловых олигонуклеотидов позволяют таргетировать как гены рецепторов и регуляторов их экспрессии, так и сами гены циркадных часов, влиять на периферические и центральные циркадные механизмы. Отдельный

интерес вызывает их потенциальная геропротекторная активность, но убедительных данных пока нет.

Влияние хронобиотиков на качество жизни

Хронобиотики — соединения, изменяющие циркадные ритмы, которые могут считаться ключевыми решениями для улучшения качества жизни путем согласования молекулярных часов с метаболическими, клеточными и физиологическими процессами. Коррекция циркадных ритмов с их помощью может способствовать повышению адаптационных возможностей организма.

KL001, стабилизатор CRY, не только увеличивает продолжительность жизни, но и улучшает показатели функционального здоровья модельных организмов. В экспериментах с *Drosophila melanogaster* обработка KL001 повышает локомоторную активность у молодых особей и отсрочивает снижение устойчивости циркадных ритмов, связанное со старением [47]. Сохранение стабильности циркадных ритмов способствует синхронизации метаболических путей, обеспечивая более эффективное использование энергии и повышенную устойчивость к стрессу. Кроме того, KL001 существенно повышает устойчивость к голоданию, что говорит о более эффективном использовании запасов глюкозы и липидов, критически важных для поддержания энергетического гомеостаза при метаболическом стрессе [47]. Этот эффект может приводить к улучшению адаптивности метаболических путей и устойчивости — основным признакам продления периода здоровой жизни (lifespan).

KS15 также влияет на клеточные процессы, жизненно важные для поддержания функционирования тканей. Обработка KS15 снижает локомоторную активность в условиях постоянной темноты — состояния, имитирующего циркадные нарушения (десинхронозы), часто наблюдаемые при старении или в стрессорных условиях [47]. Хотя его механизм действия снижает устойчивость циркадных ритмов, KS15 способен воздействовать на сигнальные пути, ведущие к старению клеток.

Ресвератрол, хорошо известный хронобиотик и активатор SIRT1, демонстрирует значительный эффект по продлению здоровой жизни у различных организмов. Активируя SIRT1, ресвератрол усиливает функцию митохондрий, улучшает энергетический метаболизм и повышает устойчивость к окислительному и метаболическому стрессу [29]. Способность ресвератрола модулировать гены циркадных часов, такие как *BMAL1* и *CLOCK*, дополнительно подчеркивает его роль в согласовании

метаболических процессов с циркадными ритмами, тем самым продлевая функционально активный период жизни [48].

Другие хронобиотики, такие как нобилетин и SR9009, также демонстрируют значительные геропротекторные свойства. Нобилетин, агонист рецепторов ретиноевой кислоты, относящихся к семейству ROR, влияет на циркадные ритмы и оптимизирует метаболические процессы, включая толерантность к глюкозе и липидный обмен [38]. Эти эффекты снижают риск метаболического синдрома и ожирения — двух ключевых факторов, сокращающих период здоровой жизни. SR9009, агонист REV-ERB, подавляет липогенез, способствует окислению жирных кислот и снижает системное воспаление, способствуя улучшению метаболического здоровья и устойчивости к возрастным заболеваниям [44, 45].

Мелатонин, один из наиболее изученных хронобиотиков, играет критическую роль в регуляции цикла «сон—бодрствование», снижении окислительного стресса и защите от нарушений циркадного ритма [2, 10, 13]. Действуя как мощный антиоксидант, мелатонин уменьшает клеточные повреждения, вызванные свободными радикалами, и поддерживает функцию иммунной системы, что значительно способствует увеличению здоровой продолжительности жизни и повышению устойчивости к факторам внешней среды.

Литий, ещё один хронобиотик, воздействуя на киназу гликогенсинтазы-3 (GSK-3), увеличивает продолжительность здоровой жизни. Эти эффекты во многом обусловлены тем, что ингибирование GSK-3 позволяет снизить проапоптозные сигналы, усилить факторы нейрогенеза и положительно повлиять на циркадные ритмы. Следовательно, именно подавление GSK-3 литием, а не сама GSK-3, может вести к благотворному воздействию на возрастные процессы. Его нейропротекторные эффекты, в сочетании со способностью стабилизировать настроение и замедлять возрастное когнитивное снижение, делают литий ценным соединением для увеличения здорового периода жизни [12, 22].

Вызовы

Учитывая, что применение хронобиотиков даёт многообещающие результаты в плане положительной динамики показателей здоровья и потенциального замедления старения, внедрение модуляторов циркадных ритмов в клиническую практику сталкивается с рядом серьёзных препятствий. Во-первых, индивидуальные различия в хронотипе: люди мо-

гут быть «жаворонками» или «совами», поэтому универсальные схемы лечения могут оказаться неэффективными или даже вредными, если не учитывать индивидуальные ритмы [20]. К этим вариациям прибавляются генетические полиморфизмы в ключевых «часовых» генах (*CLOCK*, *BMAL1*, *PER*, *CRY*), которые влияют на чувствительность к конкретным хронобиотикам [43].

Ещё один чрезвычайно сложный для системы здравоохранения момент — определение оптимальной дозировки и времени приёма хронобиотиков пациентом. Действие хронобиотиков базируется на кривых фазового ответа (*phase-response curves*), демонстрирующих, как циркадная система реагирует на внешние воздействия. Неправильное время приёма мелатонина или проведение светотерапии могут свести на нет весь эффект лечения или даже спровоцировать появление обратной фазы [31]. Так, утренний приём мелатонина способен сдвинуть ритмы «назад», а вечерний — «вперёд» [13]. Выработка чётких схем и способов доставки (например, таблетки против пролонгированных форм) затруднительна, в особенности у пожилых пациентов, у которых обмен веществ и гормонов отличается от молодых [1, 33]. Универсальных программных средств для количественного определения нарушений циркадных ритмов и подбора дозы пока не разработано.

Кроме того, остаются нерешёнными вопросы безопасности при хроническом применении хронобиотиков. Кратковременное употребление мелатонина в целом признано безопасным, однако последствия долгосрочного приёма, особенно у людей с полипрагмазией, изучены слабо. Есть и опасения относительно воздействия на половое созревание и гормональный баланс при длительном применении у детей и подростков с десинхронозами [21, 23]. Некоторые исследования показывают отсутствие существенных изменений, тогда как другие указывают на возможную задержку полового созревания [23, 24].

Дополнительные трудности создаёт неясная, в административно-регуляторном смысле, «природа» хронобиотиков, балансирующих между статусом пищевых добавок и фармацевтических препаратов. Для пищевых добавок контроль ниже, что порождает вопросы о качестве, колебаниях в дозировке и недоказанных заявлениях об эффективности, тогда как в фармацевтике требуется долгий путь клинических испытаний и разрешений для выхода на рынок. Найти разумный баланс между безопасностью и доступностью крайне важно.

ГМП ТЫ НИКОГДА НЕ ЗНАЕШЬ, ГДЕ ЭТО СЛУЧИТСЯ...



ЛП-№(006013)-(PT-RU)



КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

«НЕДЕРЖАНИЕ МОЧИ» 2024:
полипептиды мочевого пузыря (Везустен®)
рекомендуются

- Уровень убедительности рекомендаций А
- Уровень достоверности доказательств 2



ВЕЗУСТЕН®

ПЕРВЫЙ* ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО КУРСОВОГО ЛЕЧЕНИЯ ГМП

Снижение частоты мочеиспусканий
и urgentных позывов у **67%** пациентов
более чем на 20% по шкале TUFS

Снижение количества
эпизодов недержания мочи
в **2,9** раза

Эффект нарастает после завершения
курса терапии в течение
3 недель и более

ГМП — гиперактивный мочевой пузырь, TUFS — Total Urgency and Frequency Score — обобщённая шкала urgencyности и частоты мочеиспусканий

*Первый препарат для патогенетического лечения ГМП в анатомо-терапевтической-химической группе 604ВВ

Средства для лечения учащенного мочеиспускания и недержания мочи

Пушкарь Д.Ю., Куприянов Ю.А., Гамидов С.И., Кривобородов Г.Г., Спивак Л.Г., Аль-Шукри С.Х. и др. Оценка безопасности и эффективности лекарственного препарата Везустен у пациентов с гиперактивным мочевым пузырем. Урология. 2022;3:42-51

ООО «ПептидПро», 115054, Москва, Космодамианская наб., д. 52, стр. 1В
Телефон: +7(495)230-09-09, www.peptidpro.com



ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ СОДЕРЖИТСЯ В ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ВЕЗУСТЕН ОТ 26.06.2024

РЕКЛАМА.

СЛАВИНОРМ®

СОСУДЫ В ВАШИХ РУКАХ



СЛАВИНОРМ®

ЕДИНСТВЕННЫЙ* ЛЕКАРСТВЕННЫЙ
АНГИОПРОТЕКТОР

Комфортный
курс терапии:
2 инъекции в неделю,
курс — 10 инъекций

- Восстанавливает функцию эндотелия¹
- Оказывает антиатерогенное действие¹
- Улучшает микроциркуляцию²

*Единственный препарат в основной терапевтической группе «Ангиопротекторы» (C05) по АТХ классификации ЛС

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Славинорм®.

2. Кузник Б. И., Рыжак Г. А., Хавинсон В. Х. Полипептидный комплекс сосудов и его роль в регуляции физиологических функций при возрастной патологии. Успехи геронтологии. 2019. Т. 32. № 1-2. С. 172 - 179.



Наконец, отсутствие стандартизованных клинических подходов усложняет интеграцию хронобиотиков в систему здравоохранения. Врачам не хватает чётких инструкций по идентификации подходящих пациентов, подбору индивидуальных схем терапии с учётом циркадного профиля и оценке эффективности лечения. Кроме того, стратификация пациентов затруднена из-за больших различий в хронотипе, генетике и образе жизни. Без чётких протоколов возрастает риск неправильного применения и снижения эффективности, что может подорвать доверие к перспективным методам.

Заключение и перспективы

Многие геропротекторы (кроме прямых модуляторов циркадных часов типа KL001 и KS15) действуют, главным образом, через «центральные сигнальные узлы» (AMPK, GSK-3, SIRT1 и другие), которые передают сигналы далее к mTOR, NRF2 и пр. В связи с этим может показаться, что циркадная система (CLOCK, BMAL1, PER, CRY) лишь вторично согласуется с их работой.

Однако главная идея работы заключалась в том, чтобы показать важность согласованности геропротекторных эффектов и собственно хронобиотических эффектов с циркадной регуляцией, а не сделать часы «главным драйвером» долголетия. Потенциальных геропротекторов, по меркам фармакоинформатики, известно чрезвычайно мало, а хронобиотики являются группой малоизученной, разнородной, также в значительной степени интересной для репозиционирования скорее как источник новых геропротекторов.

Изучение хронобиотиков как потенциальных геропротекторов открывает инновационный путь к снижению возрастных изменений и поддержанию здорового долголетия. Такие соединения, как мелатонин, ресвератрол и ряд других позволяют восстановить циркадные ритмы и их динамику, которая нарушается с возрастом, и тем самым способствуют улучшению качества сна, метаболической регуляции и сопротивляемости к окислительному стрессу и воспалению.

Несмотря на внушительный прогресс, на пути к широкому клиническому применению сохраняются трудности. Индивидуальные хронотипы, генетические факторы и отсутствие единых стандартов дозировки и формы выпуска затрудняют разработку универсальных рекомендаций. Кроме того, необходимы долгосрочные исследования безопасности и взаимодействия с другими препаратами.

Следующие шаги в развитии этого направления видятся в персонализированном подходе,

учитывающем генетику, хронотип и клинические нужды конкретного пациента. Необходимо также проведение крупных рандомизированных исследований с длительным наблюдением и многообразием выборок, особенно у пожилых. Наконец, системные подходы (на уровне популяции) могли бы способствовать распространению знаний о пользе хронобиотиков для профилактики возрастсвязанных заболеваний. В совокупности эффективное и безопасное внедрение хронобиотиков в клиническую практику — задача комплексная, требующая скоординированных усилий учёных и медицинского сообщества, но способная подарить более долгую и здоровую жизнь.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Adepu S., Ramakrishna S. Controlled drug delivery systems: current status and future directions // *Molecules*. 2021. Vol. 26, № 19. Article 5905. P. 1–45. <https://doi.org/10.3390/molecules26195905>
2. Ahmad S.B., Ali A., Bilal M. et al. Melatonin and health: Insights of melatonin action, biological functions, and associated disorders // *Cell. molec. Neurobiol.* 2023. Vol. 6. P. 2437–2458. <https://doi.org/10.1007/s10571-023-01324-w>
3. Anisimov V.N., Popovich I.G., Zabezhinski M.A. et al. Melatonin as antioxidant, geroprotector and anticarcinogen // *Biochim. Biophys. Acta (BBA) — Bioenergetics*. 2006. Vol. 5. P. 573–589. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2006.03.012>
4. Antoch M.P., Kondratov R.V. Pharmacological modulators of the circadian clock as potential therapeutic drugs: focus on genotoxic/anticancer therapy // *Handb. Exp. Pharmacol.* 2013. Vol. 217. P. 289–309. https://doi.org/10.1007/978-3-642-25950-0_12
5. Araldi E., Jutzeler C.R., Ristow M. Lithium treatment extends human lifespan: findings from the UK Biobank // *Aging (Albany NY)*. 2023. Vol. 15, № 2. P. 421–440. <https://doi.org/10.18632/aging.204476>
6. Ávila-Román J., Soliz-Rueda J.R., Bravo F.I. et al. Phenolic compounds and biological rhythms: Who takes the lead? // *Trends Food Sci. Technol.* 2021. P. 77–85. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2021.04.050>
7. Baur J. A., Pearson K. J., Price N. L. et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet // *Nature*. 2006. Vol. 7117. P. 337–342. <https://doi.org/10.1038/nature05354>
8. Bonilla E., Medina-Leendertz S., Díaz S. Extension of life span and stress resistance of *Drosophila melanogaster* by long-term supplementation with melatonin // *Exp. Gerontol.* 2002. Vol. 5. P. 629–638. [https://doi.org/10.1016/S0531-5565\(01\)00229-7](https://doi.org/10.1016/S0531-5565(01)00229-7)
9. Cai R., Gao L., Gao C. et al. Circadian disturbances and frailty risk in older adults // *Nat. Commun.* 2023. Vol. 1. P. 7219. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-42727-z>
10. Cardinali D.P., Vigo D.E. Chronobiotic and cytoprotective activity of melatonin in the cardiovascular system. Doses matter // *Biol. Timing Sleep*. 2024. Vol. 1. P. 7. <https://doi.org/10.1038/s44323-024-00007-z>
11. Chiou Y.Y., Yang Y., Rashid N. et al. Mammalian period represses and de-represses transcription by displacing CLOCK-BMAL1 from promoters in a Cryptochrome-dependent manner // *Proc. nat. Acad. Sci. USA*. 2016. Vol. 41. P. E6072–e6079. <https://doi.org/10.1073/pnas.1612917113>
12. Chuang D.-M., Wang Z., Chiu C.-T. GSK-3 as a Target for lithium-induced neuroprotection against excitotoxicity in neuronal cultures and animal models of ischemic stroke // *Front. molec.*

- Neurosci. 2011. Vol. 4. Article 15. P. 1–12. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2011.00015>
13. Cruz-Sanabria F., Carmassi C., Bruno S. et al. Melatonin as a chronobiotic with sleep-promoting properties // *Curr. Neuropharmacol.* 2023. Vol. 4. P. 951–987. <https://doi.org/10.2174/1570159x20666220217152617>
 14. Dafne V.-J., Manuel M.-A., Rocio C.-V. Chronobiotics, satiety signaling, and clock gene expression interplay // *J. Nutr. Biochem.* 2024. P. 109564. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2023.109564>
 15. Duncan M.J. Interacting influences of aging and Alzheimer's disease on circadian rhythms // *Europ. J. Neurosci.* 2020. Vol. 1. P. 310–325. <https://doi.org/10.1111/ejn.14358>
 16. Fagiani F., Di Marino D., Romagnoli A. et al. Molecular regulations of circadian rhythm and implications for physiology and diseases // *Signal. Transduct. Target. Ther.* 2022. Vol. 1. P. 41. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00899-y>
 17. Faisal Z., Mazhar A., Batool S.A. et al. Exploring the multimodal health-promoting properties of resveratrol: A comprehensive review // *Food Sci. Nutr.* 2024. Vol. 4. P. 2240–2258. <https://doi.org/10.1002/fsn3.3933>
 18. Fishbein A.B., Knutson K.L., Zee P.C. Circadian disruption and human health // *J. clin. Invest.* 2021. Vol. 19. P. 131 (19). P. e148286. <https://doi.org/10.1172/jci148286>
 19. Garaulet M., Gómez-Abellán P. Timing of food intake and obesity: A novel association // *Physiol. Behav.* 2014. P. 44–50. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.01.001>
 20. Gentry N.W., Ashbrook L.H., Fu Y.H., Ptáček L.J. Human circadian variations // *J. clin. Invest.* 2021. Vol. 16. P. e148282 <https://doi.org/10.1172/jci148282>
 21. Givler D., Givler A., Luther P. M. et al. Chronic administration of melatonin: physiological and clinical considerations // *Neurol. Int.* 2023. Vol. 1. P. 518–533. <https://doi.org/10.3390/neurolint15010031>
 22. Gould T.D., Manji H.K. Glycogen synthase kinase-3: a putative molecular target for lithium mimetic drugs // *Neuropsychopharmacology.* 2005. Vol. 7. P. 1223–1237. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300731>
 23. Händel M.N., Andersen H.K., Ussing A. et al. The short-term and long-term adverse effects of melatonin treatment in children and adolescents: a systematic review and GRADE assessment // *eClinical Med.* 2023. Vol. 61. Article 102083. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102083>
 24. Hood S., Amir S. The aging clock: circadian rhythms and later life // *J. clin. Invest.* 2017. Vol. 2. P. 437–446. <https://doi.org/10.1172/jci90328>
 25. Huang J.-Q., Lu M., Ho C.-T. Health Benefits of Dietary Chronobiotics: Beyond Resynchronizing Internal Clocks // *Food Function.* 2021. Vol. 12. P. 6136–6156. <https://doi.org/10.1039/D1FO00661D>
 26. Izmaylov D.M., Obukhova L.K. Geroprotector effectiveness of melatonin: investigation of lifespan of *Drosophila melanogaster* // *Mech. Ageing Dev.* 1999. Vol. 3. P. 233–240. [https://doi.org/10.1016/S0047-6374\(98\)00105-5](https://doi.org/10.1016/S0047-6374(98)00105-5)
 27. Ji S., Xiong M., Chen H. et al. Cellular rejuvenation: molecular mechanisms and potential therapeutic interventions for diseases // *Signal. Transduct. Target. Ther.* 2023. Vol. 1. P. 116. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01343-5>
 28. Karadas O., Ozpınar N., Bilgic E. et al. The physiological and lifespan alterations in *Caenorhabditis elegans* exposed to different dosages of melatonin // *Pak. J. Pharm. Sci.* 2019. Vol. 2. P. 625–630.
 29. Lagouge M., Argmann C., Gerhart-Hines Z. et al. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1 α // *Cell.* 2006. Vol. 6. P. 1109–1122. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.11.013>
 30. Lananna B.V., Musiek E.S. The wrinkling of time: Aging, inflammation, oxidative stress, and the circadian clock in neurodegeneration // *Neurobiol. Dis.* 2020. P. 104832. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.104832>
 31. Lewy A.J., Ahmed S., Jackson J.M., Sack R.L. Melatonin shifts human circadian rhythms according to a phase-response curve // *Chronobiol. Int.* 1992. Vol. 5. P. 380–392. <https://doi.org/10.3109/07420529209064550>
 32. Li Y., Androulakis I.P. Light entrainment of the SCN circadian clock and implications for personalized alterations of corticosterone rhythms in shift work and jet lag // *Sci. Rep.* 2021. Vol. 1. P. 17929. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-97019-7>
 33. Manzari M.T., Shamay Y., Kiguchi H. et al. Targeted drug delivery strategies for precision medicines // *Nat. Rev. Mater.* 2021. Vol. 4. P. 351–370. <https://doi.org/10.1038/s41578-020-00269-6>
 34. Marcheva B., Ramsey K.M., Peek C.B. et al. Circadian clocks and metabolism // *Handb. Exp. Pharmacol.* 2013. Vol. 217. P. 127–155. https://doi.org/10.1007/978-3-642-25950-0_6
 35. Martín Giménez V.M., De Las Heras N., Lahera V. et al. Melatonin as an anti-aging therapy for age-related cardiovascular and neurodegenerative diseases // *Front. Aging Neurosci.* 2022. P. 888292. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.888292>
 36. Meléndez-Fernández O.H., Liu J.A., Nelson R.J. Circadian rhythms disrupted by light at night and mistimed food intake alter hormonal rhythms and metabolism // *Int. J. molec. Sci.* 2023. Vol. 4. P. 3392. <https://doi.org/10.3390/ijms24043392>
 37. Moskalev A., Chernyagina E., Tsvetkov V. et al. Developing criteria for evaluation of geroprotectors as a key stage toward translation to the clinic // *Aging Cell.* 2016. Vol. 3. P. 407–15. <https://doi.org/10.1111/acer.12463>
 38. Nohara K., Mallampalli V., Nemkov T. et al. Nobiletin fortifies mitochondrial respiration in skeletal muscle to promote healthy aging against metabolic challenge // *Nat. Commun.* 2019. Vol. 1. P. 3923. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11926-y>
 39. Ortega-Arellano H.F., Jimenez-Del-Rio M., Velez-Pardo C. Melatonin increases life span, restores the locomotor activity, and reduces lipid peroxidation (LPO) in transgenic knockdown parkin *Drosophila melanogaster* exposed to Paraquat or Paraquat/Iron // *Neurotox. Res.* 2021. Vol. 5. P. 1551–1563. <https://doi.org/10.1007/s12640-021-00397-z>
 40. Prin M., Bertazzo J., Walker L.A. et al. Enhancing circadian rhythms—the circadian MEGA bundle as novel approach to treat critical illness // *Ann. Transl. Med.* 2023. Vol. 9. P. 319. <https://doi.org/10.21037/atm-22-5127>
 41. Pyo I.S., Yun S., Yoon Y.E. et al. Mechanisms of aging and the preventive effects of resveratrol on age-related diseases // *Molecules.* 2020. Vol. 20. P. 4649. <https://doi.org/10.3390/molecules25204649>
 42. Rodríguez M.I., Escames G., López L.C. et al. Improved mitochondrial function and increased life span after chronic melatonin treatment in senescent prone mice // *Exp. Gerontol.* 2008. Vol. 8. P. 749–756. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2008.04.003>
 43. Ruan W., Yuan X., Eltzschig H.K. Circadian rhythm as a therapeutic target // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2021. Vol. 4. P. 287–307. <https://doi.org/10.1038/s41573-020-00109-w>
 44. Saiz N., Herrera-Castillo L., Isorna E. et al. REV-ERBa agonist SR9009 promotes a negative energy balance in goldfish // *Int. J. molec. Sci.* 2022. Vol. 6. P. 2921. <https://doi.org/10.3390/ijms23062921>
 45. Sheng M., Chen X., Yu Y. et al. Rev-erba agonist SR9009 protects against cerebral ischemic injury through mechanisms involving Nrf2 pathway // *Front. Pharmacol.* 2023. Vol. 31. P. 1102567. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1102567>
 46. Solovev I., Golubev D. Chronobiotics: classifications of existing circadian clock modulators, future perspectives // *Biomed. Khimiia.* 2024. P. 381–393. <https://doi.org/10.18097/PBMC20247006381>
 47. Solovev I.A., Shaposhnikov M.V., Moskalev A.A. Chronobiotics KL001 and KS15 extend lifespan and modify circadian rhythms of *Drosophila melanogaster* // *Clocks Sleep.* 2021. Vol. 3. P. 429–441. <https://doi.org/10.3390/clocksleep3030030>
 48. Spaleniak W., Cuendet M. Resveratrol as a circadian clock modulator: mechanisms of action and therapeutic applications // *Molec. biol. Rep.* 2023. Vol. 7. P. 6159–6170. <https://doi.org/10.1007/s11033-023-08513-2>
 49. Staats S., Wagner A. E., Kowalewski B. et al. Dietary resveratrol does not affect life span, body composition, stress response, and longevity-related gene expression in *Drosophila melanogaster*

ter // Int. J. molec. Sci. 2018. Vol. 1. P. 223. <https://doi.org/10.3390/ijms19010223>

50. Sulli G., Manoogian E.N.C., Taub P.R., Panda S. Training the circadian clock, clocking the drugs, and drug-ging the clock to prevent, manage, and treat chronic diseases // Trends Pharmacol. Sci. 2018. Vol. 39 (9). P. 812–827. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2018.07.003>

51. Voigt R.M., Forsyth C.B., Keshavarzian A. Circadian rhythms: a regulator of gastrointestinal health and dysfunction // Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2019. Vol. 5. P. 411–424. <https://doi.org/10.1080/17474124.2019.1595588>

52. Yagi M., Miller S., Nagai Y. et al. A methylbenzimidazole derivative regulates mammalian circadian rhythms by target-

ing Cryptochrome proteins // F1000Res. 2022. Vol. 11. P. 1016. <https://doi.org/10.12688/f1000research.124658.2>

53. Zarse K., Schmeisser S., Birringer M. et al. Differential effects of resveratrol and SIRT1720 on lifespan of adult *Caenorhabditis elegans* // Horm. Metab. Res. 2010. Vol. 12. P. 837–839. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1265225>

54. Zhang T., Berrocal J. G., Frizzell K.M. et al. Enzymes in the NAD⁺ salvage pathway regulate SIRT1 activity at target gene promoters // J. Biol. Chem. 2009. Vol. 30. P. 20408–20417. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.016469>

55. Zhdanova I.V., Tucci V. Melatonin, circadian rhythms, and sleep // Curr. Treat. Options Neurol. 2003. Vol. 3. P. 225–229. <https://doi.org/10.1007/s11940-003-0013-0>

Поступила в редакцию 07.02.2025

После доработки 14.03.2025

Принята к публикации 19.03.2025

Adv. geront. 2025. Vol. 38, № 3. P. 371–379

I.A. Solovev, D.A. Golubev

CHRONOBOTICS AS POTENTIAL GEROPROTECTORS

Pitirim Sorokin Syktyvkar State University, Medical Institute, 55 Oktyabrsky pr., Syktyvkar 167000, e-mail: i@ilyasolovev.ru

The article analyses the impact of chronobiotics on aging processes and their potential role in geroprotection. Key mechanisms of circadian regulation and their association with age-related diseases, including neurodegenerative and metabolic disorders, are examined. Based on existing scientific data, promising chronobiotics such as melatonin, resveratrol, and their analogs are analysed in terms of their alignment with geroprotector criteria. The main challenges in implementing chronobiotics in clinical practice, including individual chronotypes, genetic factors, and the lack of standardized application protocols, are discussed. In conclusion, promising research directions and recommendations for integrating chronobiotics into healthy aging strategies are proposed.

Key words: *chronobiotics, circadian rhythms, aging, geroprotectors, melatonin, resveratrol*

О.В. Кирик¹, О.С. Алексеева^{1,2}, А.А. Бекетова¹, Д.Э. Коржевский¹

ЛИПОФУСЦИН В ПИРАМИДНЫХ НЕЙРОНАХ НЕОКОРТЕКСА КРЫСЫ ПРИ СТАРЕНИИ*

¹ Институт экспериментальной медицины, 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12, e-mail: olga_kirik@mail.ru; ² Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, 194223, Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44

Липофусцин — это внутриклеточный липопигмент лизосомального происхождения, накапливающийся в течение всей жизни в клетках малообновляющихся и необновляющихся тканей организма, который в настоящее время часто используют в качестве биомаркера клеточного старения. Цель работы — изучение возможности выявления липофусцина в пирамидных нейронах головного мозга крысы с использованием современных методов конфокальной лазерной микроскопии. Работа выполнена на фронтальных срезах головного мозга половозрелых крыс самцов линии Wistar в возрасте 60 сут, 4–5 мес и 18 мес. Показано, что липофусцин присутствует в пирамидных нейронах неокортекса у крыс с раннего возраста. При старении гранулы липофусцина группируются без слияния в единый кластер и занимают значительный объем цитоплазмы нейрона. Используемые в работе подходы позволяют определять размеры отдельных гранул и регистрировать спектры эмиссии, а также анализировать пространственную организацию выявляемых скоплений гранул липофусцина. Обнаруженный неизвестный ранее факт накопления липофусцина у стареющих животных в эпендимокитах нуждается в дальнейшем исследовании.

Ключевые слова: липофусцин, пирамидный нейрон, головной мозг, автофлуоресценция, конфокальная лазерная микроскопия

Липофусцин — это внутриклеточный липопигмент лизосомального происхождения, накапливающийся в течение всей жизни в клетках малообновляющихся и необновляющихся тканей организма [15]. В настоящее время его часто используют в качестве биомаркера клеточного старения [11]. У человека образование липофусцина начинается в раннем детстве, а в возрасте 5 лет его обнаруживают уже в 5% кортикальных нейронов, при этом он отсутствует в глиальных клетках [6]. С возрастом количество липофусцина увеличивается, и к 50 годам он занимает значительную часть перинуклеарной цитоплазмы нервных клеток. К 70 годам липофусцин может занимать до 50–75% объема цитоплазмы [12, 23]. Накопление

липофусцина в нейронах приводит к уменьшению объема субстанции Ниссля, что может указывать на снижение функциональной активности этих клеток [23]. При болезни Альцгеймера и некоторых других заболеваниях, включая эпилепсию, наблюдают аномальное увеличение объема липофусцина в клетках [10, 13, 18]. Наиболее известным заболеванием, связанным с чрезмерно высоким содержанием липофусцина в нейронах, является нейрональный цереоидный липофусциноз [25].

Для выявления липофусцина часто используют гистохимические методы окрашивания липидов с применением таких красителей, как судан черный Б, нильский синий, а также гистохимическую реакцию на железо и методы комбинированной окраски по Массону–Фонтана и Циллю–Нильсену [15]. Данные способы окрашивания имеют существенный недостаток, связанный с выявлением, помимо липофусцина, некоторых других компонентов клетки, что нередко ведет к ошибкам трактовки результатов окраски [22]. Кроме того, к недостаткам этих методов можно отнести и их низкую чувствительность.

На возможность использования свойств автофлуоресценции липофусцина для его выявления обратили внимание достаточно давно [19, 20]. Однако низкое качество использовавшихся тогда приборов не позволяло добиться приемлемого уровня визуализации липофусциновых гранул. В качестве альтернативы выявлению липофусцина и его количественной оценки широкое распространение получили методы спектрофлуориметрии [2, 4, 21, 24]. Этот подход позволяет оценить присутствие липофусцина в гомогенате ткани, но не в конкретных клетках. Выявление липофусцина в отдельных клетках необходимо для оценки их повреждаемости и участия в патогенезе возраст-ассоциированных нейродегенеративных заболеваний.

* Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБНУ Институт экспериментальной медицины (FGWG-2025-003).

Цель работы — изучение возможности выявления липофусцина в пирамидных нейронах головного мозга крысы с использованием современных методов конфокальной лазерной микроскопии.

Материалы и методы

В работе использовали фронтальные срезы головного мозга крыс-самцов линии Wistar разного возраста — 60 сут ($n=3$), 4–5 мес ($n=3$), 18 мес ($n=3$). Исследование одобрено локальным этическим комитетом при Институте экспериментальной медицины (протокол № 1/25 от 27.01.2025). При работе с животными соблюдали основные принципы Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986) и Правила надлежащей лабораторной практики (приказ № 199н от 01.04.2016 г. Минздрава России).

Животных умерщвляли путем декапитации под глубоким эфирным наркозом. Материал фиксировали в этанол-формальдегиде [1], обезвоживали и заливали в парафин. Срезы толщиной 5 мкм изготавливали на ротационном микротоме «Pfm Rotary 3003» («PFM», Германия) и монтировали на стеклах с адгезивным покрытием (HistoBond®+M adhesive microscope slides, «Marienfeld», Германия). Препараты окрашивали толуидиновым синим и гематоксилином и анализировали в проходящем свете (микроскоп «Leica DM 750», Германия).

Для изучения автофлюоресценции липофусцина от каждого объекта были взяты по два предметных стекла со срезами, которые обрабатывали двумя разными способами: первый способ — после депарафинирования срезы заключали в гидрофобную среду CytoSeal 60 (Richard-Allan Scientific, США); второй способ — после депарафинирования и гидратирования срезы заключали в водную среду ProLong Diamond Antifade Mountant with DAPI («Invitrogen», США). Препараты анализировали и производили съемку с помощью конфокального микроскопа «LSM 800» («Zeiss», Германия) и программы ZEN blue («Zeiss», Германия). Спектральный анализ эмиссии автофлюоресценции липофусцина проводили с помощью спектрального детектора конфокального микроскопа «LSM 710» («Zeiss», Германия) и программы ZEN black («Zeiss», Германия), объектив Plan-Apochromat 100x/1,40 Oil DIC M27, спектры получали с шагом 9,7 нм. Обработку спектров и построение графиков проводили в программах LSM Image Browser («Zeiss», Германия) и Excel 2013.

Результаты и обсуждение

При исследовании неокрашенных препаратов в проходящем свете, а также препаратов, окрашенных толуидиновым синим или гематоксилином, пигментные включения в нейронах не определялись. Изучение неокрашенных препаратов под конфокальным микроскопом в режиме флюоресцентной микроскопии показало наличие мелких гранул, флюоресцирующих в зеленом и красном участках спектра. При проведении с помощью конфокальной микроскопии сравнительного изучения препаратов, заключенных в разные среды — ProLong Diamond Antifade Mountant with DAPI («Invitrogen», США) и CytoSeal 60 («Richard-Allan Scientific», США), было обнаружено, что интенсивность флюоресценции была выше на препаратах, заключенных в гидрофобную перманентную среду (CytoSeal 60). В качестве объекта сравнения были выбраны хорошо идентифицируемые пирамидные нейроны пятого слоя коры головного мозга. Первые признаки накопления липофусцина в этих нейронах обнаружили у молодых животных (60 сут). У них встречались единичные нейроны, содержащие небольшие гранулы липофусцина в перинуклеарной области цитоплазмы клетки (рис. 1, а), которые имели округлую форму и диаметр менее 0,1 мкм. У взрослых животных (4–5 мес) уже регулярно встречались нейроны, содержащие гранулы липофусцина, неравномерно (произвольно) распределенные в цитоплазме, преимущественно в базальной части клетки, которые также имели округлую форму и диаметр 0,1–0,7 мкм (см. рис. 1, б). У стареющих животных (18 мес) количество клеток, содержащих липофусцин, увеличивалось, менялась форма гранул, увеличивались и размеры самих гранул с 0,7–1 до 0,9–1,3 мкм, появлялись крупные скопления, видимые под микроскопом при малых увеличениях. В клетках с большим содержанием липофусцина наблюдали тенденцию к ассоциации гранул и скоплению их в апикальной области клетки (см. рис. 1, в). Несмотря на это, гранулы не сливались, а различались как отдельные структуры. В этой группе животных мелкие гранулы липофусцина наблюдали, помимо нейронов, и в клетках эпендимы.

Поскольку гранулы липофусцина имеют малые размеры и находятся на границе разрешающей возможности обычного конфокального микроскопа, для более детального изучения использовали микроскопию сверхвысокого разрешения (Airyscan), рис. 2. Применение такого подхода к анализу формы гранул показало, что с возрастом у животных форма гра-

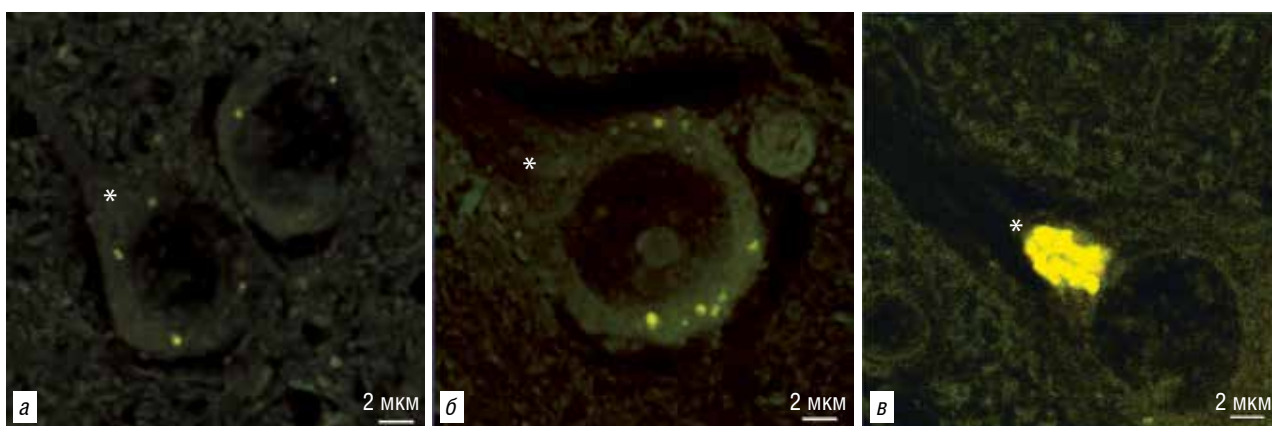


Рис. 1. Пирамидный нейрон пятого слоя коры больших полушарий головного мозга крыс разного возраста: а — 60 сут; б — 4–5 мес; в — 18 мес. Конфокальная лазерная микроскопия. Автофлюоресценция липофусцина (в) в цитоплазме клеток. Для возбуждения автофлюоресценции использовали лазер с длиной волны 488 нм и 561 нм. Объектив Plan-Apochromat 63x/1,40 Oil DIC M27. * Место отхождения главного дендрита

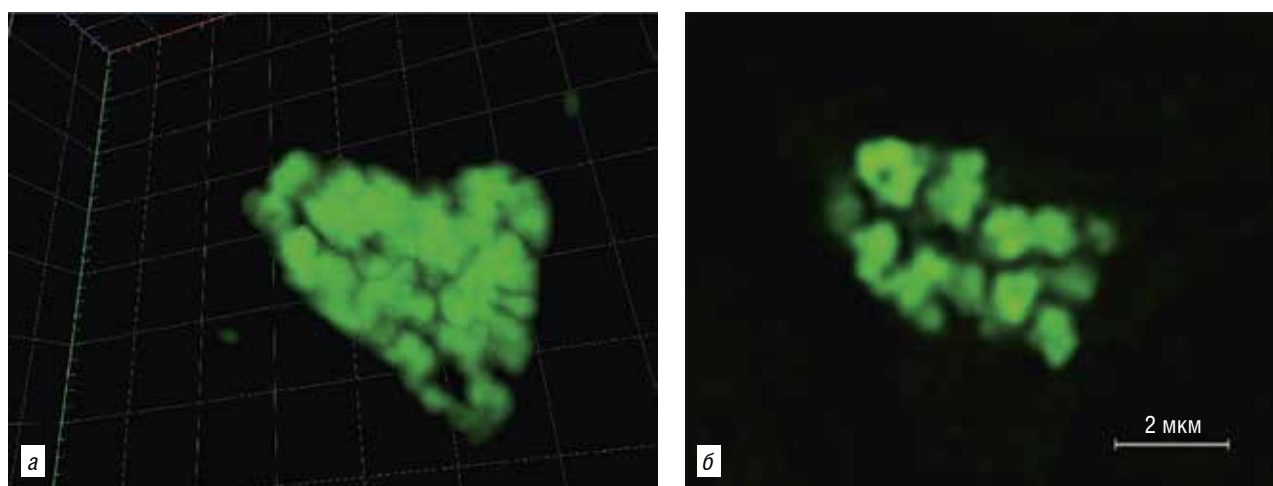


Рис. 2. Липофусцин в апикальной части цитоплазмы пирамидного нейрона пятого слоя коры головного мозга крысы в возрасте 18 мес. Конфокальная лазерная микроскопия; а — пространственная реконструкция (размер ячеек масштабной сетки составляет 2×2 мкм); б — оптический срез; величина Z-серии — 18 оптических срезов, шаг между срезами 1,7 мкм. Автофлюоресценция липофусцина. Для возбуждения автофлюоресценции использовали лазер с длиной волны 488 нм. Объектив Plan-Apochromat 63x/1,40 Oil DIC M27

нул липофусцина меняется от округлой до подковообразной. Индивидуальный контур гранул отчетливо определяется на 3D-реконструкции (см. рис. 2).

Анализ спектральных характеристик эмиссии липофусцина, проведенный с использованием для возбуждения автофлюоресценции лазера с длиной волны 405 нм, показал, что при старении у животных возрастает интенсивность автофлюоресценции липофусцина (рис. 3). Пики эмиссии липофусцина у молодых и старых животных имели близкие значения. У половозрелых животных (4–5 мес) пик эмиссии липофусцина регистрировали при 480 нм, а у более старых животных (18 мес) максимальная зона эмиссии несколько расширилась и смещалась в красную область — 480–520 нм.

Использованные в настоящем исследовании методы изготовления препаратов и технические возможности конфокального лазерного микроскопа, включая микроскопию высокого разрешения Airyscan и спектральный анализ, позволили получить новые данные, касающиеся автофлюоресценции липофусцина на постоянных препаратах. В ранее выполненных работах с использованием метода флуориметрии предполагалось, что у молодых крыс Wistar в головном мозгу автофлюоресценцию регистрируют не от липофусцина, а от липофусцин-подобных пигментов [24]. Обнаруженные нами автофлюоресцирующие структуры в нейронах молодых животных соответствовали типичной локализации и размерам липофусциновых гранул.

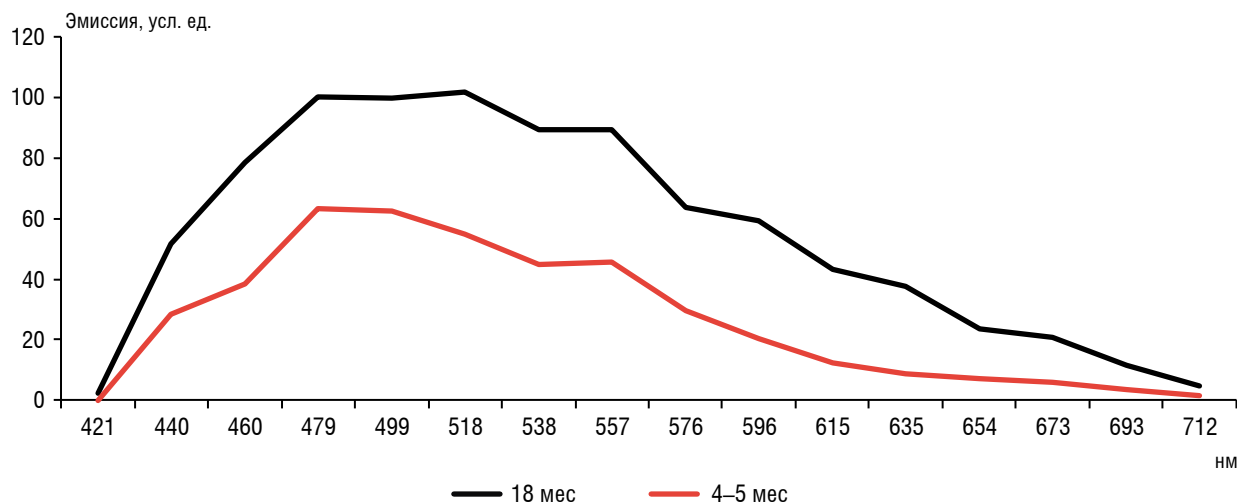


Рис. 3. Спектральные характеристики эмиссии автофлуоресценции липофусцина у молодых (4–5 мес) и стареющих (18 мес) крыс. Спектральный анализ эмиссии с применением конфокального лазерного микроскопа LSM 710 («Zeiss», Германия), длина возбуждающего лазера 405 нм при идентичных настройках микроскопа

Также была выявлена особенность внутриклеточного распределения гранул. В течение первых 2 мес жизни в пирамидных нейронах появляются мелкие гранулы липофусцина, равномерно распределяющиеся в перинуклеарной области цитоплазмы. С возрастом увеличивается их численность и размеры, при этом сохраняется равномерность их распределения в цитоплазме. У стареющих животных (18 мес) перинуклеарная цитоплазма освобождается от гранул, которые скапливаются в апикальной области в месте отхождения главного дендрита.

Во всех наблюдаемых случаях гранулы липофусцина имеют четкие контуры, форма гранул с возрастом изменяется от округлой до подковообразной, внутри скопления гранулы друг с другом не сливаются. С чем связана выявленная кластеризация гранул, неясно. Возможно, это проявление защитной реакции клетки для предотвращения воздействия липофусцина на другие органеллы, поскольку зрелые формы липофусцина накапливают значительные количества металлов, в первую очередь железа, которые могут быть индукторами окислительного стресса [5, 9, 14]. Существует мнение, что функция липофусцина заключается не только в том, что он является конечной станцией катаболизма, но и в том, что он, ввиду своей ферментативной активности, играет важную роль в жизнедеятельности клетки [8]. Имеющиеся противоречивые мнения увеличивают интерес к данной проблеме и требуют дальнейшего изучения.

При старении меняется форма липофусциновых гранул от округлой до подковообразной (см. рис. 2), при этом сохраняется их дискретность.

Причиной этому может быть явление, которое принято называть термином «созревание» [10]. На электронных микрофотографиях коры мозга человека липофусцин выглядит как двухкомпонентная органелла, состоящая из электронно-плотной пигментной матрицы, связанной с электронно-прозрачными каплевидными структурами, которые окружены общей мембраной [7]. Возможно, с этой особенностью организации зрелого липофусцина и связана подковообразная форма гранул.

Существуют данные о видовых различиях структуры гранул липофусцина. С помощью методов трансмиссионной электронной микроскопии были изучены структуры гранул липофусцина в нейронах неокортекса и двух зон гиппокампа (CA1 и CA3) у собак, лошадей, коров, слонов, крыс, мышей, человекообразных обезьян и людей [8]. Было обнаружено, что структура гранул липофусцина у человека отличается от структуры липофусцина всех изученных видов животных. Также было показано, что у всех исследованных объектов, кроме человека и макак резусов, нет различий в структуре липофусцина между нейронами неокортекса и гиппокампа. У человека структуры гранул липофусцина в нейронах различаются в разных отделах головного мозга, а у обезьян различия незначительны. Причина таких различий пока остается неизвестной. Это может быть связано с особенностями метаболических и функциональных характеристик изученных нейронов [8].

Увеличение количества липофусцина, наблюдаемое при старении, сопровождается полимеризацией его компонентов [10]. Это может приводить к изме-

нению биофизических свойств липофусцина у крысы, которое выражается в изменении спектра эмиссии. Подобное предположение согласуется с данными, полученными ранее на других объектах [3, 13, 16].

Спектр автофлуоресценции липофусцина важно учитывать при изучении патологии головного мозга и в экспериментальных исследованиях, поскольку автофлуоресценция нервной ткани и включений липофусцина создаёт дополнительные трудности при распознавании применяемых флуоресцентных маркеров [17].

Таким образом, показано, что липофусцин обнаруживается в пирамидных нейронах неокортекса у крыс начиная с возраста 60 сут. При старении гранулы группируются без слияния в единый кластер, занимая значительный объем цитоплазмы нейрона. Обнаруженный неизвестный ранее факт накопления липофусцина у стареющих животных в эпендимоцитах нуждается в дальнейших исследованиях. Используемые в работе подходы позволяют не только определять размеры отдельных гранул и регистрировать спектры эмиссии, но и анализировать пространственную организацию выявляемых скоплений гранул липофусцина.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Григорьев И.П., Коржевский Д.Э. Современные технологии фиксации биологического материала, применяемые при проведении иммуногистохимических исследований (обзор) // *Соврем. технологии в мед.* 2018. Т. 10, № 2. С. 156–165.
2. Клименко Л.Л., Деев А.И. Концентрация липофусцина в коре больших полушарий головного мозга крыс как предиктор различной скорости старения полушарий // *Асимметрия.* 2014. Т. 8, № 3. С. 23–27.
3. Сухорукова Е.Г., Гилерович Е.Г., Сырцова М.А. и др. Распределение липофусцина в коре мозжечка человека // *Морфология.* 2016. Т. 150, № 6. С. 25–28.
4. Чаплыгина А.В., Векшин Н.Л. Липофусцин и митолитофусцин в органах молодых и взрослых крыс // *Успехи геронтол.* 2018. Т. 31, № 2. С. 197–202.
5. Baldensperger T., Jung T., Heinze T. et al. The age pigment lipofuscin causes oxidative stress, lysosomal dysfunction, and pyroptotic cell death // *Free Radic. Biol. Med.* 2024. Vol. 225. P. 871–880. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2024.10.311>
6. Benavides S.H., Monserrat A.J., Farina S., Porta E.A. Sequential histochemical studies of neuronal lipofuscin in the human cerebral cortex from the first to the ninth decade of life // *Arch. Geront. Geriat.* 2002. Vol. 34. P. 219–231.
7. Boellaard J.W., Schlote W. Ultrastructural heterogeneity of neuronal lipofuscin in the normal human cerebral cortex // *Acta Neuropathol.* 1986. Vol. 71, № 3–4. P. 285–294. <https://doi.org/10.1007/bf00688051>
8. Boellaard J.W., Schlote W., Hofer W. Species-specific ultrastructure of neuronal lipofuscin in hippocampus and neocortex of sub-human mammals and humans // *Ultrastruct. Pathol.* 2004. Vol. 28, № 5–6. P. 341–351. <https://doi.org/10.1080/019131290882330>
9. Brunk U.T., Terman A. The mitochondrial-lysosomal axis theory of aging: Accumulation of damaged mitochondria as a result of imperfect autophagocytosis // *Europ. J. Biochem.* 2002. Vol. 69, № 8. P. 1996–2002. <https://doi.org/10.1046/j.1432-1033.2002.02869.x>
10. Double K.L., Dedov V.N., Fedorow H. et al. The comparative biology of neuromelanin and lipofuscin in the human brain // *Cell molec. Life Sci.* 2008. Vol. 65, № 11. P. 1669–1682. <https://doi.org/10.1007/s00018-008-7581-9>
11. Georgakopoulou E.A., Tsimaratou K., Evangelou K. et al. Specific lipofuscin staining as a novel biomarker to detect replicative and stress-induced senescence. A method applicable in cryopreserved and archival tissues // *Aging (Albany NY).* 2013. Vol. 5, № 1. P. 37–50. <https://doi.org/10.18632/aging.100527>
12. Goyal V.K. Lipofuscin pigment accumulation in human brain during aging // *Exp. Geront.* 1982. Vol. 17, № 6. P. 481–487. [https://doi.org/10.1016/s0531-5565\(82\)80010-7](https://doi.org/10.1016/s0531-5565(82)80010-7)
13. Hakvoort K., Otto L., Haeren R. et al. Shedding light on human cerebral lipofuscin: An explorative study on identification and quantification // *J. Comp. Neurol.* 2021. Vol. 529, № 3. P. 605–615. <https://doi.org/10.1002/cne.24971>
14. Höhn A., Jung T., Grimm S., Grune T. Lipofuscin-bound iron is a major intracellular source of oxidants: role in senescent cells // *Free Radic. Biol. Med.* 2010. Vol. 48. P. 1100–1108.
15. Jung T., Bader N., Grune T. Lipofuscin: formation, distribution, and metabolic consequences // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2007. Vol. 1119. P. 97–111.
16. Jung T., Höhn A., Grune T. Lipofuscin: detection and quantification by microscopic techniques // *Methods molec. Biol.* 2010. Vol. 594. P. 173–193. https://doi.org/10.1007/978-1-60761-411-1_13
17. Kun A., González-Camacho F., Hernández S. et al. Characterization of Amyloid- β Plaques and Autofluorescent Lipofuscin Aggregates in Alzheimer's Disease Brain: A confocal microscopy approach // *Methods molec. Biol.* 2018. Vol. 1779. P. 497–512. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7816-8_31
18. Liu J.Y., Reeves C., Diehl B. et al. Early lipofuscin accumulation in frontal lobe epilepsy // *Ann. Neurol.* 2016. Vol. 80, № 6. P. 882–895. <https://doi.org/10.1002/ana.24803>
19. Nanda B.S., Getty R. Lipofuscin pigment in the nervous system of aging pig // *Exp. Geront.* 1971. Vol. 6, № 6. P. 447–452. [https://doi.org/10.1016/0531-5565\(71\)90023-4](https://doi.org/10.1016/0531-5565(71)90023-4)
20. Oenzil F., Kishikawa M., Mizuno T., Nakano M. Age-related accumulation of lipofuscin in three different regions of rat brain // *Mech. Ageing Dev.* 1994. Vol. 76, № 2–3. P. 157–163. [https://doi.org/10.1016/0047-6374\(94\)91590-3](https://doi.org/10.1016/0047-6374(94)91590-3)
21. Patková J., Vojtíšek M., Tůma J. et al. Evaluation of lipofuscin-like pigments as an index of lead-induced oxidative damage in the brain // *Exp. Toxicol. Pathol.* 2012. Vol. 64, № 1–2. P. 51–56. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2010.06.005>
22. Salmonowicz H., Passos J.F. Detecting senescence: a new method for an old pigment // *Aging Cell.* 2017. Vol. 16, № 3. P. 432–434. <https://doi.org/10.1111/acer.12580>
23. Terman A., Brunk U.T. Lipofuscin: mechanisms of formation and increase with aging // *APMIS.* 1998. Vol. 106. P. 265–276.
24. Wilhelm J., Ivica J., Kagan D., Svoboda P. Early postnatal development of rat brain is accompanied by generation of lipofuscin-like pigments // *Molec. Cell Biochem.* 2011. Vol. 347, № 1–2. P. 157–162. <https://doi.org/10.1007/s11010-010-0623-2>
25. Zhang Y., Du B., Zou M. et al. Neuronal ceroid lipofuscinosis-concepts, classification, and avenues for therapy // *CNS Neurosci. Ther.* 2025. Vol. 31, № 2. P. 70261. <https://doi.org/10.1111/cns.70261>

Поступила в редакцию 23.04.2025

После доработки 23.04.2025

Принята к публикации 05.05.2025

O.V. Kirik¹, O.S. Alekseeva^{1,2}, A.A. Beketova¹, D.E. Korzhevskiy¹

LIPOFUSCIN IN PYRAMIDAL NEURONS OF THE RAT NEOCORTEX DURING AGING

¹ Institute of Experimental Medicine, 12 Akademik Pavlov str., St. Petersburg 197022,
e-mail: olga_kirik@mail.ru; ² I.M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry
of RAS, 44 Torez ave., St. Petersburg 194223

Lipofuscin is an intracellular lipopigment of lysosomal origin that accumulates throughout life in cells of low-renewing and non-renewing body tissues, which is currently often used as a biomarker of cellular aging. The aim of the work was to study the possibility of detecting lipofuscin in the pyramidal neurons of the rat brain using modern methods of confocal laser microscopy. The work was performed on frontal brain sections of mature male Wistar rats aged 60 days, 4–5 months and 18 months. It has been shown that lipofuscin is present in the pyramidal neurons of the neocortex in rats from an early age. During aging, lipofuscin granules are grouped without merging into a single cluster and occupy a significant volume of the cytoplasm of the neuron. The approaches used in the work make it possible to determine the size of individual granules and register emission spectra, as well as analyze the spatial organization of detectable clusters of lipofuscin granules. The previously unknown accumulation of lipofuscin in ependymocytes in aging animals needs further investigation.

Key words: *lipofuscin, pyramidal neuron, brain, autofluorescence, confocal laser microscopy*

В.О. Полякова^{1,2}, Д.С. Медведев³, Н.С. Линькова¹, А.Э. Пухальская³

ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА ЭКСПРЕССИИ ГЕНА ТРАНСПОРТЕРА СЕРОТОНИНА *SLC6A4* И СИНТЕЗА СЕРОТОНИНА В ЯИЧНИКАХ

¹ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, 308015, Белгород, ул. Победы, 85, e-mail: miauy@yandex.ru; ² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2; ³ Санкт-Петербургский медико-социальный институт, 195271, Санкт-Петербург, Кондратьевский пр., 72, лит. А

В мире наблюдают тенденцию к повышению возраста первородящих женщин. В связи с социальными особенностями жизни общества многие женщины откладывают рождение детей на возраст после 30–40 лет. Это часто приводит к трудностям в зачатии и вынашивании беременности. Понимание молекулярных механизмов старения яичников имеет важную практическую значимость. Серотонин и его транспортер SERT, кодируемый у человека геном *SLC6A4*, играют важную роль в функционировании яичников в различные репродуктивные периоды жизни женщин. Цель работы — оценка возрастной динамики экспрессии гена транспортера серотонина *SLC6A4* и синтеза серотонина в яичниках в различные возрастные периоды жизни женщины. Исследование выполнено на аутопсийном материале 164 яичников, полученных от людей в возрасте от нескольких месяцев до 92 лет. Оценку синтеза серотонина в яичниках проводили методом иммуногистохимии, а экспрессию гена транспортера серотонина изучали методом ПЦР-анализа. С возрастом уровень серотонина в яичниках у женщин снижается, достигая минимальных значений в возрасте после 45 лет, что может быть связано с наступлением менопаузы. Такая же возрастная тенденция выявлена и для экспрессии гена транспортера серотонина *SLC6A4*. Эти данные подчеркивают значимость серотонина и его транспортера SERT для оценки и разработки средств профилактики возрастных изменений яичников.

Ключевые слова: серотонин, транспортер серотонина *SERT*, яичники, старение

Актуальность вопросов, связанных со старением яичников, значительно возросла в последнее время. Все больше пар в развитых странах предпочитают отложить родительство на более поздний возраст женщины, и это часто приводит к трудностям при зачатии и вынашивании беременности. Механизмы, связанные со старением яичников, не полностью изучены и являются многофакторными [15]. Для оптимизации диагностических тестов и лечения в случае патологии яичников необходимы более полные знания о возрастном снижении функций яичников и их преждевременном старении.

Важную роль в поддержании нейроэндокринной функции яичников, в том числе при их возрастной эволюции, играет серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-НТ) [2, 11].

Впервые серотонин и ацетил-серотонин были обнаружены в экстрактах яичников человека [9]. Присутствие серотонина в ткани яичников и его различные концентрации во время эстрального цикла позволяют предположить, что он принимает участие в регуляции функции яичников и в процессе овуляции в качестве одного из нескольких медиаторов реакции воспалительного типа, предшествующего разрыву фолликула [14]. Недавно показано, что серотонин играет важную роль в созревании ооцитов и эмбриональном развитии [6]. Рецепторы серотонина обнаружены на поверхности гранулезных и кумулюсных клеток, ооцитов и эмбрионов на ранней стадии развития [5]. Экспрессия серотонинового транспортера SERT, являющегося продуктом гена *SLC6A4*, обнаружена в ооцитах и эмбрионах, а серотонин-продуцирующий фермент триптофан-гидроксилаза 1 (ТРН-1) обнаружен в кумулюсных клетках. У самок крыс с нокаутом *Tph1* наблюдали нарушения раннего развития эмбриона [5]. Немногочисленные данные свидетельствуют о том, что серотонин играет важную роль в регуляции эмбриогенеза и женской репродуктивной системы в целом. Это обуславливает необходимость более подробного изучения роли серотонина и его транспортера в функционировании яичников.

Целью работы стала оценка возрастной динамики экспрессии гена транспортера серотонина *SLC6A4* и синтеза серотонина в яичниках в различные возрастные периоды жизни женщины.

Материалы и методы

Исследование проводили на аутопсийном материале яичников ($n=164$). В соответствии с возраст-

том пациенток были выделены следующие экспериментальные группы: 1-я — дети до 12 мес ($n=10$); 2-я — дети 1 года ($n=10$); 3-я — дети 2–4 лет ($n=5$); 4-я — дети 5–11 лет ($n=5$); 5-я — подростки 12–15 лет ($n=11$); 6-я — женщины раннего репродуктивного возраста 16–18 лет ($n=20$); 7-я — женщины репродуктивного возраста 19–29 лет ($n=23$); 8-я — женщины позднего репродуктивного возраста 30–44 лет ($n=24$); 9-я — женщины в период менопаузы 45–59 лет ($n=21$); 10-я — женщины в период менопаузы 60–74 лет ($n=19$); 11-я — женщины в период постменопаузы 75–89 лет ($n=10$); 12-я — женщины в период постменопаузы 90–92 лет ($n=6$). Критерием исключения из исследования было наличие патологии репродуктивной и эндокринной систем. Все пациентки, включенные в исследование, не имели патологии эндокринной системы и не принимали гормональные и иные препараты в течение 3 лет до начала исследования.

Экспрессию гена *SLC6A4* в яичниках определяли методом ПЦР [10] и сравнивали в разных возрастных группах. Содержание серотонина в ткани, учитывая возможность его захвата из кровяного русла посредством транспортера *SLC6A4*, оценивали методом иммунофлюоресцентного окрашивания с последующим морфометрическим анализом. Дизайн исследования одобрен этическим комитетом Санкт-Петербургского медико-социального института (№ 4/23 от 15.12.2023). Анализ морфофункционального состояния яичников проводили с использованием клинических данных и заключений патоморфологических исследований, проведенных кафедрой патологической анатомии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета и кафедрой патологической анатомии Городской больницы Св. Георгия.

Для иммунофлюоресцентного окрашивания парафиновые срезы толщиной 4–6 мкм монтировали на стекла с поли-L-лизинным покрытием («Sigma», Япония). В качестве первичных антител использовали поликлональные антитела козы к серотонину («Abcam», США, ab66047). В качестве вторичных антител для иммунофлюоресцентной реакции использовали антитела, конъюгированные с флуорохромом Alexa Fluor 647 (1:1000, «Abcam», США). Срезы инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре в темноте. Ядра клеток визуализировали с помощью Hoechst 33,258 («Sigma», Япония, «Livonia», США).

В качестве отрицательного контроля иммуногистохимическую реакцию проводили без использования первичных антител. Специфичность антител проверяли в контрольных экспериментах.

Результаты иммунофлюоресцентного окрашивания визуализировали на конфокальном лазерном сканирующем микроскопе «Zeiss LSM 980» («Zeiss», Германия). Морфометрический анализ проводили с помощью программного обеспечения Image J (версия 1.8.0_112) для оценки площади и оптической плотности иммунопозитивной области. Для каждого образца было получено пять микрофотографий. Площадь иммунопозитивной области (%) рассчитывали как отношение площади, занимаемой иммунопозитивными клетками, к общей площади поля зрения. Для вычисления площади и оптической плотности иммунопозитивной области в программе ImageJ интересные (иммуноокрашенные) области изображения выделяли вручную. Микрофотографию открывали в программе ImageJ. Затем в меню «Analyze» выбирали пункт «Set Scale». Устанавливали соотношение пиксел/мкм, чтобы получить все данные в микронах. Далее в этом же меню выбирали пункт «Set Measurements», чтобы оценить площадь и оптическую плотность иммунопозитивной области. Затем накладывали на изображение «маску», по которой проводили расчёты с помощью инструмента Threshold. После этого проводили анализ, выбрав пункт меню «Analyze Particles».

Для проведения ПЦР тотальную РНК из нефиксированной ткани яичника стабилизировали с помощью раствора для стабилизации РНК IntactRNA («Евроген», Россия). Выделение РНК проводили с помощью набора «RNeasy MiniKit» («Qiagen», Германия) в соответствии с рекомендациями производителя. Для оценки чистоты РНК использовали спектрофотометрический анализ. Соотношение оптической плотности на длине волн 260 и 280 нм ($A_{260/280}$) составляло около 2. Целостность каждого образца РНК оценивали на основе распределения размеров фрагментов, на которое указывали два пика, соответствующие 18S и 28S рибосомальным РНК, и сигнал от малых РНК. Качество РНК оценивали на основе значений числа целостности РНК (RIN) в диапазоне 1–10, где 1 соответствует наиболее деградированной, а 10 — наиболее неповрежденной, с использованием алгоритма RIN [9]. Число целостности РНК (RIN) в нашем исследовании составляло 8. Диапазон концентраций выделенной РНК составил около 800–1000 нг/мкл.

Первую цепь кДНК синтезировали с помощью набора «Revert Aid First Strand cDNA Synthesis Kit» («Thermo Fisher Scientific Inc.», США) с использованием 100 нг РНК на 20 мкл реакционной смеси. Полученную кДНК использовали непосредственно в качестве матрицы для количественной ПЦР в концентрации 1 мкл на 24 мкл реакционной смеси. Количественную ПЦР проводили с помощью DT-322 (DNK-388 Technology, Россия) с использованием набора для амплификации «qPCRmix-HS SYBR + ROX» («Евроген», Россия). Количественную ПЦР использовали для оценки экспрессии гена *SLC6A4*. Олигонуклеотидные праймеры были разработаны с помощью онлайн-сервиса NCBI Primer-Blast. Использовали пары праймеров, в которых один из них соответствовал участкам двух соседних экзонов. Синтез олигонуклеотидов проводили в НПО «Синтол» (Москва, Россия). Последовательности праймеров для гена *SLC6A4* представлены в табл. 1. Уровень экспрессии гена *SLC6A4* определяли относительно референтного гена домашнего хозяйства *GAPDH* [4] методом 2-ΔΔCq. Исследовали по три независимых образца из каждой группы. Проводили минимум три параллельные реакции в соседних слотах.

Статистическую обработку результатов морфометрического исследования и экспрессии гена *GAPDH* проводили с использованием дисперсионного анализа (Anova) в случае параметрического характера распределения, и теста Крускала—Уоллиса — в случае непараметрического характера. Характер распределения выявляли при помощи теста Колмогорова—Смирнова. Для оценки межгрупповых различий в случае нормально распределенных данных использовали t-критерий Стьюдента, в случае отличия распределения от нормального — медианный тест. Гипотезу о равенстве средних значений в изучаемых группах отклоняли при $p < 0,05$. Построение диаграмм для анализа экспрессии гена *GAPDH* проводили в программе Microsoft Excel 2021. Статистический анализ всех данных проводили в программе Statistica 7.0.

Результаты и обсуждение

Серотонин был верифицирован в овариальных фолликулах, преимущественно в клетках гранулезы. В табл. 2 и на рис. 1 представлены результаты измерения площади и оптической плотности иммунопозитивной области серотонина в тканях яичников в разных возрастных группах. Площадь иммунопозитивной области серотонина в ткани яичников имела тенденцию к двукратному увеличению по сравнению с антенатальным периодом, с последующим ее снижением вдвое к 5–11 годам. После небольшого увеличения площади иммунопозитивной области к 16–18 годам отмечали ее постепенное снижение без формирования пиков подъема показателя. Выявлено увеличение оптической плотности иммунопозитивной области серотонина с формированием двух пиковых подъемов значений от 1 года до 2–4 лет (в 1,5 раза) и от 5–11 лет до 16–18 лет (в 2 раза). Далее выявлено систематическое снижение оптической плотности иммунопозитивной области серотонина.

Результаты измерения относительной экспрессии мРНК гена *SLC6A4* в тканях яичников представлены на рис. 2. Этот показатель снижался к 2–4-летнему возрасту на 18% по сравнению с показателем в возрастной группе до 1 года. Далее также происходило постепенное снижение экспрессии мРНК серотонинового транспортера. В тканях яичников, полученных от женщин репродуктивного возраста, этот показатель в среднем был на 46% ниже, чем в возрастной группе 5–11 лет. У женщин в период менопаузы он был на 54% ниже, чем в возрастной группе 5–11 лет. Начиная с 60 лет, значение этого показателя снижалось на 50–88% по сравнению с показателем в группе 16–18 лет (см. рис. 2).

Из представленных данных можно сделать несколько важных выводов, касающихся роли серотонина в старении женской репродуктивной системы. Серотонин, как известно, играет важную роль в функционировании ооцитов и поддержании нормальной активности фолликулов, при этом его накопление в яичниках млекопитающих происходит с участием транспортера SERT [2]. Показано,

Таблица 1

Последовательность праймеров для генов *SLC6A4* и *GAPDH*

Ген	Последовательность
<i>SLC6A4</i>	Forward: 5'-TCC TCC GCT TTG GCG CCT CTT CC-3'
	Reverse: 5'-TGG GGG TTG CAG GGG AGA TCC TG-3'
<i>GAPDH</i>	Forward: 5'-TGT AAA ACG ACG GCC AGT-3'
	Reverse: 5'-CAG GAA ACA GCT ATG ACC-3'

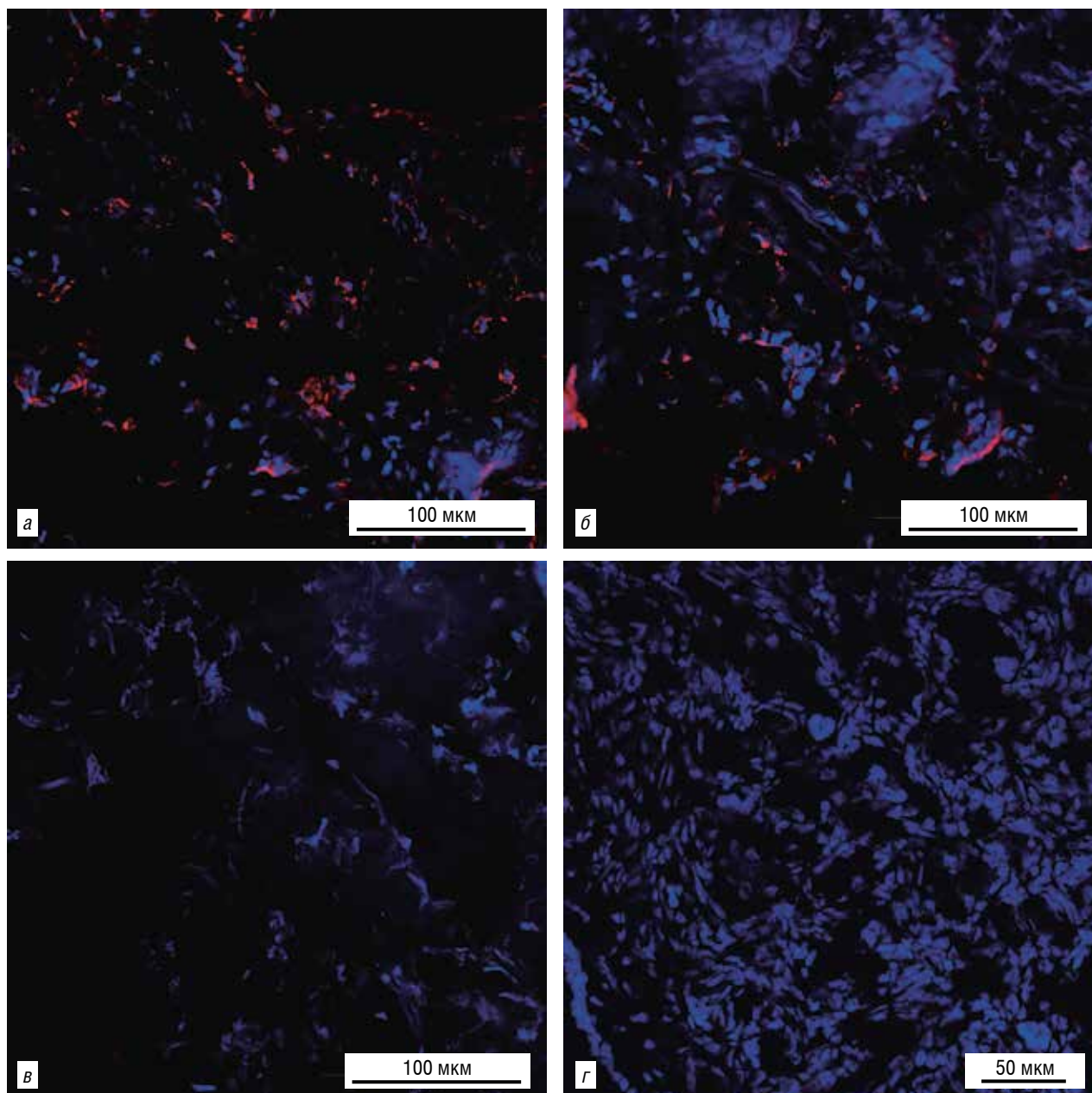


Рис. 1. Возрастная динамика иммунопозитивной области серотонина в яичниках. Иммунофлуоресцентная конфокальная микроскопия. Ядра клеток окрашены Hoechst 33258 — синяя флуоресценция, экспрессия серотонина — розовая флуоресценция (Alexa Fluor 567): а — 1 год; б — 43 года; в — 75 лет; г — контроль без первичных антител, 43 года

что для нормального функционирования гранулезных клеток необходим мембранный транспорт серотонина [12, 13], а нокаут гена *Sert* приводит к угнетению функциональной активности гранулезных клеток [1, 16].

Интересно, что у женщин уровень серотонина и его транспортера, оцениваемый при помощи иммуоокрашивания и экспрессии мРНК соответственно, по мере старения постепенно снижается. Наименьший уровень экспрессии серотонина и гена его транспортера *SLC6A4* наблюдали после 45 лет, что может свидетельствовать о переходных процессах, связанных с менопаузой. Исследование уровня серотонина у половозрелых крыс показало

его пиковое значение в период эструса, в то время как у неполовозрелых особей серотонин в яичниках не был обнаружен [3]. G.F. Gonzales и соавт. установили, что у женщин с аменореей, в период постменопаузы и у женщин с овариэктомией уровень серотонина в крови был ниже, чем у женщин репродуктивного возраста с регулярной менструацией. При этом у женщин в постменопаузе уровень серотонина в крови повышался после приема эстрогензаместительной терапии до значений, аналогичных тем, которые наблюдали у женщин с регулярной менструацией. У женщин с овариэктомией уровень серотонина в крови был обратно пропорционален возрасту. В том же исследовании наблюда-

Синтез серотонина в тканях яичников в разных возрастных группах

Возрастная группа, лет	Площадь иммунопозитивной области серотонина, %	Оптическая плотность иммунопозитивной области серотонина, у. е.
До 1 года	17,36 (16,13; 18,27)	27,07 (24,05; 29,87)
1 год	30,03 (27,91; 30,41)	25,45 (23,16; 26,89)
2–4	15,58 (14,90; 16,71)*	22,24 (18,99; 21,20)
5–11	14,31 (13,40; 14,89)*	21,35 (19,77; 20,80)*
12–15	17,28 (16,88; 17,79)*	20,77 (24,18; 21,01)*
16–18	18,14 (17,67; 18,40)*	21,08 (19,61; 20,85)*
19–29	11,75 (11,01; 12,83)*	21,04 (16,79; 23,66)*
30–44	6,35 (5,77; 6,55)*, **	12,47 (11,19; 13,44)*, **
45–59	3,07 (2,41; 3,34)*, **	7,21 (6,64; 8,03)*, **
60–74	1,57 (1,34; 2,14)*, **	4,88 (4,42; 5,42)*, **
75–89	0,69 (0,62; 0,87)*, **	3,39 (2,35; 3,60)*, **
>90	0,26 (0,17; 0,29)*, **	0,83 (0,37; 1,57)*, **

Примечание. Данные представлены как медиана, 1-й и 3-й квартили. * $p < 0,05$ по сравнению с возрастной группой 1 год; ** $p < 0,05$ по сравнению с возрастной группой 19–29 лет.

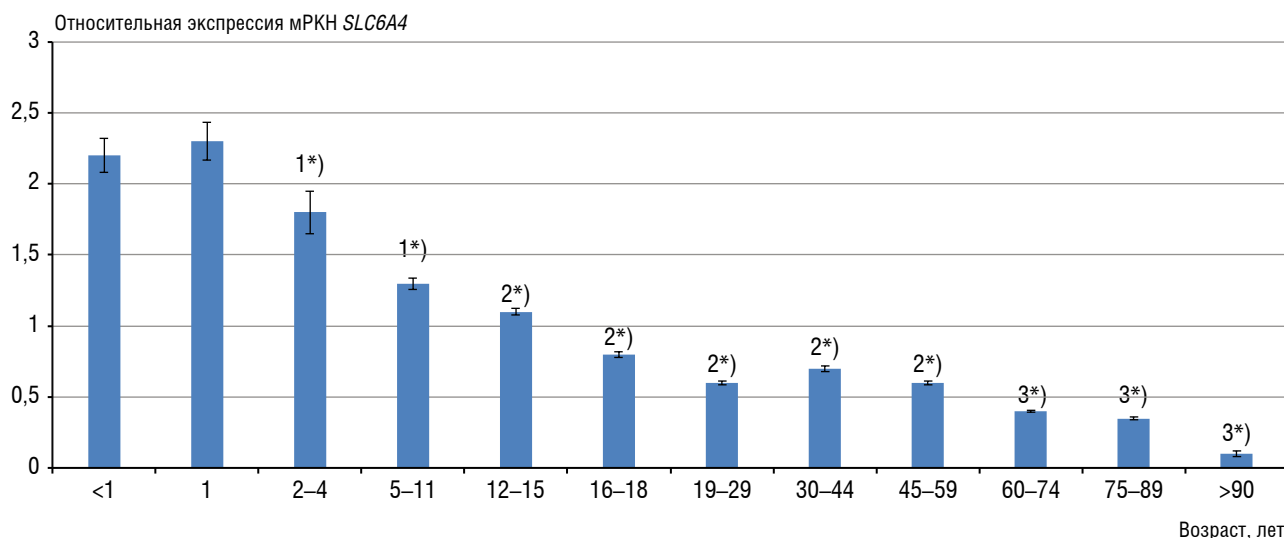


Рис. 2. Относительная экспрессия мРНК гена *SLC6A4* в тканях яичников пациенток разных возрастных групп. Уровень экспрессии гена *SLC6A4* определяли относительно референтного гена домашнего хозяйства *GAPDH*, принятого за 1. Данные представлены как среднее и стандартное отклонение. 1)* $p < 0,05$ по сравнению с возрастной группой до 1 года; 2)* $p < 0,05$ по сравнению с возрастной группой 5–11 лет; 3)* $p < 0,05$ по сравнению с возрастной группой 16–18 лет

ли прямую связь уровня сывороточного эстрадиола и серотонина в цельной крови [8].

Полученные данные также указывают на возможную взаимосвязь снижения содержания серотонина и экспрессии гена *SLC6A4* в клетках гранулезы яичников и снижения овариального резерва женщин и возраста. Зависимость содержания серотонина в клетках яичников от овариального резерва была описана в исследовании S. Gok и соавт., что подтверждает данную гипотезу [7].

Выводы

Результаты исследования показали значительный вклад серотонина и его транспортера SERT в функционирование яичников у детей, девушек и женщин разного возраста. Эти данные могут служить основой для дальнейших исследований, направленных на предиктивную диагностику и профилактику старения яичников и женской репродуктивной системы.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Никишин Д.А., Алешина Н.М., Семенова М.Л. и др. Влияние серотонина на экспрессию маркеров функционального состояния клеток гранулезы в культуре *in vitro* // Мед. Социол. Философия. Прикладные исследования. 2018. № 4. С. 12–17.
2. Alyoshina N.M., Tkachenko M.D., Malchenko L.A. *et al.* Uptake and Metabolization of Serotonin by Granulosa Cells Form a Functional Barrier in the Mouse Ovary // *Int. J. molec. Sci.* 2022. № 23 (23). P. 4828. <https://doi.org/10.3390/ijms232314828>
3. Clausell D.E., Soliman K.F. Ovarian serotonin content in relation to ovulation // *Experientia*. 1978. № 3 (34). P. 410–411. <https://doi.org/10.1007/BF01923065>
4. Conceição Braga L., Gonçalves B.Ó.P., Coelho P.L. *et al.* Identification of best housekeeping genes for the normalization of RT-qPCR in human cell lines // *Acta Histochem.* 2022. № 1 (124). P. 151821. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2021.151821>
5. Dubé F., Amireault P. Local serotonergic signaling in mammalian follicles, oocytes and early embryos // *Life Sci.* 2007. № 25–26 (81). P. 1627–1637. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2007.09.034>
6. Frolova V.S., Nikishina Y.O., Shmukler Y.B. *et al.* Serotonin signaling in mouse preimplantation development: insights from transcriptomic and structural-functional analyses // *Int. J. molec. Sci.* 2024. № 23 (25). P. 12954. <https://doi.org/10.3390/ijms252312954>
7. Gök S., Gök B.C., Alataş E. *et al.* Effects of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Treatment on Ovarian Reserves in Patients with Depression // *Medicina (Kaunas)*. 2023. № 59 (3). P. 517. <https://doi.org/10.3390/medicina59030517>
8. Gonzales G.F., Carrillo C. Blood serotonin levels in postmenopausal women: effects of age and serum oestradiol levels // *Maturitas*. 1993. № 1 (17). P. 23–29. [https://doi.org/10.1016/0378-5122\(93\)90120-7](https://doi.org/10.1016/0378-5122(93)90120-7)
9. Itoh M.T., Ishizuka B., Kuribayashi Y. *et al.* Melatonin, its precursors, and synthesizing enzyme activities in the human ovary // *Molec. Hum. Reprod.* 1999. № 5 (5). P. 402–408. <https://doi.org/10.1093/molehr/5.5.402>
10. Jun E., Oh J., Lee S. *et al.* Method Optimization for Extracting High-Quality RNA From the Human Pancreas Tissue // *Translat. Oncol.* 2018. № 3 (11). P. 800–807. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2018.04.004>
11. Li Y., Hao Y., Zhu J. *et al.* Serotonin released from intestinal enterochromaffin cells mediates luminal non-cholecystokinin-stimulated pancreatic secretion in rats // *Gastroenterology*. 2000. № 6 (118). P. 1197–1207. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(00\)70373-8](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(00)70373-8)
12. Moore C.J., DeLong N.E., Chan K.A. *et al.* Perinatal administration of a selective serotonin reuptake inhibitor induces impairments in reproductive function and follicular dynamics in female rat offspring // *Reprod. Sci. (Thousand Oaks, Calif.)*. 2015. № 10 (22). P. 1297–1311. <https://doi.org/10.1177/1933719115578925>
13. Romero-Reyes J., Cárdenas M., Damián-Matsumura P. *et al.* Inhibition of serotonin reuptake in the prepubertal rat ovary by fluoxetine and effects on ovarian functions // *Reproduct. Toxicol. (Elmsford, N.Y.)*. 2016. № 59. P. 80–88. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2015.12.006>
14. Schmidt G., Kannisto P., Owman C. *et al.* Is serotonin involved in the ovulatory process of the rat ovary perfused *in vitro*? // *Acta Physiol. Scand.* 1988. № 2 (132). P. 251–256. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1988.tb08324.x>
15. Tesarik J., Galán-Lázaro M., Mendoza-Tesarik R. Ovarian Aging: Molecular Mechanisms and Medical Management // *Int. J. molec. Sci.* 2021. № 3 (22). P. 1371. <https://doi.org/10.3390/ijms22031371>
16. Zha W., Ho H.T.B., Hu T. *et al.* Serotonin transporter deficiency drives estrogen-dependent obesity and glucose intolerance // *Sci. Rep.* 2017. № 1 (7). P. 1137. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-01291-5>

Поступила в редакцию 06.03.2025

После доработки 22.04.2025

Принята к публикации 12.05.2025

Adv. geront. 2025. Vol. 38, № 3. P. 386–391

V.O. Polyakova^{1,2}, D.S. Medvedev³, N.S. Linkova¹, A.E. Puchalskaya³AGE-RELATED DYNAMICS OF *SLC6A4* SEROTONIN TRANSPORTER GENE EXPRESSION AND SEROTONIN SYNTHESIS IN OVARIES

¹ Belgorod State National Research University, 85 Pobedy str., Belgorod 308015; ² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya str., St. Petersburg 194100; ³ Saint-Petersburg Medical-Social Institute, 72 lit. A, Kondratyevsky ave., St. Petersburg 195271, e-mail: miayy@yandex.ru

There is a worldwide trend towards an increase in the age of first-time mothers. Due to the social peculiarities of society, many women postpone the birth of children after the age of 30–40 years. This often leads to difficulties in conceiving and carrying a pregnancy. Understanding the molecular mechanisms of ovarian aging has important practical significance. Serotonin and its SERT transporter, encoded in humans by the *SLC6A4* gene, play an important role in the functioning of the ovaries during various reproductive periods of women's lives. The aim of the study was to evaluate the age-related dynamics of the expression of the serotonin transporter gene *SLC6A4* and the synthesis of serotonin in the ovaries at different ages of women's lives. The study was performed on autopsy material from 164 ovaries obtained from people aged several months to 92 years. The synthesis of serotonin in the ovaries was evaluated by immunohistochemistry, and the expression of the serotonin transporter gene was studied by PCR analysis. The level of serotonin in the ovaries of women decreases in aging, reaching minimum values after the age of 45, which may be associated with the onset of menopause. The same age-related trend was found for the expression of the *SLC6A4* serotonin transporter gene. These data highlight the importance of serotonin and its SERT transporter for the assessment and development of prevention tools for age-related ovarian changes.

Key words: serotonin, SERT serotonin transporter, ovaries, aging

С.И. Вдовенко

ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРЕСТРОЙКИ ЭНЕРГОМЕТАБОЛИЗМА У МУЖЧИН, ДЛИТЕЛЬНО ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ СЕВЕРА*

Научно-исследовательский центр «Арктика» Дальневосточного отделения РАН, 685000, Магадан, ул. К. Маркса, 24,
e-mail: Vdovenko.sergei@yandex.ru

Эколого-климатические факторы внешней среды Северо-Востока России предъявляют особые требования к оптимальному функционированию физиологических систем организма лиц, длительно проживающих в данных условиях. При этом вопрос возрастных изменений энергометаболизма у жителей Севера изучен недостаточно широко. Цель исследования — выявление методом непрямой калориметрии изменений энергометаболизма у мужчин Магадана различных возрастных групп (подростков, юношей, мужчин зрелого и старшего возраста). Проведенный анализ позволил установить динамику возрастного паттерна энергометаболизма, характеризующегося интенсификацией в юношеском возрасте при сохранении высоких величин в зрелом и, особенно, старшем возрасте, значимо превышающим нормативные значения. Выявленные региональные особенности направлены на максимально эффективное поддержание гомеостаза организма у лиц, постоянно испытывающих воздействие неблагоприятных абиотических факторов Севера.

Ключевые слова: Север, метаболизм, мужчины, адаптация, возрастная динамика

Возрастные особенности организма характеризуются последовательными изменениями в работе физиологических систем, в размерах и функционировании органов, архитектуре тканей, а также в перестройке метаболического профиля [14, 18]. Одним из основных подобных проявлений является снижение безжировой и увеличение жировой массы тела [12], что, как правило, происходит на фоне прогрессирующего уменьшения общего расхода энергии и его подкомпонентов [13, 17]. Вопрос подобных онтогенетических изменений обмена веществ особенно актуален при его рассмотрении в контексте воздействия на организм выраженных неблагоприятных факторов внешней среды. Магаданская обл. характеризуется жестким темпе-

ратурно-ветровым и влажным режимами, высокой амплитудой колебаний сезонных температур атмосферного воздуха, выраженным фотопериодизмом, а также повышенной радиационной и электромагнитной активностью. Зачастую это сочетается с низко развитой социальной инфраструктурой в местах проживания или работы, что лишь усугубляет воздействие абиотических факторов на человека, который не может быть полностью защищен или изолирован от влияния на организм указанного комплекса условий высоких широт Севера. Ранее проведенные исследования других авторов чаще касались изучения особенностей перестройки энергометаболизма у аборигенного и европеоидного населения Севера, однако без рассмотрения данного вопроса в возрастном аспекте [16, 20].

Цель исследования — выявление особенностей метаболизма у мужчин-европеоидов различных возрастных групп, длительно проживающих в экстремальных условиях Северо-Востока России (Магадан).

Материалы и методы

С помощью метода непрямой калориметрии анализировали показатели энергометаболизма, а также ряд характеристик газового обмена организма. В выборку был включен 401 мужчина — постоянные жители Магадана. Все они были разделены на четыре возрастные группы — подростки ($n=95$), юноши ($n=168$), мужчины среднего возраста ($n=90$), мужчины старшего возраста ($n=48$). На основе анализа биоэлектрического импеданса определяли общее содержание жира (% от массы тела) и мышечной массы (кг) в организме. Средние показатели для групп подростков, юношей, мужчин

* Работа выполнена за счет бюджетного финансирования НИЦ «Арктика» ДВО РАН в рамках выполнения темы «Изучение межсистемных и внутрисистемных механизмов реакций в формировании функциональных адаптивных резервов организма человека «северного типа» на разных этапах онтогенеза лиц, проживающих в дискомфортных и экстремальных условиях, с определением интегральных информативных индексов здоровья» (рег. номер АААА-А21-121010690002-2).

среднего и старшего возраста составили соответственно: возраст — $16,2 \pm 0,1$; $18,9 \pm 0,5$; $40 \pm 1,1$; $68,6 \pm 0,8$ года; рост — $178,7 \pm 0,7$; $178,9 \pm 0,7$; $180,4 \pm 0,68$; $174,1 \pm 1,16$ см; масса тела — $65,7 \pm 1,23$; $66,4 \pm 1,2$; $83,2 \pm 1,07$; $86,1 \pm 2,18$ кг; общее содержание жира — $10,1 \pm 0,73$; $11,4 \pm 0,74$; $18,8 \pm 0,5$; $26 \pm 1,16\%$; мышечная масса — $35,9 \pm 0,23$; $35,9 \pm 0,24$; $37,4 \pm 0,31$; $37,2 \pm 0,53$ кг.

Непрямая калориметрия — наиболее используемый метод измерения расхода энергии как в состоянии покоя, так и при проведении различных функциональных тестов, направленных на изучение и понимание энергетического гомеостаза. Показатели газообмена и респираторной системы изучали с помощью метабологафа «Спиrolан-М» (Россия). Определяли энергозатраты в состоянии покоя (ккал/сут), их процентное отношение к должному уровню на основе уравнения Harris—Benedict, частоту дыхания (ЧД, цикл/мин), дыхательный объем (ДО, мл/мин), минутный объем дыхания (МОД, л/мин), дыхательный коэффициент (ДК, у. е.), скорость потребления кислорода и выделения углекислоты (VO_2 , VCO_2 , мл/мин), показатели вентиляционного эквивалента по кислороду и углекислому газу (VE/VO_2 , VE/VCO_2 , усл. ед.), концентрацию газов в выдыхаемом воздухе (FET O_2 , FET CO_2 , %), потребление кислорода относительно массы тела (ПО₂, мл/кг), коэффициент использования кислорода (КИО₂, мл/л) и показатель дыхательного мертвого пространства (ДМП, мл). Исследования проводили в первой половине дня, не менее чем через 2 ч после приема пищи, в кресле, в положении полулежача.

Исследовательские работы проводили в соответствии с принципами Хельсинкской декларации при одобрении локального этического комитета НИЦ «Арктика» ДВО РАН (заключение № 002/021 от 26.11.2021 г.). До включения в исследование у всех обследуемых было получено письменное информированное согласие. Статистическую обработку данных выполняли с помощью пакета Microsoft Excel 2013. Рассчитывали средние величины показателей (M) и ошибки средней ($\pm m$). Значимость различий оценивали с помощью критерия Шеффе. При $p < 0,05$ принимали нулевую гипотезу о наличии различий между представленными выборками.

Результаты и обсуждение

В таблице представлены данные энергометаболизма у мужчин разного возраста. Ранее проведенные наши исследования выявили значительное превышение величин метаболизма относительно

нормативов, но только в группе юношей разных регионов Магаданской обл., безотносительно возрастной динамики [3]. Из полученных данных, характеризующих онтогенетические изменения, видно, что абсолютная величина суточных фактических энергозатрат в состоянии покоя достигает своих максимальных величин у юношей и мужчин зрелой возрастной группы, значимо снижаясь у мужчин старшего возраста, что вполне объяснимо общим снижением у них массы тела. Однако данный показатель в относительном (%) выражении у лиц старшего возраста был максимален у всех обследованных мужчин. Известно, что скорость метаболизма в состоянии покоя составляет 60–70% от общего обмена веществ организма, при этом в ранее проведенных исследованиях было обнаружено его постепенное снижение на 1–2% с каждым прожитым десятилетием [10, 17, 23]. В нашем исследовании установлено, что данный показатель вообще не опускался ниже 108% (подростки), значимо увеличиваясь с возрастом, достигая 116% у мужчин старшей возрастной группы. В исследованиях Н. Pontzer и соавт. была показана стабильность энергозатрат весь постпубертатный период, уменьшаясь лишь у пожилых людей (60+ лет) [21]. При этом у аборигенного населения метаболизм в состоянии покоя значительно выше и снижается медленнее, чем у жителей умеренных широт [16].

Показатель ДК, характеризующий соотношение выделения углекислого газа и поглощение кислорода, был выше у подростков и затем снижался во всех остальных группах. Вызванное влиянием холода увеличение окисления липидов у человека (о чем свидетельствует более низкий ДК) обеспечивается в первую очередь жирными кислотами, высвобождаемыми из триглицеридов белой жировой ткани и, возможно, внутримышечных триглицеридов [27]. Значимое возрастное снижение ДК предполагает большее вовлечение липидного субстрата в окислительные процессы, что и наблюдают у мужчин средних и старших возрастных групп. Данное обстоятельство согласуется с данными Л.Г. Мариновой и соавт., указавшей на переход основного обмена с углеводного на жировой тип у аборигенов Севера, когда в условиях экстремально низких температур происходит более эффективный синтез АТФ, направленный на реализацию оптимального механизма сохранения термического равновесия внутренней среды организма [9].

Увеличение энергозатрат в условиях Приполярья сопровождается закономерным ростом вентиляционной работы респираторной системы [22]. МОД значимо различался у всех мужчин,

Показатели энергометаболизма, газообмена и функции внешнего дыхания у мужчин различного возраста — постоянных жителей Магадана, МЭМ

Показатель	Подростки (1)	Юноши (2)	Мужчины зрелого возраста (3)	Мужчины старшего возраста (4)	Уровень значимости различий <i>p</i>					
					1-2	1-3	1-4	2-3	2-4	3-4
Ккал/сут, ед.	1 905±60,2	2 073±34,1	2 067±52,3	1 787±59,9	<0,05	<0,05	0,18	p=0,92	<0,001	<0,001
Ккал, %	108±2,85	115±1,68	112±3	116±3,85	<0,05	0,34	0,11	0,39	0,81	0,42
ДК, у. е.	0,88±0,01	0,83±0,01	0,83±0,01	0,83±0,01	<0,001	<0,001	<0,01	1	1	1
ЧД, цикл/мин	15,6±0,39	15,1±0,31	13±0,32	13,5±0,44	0,32	<0,001	<0,01	<0,001	<0,01	0,37
ДО, мл/мин	786±26,3	628,3±15,5	813,9±17,6	771,9±27,2	<0,001	0,39	0,71	<0,001	<0,001	0,21
МОД, л/мин	11,76±0,31	8,92±0,18	10,19±0,2	10,04±0,29	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01	0,67
VCO ₂ (мл/мин)	246,2±9,6	247,4±5,08	248,1±6,5	215,4±8,32	0,91	0,87	<0,05	0,93	<0,01	<0,01
VO ₂ (мл/мин)	277±8,7	296,2±4,68	300±7,6	259±8,9	0,06	<0,05	0,16	0,67	<0,001	<0,001
VE/VCO ₂ , у. е.	23,7±0,42	36,4±0,35	21,7±0,3	23,7±0,34	<0,001	<0,001	1	<0,001	<0,001	<0,001
VE/VO ₂ , у. е.	20,9±0,52	30,23±0,38	17,97±0,32	19,64±0,36	<0,001	<0,001	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001
FET CO ₂ , %	4,32±0,06	3,51±0,03	4,67±0,05	4,27±0,06	<0,001	<0,001	<0,56	<0,001	<0,001	<0,001
FET O ₂ , %	15,38±0,09	16,67±0,05	14,77±0,08	15,15±0,1	<0,001	<0,001	<0,1	<0,001	<0,001	<0,01
ПО ₂ , мл/кг	4,23±0,11	4,28±0,06	3,58±0,1	3,28±0,12	0,67	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,06
КИО ₂ , мл/л	23,93±0,62	34,01±0,43	29,93±0,77	26,03±0,66	<0,001	<0,001	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001
ДМП, мл	372±1,9	374±3,67	363±4,51	356±2,5	0,63	0,08	<0,001	0,07	<0,001	0,18

Примечание. ДК — дыхательный коэффициент; ЧД — частота дыхания; ДО — минутный объем дыхания; VCO₂ — объем выделения углекислого газа; VO₂ — объем потребления кислорода; VE/VCO₂ — дыхательный эквивалент по углекислому газу; VE/VO₂ — дыхательный эквивалент по кислороду; FET CO₂ — концентрация углекислого газа в выдыхаемом воздухе; FET O₂ — концентрация кислорода в выдыхаемом воздухе; ПО₂ — потребление кислорода; КИО₂ — коэффициент использования кислорода; ДМП — дыхательное мертвое пространство.

за исключением старших возрастных групп, достигая максимальных значений у подростков и минимальных — у юношей. При этом составляющие МОД — ЧД и ДО — демонстрировали разнонаправленную динамику. Если ЧД был также выше в группе подростков, то ДО — у мужчин зрелого возраста. Очевидна роль ДО как более эффективного (с точки зрения обеспечения резервных возможностей респираторной системы) компонента МОД [7]. При этом у лиц данной группы была зафиксирована наименьшая ЧД, что, по всей вероятности, направлено на уменьшение респираторных теплопотерь. Данная картина сохранялась у мужчин самого старшего возраста, для которых показатель МОД был зафиксирован близким к максимальному и также обеспечивался высоким уровнем ДО (на 27% выше, чем у жителей центральных районов РФ) и низким — ЧД [5]. Следует указать на то, что снижение ЧД и увеличение ДО закономерно приводит к уменьшению вентиляции мертвого пространства, так как величина ДО обратно пропорциональна объему альвеолярного (дыхательного) мертвого пространства [6, 26]. В наших исследованиях данный показатель ДМП был значимо ниже именно в группе мужчин последней возрастной группы, что может указывать на увеличение количества функционирующих альвеол и, как следствие, более эффективный легочный газообмен и что является первостепенным в обеспечении повышенного метаболизма в условиях Севера [6].

Уровень PO_2 за 1 мин увеличивался от показателей у подростков к мужчинам зрелого возраста, а затем значимо опускался до минимальной величины у мужчин старшего возраста. Для данных лиц также было зафиксировано минимальное значение минутного объема выделения углекислого газа, в то время как для остальных групп были установлены наивысшие данные, значимо не различающиеся между собой.

Заключение

Показатели VE/VO_2 и VE/VCO_2 характеризуют респираторные запросы организма на фоне текущего выделения/потребления данных газовых сред [25]. В нашем исследовании их значения достигали пика в юношеском возрасте, значимо снижаясь до минимального среди всех групп величин у мужчин зрелого возраста. При этом у юношей также наблюдали максимальные значения концентрации кислорода и минимальные — углекислоты — в выдыхаемом воздухе, что может свидетельствовать о повышении хеморефлекторной

чувствительности у лиц данной группы. Это косвенно подтверждается наименьшими показателями ДО и, самое главное, МОД. В этой связи отметим, что, несмотря на относительно низкие показатели МОД и высокие — VE/VO_2 , свидетельствующие о не самой выгодной и эффективной легочной вентиляции, респираторная система юношей вполне обеспечивает необходимый уровень кислородобеспеченности организма в первом (бронхолегочном) звене дыхательной цепи путем максимального раскрытия дистальных бронхиол, где конвективная составляющая дыхания уступает место объемной диффузии на уровне ацинусов [4].

КИО снижался почти на 20% от максимума в юношеском возрасте к лицам старшей возрастной группы, что наблюдали на фоне максимального относительного суточного метаболизма покоя и не самых высоких значений легочной вентиляции. Это представляется достаточно необычным, учитывая, что интенсификация метаболизма, как правило, сопровождается повышенным потреблением кислорода на 1 кг массы тела, отражающим текущую внутриклеточную потребность в нем [6, 8]. В нашем исследовании данный показатель был максимальным у подростков и юношей, значимо снижаясь в остальных группах и достигая своей наименьшей величины у мужчин старшего возраста.

В целом проведенные исследования позволили установить картину сохраняющегося высокого энергометаболизма в состоянии покоя у мужчин — постоянных жителей Магадана. При этом наблюдали парадоксальную динамику роста данного показателя с возрастом. В исследованиях других авторов отмечено закономерное возрастное снижение метаболизма, что связывают с уменьшением мышечной, а также безжировой массы тела [24]. При этом отмечают, что занятия спортом стабилизируют экспрессию генов, способствуя сохранению активных мышечных клеток, способных поддерживать относительно высокий метаболизм покоя в пожилом возрасте [15].

В наших предыдущих исследованиях было обнаружено увеличение жировой массы при отсутствии характерной возрастной саркопении, характерной для других регионов России [2]. Более того, в настоящем исследовании можно говорить о значимом увеличении мышечной массы у мужчин средней и старшей возрастной группы относительно юношей и подростков. Также известно, что в ответ на физиологические стрессоры у пожилых людей наблюдают рост глюкокортикоидных гормонов, прежде всего кортизола [19]. Ранее нами был уста-

новлен высокий среднесуточный уровень кортизола у мужчин Магадана, подтверждающий факт относительного гиперкортицизма у жителей Севера, вызванный холодным стрессом [1]. Однако глюкокортикоиды оказывают катаболическое действие на скелетную мускулатуру (сильного снижения массы которой у мужчин-северян нами обнаружено не было, как указано выше) [19]. В данных условиях успешная адаптация к экстремальным факторам внешней среды при подобном росте кортизола становится возможной в том числе благодаря работе гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы, результатом которой становится контролируемый выброс в системный кровоток, в том числе дегидроэпандростерона (ДГЭА-С), являющегося основным гормоном стрессоустойчивости и обладающего выраженным антиглюкокортикоидным эффектом [28]. По мере старения роль ДГЭА в обеспечении гормонально-зависимых клеток половыми стероидными гормонами возрастает (из ДГЭА потенциально образуется до 35% тестостерона в периферических тканях у стареющих мужчин) и, таким образом, он косвенно способствует сохранению мышечной массы [11]. У наших испытуемых уровень ДГЭА-С был выше, чем у жителей других регионов РФ [1]. Вследствие этого становится возможным сохранение относительно высокого уровня скелетной мускулатуры у обследованных мужчин, что в свою очередь способствует поддержанию повышенного уровня основного обмена веществ, особенно в старшем возрастном периоде.

Таким образом, исследования позволили установить ряд региональных особенностей, направленных на оптимизацию работы физиологических систем мужчин Магадана для достижения стойких адаптивных изменений в организме в условиях неблагоприятных климатоэкологических факторов Северо-Востока России. Проведенный анализ впервые позволил выявить изменение возрастного паттерна энергогазообмена, характеризующееся пиком интенсификации в юношеском периоде и сохранением его высоких величин в старшем возрасте, что является региональной особенностью организма лиц, длительно проживающих в особых климатических условиях Магадана.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Аверьянова И.В., Алёшина О.О. Анализ уровня кортизола и дегидроэпандростерона-сульфата у мужчин-северян: региональные особенности // Экология человека. 2024. Т. 31, № 4. С. 291–302. <https://doi.org/10.17816/humeco630233>
2. Алёшина О.О., Аверьянова И.В. Антропометрические индексы и биоимпедансометрические показатели как онтогенетические индикаторы риска формирования ожирения // Анализ риска здоровью. 2024. № 1. С. 111–120. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2024.1.11>
3. Вдовенко С.И., Аверьянова И.В. Сравнительные особенности метаболизма и функции внешнего дыхания у юношей — постоянных жителей различных климатогеографических зон Северо-Востока России // Якутский мед. журн. 2019. № 2. Т. 66. С. 28–31.
4. Вдовенко С.И., Максимов А.Л. Функциональные особенности внешнего дыхания юношей — жителей различных климатогеографических зон Магаданской области // Вестн. Северо-Восточного НЦ ДВО РАН. 2011. № 4. С. 14–18.
5. Гришин О.В., Шишкин Г.С., Никольская О.Э. Три типа реакций респираторной системы на дыхание холодным воздухом у мигрантов в период адаптации к Северу // В сб.: Особенности заболеваний терапевтического профиля и их профилактика среди жителей Чукотки. Анадырь, 1990. С. 12–13.
6. Гудков А.Б., Попова О.Н. Внешнее дыхание человека на Европейском Севере. Архангельск: Изд-во Северного ГМУ, 2012.
7. Дьяченко А.И., Ермолаев Е.С., Шулагин Ю.А. и др. Экспериментальное и теоретическое исследование вентиляционной реакции человека на гиперкапнию с помощью математической модели газообмена // Авиакосмическая и экологическая мед. 2015. № 49. Т. 3. С. 43–48.
8. Иржак Л.И., Дмитриева С.П. Способ определения кислородного резерва в организме человека путем измерения потребности в кислороде // Бюл. изобретений. 2006. № 36. С. 34.
9. Маринова Л.Г., Саввина Н.В. Ожирение как метаболический фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний // Якутский мед. журн. 2017. № 2. С. 45–49.
10. Alfonso-Gonzalez G., Doucet E., Bouchard C.A. Tremblay Greater than predicted decrease in resting energy expenditure with age: cross-sectional and longitudinal evidence // *Europ. J. clin. Nutr.* 2006. Vol. 60. P. 18–24. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602262>
11. Bolander F.F. *Molecular endocrinology*. San Diego, London: Academic Press, 1996. P. 601. <https://doi.org/10.1604/9780121112318>
12. Coin A., Sergi G., Inelmen E.M. et al. Pathophysiology of Body Composition Changes in Elderly People // In: G. Mantovani et al. Cachexia and wasting: A modern approach. Milano: Springer, 2006. P. 369–375. https://doi.org/10.1007/978-88-470-0552-5_36
13. Cooper J.A., Manini T.M., Paton C.M. et al. Longitudinal change in energy expenditure and effects on energy requirements of the elderly // *Nutr. J.* 2013. Vol. 12. P. 73. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-12-73>
14. He Q., Heshka S., Albu J. et al. Smaller organ mass with greater age, except for heart // *J. Appl. Physiol.* 2009. Vol. 106, № 6. P. 1780–1784. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.90454.2008>
15. Joannis S., Ashcroft S., Wilkinson D.J. et al. High levels of physical activity in later life are associated with enhanced markers of mitochondrial metabolism // *J. Geront. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2020. Vol. 75, № 8. P. 1481–1487. <https://doi.org/10.1093/geronla/glaa005>
16. Leonard W.R., Josh J. Snodgrass, Sorensen M. Metabolic adaptation in indigenous siberian populations // *Ann. Rev. Anthropol.* 2005. Vol. 34. P. 451–471. <https://doi.org/10.1146/annurev.anthro.34.081804.120558>
17. Luhrmann P.M., Edelmann-Schafer B., Neuhauser-Berthold M. Changes in resting metabolic rate in an elderly German population: cross-sectional and longitudinal data // *J. Nutr. Hlth Aging.* 2010. Vol. 14. P. 232–236. <https://doi.org/10.1007/s12603-010-0055-4>
18. Navaratnarajah A., Jackson S.H.D. The physiology of ageing // *Medicine.* 2016. Vol. 45. № 1. P. 6–10. <https://doi.org/10.1016/j.MPMED.2016.10.008>

19. *Nichols N.R.* Glucocorticoids and aging // In: *Functional Endocrinology of Aging*. New York: Karger, 1998. P. 1–26.
20. *Ocobock C.* Human energy expenditure, allocation, and interactions in natural temperate, hot, and cold environments // *Amer. J. Phys. Anthropol.* 2016. Vol. 161, № 4. P. 667–675. <https://doi.org/10.1002/ajpa.23071>.
21. *Pontzer H., Yamada Y., Sagayama H. et al.* Daily energy expenditure through the human life course // *Science*. 2021. Vol. 373, № 6556. P. 808–812. <https://doi.org/10.1126/science.abe5017>
22. *Repine J.E., Bast A., Lankhorst I.* Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease // *Amer. J. Resp. Crit. Care. Med.* 1997. Vol. 156. P. 341–357. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.156.2.9611013>
23. *Roberts S.B., Rosenberg I.* Nutrition and aging changes in the regulation of energy metabolism with aging // *Physiol. Rev.* 2006. Vol. 86. P. 651–667. <https://doi.org/10.1152/physrev.00019.2005>
24. *Siervo M., Oggioni C., Lara J. et al.* Age-related changes in resting energy expenditure in normal weight, overweight and obese men and women // *Maturitas*. 2015. Vol. 80, № 4. P. 406–413. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.12.023>
25. *Solberg G., Robstad B., Skjonsberg O.H.* Respiratory gas exchange indices for estimating the anaerobic threshold // *J. Sport Sci. Med.* 2005. Vol. 4. P. 29–36.
26. *Thomas H.R.* Dead space: the physiology of wasted ventilation // *Europ. Resp. J.* 2015. Vol. 45, № 6. P. 1704–1716. <https://doi.org/10.1183/09031936.00137614>
27. *Vallerand A.L., Jacobs I.* Energy metabolism during cold exposure // *Int. J. Sports Med.* 1992. Vol. 13, № 1. P. 191–193. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1024636>.
28. *Van Zuiden M., Haverkort S.Q., Tan Z. et al.* DHEA and DHEA-S levels in posttraumatic stress disorder: a meta-analytic review // *Psychoneuroendocrinology*. 2017. Vol. 84. P. 76–82. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.06.010>

Поступила в редакцию 14.03.2025

После доработки 07.04.2025

Принята к публикации 05.05.2025

Adv. geront. 2025. Vol. 38, № 3. P. 392–397

S.I. Vdovenko

AGE-RELATED CHANGES IN THE ENERGY METABOLISM OF MEN LIVING IN THE NORTH FOR A LONG TIME

Scientific Research Center «Arktika» Far Eastern Branch of RAS, 24 K. Marks str., Magadan 685000,
e-mail: Vdovenko.sergei@yandex.ru

The ecological and climatic environmental factors of the North-East of Russia place special demands on the optimal functioning of the physiological systems of the body of people living in these conditions for a long time. At the same time, the issue of age-related changes in the energy metabolism of the inhabitants of the North has not been studied widely enough. The aim of the study was to identify changes in the energy metabolism of Magadan men of various age groups – adolescents, young men, mature and older men by indirect calorimetry. The analysis made it possible to establish the dynamics of the age-related pattern of energy metabolism, characterized by intensification in adolescence while maintaining high values in adulthood and, especially, in old age, significantly exceeding the normative values. The identified regional features are aimed at maximizing the effective maintenance of homeostasis in individuals who are constantly exposed to the adverse abiotic factors of the North.

Key words: *North, metabolism, men, adaptation, age dynamics*

В.И. Долгова

РАЗВИТИЕ ЛИЧНОСТИ И МЕЖЛИЧНОСТНЫХ ОТНОШЕНИЙ ЛЮДЕЙ СТАРШЕГО ПОКОЛЕНИЯ В ПОЛИКУЛЬТУРНОМ АРТ-ТЕРАПЕВТИЧЕСКОМ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОМ ПРОСТРАНСТВЕ*

Южно-Уральский государственный гуманитарно-педагогический университет, 454080, Челябинск, пр. В.И. Ленина, 69, e-mail: 23a12@list.ru

Сохранение личности, развитие потребностей и способностей пожилого человека и его духовное развитие предполагают максимальное использование всей системы моральных и этических ценностей и огромного потенциала, которые могут проявиться в позднем творчестве. Возникающая в связи с поздним творчеством субъективность проявляется в активном и омолаживающем образе жизни, творческая практика развивает личностный образ и сохраняет социальные позиции человека. Цель исследования — показать особенности использования методов арт-терапии у людей старшего поколения.

Ключевые слова: арт-терапия, старшее поколение, творческая деятельность, эмоциональная устойчивость, психическое здоровье

Демократическое общество не может эффективно функционировать, не находя новых путей развития творческой деятельности людей старшего поколения. Именно их участие в общественно полезном труде, в созидательной деятельности является важнейшим условием сохранения личности [2]. Изучение позднего творчества через прагматическую призму позволяет критически оценивать современные формы творчества и нормативные позиции, присущие ему [15]. В этих рамках творчество понимается как социальная практика, в результате которой создаются уникальные произведения искусства, а также происходит развитие личности самого пожилого художника [11]. Более того, за последние 15 лет исследователи процессов старения проявили значительный интерес к личностному потенциалу пожилых людей в условиях демографических изменений [13].

Арт-терапия возникла из искусства и психотерапии в 1940-х годов и была применена для по-

вышения качества жизни больных туберкулезом во время курса лечения, для развития психотерапевтических отношений между врачом и пациентом. В течение этого периода и последующих 20 лет исследователи создавали концепцию и теорию арт-терапии, вплоть до 1969 г. В 1980–1990-х годах арт-терапия получила широкое признание в связи с ее применением для ухода за больными деменцией, главным образом путем наблюдения за тем, что рисуют пациенты. В XXI в. использование арт-терапии в лечении деменции постепенно увеличивалось, формы арт-терапии становились все более разнообразными, не ограничиваясь традиционными, такими как живопись, изготовление коллажей и вырезание фигур [16, 17, 21]. Они расширяются до инновационных проектов, таких как деятельность в области визуальной оценки классических произведений искусства в музеях и художественных музейных программах и прочих [4, 19]. Это профессиональная деятельность, в которой используют творческий процесс для того, чтобы исследовать чувства, примирить внутренние эмоциональные конфликты, повысить самосознание, управлять поведением и вредными привычками, развивать социальные навыки, снижать уровень тревожности и повышать самооценку [23, 24]. В последние годы нефармакологические подходы были применены у пожилых людей в попытке решить проблему когнитивного снижения и улучшить умственное функционирование. Под арт-терапией мы понимаем широко распространенное психосоциальное лечение, которое, как известно, привлекает внимание и улучшает когнитивные способности, а также настроение у лиц с деменцией.

* Статья выполнена при поддержке гранта М-2025-5 от 30.05.2025 («Формирование психологической готовности субъектов образовательной среды к разрешению межэтнических конфликтов в мультикультурном обществе», руководитель докт. психол. наук проф. В.И. Долгова) в рамках Конкурса на проведение научно-исследовательских работ по приоритетным направлениям научной деятельности совместно с ФГБОУ ВО «Мордовский государственный педагогический университет им. М.Е. Евсевьева».

Однако исследования, оценивающие преимущества и недостатки арт-терапии в названной популяции, ограничены.

Теоретической базой арт-терапии является, главным образом, теория латерализации мозга, которая утверждает, что левое полушарие является «академическим мозгом» и отвечает за логическое мышление, анализ, язык, письмо, в то время как правое полушарие является «художественным мозгом» и отвечает за творческое мышление, интуицию, восприятие цвета и пространства [27–29]. При обработке сенсорной или эмоциональной информации правое полушарие сначала создает визуальный образ, обрабатывает информацию и затем передает ее в левое полушарие для выработки вербализованного мышления и памяти. И даже в тех случаях, когда люди имеют нарушенные языковые способности и не могут вербализовать мышление, чтобы показать свои чувства, сохранённые визуальные и моторные навыки позволяют им выразить эмоции, улучшить настроение через линии, формы и цвета в творчестве [30, 31].

По мере старения способности адаптироваться к повседневной жизни и познания постепенно снижаются, а существующее окружение не позволяет выражать свои негативные эмоции [12]. Это закрепляет склонность к поведенческим и психологическим симптомам, таким как тревога, депрессия и так далее и приводит к снижению качества жизни. Арт-терапия — это невербальный способ выражения через интуитивное графическое визуальное представление, которое помогает отработать эти негативные эмоции и облегчать поведенческие и психологические симптомы, тем самым улучшая качество жизни людей старшего поколения [9]. Кроме того, искусство стимулирует височную долю, которая влияет на распознавание объектов и точное языковое выражение, и теменную долю, которая воспринимает пространственное положение объектов и управляет мелкой моторикой рук. Поэтому арт-терапия помогает в изучении языков, развивает мелкую моторику рук, что поддерживает и развивает двигательные навыки и координацию, а также улучшает восприятие цвета, формы, пространства, пропорций и т. д.

Традиционные формы и методы арт-терапии — это рисование граффити, живопись, изготовление коллажей, лепка, песочная терапия и т. д. Они предназначены для того, чтобы направлять людей на создание и выражение чувств, чтобы помочь им выплеснуть эмоции, облегчить стресс и улучшить свое физиологическое, психическое состояние и на-

строение. В процессе развития арт-терапии постоянно появляются новые формы и методы. Сейчас широко используют возможности музеев и художественных галерей, включающие наблюдение классических произведений искусства и их оценку. Исходя из творческой формы, арт-терапию можно разделить на два типа — структурную и неструктурную. В структурной арт-терапии интервентор определяет тему и инструменты для работы, в то время как пациенты создают продукт с помощью инструментов в соответствии с темой. В неструктурной арт-терапии пациенты проявляют инициативу в выборе темы и художественных средств для спонтанного творчества, что стимулирует его и усиливает чувство самоконтроля при выборе живописных материалов различного цвета, форм и др.

Известно, что в процессе старения могут развиваться беспокойство, гнев, депрессия, тревога, печаль и другие поведенческие и психологические симптомы деменции, что приводит к снижению качества жизни [5]. С возрастом дисфункция правого полушария головного мозга может привести к патологической эмоциональной активности у пациентов, а занятия искусством регулируют настроение, воздействуя именно на правое полушарие головного мозга. Кроме того, если пациенты способны выражать негативные эмоции через вербальные и невербальные коммуникации в условиях безопасной и комфортной среды, то это поможет им выразить себя, они смогут испытать радость созидания. При занятиях творчеством отрицательные эмоции значительно ослабляются, формируется повышенный интерес и определенное чувство удовлетворения, укрепляется чувство самоконтроля, удовлетворяется потребность в уважении, улучшается качество жизни. Люди способны выражать и познавать себя через взаимодействие с другими в групповой деятельности, тем самым формировать хорошие межличностные отношения и снижать чувство социальной изоляции [25].

Однако все сказанное требует создания персонализированных программ для улучшения когнитивных функций, уменьшения поведенческих и психологических симптомов и, в конечном итоге, улучшения качества жизни людей старшего поколения [7]. Персонализация строится на системе знаний о психосоматическом здоровье пожилого человека и соответствующем выборе практической модели арт-терапевтического взаимодействия с ним.

Различные формы *передвижной арт-терапии* предполагают проведение занятий вне стационара для оказания помощи населению [10]. Она

направлена на то, чтобы сделать арт-терапию более доступной для разных групп населения и способствовать взаимодействию людей. Идея о том, что для практической модели обучения групповая передвижная арт-терапия предоставляет множество уникальных сервисов, поддержана и другими авторами [6, 8].

Передвижные арт-программы применяют в лечении ветеранов с хроническим посттравматическим стрессовым расстройством [22]. Лица, которые избегают и/или имеют диссоциативные посттравматические стрессовые расстройства, могут с меньшей вероятностью участвовать в групповых методах лечения травм и, следовательно, с большей вероятностью отказаться от терапии. Этим людям чрезвычайно необходима арт-терапия как альтернатива вербальным или когнитивным процессам — с помощью специально подготовленных волонтеров для передвижной работы. Мы, например, готовим волонтеров факультета психологии, которые выполняют выпускную квалификационную работу, участвуя в передвижной арт-терапии под руководством научного руководителя. При этом условия передвижной арт-терапии действительно является недорогой творческой моделью, связанной с выпускной программой, которая обеспечивает краткосрочное мобильное лечение для различных групп населения в большом городе и вокруг него.

Передвижная модель работы с людьми старшего поколения имеет три заметных особенности: предоставляет ценную краткосрочную арт-терапию бесплатно для нуждающихся людей пожилого возраста; укрепляет связи между выпускником программы арт-терапии и старшим поколением; позволяет студентам иметь прямой контакт с уникальной клиентской аудиторией, которая контрастирует с их практическим опытом.

Исследование влияния *практической арт-терапии*, сопоставление и обобщение полученных результатов позволило сделать вывод о том, что и групповое взаимодействие обеспечивает специфические рабочие механизмы этого вида терапии [26].

Сбор данных в этом исследовании осуществляли в два этапа. Первый нарративный материал состоял из ретроспективных сочинений участников ($n=68$) из 12 различных арт-терапевтических групп. В ходе систематического качественного контент-анализа нарративных данных было выявлено 12 приоритетных тем воздействия, описанных клиентами. На втором этапе сбора данных достоверность контент-анализа была проверена путем проведения опроса участников групп, также был разработан опросник для самоотчета, содержащий

структурированные и открытые пункты. В опроснике к самоотчетам были зафиксированы результаты долгосрочного наблюдения за пациентами ($n=51$), доля ответов составила 63,75%. Из числа опрошенных 98% считали, что арт-терапия оказывает положительное влияние на их психологическое здоровье, 82% признали положительное влияние на их социальные отношения, а 67% отметили такое влияние на свое физическое здоровье. Наконец, триангуляция контент-анализа с опросом позволила автору сопоставить и обобщить полученные результаты и сделать вывод о том, что взаимодействие с группой и искусством обеспечивают специфические рабочие механизмы арт-терапии.

Сопоставимое исследование влияния групповой арт-терапии на пожилых корейских взрослых с нейрокогнитивными нарушениями проведено в 2016 г. [18] с помощью авторской программы, которая включала 36 сеансов и использовала широкий спектр материалов, включая рисовую бумагу, корейские краски и кисти, а также чернильные палочки. Целью программы было снижение уровня депрессии у пациентов и улучшение их способности к самовыражению. В этом исследовании анализировали эффект арт-терапии с использованием короткой гериатрической шкалы депрессии и компьютерного анализа живописных узоров. Было показано, что у пожилых корейцев с нейрокогнитивными расстройствами снизился уровень депрессии и повысился уровень самовыражения, что свидетельствует об эффективности групповой арт-терапии в улучшении состояния пожилых пациентов.

Исследование особенностей арт-терапевтического метода у больных с деменцией в Китае [32] позволило составить полезные рекомендации о том, как уделять внимание пациентам, как с помощью различных видов искусства стимулировать их самовыражение; как своевременно контролировать изменения внимания и настроения пациентов и их взаимодействие с другими участниками процесса, а также интерпретацию пациентом произведений искусства; как использовать художественные средства в соответствии с особенностями отдельных пациентов (например, для пожилых пациентов больше подходят инструменты, сделанные из мягких материалов, ими легко работать; выбор кисти с тонким кончиком может вызвать раздражение). Качество рисунков больных может быть проигнорировано, главное, чтобы пациенты делились с интервентом своими чувствами и настроением.

Об особенностях структурированной арт-терапии и музыкально-реминисцентной деятельности говорит проведенное в 2019 г. исследова-

ние [20], согласно которому у пожилых людей, получавших арт-терапию, улучшение памяти и внимания наблюдали через 3 мес, а через 6 мес — стойкое улучшение памяти. В этой работе использовали структурированную арт-терапию, которая была введена в качестве 9-месячного рандомизированного контрольного исследования с участием пожилых людей с легкими когнитивными нарушениями ($n=68$). В исследовании принимали участие три группы, в двух из них применяли разные формы и методы коррекции — арт-терапию ($n=22$) и музыкально-реминисцентную активность ($n=24$), контрольная группа была без лечения ($n=22$). Как арт-терапию, так и музыкальную реминисценцию проводили еженедельно в течение 3 мес, а затем 2 раза/нед в течение 6 мес. Арт-терапия состояла из двух структурированных компонентов — физического создания произведений искусства и когнитивной оценки картин. Первичный результат — когнитивные показатели по нейропсихологическим тестам показали значительное улучшение в областях памяти, которые сохранялись в течение 9 мес на фоне арт-терапии. Дополнительные эффекты были отмечены в зрительно-пространственных способностях, внимании, рабочей памяти и исполнительных функциях. Полученные результаты подтверждают преимущества арт-терапии как средства самовыражения и исцеления в различных клинических и реабилитационных условиях и показывают потенциальные возможности структурированной арт-терапии у пожилых людей с легкими когнитивными нарушениями.

Значительное улучшение психического здоровья с помощью арт-терапии убедительно доказано и другими авторскими коллективами [1, 3]. Так, исследователями S. Naeyen и соавт. [14] были использованы вторичные данные ($n=74$) от пациентов с диагнозом расстройств личности, выявленных в результате предтест/посттестовой арт-терапии, с интервалом между повторными мероприятиями 10 нед. Получены основные выводы: арт-терапия оказала большое влияние на симптомы дистресса, гибкость, самочувствие, внимательность и режимы схемы; она была столь же эффективна для уменьшения психических заболеваний, как и для улучшения позитивного психического здоровья. Последнее и психические заболевания следует рассматривать как две стороны одной медали.

В целом арт-терапия способна обеспечить альтернативный канал коммуникации у людей с нарушением языковых способностей для самовыраже-

ния. Она способствует поддержанию и развитию координационных и двигательных навыков и укреплению мелкой моторики. Применение арт-терапии возможно в любом возрасте и даже на всех стадиях деменции. Она способствует пониманию состояния пожилого человека через содержание, цвет и линии картины и тем самым оказывает целенаправленную помощь. В процессе арт-терапии люди получают удовлетворение от своих художественных работ. В процессе групповой арт-терапии развивается общение и сотрудничество, формируются новые способы видения, интерпретации и реагирования на ситуации, развивается каталитическая составляющая мультимодального лечения.

Выявлены и сложности использования методов арт-терапии в работе с людьми старшего поколения. Люди без художественного образования должны учиться, начиная с азов. Арт-терапия требует, чтобы функции рук не были нарушены и люди были способны выполнять простые задачи. Арт-терапия имеет смешанные результаты в улучшении когнитивных способностей пациентов. Существуют большие различия в отношении периода, частоты, продолжительности и средств измерения в арт-терапии.

Заключение

Особенности использования методов арт-терапии у людей старшего поколения связаны с характеристиками психического здоровья, личных предпочтений и культурных особенностей пациентов. В зависимости от названных характеристик происходит активное обновление традиционных форм и методов арт-терапии.

Проведенный анализ научных исследований выявил, что в процессе арт-терапии отрицательные эмоции значительно ослабляются, формируется повышенный интерес и определенное чувство удовлетворения, укрепляется чувство самоконтроля, удовлетворяется потребность в уважении, улучшается качество жизни пациентов.

Автор выражает благодарность ФГБОУ ВО «Мордовский государственный педагогический университет им. М.Е. Евсевьева» за финансовую поддержку исследования; кафедре теоретической и прикладной психологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный гуманитарно-педагогический университет» за апробацию основных идей исследования; Управлению научной работы ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный гуманитарно-педагогический университет» за содействие в организации данного исследования; редакции журнала «Успехи геронтологии» за оперативную и качественную подготовку статьи к печати.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Alyami A.M.S. The role of art therapy in counterterrorism: The Saudi experience // *Arts Psychother.* 2015. Vol. 44. P. 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.aip.2015.04.003>
2. Anisimov V.N., Serpov V.Y., Finagentov A.V., Khavinson V.K. A new stage of development of gerontology and geriatrics in RUSSIA: problems in creation of a geriatric-care system. part 2. structure of the system and a scientific approach // *Adv. Geront.* 2018. Vol. 8. P. 1–11. <https://doi.org/10.1134/S2079057018010022>
3. Barak A., Stebbins A. Imaginary dialogues: Witnessing in prison-based creative arts therapies // *Arts Psychother.* 2017. Vol. 56. P. 53–60. <https://doi.org/10.1016/j.aip.2017.07.003>
4. Bennington R., Backos A., Harrison J. et al. Art therapy in art museums: Promoting social connectedness and psychological well-being of older adults // *Arts Psychother.* 2016. Vol. 49. P. 34–43. <https://doi.org/10.1016/j.aip.2016.05.013>
5. Bourdon D.-E., El-Baalbaki G., Girard D. et al. Schemas and strategies in cognitive-behavioral therapy for PTSD: A systematic review // *Europ. J. Trauma Dissociat.* 2019. Vol. 3, № 1. P. 33–47. <https://doi.org/10.1016/j.ejtd.2018.09.005>
6. Carlton N.R. Digital culture and art therapy // *Arts Psychother.* 2014. Vol. 41, № 1. P. 41–45. <https://doi.org/10.1016/j.aip.2013.11.006>
7. Carstensen G., Rosberg B., Mc Kee K.J., Åberg A.C. Before evening falls: Perspectives of a good old age and healthy aging among oldest-old Swedish men // *Arch. Geront. Geriat.* 2019. Vol. 82. P. 35–44. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2019.01.002>
8. Czamanski-Cohen J., Weihs K.L. The bodymind model: A platform for studying the mechanisms of change induced by art therapy // *Arts Psychother.* 2016. Vol. 51. P. 63–71. <https://doi.org/10.1016/j.aip.2016.08.006>
9. Daniel F., Antunes S., Guadalupe S. et al. Resilient coping and social networks in old age // *Europ. Psychiat.* 2017. Vol. 41. P. S100–S101. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.01.311>
10. Furman L., Boeve H. Itinerant art therapy: An educational model for community outreach therapeutic service // *Arts Psychother.* 2018. Vol. 57. P. 65–71. <https://doi.org/10.1016/j.aip.2017.09.003>
11. Gallistl V. The emergence of the creative ager — On subject cultures of late-life creativity // *J. Aging Stud.* 2018. Vol. 46. P. 93–99. <https://doi.org/10.1016/j.jaging.2018.07.002>
12. Garrido J.M.F., Conde M.D.D., Vázquez M.A.V. et al. The perspective of different age groups regarding old age and aging in highly aged contexts // *Soc. Sci. J.* 2021. Vol. 58. P. 77–90. <https://doi.org/10.1016/j.soscij.2019.03.001>
13. Gerge A., Pedersen I.N. Analyzing pictorial artifacts from psychotherapy and art therapy when overcoming stress and trauma // *Arts Psychother.* 2017. Vol. 54. P. 56–68. <https://doi.org/10.1016/j.aip.2017.02.001>
14. Haeyen S., Hooren S., Veld W.M., Hutschemaekers G. Promoting mental health versus reducing mental illness in art therapy with patients with personality disorders: A quantitative study // *Arts Psychother.* 2018. Vol. 58. P. 11–16. <https://doi.org/10.1016/j.aip.2017.12.009>
15. Helvik A.-S., Bjorklof G.H., Corazzini K. et al. Are coping strategies and locus of control orientation associated with health-related quality of life in older adults with and without depression? // *Arch. Geront. Geriat.* 2016. Vol. 64. P. 130–137. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2016.01.014>
16. Hilbuch A., Snir S., Regev D., Orkibi H. The role of art materials in the transference relationship: Art psychotherapists' perspective // *Arts Psychother.* 2016. Vol. 49. P. 19–26. <https://doi.org/10.1016/j.aip.2016.05.011>
17. Kim J.H. Productive aging of Korean older people based on time use // *Soc. Sci. Med.* 2019. Vol. 229. P. 6–13. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2018.04.020>
18. Kim K.M., Nomura S. The effect of group art therapy on older Korean adults with Neurocognitive Disorders // *Arts Psychother.* 2016. Vol. 47. P. 48–54. <https://doi.org/10.1016/j.aip.2015.11.002>
19. Kim S., Han J., Kim Y.-H., Oh Y.-J. A Computer Art Therapy System for Kinetic Family Drawing (CATS_KFD) // *Arts Psychother.* 2011. Vol. 38, № 1. P. 17–28. <https://doi.org/10.1016/j.aip.2010.10.002>
20. Lee R., Wong J., Shoon W.L. et al. Art therapy for the prevention of cognitive decline // *Arts Psychother.* 2019. Vol. 64. P. 20–25. <https://doi.org/10.1016/j.aip.2018.12.003>
21. Levy B.R., Chung P.H., Slade M.D. et al. Active coping shields against negative aging self-stereotypes contributing to psychiatric conditions // *Soc. Sci. Med.* 2019. Vol. 228. P. 25–29. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2019.02.035>
22. Lobban J., Murphy D. Understanding the role art therapy can take in treating veterans with chronic post-traumatic stress disorder // *Arts Psychother.* 2019. Vol. 62. P. 37–44. <https://doi.org/10.1016/j.aip.2018.11.011>
23. Mattson D.C. Issues in computerized art therapy // *Arts Psychother.* 2010. Vol. 37, № 4. P. 328–334. <https://doi.org/10.1016/j.aip.2010.05.008>
24. Mosallanezhad Z., Sotoudeh G.R., Jutengren G. et al. A structural equation model of the relation between socioeconomic status, physical activity level, independence and health status in older Iranian people // *Arch. Geront. Geriat.* 2017. Vol. 70. P. 123–129. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2017.01.004>
25. Nguyen L., Murphy K., Andrews G. Cognitive and neural plasticity in old age: A systematic review of evidence from executive functions cognitive training // *Ageing Res. Rev.* 2019. Vol. 53. P. 100912. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.100912>
26. Rankanen M. Clients' experiences of the impacts of an experiential art therapy group // *Arts Psychother.* 2016. Vol. 50. P. 101–110. <https://doi.org/10.1016/j.aip.2016.06.002>
27. Sakaki M., Yagi A., Murayama K. Curiosity in old age: A possible key to achieving adaptive aging // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2018. Vol. 88. P. 106–116. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.03.007>
28. Senkevich L.V. Phenomenological and process dynamic characteristics of existential identity crisis // *Global Media J.* 2016. Vol. S2. № 19. P. 1–10. <http://www.globalmediajournal.com/open-access/phenomenological-and-process-dynamic-characteristics-of-existential-identity-crisis.php?aid=72860>
29. Spooner H., Lee J.B., Langston D.G. et al. Using distance technology to deliver the creative arts therapies to veterans: Case studies in art, dance/movement and music therapy // *Arts Psychother.* 2019. Vol. 62. P. 12–18. <https://doi.org/10.1016/j.aip.2018.11.012>
30. Srivastava R., Tang T.L.-P. Coping intelligence: coping strategies and organizational commitment among boundary spanning employees // *J. Busin. Ethics.* 2015. Vol. 130. P. 525–542. <https://doi.org/10.1007/s10551-014-2234-4>
31. Sultanova F., Velichkovsky B., Rupchev G. et al. Emotional faces processing in working memory related to coping strategies // *Europ. Psychiat.* 2019. Vol. 56, № S1. P. S741. <https://elibrary.ru/item.asp?id=38502861>
32. Wang Q.-Y., Li D.-M. Advances in art therapy for patients with dementia // *Chinese Nurs. Res.* 2016. Vol. 3, № 3. P. 105–108. <https://doi.org/10.1016/j.cnre.2016.06.011>

Поступила в редакцию 09.03.2025

После доработки 16.04.2025

Принята к публикации 22.04.2025

V.I. Dolgova

**DEVELOPMENT OF PERSONALITY AND INTERPERSONAL RELATIONS
OF OLDER PEOPLE IN A MULTICULTURAL ART THERAPEUTIC
EDUCATIONAL SPACE**

South Ural State Humanitarian and Pedagogical University, 69 V.I. Lenin ave., Chelyabinsk 454080,
e-mail: 23a12@lst.ru

Preservation of personality, development of needs and abilities of an elderly person, and his spiritual elevation imply maximum use of the entire system of spiritual values and enormous spiritual potential that can manifest itself in late creativity. The subjectivity that arises in connection with late creativity focuses on active and rejuvenating aging, creativity is an arena in which age relations are negotiated and regulated. An analysis of the subject cultures that arise from creativity in later life shows how creative practice develops a certain self-image focused on productivity and maintaining a person's social positions. The purpose of the study proposed in the article is to show the features of the use of art therapy methods in working with older people in different living conditions (remote and insufficient).

Key words: *art therapy, older generation, creative activity, emotional stability, mental health*

А.А. Жуков¹, Н.Г. Лукьянов^{1,2}, К.Л. Козлов^{1,2}

ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕВОЖЕЛУДОЧКОВОГО УСТРОЙСТВА ВСПОМОГАТЕЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП (обзор)

¹ Санкт-Петербургский медико-социальный институт, 195271, Санкт-Петербург, Кондратьевский проспект, 72, лит. А, e-mail: zhukov163@gmail.com; ² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, лит. Ж

ХСН неизбежно остается прогрессирующим заболеванием во всем мире. В статье представлены результаты применения различных левожелудочковых устройств вспомогательного кровообращения у пациентов разных возрастных групп с ХСН. Представлены опыт, результаты, эффективность применения имплантируемых современных устройств с технологией полной магнитной левитации на основании рандомизированных клинических исследований и реальной клинической практики. Рассмотрен обзор системы «HeartMate 3»™ и принцип его работы. Данное обзорное исследование ставит целью систематизировать имеющуюся современную научную информацию о применении систем механической поддержки кровообращения и, в частности, системы «HeartMate 3»™ в комплексном лечении ХСН у пациентов разных возрастных групп.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, низкая фракция выброса левого желудочка, пожилые пациенты, левожелудочковые системы вспомогательного кровообращения, система «HeartMate 3»™

ХСН неизбежно остается прогрессирующим заболеванием во всем мире. При этом ее распространенность растет год от года, в том числе из-за демографического старения населения (увеличение доли пожилых людей в общей популяции). По оценкам, во всем мире насчитывается более 64 млн людей с таким диагнозом. В развитых странах число пациентов с ХСН в среднем составляет до 2% от общего числа взрослого населения. Согласно данным российских эпидемиологических исследований, распространенность ХСН в России увеличилась с 6,1 до 8,2% [2].

Пациентов с умеренной и тяжелой степенью госпитализируют с высокой частотой, и в подавляющем большинстве они рефрактерны к оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ). В настоящее время для лечения больных ХСН тяжелой степени

разработаны высокотехнологичные виды лечения, способные улучшать прогноз.

К основным вариантам высокотехнологичных методов немедикаментозного лечения ХСН тяжелой степени относят реваскуляризацию миокарда, пластику ЛЖ, аневризмэктомия, коррекцию клапанной патологии, бивентрикулярную стимуляцию (сердечная ресинхронизирующая терапия), имплантацию кардиовертера-дефибриллятора, трансплантацию сердца [4].

На сегодняшний день все большее развитие получают транскатетерные технологии для коррекции клапанной патологии, в частности транскатетерная реконструкция митрального и трикуспидального клапана по типу «край-в-край». Данные технологии особенно показаны и эффективны для пациентов с ХСН высокого хирургического риска, пожилого и старческого возраста. Однако применение таких методов лечения пациентов с прогрессирующей стадией заболевания ограничено.

Трансплантация сердца — один из методов лечения терминальной ХСН. Однако ввиду ограниченного количества доноров и возможных противопоказаний, особенно у пациентов пожилой возрастной группы, он также весьма лимитирован.

Пациентов с тяжелой степенью ХСН характеризуют одышка, критически сниженная толерантность к физическим нагрузкам и, как следствие, снижение или невозможность выполнения обычной физической активности, социальная исключенность, значительно ограниченная продолжительность жизни, высокая смертность.

Прогноз при сердечной недостаточности (СН) является неблагоприятным. По международным данным, половина таких пациентов умирают в течение 5 лет. Тридцатидневные, однолетние и пя-

тилетние показатели смерти после госпитализации по причине СН составляют 10,4; 22 и 42,3% соответственно [20]. Следует отметить, что СН может быть вызвана снижением сократительной функции ЛЖ сердца, но также может возникнуть при почти нормальной его функции [3]. Основными целями лечения пациентов разных возрастных групп с ХСН являются устранение симптомов данной патологии, снижение количества госпитализаций, улучшение прогноза и качества жизни [4].

Технологию имплантируемых систем вспомогательного кровообращения длительного пользования для поддержания функции ЛЖ сердца разрабатывали на протяжении нескольких последних десятилетий. Сейчас эти системы представляют собой важную терапевтическую альтернативу для пациентов с СН на поздней стадии. Особенно это касается применения новых поколений левожелудочковых систем вспомогательного кровообращения (ЛЖСВК) с постоянным потоком, которые демонстрируют свою эффективность и выживаемость у пациентов разных возрастных групп с прогрессирующей и терминальной стадиями ХСН по сравнению с ОМТ и другими методами лечения на протяжении последнего десятилетия.

Метод предоставляет возможность контроля и улучшения сердечного выброса путём перекачивания крови из ЛЖ в артериальную систему и другие органы. Продолжительное применение имплантируемой ЛЖСВК длительного пользования для поддержания сократительной функции ЛЖ сердца восстанавливает нормальное кровообращение и в большинстве случаев улучшает физическое состояние и качество жизни пациента. Имплантируемые системы вспомогательного кровообращения длительного пользования могут использоваться временно для пациентов, ожидающих пересадки сердца или восстанавливающих его функцию, а также для пациентов, не являющихся кандидатами на пересадку сердца. Имплантация ЛЖСВК длительного пользования может являться пожизненным решением как целевая терапия.

История развития имплантируемых левожелудочковых систем вспомогательного кровообращения

История развития желудочковых систем вспомогательного кровообращения началась в 1960-х годах. В 1964 г. Национальный институт сердца, легких и крови США решил финансировать разработку механических устройств для краткосрочной и долгосрочной поддержки крово-

обращения, включая полностью искусственное сердце [15]. Первая успешно имплантированная ЛЖСВК, также известная в литературе как Left Ventricle Assist Device (LVAD), была выполнена Майклом Эллис Дебейки в 1966 г. [5]. В 1970 г. в США была введена программа создания имплантируемых устройств вспомогательного кровообращения, и в 1978 г. выполнена первая имплантация LVAD пациенту в качестве «моста» к трансплантации сердца. В клинической практике начали использовать такие системы, как «Thoratec Ventricular Assist Device» в 1982 г. и «Berlin Heart» в 1988 г. [6, 8]. В это же время начали разрабатывать имплантируемые ЛЖСВК «Novacor» (1984 г.) и «HeartMate» (1986 г.) с первым применением в клинической практике [7, 14].

Первые устройства LVAD были с пульсирующим потоком крови, с большим количеством осложнений, недостаточной надежностью и долговечностью. С развитием технологий и инженерных инноваций на смену систем LVAD с пульсирующим потоком пришли системы LVAD с постоянным потоком крови, которые отличались меньшими размерами, числом подвижных частей и предполагаемым снижением частоты осложнений и нежелательных явлений [19].

В России в качестве «моста» к трансплантации сердца имплантируемая система длительной механической поддержки кровообращения отечественного производства «АВК-Н» (Россия) была успешно применена в 2012 г. [1]. С 2020 г. в клинической практике применяют усовершенствованную, по сравнению с предыдущей, систему длительной механической поддержки кровообращения «Стрим Кардио» производства ООО «БИОСОФТ-М» (Россия). Данные ЛЖСВК с постоянным потоком крови имеют аксиальный тип насоса с гидродинамическим подшипником.

ЛЖСВК «HeartMate 3»TM (НМЗ) — новейшая генерация центрифужного насоса постоянного потока с полной магнитной левитацией ротора (использование без осевого ротора на магнитном подвесе). Клиническое применение данной системы впервые было осуществлено в 2014 г. [12, 17]. По сравнению с другими предшествующими устройствами, в НМЗ были применены технические инновации, такие как полная магнитная левитация ротора, большие просветы для кровотока позволили в значительной степени снизить травму крови и, как следствие, гемолиз. Помимо этого, за счет применяемой технологии полной магнитной левитации удалось практически полностью

снизить риск тромбоза устройства. Применение НМЗ в значительной степени позволило снизить риск и частоту появления осложнений по сравнению с аналогичными устройствами.

Согласно данным Росздравнадзора, в РФ на сегодняшний день зарегистрированы и используются два вида имплантируемых ЛЖСВК — «HeartMate 3»TM (США) и «Стрим Кардио» (Россия).

Доказательная база. Многоцентровые исследования и регистры подтверждают клинические преимущества использования имплантируемых и экстракорпоральных устройств механической поддержки кровообращения при лечении тяжелой степени ХСН у пациентов разных возрастных групп, демонстрируя статистически и клинически значимые улучшения выживаемости, качества жизни и существенное снижение частоты нежелательных явлений, в том числе по сравнению с пациентами, получающими ОМТ.

REMATCH (The Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart failure trial) остается единственным в мире рандомизированным контролируемым многоцентровым исследованием, сравнивающим имплантацию ЛЖСВК с ОМТ [16], так как после его публикации подобные работы были признаны неэтичными, потому что было статистически значимо доказано преимущество использования имплантируемой ЛЖСВК длительного пользования.

В исследовании приняли участие 129 пациентов, из которых 68 были рандомизированы в группу имплантации ЛЖСВК длительного пользования

НМЗ, 61 — в группу с ОМТ. В группе имплантируемой системы были пациенты в том числе пожилого возраста (средний возраст — 66 лет, ФВ ЛЖ — 17%), 65% пациентов получали внутривенные инотропные препараты, все больные имели IV ФК (по NYHA). Клинические исходы оценивали через 2 года от начала исследования.

Исследование показало статистически значимое снижение смертности от любых причин на 48% в группе с имплантируемой вспомогательной системой по сравнению с группой ОМТ в течение 2 лет наблюдения (относительный риск 0,52; 95% ДИ 0,34–0,78, $p=0,001$), *рис. 1*. Через 1 год после имплантации выживаемость в этой группе была 52% по сравнению с 25% в группе ОМТ ($p=0,002$). Через 2 года после имплантации выживаемость в этой группе была 23% по сравнению с 8% в группе ОМТ ($p=0,09$). Медианная выживаемость составила 408 дней в группе ЛЖСВК и 150 дней в группе ОМТ.

Помимо статистически и клинически значимого увеличения выживаемости больных, было отмечено статистически значимое улучшение качества их жизни (*табл. 1*). Через 1 год после начала исследования медианный ФК больных в группе с имплантируемой ЛЖСВК составил II, в то время как в группе ОМТ — IV, как и на момент начала исследования. По данным опросника SF-36, статистически значимые изменения были отмечены как в физическом, так и эмоциональном аспекте качества жизни больных.

Многоцентровое обсервационное проспективное исследование Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS) и результаты 10-летнего исследования на основании данных межведомственного регистра средств механической поддержки кровообращения в США за период 2013–2022 г., включившее 27 493 пациента, которым были имплантированы ЛЖСВК длительного использования [9], продемонстрировали следующие результаты. В исследование были включены пациенты разных возрастных групп, в том числе пожилого возраста старше 60 лет, средний возраст — 59 лет. 66,3% пациентов имели на момент имплантации ФВ ЛЖ меньше 20%, у 24,9% пациентов она была в пределах 29–20%. Из общей когорты, ЛЖСВК центрифужного типа с полной магнитной левитацией была имплантирована 10 920 пациентам. В сравнении с периодом 2013–2017 гг., когда большинству пациентов имплантировали систему «HeartMate II» — ЛЖСВК аксиального

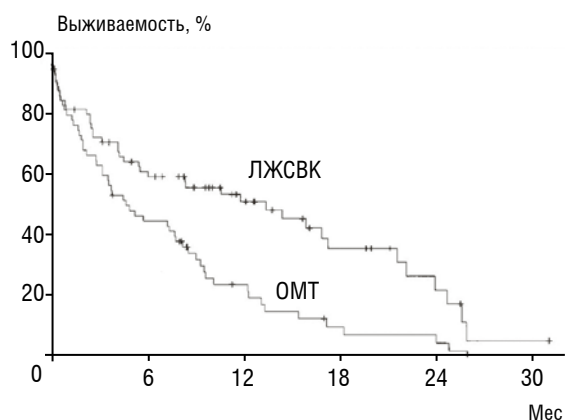
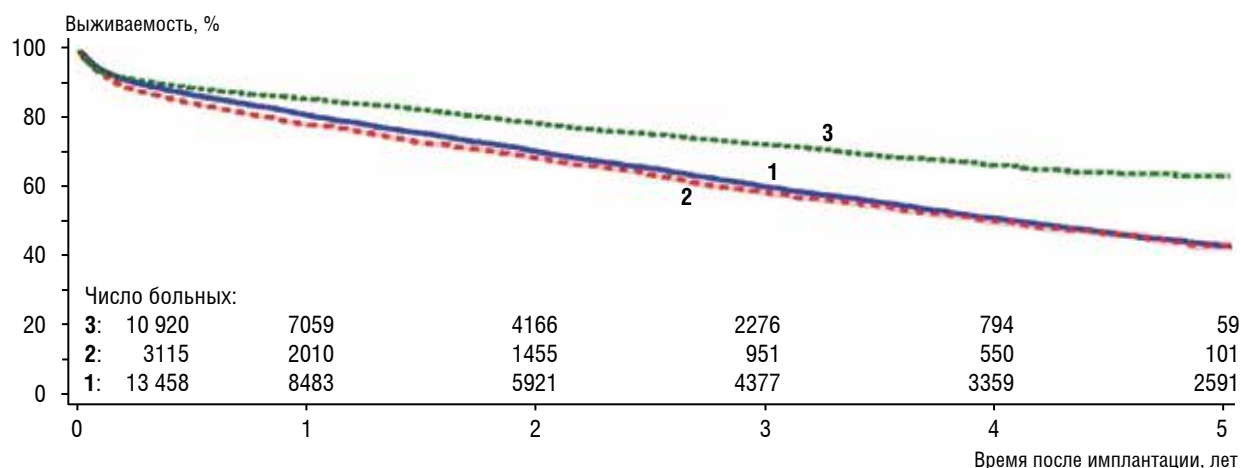


Рис. 1. Выживаемость в группах пациентов с левожелудочковой системой вспомогательного кровообращения (ЛЖСВК) и оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ) в исследовании REMATCH [16]

Показатели качества жизни у пациентов через 1 год после начала исследования REMATCH

Опросник	Группа	Показатель	<i>p</i>
Краткая форма SF-36	Имплантируемая система	46±19	0,01
	Оптимальная медикаментозная терапия	21±21	
эмоциональное функционирование	Имплантируемая система	64±45	0,03
	Оптимальная медикаментозная терапия	17±28	
ФК	Имплантируемая система	II	<0,001
	Оптимальная медикаментозная терапия	IV	



1 — историческая когорта устройств без магнитной левитации, 2013–2017 гг. ($n=13\,458$, умерли 5245)

2 — устройства без магнитной левитации, 2018–2022 гг. ($n=3115$, умерли 1210)

3 — ЛЖСВК с полной магнитной левитацией, 2018–2022 гг. ($n=10\,920$, умерли 2343)

Лет после имплантации	1	2	3
1	81,2%	78,5%	85,9%
2	70,8%	68,9%	78,8%
3	60,6%	59%	72,7%
4	51,6%	50,8%	66,8%
5	43,5%	43,7%	63,7%

Рис. 2. Выживаемость пациентов после имплантации левожелудочковой системы вспомогательного кровообращения (ЛЖСВК) длительного использования по данным регистра INTERMACS за период 2013–2017 и 2018–2022 гг. [9]

типа с гидродинамическим подшипником, в 2017–2022 гг. первое место по частоте имплантации занимала система НМЗ. Было отмечено статистически значимое улучшение одно- и пятилетней выживаемости пациентов (85,9% против 81,2% и 63,7% против 43,5% соответственно, $p<0,0001$), рис. 2.

При анализе выживаемости пациентов, которым были имплантированы ЛЖСВК центрифужного типа с полной магнитной левитацией, разделенных по возрастным группам в период 2018–2022 гг. (рис. 3), одно- и пятилетняя выживаемость в группе пациентов пожилого возраста старше 60 лет составила 83,2 и 58,4% соответственно. Профиль нежелательных явлений после имплантации ЛЖСВК длительного использования с полной магнитной левитацией характеризу-

вался значительным снижением частоты инсульта, желудочно-кишечного кровотечения и повторных госпитализаций (табл. 2).

Рандомизированное исследование MOMENTUM 3 в США было посвящено сравнению системы «HeartMate II» с использованием осевого насоса аксиального типа с гидродинамическим подшипником и новой системы НМЗ с использованием центрифужного ротора и технологии полной магнитной левитации [10]. Всего в исследование были включены 1 028 пациентов: 512 имплантировали систему с использованием осевого аксиального насоса и гидродинамическим подшипником; 516 — ЛЖСВК центрифужного типа с полной магнитной левитацией НМЗ. В группе НМЗ средний возраст пациентов составил 59 лет, ФВ ЛЖ — 17,3%.

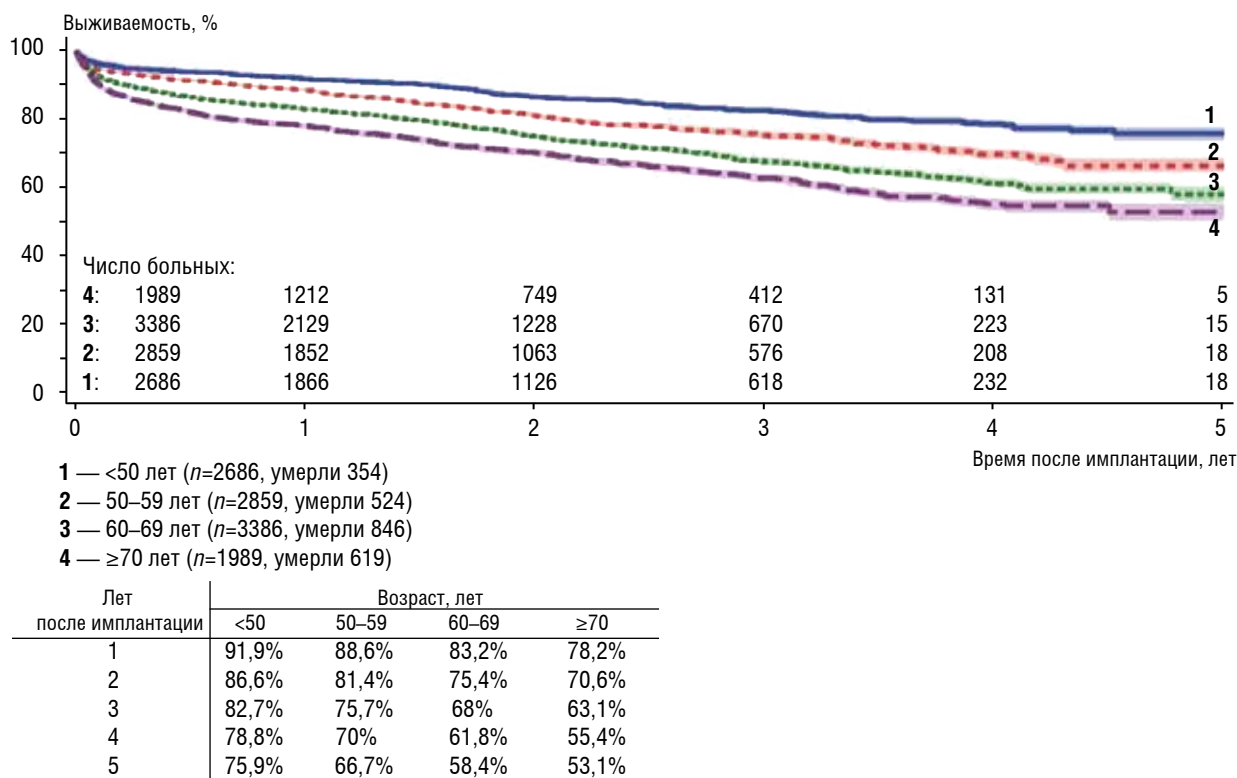


Рис. 3. Выживаемость пациентов разных возрастных групп после имплантации левожелудочковой системы вспомогательного кровообращения длительного использования по данным регистра INTERMACS за период 2018–2022 гг. [9]

Таблица 2

Распределение пациентов по наличию нежелательных явлений в течение 1 года после имплантации левожелудочковой системы вспомогательного кровообращения (ЛЖСВК) длительного использования по данным регистра INTERMACS в период 2018–2022 гг., %

Нежелательное явление	Пациенты с имплантированной системой без магнитной левитации	Пациенты с имплантированной ЛЖСВК с полной магнитной левитацией	p
Подозрение или подтвержденный тромбоз ротора	13	2,7	<0,0001
Инсульт	17,3	6,7	
Желудочно-кишечное кровотечение	23	14,4	
Инфекционные осложнения	14,2	14,4	

Новая система НМЗ продемонстрировала статистически значимо лучшие результаты и безопасность через 2 года после начала исследования в отношении главной конечной точки (пациент жив, без инсульта, без повторной операции для замены или удаления имплантируемой системы) — 76,9% пациентов с НМЗ по сравнению с 64,8% пациентов с системой «HeartMate II». Замена ротора была значительно реже в группе НМЗ — 2,3% по сравнению с группой «HeartMate II» — 11,3%. Также при использовании новой системы была статистически значимо более низкая частота развития тромбоза ротора, инсульта, кровотечения и аритмии (табл. 3).

Преимущества системы НМЗ в отношении повышения общей выживаемости и снижения риска

нежелательных явлений подтверждены в рамках пятилетнего наблюдения за пациентами, в том числе пожилого возраста старше 60 лет, принимавшими участие в исследовании MOMENTUM 3 (477 пациентов, продолжающих получать поддержку с помощью ЛЖСВК через 2 года после имплантации, средний возраст — 62 года) [11]. Так, на рис. 4 представлена пятилетняя выживаемость — в группе НМЗ она была статистически значимо выше, чем в группе «HeartMate II», и составила 58,4 и 43,7% соответственно.

Наряду с увеличением общей пятилетней выживаемости, частота развития таких нежелательных явлений, как тромбоз ротора, инсульт, кровотечение и аритмия при использовании системы

Основные побочные эффекты у пациентов в исследовании MOMENTUM 3, %

Побочный эффект	Пациенты группы «HeartMate II»	Пациенты группы НМЗ	Относительный риск (р значение)
Подозрение или подтвержденный тромбоз ротора	13,9	1,4	0,08 (<0,001)
Инсульт	19,4	9,9	0,42 (<0,001)
Кровотечение	55	43,7	0,64 (<0,001)
Желудочно-кишечное кровотечение	30,9	24,5	0,64 (<0,001)
Аритмия	41	35,9	0,82 (0,02)

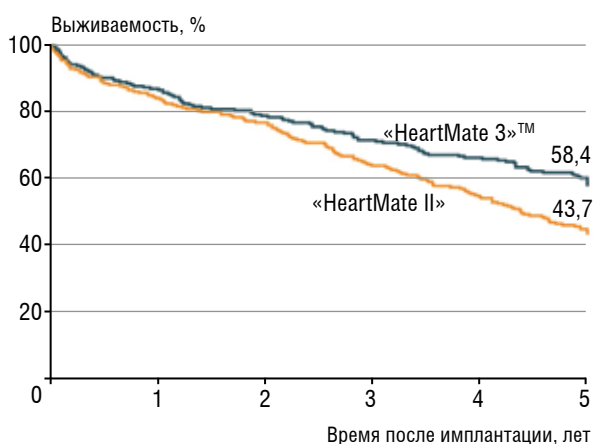
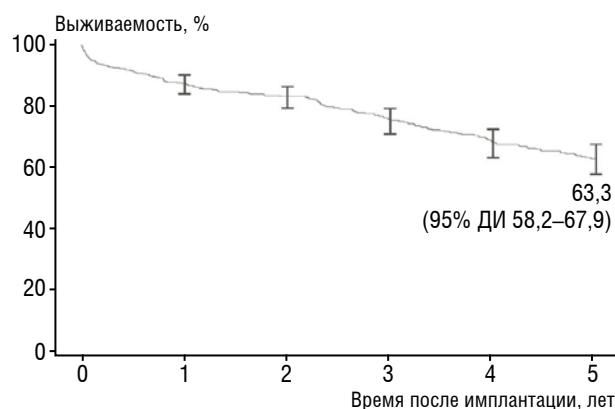


Рис. 4. Пятилетняя выживаемость пациентов при использовании желудочковых вспомогательных систем «HeartMate 3»™ и «HeartMate II» (метод Каплана–Майера). Отношение рисков через 5 лет — 0,72 (95% ДИ 0,58–0,89, $p=0,003$)



Число больных:

463 391 337 273 232 204

Рис. 5. Пятилетняя выживаемость пациентов при использовании желудочковой вспомогательной системы «HeartMate 3»™ по данным европейского регистра ELEVATE [18]

НМЗ была статистически значимо ниже, чем при «HeartMate II» (табл. 4).

По данным европейского регистра ELEVATE, включающего 540 пациентов с имплантированной системой НМЗ, в период с марта 2015 г. по февраль 2017 г. общая пятилетняя выживаемость составила 63,3% [18] (рис. 5). В регистр были включены в том числе пациенты пожилого возраста старше 60 лет (средний возраст — 56 лет, среднее значение ФВ ЛЖ — 18,3%).

Необходимо отметить динамическое снижение частоты нежелательных явлений со 2-го по 5-й год

после имплантации по сравнению с первыми двумя годами: так, частота кровотечения снизилась с 32,8% в первые 2 года до 18,2% со 2-го по 5-й год, частота инсульта составляла 11% в первые 2 года и 3,6% — со 2-го по 5-й год. Частота тромбоза ротора не превышала 1,1% в течение 5 лет.

Наряду с повышением общей выживаемости, результаты проспективного когортного исследования на основании регистра ELEVATE продемонстрировали статистически значимое повышение функциональной активности и качества жизни па-

Основные побочные эффекты по результатам пятилетнего наблюдения пациентов, участвовавших в исследовании MOMENTUM 3, %

Побочный эффект	Пациенты группы «HeartMate II»	Пациенты группы НМЗ	Относительный риск (р значение)
Подозрение или подтвержденный тромбоз ротора	17,6	2,1	0,09 (<0,001)
Инсульт	21,2	10,7	0,37 (<0,001)
Кровотечение	56,8	45,8	0,56 (<0,001)
Желудочно-кишечное кровотечение	33,1	27,8	0,6 (<0,001)
Аритмия	36,4	31,8	0,73 (<0,001)

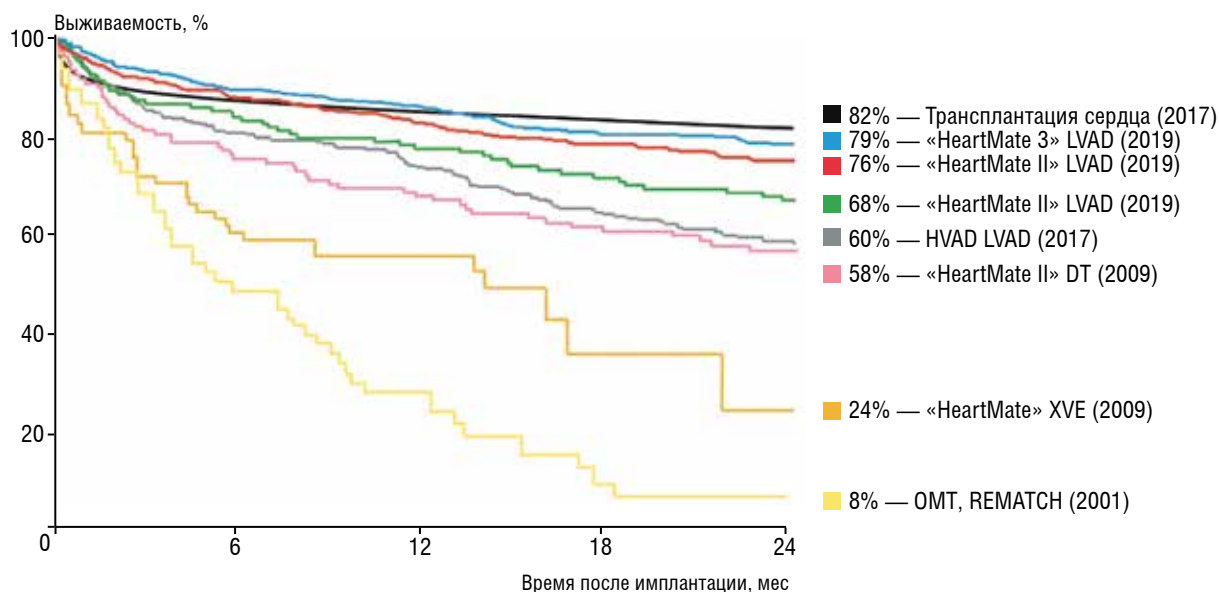


Рис 6. Двухлетняя выживаемость пациентов при использовании имплантируемых левожелудочковых систем вспомогательного кровообращения длительного использования разного поколения [13] и оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ)

циентов, сохраняющиеся в течение 5 лет после имплантации системы НМЗ: устойчивое улучшение по ФК СН (по классификации NYHA) сопровождалось значительной положительной динамикой как результатов теста с 6-минутной ходьбой (со 104 ± 140 до 301 ± 131 м, $p < 0,001$), так и оценки по шкале Европейского опросника оценки качества жизни EQ-5D (с 35 ± 19 до 64 ± 20 баллов, $p < 0,001$).

В результате совершенствования имплантируемых ЛЖСВК длительного пользования их влияние на выживаемость пациентов увеличивалось. На рис. 6 дана двухлетняя выживаемость пациентов при использовании систем «HeartMate» разных поколений [13]. Влияние на выживаемость при использовании систем последнего поколения НМЗ сопоставимо с трансплантацией сердца.

Левожелудочковая система вспомогательного кровообращения «HeartMate 3»™ (НМЗ): принцип работы

ЛЖСВК НМЗ представляет собой комплект оборудования и материалов, которые вместе составляют медицинское устройство, разработанное для обеспечения терапевтической помощи лицам с прогрессирующей СН. В процессе работы НМЗ частично или полностью перенимает функции ЛЖ сердца, восстанавливая таким образом у пациента общую перфузию и облегчая внутреннюю патологическую симптоматику.

ЛЖСВК НМЗ состоит из левожелудочкового устройства вспомогательного кровообращения (ЛЖУВК) — перфузионного насоса, предназна-

ченного для долгосрочной имплантации, и внешнего системного контроллера. Кроме того, система включает все детали, элементы управления, дополнительные принадлежности, интерфейсы, источники питания, вспомогательное оборудование, необходимые для работы устройства (рис. 7).

ЛЖСВК можно использовать в двух режимах: 1) для работы ЛЖУВК в течение неограниченного периода времени можно использовать сетевое питание, которое поступает через модуль питания; 2) для работы ЛЖУВК в течение ограниченного периода времени можно использовать питание от переносных аккумуляторов.

ЛЖУВК НМЗ представляет собой сердечный насос с полной магнитной левитацией, подключенный параллельно с естественным кровообращением (см. рис. 7). Приточная канюля насоса прикрепляется к верхушке ЛЖ. Герметичная отточная канюля подсоединяется к восходящей аорте. С помощью насоса ЛЖУВК создает поток и поддерживает функцию ЛЖ. Устройство имеет центробежную конфигурацию, которая предусматривает течение входящего и выходящего кровотока перпендикулярно оси насоса. Устройство имеет только одну подвижную часть — роторный блок, который внутри потока находится полностью на магнитной подвеске (технология полной магнитной левитации).

Насос приводится в движение за счет внешнего источника питания через кабель. Насос работает параллельно с сердцем, благодаря чему оба могут прокачивать кровь в аорту. ЛЖУВК может генерировать кровоток до 10 л/мин. Кровь поступает

в насос из ЛЖ через приточную канюлю. Лопастей вращающегося ротора проталкивают кровь через насос в отточную канюлю и далее в аорту, обеспечивая системный кровоток. Поток крови через насос во многом зависит от степени функционирования сердца пациента, а также от установленной скорости ЛЖУВК.

Как и при использовании любого прямооточного насоса (осевого, центробежного или смешанного типа), объемная скорость потока через насос прямо пропорциональна давлению в насосе и обратно пропорциональна сопротивлению. С клинической точки зрения, объемная скорость потока через насос — это разница между давлением в аорте и в ЛЖ и общим сосудистым сопротивлением.

Метод включает подготовку имплантируемой ЛЖСВК, операцию имплантации, проводимую через срединную стернотомию либо латеральную торакотомию, с использованием аппарата искусственного кровообращения, подключаемого по стандартной методике кардиохирургии, канюлирование верхушки ЛЖ, размещение насоса с магистральями в грудной полости, вывод наружу чрезкожного кабеля управления и энергопитания, формирование анастомозов, подключение насоса, отключение аппарата искусственного кровообращения, регулирование работы насоса, гемостаз, профилактику инфекции, антикоагулянтную терапию в раннем послеоперационном периоде.

Заключение

Таким образом, наряду с рандомизированными контролируемыми исследованиями, преимущества современных левожелудочковых систем вспомогательного кровообращения длительного использования были также подтверждены в условиях реальной клинической практики.

Современные имплантируемые левожелудочковые системы вспомогательного кровообращения центрифужного типа с полной магнитной левитацией продемонстрировали значительно улучшенный профиль безопасности, эффективности и надежности по сравнению с более ранними моделями. Это позволяет добиться наиболее оптимальных результатов при лечении пациентов разных возрастных групп с тяжелой и терминальной стадиями сердечной недостаточности.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Готье С.В., Иткин Г.П., Шемакин С.Ю. и др. Первый опыт клинического применения отечественного аппарата вспомогательного кровообращения на базе имплантируемо-

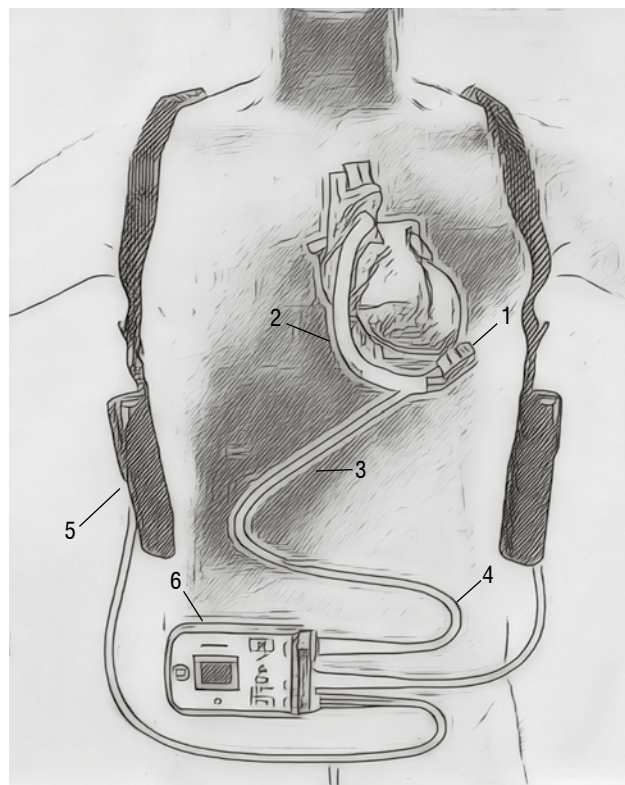


Рис. 7. Левожелудочковая система вспомогательного кровообращения «HeartMate 3»™: 1 — левожелудочковое устройство вспомогательного кровообращения; 2 — герметичная отточная канюля; 3 — кабель насоса; 4 — модульный кабель; 5 — носимые аккумуляторные батареи; 6 — системный контроллер

го осевого насоса для двухэтапной трансплантации сердца // Вестн. трансплантол. и искусственных органов. 2013. Т. 15, № 3. С. 92–101.

2. Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН // Кардиология. 2021. Т. 61, №4. С. 4–14.

3. Российское кардиологическое общество. Хроническая сердечная недостаточность: Клинические рекомендации. М., 2024.

4. Хубулава Г.Г., Козлов К.Л., Богомолов А.Н. и др. Вспомогательные устройства в лечении хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста // Формулы фармации. 2020. Т. 2, № 3. С. 40–57. <https://doi.org/10.17816/phf41944/2713-153X-2020-3-2-40-57>

5. DeBakey M.E. Left ventricular bypass pump for cardiac assistance: Clinical experience // Amer. J. Cardiol. 1971. Vol. 27, № 1. P. 3–11.

6. Farrar D.J., Lawson J.H., Litwak P. et al. Thoratec VAD system as a bridge to heart transplantation // J. Heart Transplantat. 1990. Vol. 9, № 4. P. 415–422. Discussion 422–423.

7. Goldstein D., Oz M. Cardiac Assist Devices: Intracorporeal support: Thermo cardiosystems ventricular assist devices. Hoboken: Futura Publishing Co., 2000. P. 307–322.

8. Hennig E., Zartnack F., Schiessler A., Hetzer R. The Berlin heart assist system // Biomed. Tech. (Berl). 1990. Vol. 35, № 3. P. 294–296.

9. Jorde U., Saeed O., Koehl D. et al. The Society of Thoracic Surgeons Intermacs 2023 Annual Report: Focus on magnetically levitated devices // Ann. Thorac. Surg. 2024. Vol. 117, № 1. P. 33–44. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2023.11.004>

10. Mehra M.R., Uriel N., Naka Y. et al. A fully magnetically levitated ventricular assist device — final report // New Engl. J.

Med. 2019. Vol. 380, № 17. P. 1618–1627. <https://doi:10.1056/NEJMoa1900486>

11. Mehra M.R., Goldstein D.J., Cleveland J.C. et al. Five-year outcomes in patients with fully magnetically levitated vs axial-flow left ventricular assist devices in the MOMENTUM 3 randomized trial // J.A.M.A. 2022. Vol. 328, № 12. P. 1233–1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.16197>

12. Netuka I., Sood P., Pya Y. et al. Fully magnetically levitated left ventricular assist system for treating advanced HF: a multicenter study // JACC. 2015. Vol. 66, № 23. P. 2579–2589. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.09.083>

13. Netuka I., Zimpfer D. Surrounding advanced heart failure: The role of the latest left ventricular assist devices // Europ. med. J. 2020. Vol. 5, № 4. P. 12–18.

14. Ramasamy N., Vargo R.L., Kormos R.L., Portner P.M. Intracorporeal support: The Novacor left ventricular assist system. Cardiac Assist Device. New York: Futura Publishing Co., 2000. P. 323–339.

15. Rose E.A., Goldstein D.J. Wearable long-term mechanical support for patients with end-stage heart disease: a tenable goal // Ann. Thorac. Surg. 1996. Vol. 61, №1. P. 399–402. [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(95\)01003-3](https://doi.org/10.1016/0003-4975(95)01003-3)

16. Rose E.A., Gelijns A.C., Moskowitz A.J. et al. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure // New Engl. J. Med. 2001. Vol. 345, № 20. P. 1435–1443. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012175>

17. Schmitto J.D., Hanke J.S., Rojas S.V. et al. First implantation in man of a new magnetically levitated left ventricular assist device (HeartMate III) // J. Heart Lung Transplantat. 2015. Vol. 34, № 6. P. 858–860. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.03.001>

18. Schmitto J.D., Shaw S., Garbade J. et al. Fully magnetically centrifugal left ventricular assist device and long-term outcomes: the ELEVATE registry // Europ. Heart J. 2024. Vol. 45, № 8. P. 613–625. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad658>

19. Stehlik J., Kirklin J.K. The Long and winding road to an effective left ventricular assist device: The demise of medtronic's HVAD // Circulation. 2021. Vol. 144, № 7. P. 509–511. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056027>

20. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2013. ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines // J. Amer. Coll. Cardiol. 2013. Vol. 62, № 16. P. 147–239. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.019>

Поступила в редакцию 26.03.2025

После доработки 31.03.2025

Принята к публикации 20.05.2025

Adv. geront. 2025. Vol. 38, № 3. P. 404–412

A.A. Zhukov¹, N.G. Lukyanov^{1,2}, K.L. Kozlov^{1,2}

USING OF LEFT VENTRICULAR ASSIST DEVICES IN TREATMENT OF CHRONIC HEART FAILURE IN PATIENTS OF DIFFERENT AGE GROUPS (review)

¹ Saint-Petersburg Medico-Social Institut, 72 lit. A Kondratyevsky pr., St. Petersburg 195271, e-mail: zhukov163@gmail.com; ² S.M. Kirov Military Medical Academy, 6J Akademik Lebedev str., St. Petersburg 194044

Chronic heart failure (CHF) is an inevitable progressive disease worldwide. The article presents the results of using a different left ventricular assist devices (LVADs) in patients with chronic heart failure of different age groups. To report the experience, results and efficiency of using modern implantable devices with full magnetic levitation technology based on randomized clinical trials and real clinical practice. The overview of «HeartMate 3»TM and its theory of operation are considered. This review study aims to systematize the available modern scientific information regarding the using of LVADs including «HeartMate 3»TM system in the complex treatment of CHF in patients of different age groups.

Key words: chronic heart failure, reduced left ventricular ejection fraction, elder patients, left ventricular assist device, system «HeartMate3»TM

*А.Р. Насырова, Е.Р. Хусаинова, Т.В. Гриценко, А.А. Медведева,
А.Г. Азнабаева, Д.Р. Чумарин*

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕЛЕДЕРМАТОЛОГИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА: ИССЛЕДОВАНИЕ В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН

Башкирский государственный медицинский университет, 450008, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, 3,
e-mail: 2325iva@mail.ru

Было проведено ретроспективное когортное исследование, целью которого являлась оценка эффективности теледерматологии в первичной медико-санитарной помощи — диагностике и лечении кожных заболеваний у пациентов всех возрастных групп, с фокусом на популяцию старше 60 лет. В исследование, проведенное в Уфе с сентября 2023 г. по сентябрь 2024 г., были включены 1590 пациентов старше 60 лет с 3214 заболеваниями кожных покровов. Результаты демонстрируют, что теледерматологические консультации позволили врачам общей практики оказывать медицинскую помощь 67 % пациентов дерматологического профиля (2153/3214), минимизируя необходимость направления к дерматологу первичного звена. В очной консультации дерматолога нуждались 42,80 % (681 из 1590) больных и 8,23 % (131 из 1590) в патоморфологическом исследовании биоптата кожи. Среди верифицированных дерматозов преобладали себорейный кератоз, солнечное лентиго, онихомикоз, меланоцитарный невус, доброкачественные новообразования кожи, актинический кератоз, эпидермоидная киста, лейкодермия и вирусные бородавки. Установлена статистически значимая прямая корреляция возраста пациентов и частоты злокачественных новообразований кожи, для подтверждения которых необходимо патогистологическое исследование. Смягчающие средства составили чаще всего значимую группу препаратов (30,90 %, 275/890). Полученные данные свидетельствуют о потенциале теледерматологии для оптимизации маршрутизации пациентов, снижения нагрузки на дерматологов и повышения доступности специализированной дерматологической помощи, особенно для пациентов пожилого возраста.

Ключевые слова: пожилые пациенты, телемедицина, менеджмент, технологии, теледерматология

Теледерматология стремительно развивается как инструмент здравоохранения, находя всё более широкое применение во всем мире, преимущественно благодаря высокой значимости визуальной диагностики в дерматологической практике. Существуют два основных способа передачи изображений — асинхронный (с сохранением и последующей передачей) и синхронный (в режиме

реального времени) [2]. Асинхронная теледерматология предполагает сбор данных и изображений пациента с последующей их отправкой дерматологу для анализа. Синхронная теледерматология обеспечивает обмен данными и изображениями между пациентом и врачом в режиме реального времени, независимо от их местоположения. Гибридная теледерматология интегрирует оба подхода, комбинируя асинхронный и синхронный методы передачи данных.

Многочисленные исследования демонстрируют повышение доступности специализированной медицинской помощи благодаря применению теледерматологии, особенно с асинхронной передачей данных. Этот подход обеспечивает точную диагностику, сокращает сроки лечения и характеризуется высокой степенью удовлетворенности пациентов [2, 3]. Метаанализ 21 исследования показал, что, несмотря на высокую точность теледерматологической диагностики (51–85 %), очная консультация дерматолога сохраняет несколько более высокий показатель диагностической точности (67–85 %), определяемой как соответствие гистопатологическим данным при иссеченных поражениях или клиническому диагнозу при неизлеченных поражениях, в зависимости от исследования [1]. Тем не менее, некоторые исследования сообщают о сопоставимой, а в отдельных случаях — и более высокой точности диагностики при использовании теледерматологических методов [1].

Распространенные дерматологические заболевания, такие как легкие формы атопического дерматита, акне, а также некоторые симптомы — такие как ксероз, теоретически подлежат ведению в рамках первичной медико-санитарной помощи. Однако на практике реализация этого подхода затруднена недостаточной подготовкой медицинских работников первичного звена в области диагно-

стики и дифференциальной диагностики дерматоза. Дефицит квалифицированных врачей общей практики в дерматологии приводит к неоправданно высокой частоте направлений пациентов к специалистам-дерматологам. В условиях ограниченной доступности дерматологической помощи это создает нерациональную нагрузку на специалистов, занимая время приема пациентов, не нуждающихся в высокоспециализированном лечении, и ограничивая доступность консультаций для пациентов с более сложной дерматологической патологией. Данная ситуация подчеркивает необходимость повышения квалификации врачей первичного звена в области дерматологии для оптимизации потоков пациентов и обеспечения своевременной и адекватной медицинской помощи.

В Республике Башкортостан, где численность населения составляет около 4 млн [5] и 58% из них пользуются услугами государственной системы здравоохранения [6], большинство услуг первичной медико-санитарной помощи предоставляется государственными муниципальными учреждениями. Однако существующая система испытывает значительные нагрузки. К июлю 2024 г. очередь на прием к дерматологу достигла примерно 2500 человек, а время ожидания могло составлять около 1 мес. Глобальная тенденция к старению населения предполагает дальнейший рост спроса на дерматологические услуги, поскольку многие кожные заболевания проявляются или обостряются в пожилом возрасте. В этой связи критически важно определить наиболее распространенные дерматологические заболевания у пациентов, обращающихся в учреждения первичной медико-санитарной помощи. Интеграция теледерматологии в систему здравоохранения может существенно оптимизировать оказание медицинской помощи пациентам старше 60 лет, страдающим данными заболеваниями.

Сильной стороной настоящего исследования является охват значительной когорты пациентов с разнообразной дерматологической патологией, что выгодно отличает его от большинства работ по теледерматологии, фокусирующихся на отдельных нозологических формах (например, меланоме) или узких группах заболеваний (онкологические заболевания кожи). Это позволяет получить более репрезентативные данные о потенциале теледерматологии при оптимизации системы здравоохранения [10].

Цель исследования — оценка эффективности телемедицинских технологий в оказании первичной медико-санитарной помощи больным дерматозом.

В рамках исследования анализировали те виды дерматоза, которые поддаются лечению с использованием теледерматологических методов, как у пожилых пациентов, так и в общей популяции. Дополнительно изучали распределение и частоту обращений по полу и возрасту, характер назначенного лечения, а также этиологию наиболее распространенных кожных заболеваний, выявленных у участников проекта.

Материалы и методы

В ретроспективном когортном исследовании, проведенном в Республике Башкортостан, были использованы обезличенные данные пациентов. Минздрав Республики Башкортостан совместно с РКБ им. Г.Г. Куватова внедрили систему теледерматологического консультирования, используя платформу «ТелеМед02». Медицинские работники первичного звена получили доступ к веб-интерфейсу, а пациентам было предложено использовать мобильное приложение (при наличии).

Фотографии пораженных участков кожи, выполненные цифровой камерой или камерой смартфона, должны были соответствовать стандартному протоколу — общий план, крупный план (15 см), профиль. К фотографиям прилагали заполненную электронную форму с кратким клиническим описанием и данными пациента (ФИО, возраст, пол, контактные данные, анамнез заболевания). Информация автоматически загружалась на защищенную онлайн-платформу, доступ к которой имели только дерматологи РКБ им. Г.Г. Куватова, участвующие в проекте. Для обеспечения качества изображений был разработан стандартный протокол фотографирования кожных образований. Медицинский персонал проходил обучение по использованию этого протокола, который включал рекомендации по освещению, расстоянию до объекта съемки, фокусировке и выбору анатомической области. Фотографии, не соответствующие установленным критериям (например, размытые изображения, недостаточное освещение, неполный охват пораженной области), исключали из исследования. Этот подход позволил минимизировать влияние возраста пациентов и уровня их технических навыков на качество полученных изображений.

Пациентам, ожидающим дерматологическую помощь, звонили из регистратуры поликлиники и предлагали теледерматологическую консультацию. С сентября 2023 г. по сентябрь 2024 г. пять теледерматологов РКБ им. Г.Г. Куватова анализировали полученные данные. Врачи оценивали

качество изображений и анамнеза. Если информация была достаточной, дерматологи формулировали предварительную диагностическую гипотезу и выбрали один из трех вариантов:

- 1) направление на биопсию в РКБ с последующим визитом к дерматологу или в случае подозрения на злокачественное новообразование — направление на очную консультацию к онкологу с последующей биопсией в Республиканском клиническом онкологическом диспансере (Уфа);
- 2) запись на очную консультацию в РКБ;
- 3) направление к лечащему врачу поликлиники с предварительным диагнозом и рекомендациями.

При наличии нескольких образований с разными рекомендациями приоритет отдавали биопсии, затем консультации дерматолога и, наконец, направлению к врачу общей практики.

Все пациенты, прошедшие теледерматологическую консультацию, были включены в исследование ($n=1590$).

Для более детального анализа когорты пациентов 60 лет и старше была проведена стратификация по возрастным группам 60–69 лет ($n=726$), 70–79 лет ($n=620$), 80–89 лет ($n=215$), 90 лет и старше ($n=29$). В проекте участвовали только дерматологи и врачи-онкологи, сертифицированные в соответствии с законодательством РФ и имеющие действующий сертификат специалиста по дерматологии, венерологии и онкологии соответственно. Этот критерий включения был призван минимизировать риск диагностических ошибок при проведении теледерматологических консультаций.

В связи с ограниченными возможностями диагностики микоза в условиях первичной медико-санитарной помощи, при подозрении на поверхностные грибковые инфекции применяли подход *ex juvantibus* — назначали эмпирическую противогрибковую терапию с последующим контрольным осмотром для оценки клинической эффективности. В случаях подозрения на глубокий микоз пациентов направляли на биопсию или очную консультацию к дерматологу-микологу в РКБ им. Г.Г. Куватова. Системную терапию до верификации диагноза не назначали.

Все случаи, когда получение фотоматериалов было невозможно (например, отказ пациента, технические сложности, невозможность адекватной визуализации патологического процесса), были задокументированы. При возникновении технических проблем с платформой, препятствующих пере-

даче фотоматериалов теледерматологу или сохранению заключения специалиста (чаще встречалось на начальном этапе проекта), пациентов направляли на очный осмотр к дерматологу.

Статистический анализ проводили исключительно на основе данных, содержащихся в заключениях теледерматологов. Случаи с отсутствующими данными или фотографиями неудовлетворительного качества были исключены из анализа. Для сравнения групп по половому признаку использовали критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. Статистические расчеты выполняли в программном обеспечении Statistica 12.5. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Из 2545 пациентов 60 лет и старше, включенных в лист ожидания для консультации дерматолога, 1633 (64,17%) приняли участие в исследовании с применением методов теледерматологии. Из них 1590 (96,80%) получили теледерматологическую консультацию, в то время как для 53 (3,35%) участников консультация не состоялась по причине технических сложностей. Наблюдали обратную корреляцию возраста пациентов и уровня участия: доля участников составила 68,14% ($n=523$) в группе 60–69 лет, она снизилась до 58,23% ($n=15$) в группе 90 лет и старше. Недостаточное качество предоставленных изображений стало причиной направления 2,60% пациентов ($n=41$) на очную консультацию.

Всего было получено 3432 фотографии кожных образований, по которым поставлено 3214 диагнозов. В среднем на одного пациента приходилось 2 фотографии. Кровоточивость образований отмечали в 7,60% (244 из 3214) случаев, зуд — в 42,63% (1370 из 3214). Зуд чаще всего встречали у пациентов старше 90 лет. Доля фотографий низкого качества составила 1,52% (52 из 3432), доля данных, потерянных из-за технических проблем, — 3,9% от общего числа пациентов.

48,93% (778 из 1590) пациентов были направлены обратно к лечащему врачу, 42,80% (681 из 1590) — на очную консультацию к дерматологу, и 8,23% (131 из 1590) — непосредственно на биопсию. Среднее время ожидания приема дерматолога до начала проекта составляло 6,7 мес и сократилось до 2,5 мес в ходе реализации проекта (на 63%).

Ведущей причиной обращений пациентов старше 60 лет являлся себорейный кератоз — 14,93% (480 из 3214). На другие доброкачественные но-

вообразования (меланоцитарный невус, доброкачественные опухоли кожи неуточненной природы, эпидермоидная киста) пришлось 13,97% (449 из 3214) обращений. Пигментные нарушения (солнечное лентиго и лейкодерма) составили 9,40% (302 из 3214). Актинический кератоз был диагностирован в 4,20% (135 из 3214) случаев, инфекционные заболевания — онихомикоз и бородавки — в 5,79% (186 из 3214) и 1,77% (57 из 3214) соответственно, ксероз — в 3,05% (98 из 3214).

Выявлены статистически значимые различия по частоте встречаемости отдельных нозологических форм в зависимости от пола (табл. 1).

У пациентов до 89 лет преобладали доброкачественные новообразования кожи (27,19%, $n=874$). Пигментные нарушения занимали вторую позицию по распространенности, демонстрируя возраст-ассоциированное снижение. Экзема стабильно занимала третье место по частоте обращений (11,29%, $n=363$) во всех возрастных когортах. Предраковые и злокачественные новообразования кожи занимали четвертое место по частоте обращений у пациентов 60–69 лет и демонстрировали значимое возрастзависимое увеличение распространенности, достигая 26,66% ($n=4$ из 15) в когорте 90 лет и старше и становясь ведущей причиной обращений в этой группе. Распространенность инфекционных заболеваний кожи, занимавших пятую позицию в группе 60–69 лет, прогрессивно снижалась с возрастом.

Биопсия была назначена 6,22% (200 из 3214) пациентов. Злокачественные новообразования кожи были наиболее частой причиной биопсии: базально-клеточный рак, плоскоклеточный рак

и меланома составили 78,79% (52 из 66), 85,71% (48 из 56) и 71,79% (28 из 39) случаев соответственно.

Биопсия при актиническом кератозе была назначена только 7,58% (10 из 132) пациентов. На себорейный кератоз, меланоцитарный невус, эпидермоидную кисту, бородавки и другие доброкачественные новообразования (например, мягкая фиброма, акрохордон) пришлось 15 случаев биопсии, что составило менее 3,69% (15 из 407) от всех образований с этими диагнозами.

На очную консультацию дерматолога были направлены 27,13% (872 из 3214) пациентов. В структуре показаний к направлению доминировали актинический кератоз — 83,33% (110 из 132) и бородавки — 82,76% (48 из 58), за которыми следовали эпидермоидная киста — 56,22% (104 из 185), липома — 41,05% (39 из 95), меланоцитарный невус — 33,72% (87 из 258) и себорейный кератоз — 12,11% (58 из 479). Немаловажную роль в показаниях к очной консультации играл хронический дерматоз, требующий динамического наблюдения: псориаз — 55,21% (53 из 96), витилиго — 68,89% (31 из 45), онихомикоз — 7,82% (14 из 179) и андрогенетическая алопеция — 27,42% (17 из 62). Высокая частота направлений при актиническом кератозе и бородавках, вероятно, обусловлена необходимостью верификации диагноза и выбора оптимальной тактики лечения, в то время как направление пациентов с хроническим дерматозом связано с потребностью в длительном наблюдении и коррекции терапии.

Таблица 1

Гендерное распределение пациентов по отдельным нозологическим формам

Нозологическая форма	Пол с более высокой частотой встречаемости	Статистическая значимость (p -значение)*
Эпидермоидные кисты	Мужчины	<0,001
Бородавки		0,04
Актинический кератоз		0,008
Солнечное лентиго	Женщины	<0,001
Онихомикоз		0,02
Лейкодерма		0,01
Меланоцитарный невус		<0,001
Себорейный кератоз	Статистически значимые различия отсутствуют	
Ксероз		
Доброкачественные новообразования кожи неуточненной природы		

* Сравнение с противоположным полом.

Распределение пациентов по результатам теледерматологических консультаций

Специализация	Абс. число (%)
Врач первичного звена	2108 (65,59)
Дерматолог	899 (27,97)
Специалист по проведению биопсии	207 (6,44)
<i>Итого</i>	3214 (100)

После теледерматологической консультации 65,65% ($n=2110$ из 3214) пациентов были направлены обратно к лечащим врачам. Высокая эффективность ведения пациентов в условиях первичной медико-санитарной помощи была отмечена при себорейном кератозе — 79,33% (380 из 479), солнечном лентиге — 93,68% (178 из 190), доброкачественных новообразованиях кожи неуточненной природы — 86,29% (277 из 321) и лейкодерме — 95,74% (135 из 141). В то же время, меланоцитарный невус — 61,24% (158 из 258) и эпидермоидная киста — 40% (74 из 185) реже поддавались успешному лечению в рамках первичного звена. Данная дивергенция в эффективности ведения различных нозологических форм в условиях первичного звена здравоохранения подчеркивает необходимость разработки дифференцированных алгоритмов маршрутизации пациентов на основе теледерматологических консультаций, с учетом как клинических особенностей заболевания, так и доступности специализированной помощи. Распределение пациентов по результатам теледерматологических консультаций представлено в табл. 2.

Теледерматологические консультации оказались эффективными для тактики ведения пациентов с подозрением на онихомикоз — 89,39% (160 из 179), с ксерозом — 97,93% (95 из 97), себорейным дерматитом — 89,58% (86 из 96), микозом стоп — 92,86% (78 из 84). При ксерозе кожи важно учитывать возможность сопутствующей патологии и проводить соответствующее обследование для выявления причины.

Чаще всего теледерматологи назначали смягчающие препараты — 30,90% (275 из 890 назначений). Среди других часто назначаемых препаратов были местные противогрибковые — 28,54% (254 из 890), солнцезащитные — 26,85% (239 из 890), местные кортикостероиды низкой и высокой активности — 23,37% (208 из 890), пероральные противогрибковые — 6,18% (55 из 890) и гидрохинон — 1,12% (10 из 890).

Для подавляющего количества обследованных пациентов с дерматозом — 2340 (72,82%) не требовалось очного осмотра дерматолога. Это свидетельствует о том, что большинство кожных заболеваний, встречающихся в системе первичной медико-санитарной помощи, не представляет диагностической сложности и может успешно лечиться без направления в специализированные центры. Данный факт подтверждает целесообразность и важность применения теледерматологии,

позволяющей врачам первичного звена эффективно лечить распространенные кожные заболевания и оптимизировать маршрутизацию пациентов с более серьезным хирургическим или сложным дерматозом, требующим участия дерматолога. Сокращение среднего времени ожидания приема дерматолога в рамках проекта является значительным преимуществом, особенно учитывая потенциальную онкологическую природу некоторых кожных заболеваний. Важно отметить, что все пациенты проходили предварительный осмотр врачом первичного звена, что снижало риск пропуска потенциально тяжелых, жизнеугрожающих или редких заболеваний. Настоящее исследование демонстрирует, что теледерматология является четко определенным, структурированным и масштабируемым процессом со стандартизированным сбором данных и правильным распределением медицинской помощи, способствующим демократизации доступа к дерматологической помощи, особенно для пациентов с ограниченными финансовыми возможностями.

В большинстве случаев, когда пациентам назначали биопсию, имелись подозрения на злокачественные новообразования кожи, чаще всего на базально-клеточный и плоскоклеточный рак. Меланома, несмотря на меньшую распространенность, была третьей по частоте причиной направления на биопсию (после предварительной консультации врача-онколога). Это вызывает серьезную обеспокоенность, учитывая потенциально летальный исход меланомы при несвоевременной диагностике и лечении. Тот факт, что биопсия была назначена 71,68% пациентов, а не 100% при меланоме, может отражать опасения относительно выбора метода биопсии (инцизионная или эксцизионная) [7]. Лишь небольшой процент пациентов с распространенными доброкачественными опухолями кожи (менее 0,5%) были направлены на биопсию.

К дерматологу чаще всего направляли пациентов с предраковыми образованиями (актинический кератоз) и бородавками, требующими таких про-

цедур, как криодеструкция жидким азотом, хирургическое иссечение, кюретаж и электрокоагуляция. Небольшое число пациентов с доброкачественными новообразованиями (меланоцитарный невус, себорейный кератоз) также направляли на очную консультацию. Возможно, это число было бы меньше при наличии дерматоскопических изображений [9]. Дерматоскопия позволяет увеличить изображение пораженного участка кожи в 20 раз, что может помочь при диагностике пигментных образований и рака кожи, особенно на ранних стадиях. Пациентов с витилиго, псориазом, онихомикозом (особенно при необходимости системной терапии) и андрогенетической алопецией также направляли к дерматологу, преимущественно в связи с хроническим течением этих заболеваний и необходимостью динамического наблюдения.

Себорейный кератоз был наиболее распространенным дерматозом, выявленным в ходе исследования. Это одна из самых частых доброкачественных опухолей кожи, не требующая обязательного лечения. Второе место по распространенности занимало солнечное лентиго — доброкачественное пигментное образование, ассоциированное с возрастными изменениями кожи и создающее эстетические проблемы. Оно локализуется преимущественно на открытых участках тела, подверженных воздействию солнечных лучей (лицо, волосистая часть головы, тыльная поверхность кистей, шея, верхняя часть спины), и часто встречается у пожилых людей. По некоторым данным, распространенность солнечного лентиго у пациентов со светлой кожей старше 50 лет превышает 90% [8]. Онихомикоз занимал третье место по частоте обращений. Его распространенность в мире оценивают в 5,5%, при этом заболевание чаще встречается у пожилых людей [1]. Меланоцитарный невус занимал четвертое место, данных о распространенности невуса у пожилых людей немного. Другие доброкачественные новообразования (акрохордон, мягкая фиброма) также часто встречались в нашем исследовании. Актинический кератоз составлял 5% от всех выявленных образований. Это распространенное предраковое состояние, которое может прогрессировать в плоскоклеточный рак кожи. Частота актинического кератоза увеличивается с возрастом, что делает его одной из наиболее частых причин обращения к дерматологу [4]. Эпидермоидная киста — распространенное доброкачественное подкожное образование, чаще встречающееся у мужчин [5].

Ксероз (сухость кожи) был причиной обращения 3% пациентов, хотя в одном исследовании,

проведенном в домах престарелых (средний возраст пациентов — 75 лет), распространенность ксероза достигала 56% [6]. Ксероз, будучи не нозологической единицей, а самостоятельным симптомом, зачастую выступает предвестником более глубоких системных нарушений. В частности, у пациентов пожилого возраста ксероз может сигнализировать о наличии заболеваний почек и печени, онкологических процессов, эндокринной патологии и других серьезных состояний. Это наблюдение не только подчеркивает диагностическую ценность ксероза в контексте геронтологической практики, но и императивно диктует необходимость тщательного клинического анализа и поиска потенциально скрытой патологии у пациентов с данным симптомом. Дальнейшие исследования в этом направлении могли бы определить патогенетические механизмы, связывающие ксероз с системными заболеваниями, и способствовать разработке эффективных алгоритмов скрининга и профилактики. Мы полагаем, что интеграция данных о ксерозе в клиническую картину пациента может существенно повлиять на точность диагностики и персонализацию терапевтических стратегий [4].

Стратификация заболеваний по возрастным группам показала, что частота доброкачественных новообразований и экзем оставалась относительно стабильной. Частота предраковых и злокачественных новообразований увеличивалась в 6 раз с возрастом (от 60 до 90 лет и старше), становясь наиболее частой причиной обращений в старшей возрастной группе.

Результаты исследования показали важность смягчающих средств в лечении кожных заболеваний — их назначали в $1/3$ случаев. Местные противогрибковые препараты занимали второе место по частоте назначений в связи с высокой распространенностью грибковых инфекций. Солнцезащитные средства были на третьем месте, их применяли преимущественно для профилактики актинического кератоза и злокачественных новообразований кожи. Местные кортикостероиды (низкой и высокой активности) также играли важную роль в терапии. Кроме этого, по результатам очных консультаций и лабораторных исследований были назначены системные противомикробные средства.

Пять чаще всего назначаемых препаратов:

- 1) смягчающие средства (30,90%);
- 2) местные противогрибковые препараты (28,60%);
- 3) солнцезащитные средства (26,85%);
- 4) местные кортикостероиды (23,37%);

5) пероральные противогрибковые препараты (6,18%).

Одним из существенных ограничений данного исследования является потенциальная вероятность диагностических ошибок и предвзятости, связанных с использованием теледерматологии. Однако многочисленные исследования демонстрируют высокую степень согласованности между диагнозами, поставленными посредством теледерматологии, и диагнозами, установленными при очном осмотре пациента [8, 9]. Несмотря на то, что теледерматологи получают несколько фотографий различных участков тела и головы, отсутствие возможности осмотра пациента в целом может затруднять постановку диагноза. Кроме того, теледерматология не позволяет получить определенные диагностически важные данные, такие как тактильные ощущения (например, оценка текстуры кожи) или результаты простых тестов (например, диаскопия). Тем не менее, наше предыдущее исследование показало, что невозможность пальпации пораженного участка не является критическим фактором для теледерматологов, которые приобретают достаточный опыт и уверенность в диагностике с помощью данного метода [11].

Поскольку данный проект теледерматологии был разработан как программа сортировки пациентов, динамическое наблюдение за последними со стороны теледерматологов не предусматривалось. Это ограничение не позволило оценить эффективность назначенного лечения и собрать дополнительную информацию о дальнейшей тактике ведения пациентов.

Заключение

Внедрение теледерматологии в Республике Башкортостан позволяет эффективно лечить большинство видов дерматоза без необходимости очного приема у дерматолога, обеспечивая преемственность оказания медицинской помощи в рамках первичного звена здравоохранения. Сокращение времени ожидания очной консультации дерматолога является значительным преимуществом для пациентов с более сложными заболеваниями. Несмотря на то, что теледерматология не заменяет полностью очный осмотр, она зарекомендовала себя как эффективный инструмент для быстрой и удобной диагностики и лечения распространенных видов дерматоза. В рамках нашего проекта теледерматология способствовала повышению доступности специализированной дерматологической помощи для со-

циально уязвимых групп населения. Дальнейшие исследования должны быть направлены на оценку экономической эффективности проекта, точности диагностики воспалительных и опухолевых заболеваний кожи с помощью теледерматологии, а также эффективности лечения, рекомендованного теледерматологами врачам первичного звена.

Распространенность кожных заболеваний варьирует в зависимости от возраста и пола. Понимание эпидемиологических особенностей наиболее частых видов дерматоза у пациентов старше 60 лет имеет решающее значение для разработки эффективных программ профилактики и лечения, а также информационно-просветительских кампаний, направленных на повышение осведомленности населения о проблемах здоровья кожи.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Власова А.В., Мартынов А.А. Дерматозы в практике врача-гериатра // *Клин. геронтол.* 2018. Т. 24, № 1–2. С. 39–45.
2. Дворников А.С., Минкина О.В., Гребенщикова Е.Г. и др. Дерматология и телемедицина: цели, преимущества и недостатки // *Вестн. РГМУ.* 2021. № 4. С. 5–10. <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2021.041>
3. Жукова О.В., Гаджимурадова К.М., Гаджимурадов М.Н. и др. Телемедицинские технологии в дерматологии // *Актуал. пробл. теор. и клин. мед.* 2022. Т. 35, № 1. С. 37–43. <https://doi.org/10.24412/2790-1289-2022-1-3743>
4. Скрылова К.А., Хардинова С.А., Дмитрук В.С. и др. Некоторые особенности топической терапии кожного зуда на фоне ксероза у пациентов пожилого возраста // *Клин. дерматол. и венерол.* 2020. Т. 19, № 4. С. 489–494. <https://doi.org/10.17116/klinderma202019041489>
5. Терентьева Е.В., Мухамедьярова Д.Э., Терентьева Н.Г. Сопоставительный анализ инструментария теледерматологии как элемента системы электронного здравоохранения // *Соврем. технол. управления.* 2020. Т. 2, № 92. С. 1–8.
6. Al-Khawaga S., Akram W., Hussain K. et al. Epidemiology of Geriatric-Dermatology virtual clinic: Tele dermatology-Based care for elderly patients with skin diseases in Qatar // *Qatar Med. J.* 2023. Vol. 2, № 12. <https://doi.org/10.5339/qmj.2023.sqac.12>
7. Buja A., Ruge M., Trevisiol C. et al. Cutaneous melanoma in older patients // *BMC Geriat.* 2024. Vol. 232. P. 24. <https://doi.org/10.1186/s12877-024-04806-8>
8. Giavina-Bianchi M., Santos A.P., Cordioli E. Tele dermatology reduces dermatology referrals and improves access to specialists // *EClinicalMedicine.* 2022. Vol. 29–30. P. 100641. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100641>
9. Kottner J., Fastner A., Lintzeri D.A. et al. Skin health of community-living older people: a scoping review // *Arch. Dermatol. Res.* 2022. Vol. 316, № 6. P. 319. <https://doi.org/10.1007/s00403-024-03059-0>
10. McKoy K., Halpern S., Mutyambizi K. International Tele dermatology Review // *Curr. Dermatol. Rep.* 2021. Vol. 10, № 3. P. 55–66. <https://doi.org/10.1007/s13671-021-00333-6>
11. Nikolakis G., Vaiopoulos A.G., Georgopoulos I. et al. Insights, advantages, and barriers of tele dermatology vs. face-to-face dermatology for the diagnosis and follow-up of non-melanoma skin cancer: A systematic review // *Cancers.* 2024. Vol. 16, № 3. P. 578. <https://doi.org/10.3390/cancers16030578>

Поступила в редакцию 14.04.2025

После доработки 01.05.2025

Принята к публикации 12.05.2025

*A.R. Nasyrova, E.R. Khusainova, T.V. Gritsenko, A.A. Medvedeva,
A.G. Aznabaeva, D.R. Chumarin*

**EXPERIENCE OF USING TELEDERMATOLOGY FOR ELDERLY PATIENTS:
A STUDY IN THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN**

Bashkir State Medical University, 3 Lenin str., Ufa 450008, Republic of Bashkortostan,
e-mail: 2325iva@mail.ru

A retrospective cohort study was conducted to evaluate the effectiveness of teledermatology in primary care for the diagnosis and treatment of skin diseases in patients of all age groups, with a focus on the population over 60 years. The study, conducted in Ufa from September 2023 to September 2024, included 1590 patients over 60 years old with 3214 registered skin lesions. The results demonstrate that teledermatology consultations allowed GPs to independently manage 67% of cases (2153/3214), minimizing the need for referral to a dermatologist. Indications for an in-person consultation with a dermatologist and biopsy were 42,80% (681/1590) and 8,23% (131/1590) of cases, respectively. The dominant diagnoses were seborrheic keratosis, solar lentigo, onychomycosis, melanocytic nevi, benign skin lesions, actinic keratosis, epidermoid cysts, leukoderma and viral warts. A statistically significant positive correlation was found between patient age and the incidence of skin malignancies requiring biopsy. Emollients were the most frequently prescribed group of drugs (30,90%, 275/890). The findings suggest the potential of teledermatology to optimize patient routing, reduce the workload of dermatologists and increase the availability of specialized dermatological care, especially for elderly patients.

Key words: *elderly patients, telemedicine, management, technology, teledermatology*

Н.Г. Смирнова^{1,2}, В.А. Сороковиков^{2,3}, М.Э. Пусева^{2,3}

ОСОБЕННОСТИ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ, ПЕРЕНЕСШИХ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЕ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА В РЕЗУЛЬТАТЕ ПЕРЕЛОМА ПРОКСИМАЛЬНОГО ОТДЕЛА БЕДРЕННОЙ КОСТИ*

¹ Клиническая больница Иркутского научного центра Сибирского отделения РАН, 664017, Иркутск, ул. Лермонтова, 283 В, e-mail: ngsmir14@mail.ru; ² Иркутская государственная медицинская академия после-дипломного образования — филиал федерального Государственного образовательного учреждения «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», 664049, Иркутск, микрорайон Юбилейный, 100; ³ Иркутский научный центр хирургии и травматологии, 664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1

Цель исследования — разработка технологии и метода оценки результатов медицинской реабилитации у пациентов с переломом проксимального отдела бедренной кости, которым выполнена операция эндопротезирования тазобедренных суставов. В статье рассмотрены вопросы эпидемиологии низкоэнергетических переломов проксимального отдела бедренной кости у пациентов пожилого возраста. Определена характеристика данной группы пациентов по полу и возрасту, выявлена длительность периода от полученной травмы до проведенной операции, проанализированы наличие и значимость сопутствующей патологии. Разработку методов реабилитации проводили персонализированно на основе индивидуальных параметров здоровья пациента, с учетом оценки реабилитационного прогноза, значений шкалы реабилитационной маршрутизации, с применением физических, психологических и медикаментозных методов реабилитации. В процессе исследования была определена динамика восстановления двигательной функции организма, компенсация клинико-лабораторных показателей, изменение показателей индекса Бартел и интегральной реабилитационной шкалы. Разработан и применен функциональный реабилитационный комплекс, включающий клиническую, физиотерапевтическую, локомоторную и психологическую методики реабилитации пациентов.

Ключевые слова: медицинская реабилитация, эндопротезирование тазобедренного сустава, перелом проксимального отдела бедренной кости, остеопороз, ожирение, пациенты пожилого возраста

В конце XX и начале XXI в. выявлено увеличение количества людей старшего возраста, в том числе страдающих избыточной массой тела, остеопорозом и дефицитом витамина D, причём эта тенденция характерна в первую очередь для высокократ-

витых стран [2, 4, 12, 15, 18, 27, 34]. Избыточную массу тела в мире имеют 1,5 млрд человек, при этом существует чёткая взаимосвязь патологий массы тела и роста и заболеваний опорно-двигательной системы у этих людей [2, 13, 23, 30, 34].

На основе статистических данных можно утверждать, что в структуре травм опорно-двигательного аппарата переломы проксимального отдела бедренной кости составляют 4,9–21% от всех переломов трубчатых костей [4, 13, 21, 25, 29, 35]. По данным мировой статистики, к концу XX в. ежегодно регистрировали до 1,9 млн случаев переломов проксимального отдела бедренной кости. Считается, что к середине XXI в. количество пациентов с данной травмой увеличится в несколько раз. Перелом шейки бедренной кости является наиболее частым видом перелома проксимального отдела бедренной кости у пациентов пожилого и старческого возраста и составляет до 7,5% от числа переломов всех костей скелета [1, 5, 10, 19, 28]. Практически 90% вышеуказанных переломов встречается у лиц пожилого и старческого возраста. У женщин переломы этой локализации можно наблюдать вдвое чаще. По данным Росстата, перелом шейки бедренной кости у женщин регистрируют с частотой 279 случаев на 100 тыс. населения в год, у мужчин — 176 на 100 тыс., то есть у женщин практически в 2 раза чаще. У 18–20% больных (в основном это люди пожилого возраста) эти переломы приводят к летальному исходу [13, 25, 31, 35]. В РФ около 27% коек в травматологических отделениях многопрофильных стационаров заняты пациентами

* Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (ПНИ «Технология третьего этапа медицинской реабилитации пациентов, перенесших высокотехнологичные операции на суставах», номер госрегистрации в ЕГИСУ НИОКТР 123120600142-4).

старше 50 лет, 70% их них составляют пострадавшие с переломом шейки бедренной кости [12].

Основная цель лечения переломов костей у пожилых и старых людей состоит в том, чтобы как можно быстрее и с минимальным риском для жизни вернуть такому пациенту былую подвижность, прежний образ жизни, независимость от постороннего ухода [6, 7]. Возвращение возможности самообслуживания имеет огромное психологическое и социальное значение, так как для пожилого человека сознание собственной независимости подчас имеет большую ценность, чем полное физическое выздоровление [24, 28, 32]. Имплантация эндопротеза тазобедренного сустава при переломе проксимального отдела бедренной кости является в настоящее время золотым стандартом лечения данной патологии. Эндопротезирование тазобедренного сустава является первым этапом в реабилитации данной категории больных, позволяет активизировать пациента в раннем периоде после травмы, профилактирует тромбоэмболический синдром, принципиально снижает уровень смертности [2, 5, 36]. Необходим второй (и последующие) этап медицинской реабилитации, в ходе которого пациент будет обучен ходьбе в новых условиях функционирования тазобедренного сустава с применением средств опоры, навыкам самообслуживания [17, 20, 28, 32].

На проведение данного исследования получено разрешение комитета по биомедицинской этике Иркутского научного центра Сибирского отделения РАН (выписка из протокола заседания № 74-2 от 30.01.2023), а также положительное заключение РАН № 1022040600618-4.3.2.10 от 09.01.2023.

Цель исследования — разработка технологии и метода оценки результатов медицинской реабилитации у пациентов с переломом проксимального отдела бедренной кости, которым выполнена операция по имплантации эндопротеза тазобедренного сустава.

Материалы и методы

В течение 2023–2025 гг. в отделении медицинской реабилитации Клинической больницы ИИЦ СО РАН 98 пациентов перенесли эндопротезирование тазобедренного сустава в ранние сроки после перелома проксимального отдела бедренной кости. Срок реабилитационных мероприятий составил 12–14 дней. Пациентов в раннем послеоперационном периоде (на 4–5-е сутки после имплантации эндопротеза тазобедренного сустава) переводили из специализированного ортопедотравматологического отделения Иркутского научного центра хи-

рургии и травматологии в отделение медицинской реабилитации.

До начала исследования каждый пациент заполнял форму информированного согласия. Индивидуально разрабатывали и применяли протокол обследования, лечения и медицинской физической реабилитации. Пациентам проводили клинические исследования в день поступления в реабилитационное отделение и накануне выписки: рост, масса тела, ИМТ, объем бедра и голени, длина нижних конечностей, гониометрия, стабилметрия, определение длительности и скорости ходьбы, проба Штанге, динамометрия, лабораторные гематологические, биохимические гемостатические исследования крови, общий анализ мочи, ЭКГ, рентгенологическое обследование оперированного сустава.

Пациентам проводили оценку по следующим инструментам: шкала реабилитационной маршрутизации; интегральная реабилитационная шкала, которая включала возрастные характеристики, длительность заболевания, наличие значимой сопутствующей патологии и эндопротезов других суставов, оценку болевого синдрома, степень контрактуры тазобедренного сустава [22]; шкала когнитивных нарушений; шкалы HADS, Руссека; индекс Бартел для оценки повседневной активности и визуально-аналоговая шкала (ВАШ) боли. Проведено тестирование когнитивных функций медицинским психологом на аппарате «Орторент Когнитив» (РФ). У всех пациентов подробно исследовали и описывали травматологический анамнез: обстоятельства травмы, адекватность перелома, длительность предоперационного периода, первичное эндопротезирование или протезирование после неудачной попытки накостного или внутрикостного остеосинтеза, или после наружной фиксации перелома, степень выраженности болевого синдрома в момент травмы, особенности эндопротезирования (тотальный, цементный, бесцементный эндопротез).

Медицинскую реабилитацию осуществляли мультидисциплинарной реабилитационной командой: врач физической и реабилитационной медицины, травматолог-ортопед, невролог, физиотерапевт, врач по лечебной физкультуре, рефлексотерапевт, диетолог и медицинский психолог. Проводили ультразвуковое доплеровское исследование сосудов нижних конечностей. На основании полученных результатов больным персонально разрабатывали индивидуальную программу медицинской реабилитации. Пациенты получали медикаментозную терапию по имеющейся значимой сопутствующей патологии, обезболивание для купирования болево-

го синдрома, профилактику тромбоэмболического синдрома, профилактику остеопенического синдрома, массаж поясничного отдела позвоночника и контралатеральной конечности, индивидуальную и групповую лечебную физкультуру, аппаратную пассивную механотерапию оперированного сустава на аппарате «Artromot» (РФ), механотерапию, тренировку стереотипа ходьбы в устройстве разгрузки массы тела, иглорефлексотерапию биологически активных точек, коррекцию когнитивных нарушений, психологическую коррекцию. Пациентов обучали ходьбе по горизонтальной и лестничной поверхности на тренажере с изменяющейся высотой лестничной ступени. Восстанавливали навыки ходьбы на тренажере с биологической обратной связью. Физиопроцедуры назначали в объеме: электростимуляция мышц бедра, голени и поясничного отдела позвоночника, лазерная терапия высокой интенсивности, пневмомассаж, ультразвуковая терапия, низкочастотная магнитотерапия. Фототерапию проводили для снижения высокого уровня тревожности. Были заполнены эпикризы медицинской реабилитации, разработаны рекомендации для амбулаторного этапа.

Результаты и обсуждение

Из 98 пациентов женщины составили 79,25%, средний возраст — 77,4 года. У 81,2% пациентов эндопротезирование носило первичный характер, то есть оперативное вмешательство было выполнено в раннем посттравматическом периоде от 3 до 15 сут. У 0,8% пациентов первоначально лечение перелома было консервативным, имплантация эндопротеза тазобедренного сустава была выполнена значительно позже, через 30–45 дней после травмы. У 9% пациентов после перелома применяли тактику накостного или внутрикостного остеосинтеза. Но в результате асептического некроза головки бедренной кости или отсутствия консолидации перелома, через 3–4 мес после травмы удаляли металлоконструкцию и осуществляли имплантацию эндопротеза тазобедренного сустава.

Анализируя травматический анамнез, выявлено, что 83,9% переломов носили низкоэнергетический характер. Они возникали при незначительных травмах — падении со стула, во время поворота в кровати, падении с высоты своего роста, что подтверждают данные отечественных и зарубежных исследований [6, 7, 12, 14, 19, 21, 23, 25, 34]. Переломы шейки бедренной кости составили 79,3% от всех переломов проксимального отдела бедра, чрезвертельные переломы — 20%, подвертельные — 0,7%. В момент травмы болевой синдром у 69,6% был резко выражен, пациентов

беспокоила невозможность опоры на травмированную конечность и ее отклонение кнаружи.

Имплантацию эндопротеза тазобедренного сустава выполняли с применением спинальной анестезии. В 83,5% имплантацию осуществляли с применением цементной технологии, в 2,8% — укрепляли дополнительными методами стабилизации. Гемотрансфузия потребовалась в раннем послеоперационном периоде только 5 пациентам. Перевод из хирургического стационара в реабилитационный осуществляли на 4–5-е сутки после операции с помощью специализированного автотранспорта. Пациенты имели значимую сопутствующую патологию: анемия средней или легкой степени тяжести — у 82,9%, ожирение — у 69,4% (ИМТ — 29,3–37,7 кг/м²), ИБС — у 27,2%, артериальная гипертензия — у 94%, сахарный диабет 2-го типа — у 69,8%, ХОБЛ — у 2,1%, нарушение сердечного ритма — у 11,5%. У 4 пациентов выявлен дефицит массы тела — ИМТ <20 кг/м². Сопутствующая патология носила сочетанный характер, пациенты страдали 4–5 значимыми сопутствующими заболеваниями. Кроме того, 7,6% пациентов уже имели эндопротезы крупных суставов. У 89,5% пациентов при денситометрии выявлен остеопороз, но только 19,8% из них знали об этом диагнозе до травмы и получали необходимое лечение.

Медикаментозная коррекция включала обезболивающую и сахароснижающую терапию, купирование послеоперационной железодефицитной анемии средней или легкой степени тяжести, препараты, нормализующие ритм сердца и АД. Всем пациентам проводили профилактику тромбоэмболического синдрома медикаментозно и с помощью эластической компрессии нижних конечностей, обработку послеоперационных ран и снятие швов. Послеоперационная гематома регрессировала к 12–13-му дню реабилитации. Послеоперационные раны зажили первично, швы были сняты на 13–14-е сутки после операции, сером или нагноений ран не выявлено. По данным денситометрии, остеопороз был выявлен у 94 пациентов, остеопенический синдром — у 4. Данный показатель коррелирует с результатами отечественных и зарубежных исследований [6, 7, 11–13, 17, 28, 34].

При исследовании у пациентов уровня витамина D в сыворотке крови был выявлен дефицит — 24±0,3 нг/мл. Комбинированную остеопротективную терапию назначали и применяли в объеме: ибандроновая кислота — 3 мг/3 мл 1 раз в 3 мес (в течение 9–15 мес), альфа-кальцидол — 0,5–1 мкг/сут, дипиридамол — 75 мг/сут 10 дней, нимесулид — 100 мг 2 раза

в день 10 дней с рекомендациями продолжать данный курс при выписке под контролем уровня витамина D и данных остеоденситометрии.

В раннем послеоперационном периоде комбинированная контрактура оперированного сустава определена III степени. Высокая градация контрактуры оперированного сустава объяснялась болевым синдромом, ранним послеоперационным периодом, отеком и объемом послеоперационной гематомы. Однако на фоне купирования послеоперационного отека и гематомы, применения рефлексотерапии и лечебной физкультуры контрактура оперированного сустава значительно уменьшилась, а в 9,7% — купировалась [23].

При поступлении в отделение измеряли длину конечностей. Выявлена их асимметрия — оперированная конечность была на 0,5–0,7 см короче контралатеральной. Длина оперированной конечности изменялась в процессе реабилитации за счет купирования отека и гематомы на стороне операции, к 8–10-му дню реабилитации длина конечностей выравнивалась.

Пациентам индивидуально рассчитывали интегральную реабилитационную шкалу при поступлении в отделение и накануне выписки [22]. Шкала включала следующие значения: возраст, длительность заболевания, наличие сопутствующей патологии, величина укорочения конечности, степень контрактуры оперированного сустава, наличие послеоперационных осложнений, социальный статус, семейный статус, наличие эндопротезов. Средний показатель интегральной реабилитационной шкалы при поступлении составил $15,5 \pm 0,7$, при выписке — $18,5 \pm 0,3$.

В ходе реабилитационных мер значения шкалы HADS, Руссека, шкалы реабилитационной маршрутизации не изменялись, что связано с ранним послеоперационным периодом. Индекс Бартел увеличился с $65 \pm 0,4$ до $81 \pm 0,3$. Все пациенты поступали на реабилитацию с выраженным болевым синдромом, значение ВАШ было $7 \pm 0,5$ балла. На фоне комплекса медицинской реабилитации болевой синдром значительно уменьшался, показатель шкалы ВАШ снижался до $1,2 \pm 0,3$ балла, а у 7,7% — полностью купировался, что соответствует исследованиям И.Ф. Ахтямова и соавт. [3].

При проведении психологических тестов у пациентов выявлен высокий уровень тревоги — 69,4%, легкое снижение когнитивных функций — 42,6%, снижение когнитивных функций средней степени — 1,98%.

При ЭКГ у пациентов выявляли нарушения реполяризации миокарда, тахикардию, часто — экстрасистолию, синдром ранней реполяризации

желудочков. К 11–12-му дню пребывания в отделении реабилитации у 79,3% показатели ЭКГ возвращались к нормальным значениям. При поступлении у 92 пациентов были отмечены повышенные цифры АД: САД — $157,3 \pm 0,1$ мм рт. ст., ДАД — $95,3 \pm 0,1$ мм рт. ст. Повышение АД связывали с выраженным болевым синдромом и операционным стресс-синдромом. В течение 5–7 дней при купировании болевого синдрома на фоне стандартной гипотензивной и обезболивающей терапии происходила нормализация показателей АД.

Индивидуальная физическая активность при поступлении была низкая за счет выраженного болевого синдрома, ограничений в перемещении и самообслуживании, снижения эмоционального фона и аппетита. В процессе медицинской реабилитации показатели физической активности улучшались: так, все пациенты при выписке преодолевали 250 м и более одномоментно, были обучены и могли подниматься и спускаться по лестнице. Настроение улучшалось и показатели увеличивались с 3 до 5 баллов, аппетит — с 2 до 4 баллов. В течение реабилитационного периода в оперированном тазобедренном суставе ротационная контрактура сохранялась, а углы сгибания, разгибания и отведения увеличивались. При поступлении сгибание определено до $120 \pm 0,3^\circ$, при выписке — $90 \pm 0,2^\circ$, разгибание при поступлении — $170 \pm 0,3^\circ$, при выписке — 180° , отведение при поступлении — до $35 \pm 0,2^\circ$, при выписке — $65 \pm 0,2^\circ$. Контрактура III степени выраженности уменьшилась до I степени, а в 7,8% объем движений в оперированном суставе восстановлен полностью.

Была купирована постгеморрагическая анемия в 86,2%. Так, при поступлении уровень гемоглобина крови оценивали в пределах $91,3 \pm 0,1$ г/л. На фоне стимуляции гемопоэза только у 13,8% пациентов не достигнуты физиологические показатели гемоглобина крови. Нормализации показателей гемоглобина и эритроцитов придавали особое значение, так как в материалах А.А. Венедиктовой и соавт. и других работах [8, 16, 29, 33] сообщают о неблагоприятном течении послеоперационного периода и возможности развития перипротезной инфекции на фоне выраженной анемии. Наличие ожирения и сахарного диабета у пациентов с травмой проксимального отдела бедренной кости и имплантацией эндопротеза сустава значительно удлинит период восстановления после операции и также может приводить к ранним и поздним инфекционным осложнениям [2, 8, 9, 20, 26, 30].

По нашим данным, у всех пациентов с сахарным диабетом при поступлении отмечали повышенный уровень глюкозы крови и гликированного гемогло-

бина. Проводили коррекцию этих показателей при помощи сахароснижающих препаратов и инсулина. В среднем при поступлении уровень глюкозы крови определен как $10,1 \pm 0,1$ г/л, а при выписке — $5,9 \pm 0,1$ г/л, то есть уровень глюкозы в крови был стабилизирован. Раннее начало ходьбы и лечебная физкультура также являлись надежным средством нормализации глюкозы в крови [9].

Заключение

В результате комплексной реабилитации у пациентов с имплантацией эндопротеза тазобедренного сустава после перелома проксимального отдела бедренной кости отмечали купирование болевого синдрома, активизацию локомоторной функции, уменьшение контрактуры оперированного сустава. Пациенты становились более активными физически и эмоционально, осваивали ходьбу на костылях или ходунках по горизонтальной поверхности и лестнице, адаптировались к самообслуживанию. По данным лабораторных исследований в динамике, определяли нормализацию показателей крови, в том числе повышение уровня гемоглобина и эритроцитов, уменьшение СОЭ, нормализацию показателей коагулограммы, лейкоцитов, глюкозы крови и С-РБ, а также улучшение мышечного тонуса оперированной конечности, оптимизацию психологического статуса, общего фона настроения и аппетита. Реализация данной технологии медицинской реабилитации пациентов старшей возрастной группы, перенесших имплантацию эндопротеза тазобедренного сустава после перелома проксимального отдела бедренной кости, позволяет достичь раннего восстановления функций организма, возвращает пострадавшего к привычным условиям жизни, улучшает качество жизни и продлевает социальное и общее долголетие.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Антонов А.А., Солод Э.И., Лазарев А.Ф. Реконструктивно-восстановительная операция остеосинтеза застарелого перелома проксимального отдела правой бедренной кости // *Врач*. 2021. Т. 32, № 7. С. 78–82.
2. Ардашев С.А., Ахтямов И.Ф., Гильмутдинов И.Ш. Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава у пациентов с повышенным индексом массы тела и ожирением // *Вестн. травматол. и ортопед. им. Н.Н. Приорова*. 2018. № 2. С. 63–70.
3. Ахтямов И.Ф., Волченко Д.В. Профилактика послеоперационного болевого синдрома после эндопротезирования тазобедренного сустава // *Вестн. физиотер. и курортол.* 2020. Т. 26, № 4. С. 112.
4. Белов М.В., Белова К.Ю., Дегтярев А.А., Ершова О.Б. Опыт оказания медицинской помощи пациентам старших возрастных групп с переломом проксимального отдела бедренной кости в Ярославской области // *Рос. журн. гериат. мед.* 2020. № 2. С. 154–158.
5. Богопольская А.С., Воронцова Т.Н. Анализ исходов лечения пациентов с переломами проксимального отдела бедренной кости // В сб.: *Актуальные вопросы травматологии и ортопедии: Материалы конференции молодых ученых Северо-Западного федерального округа*. СПб.: Российский НИИ травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена, 2017. С. 17–19.
6. Боринский С.Ю., Шавиева И.А. Комплексная реабилитация пациентов с остеопорозом после эндопротезирования тазобедренного сустава в старших возрастных группах // В сб.: *II Международный конгресс ассоциации ревмоортопедов: Тезисы докладов*. М., 2018. С. 22–24.
7. Буйлова Т.В. Современные подходы к реабилитации пациентов с остеопорозом. Международная классификация функционирования 238 и реабилитационный диагноз // *Остеопороз и остеопатии*. 2020. Т. 23, №1. С. 58–59.
8. Венедиктова А.А., Квашнина Д.В., Благодирова А.С. Факторы риска развития перипротезной инфекции по данным систематического обзора // *Мед. альманах*. 2018. Т. 55 (4). С. 133–137.
9. Дубров В.Э., Шелупаев А.А., Арутюнов Г.П. Переломы проксимального отдела бедренной кости. Клиника, диагностика и лечение // *Вестн. травматол. и ортопед. им. Н.Н. Приорова*. 2021. Т. 28, № 4. С. 49–89
10. Дымнова С.Е., Сергеева В.В. Клинико-функциональные особенности и проблемы реабилитации больных остеопорозом пожилого возраста в сочетании с сопутствующей патологией // *Consilium Medicum*. 2020. Т. 22, № 12. С. 84–88.
11. Егудина Е.Д., Калашникова О.С. Физическая реабилитация пациентов с остеопорозом // *Вопр. курортол., физиотер. и ЛФК*. 2020. Т. 97, № 2. С. 78–85.
12. Ершова О.Б., Белова К.Ю., Белов М.В., Ганерт О.А. Эпидемиология перелома проксимального отдела бедренной кости у городского населения Российской Федерации: результаты многоцентрового исследования // В сб.: *Остеопороз — важнейшая мультидисциплинарная проблема здравоохранения XXI века: Материалы конференции*. СПб., 2021. С. 23–27.
13. Загородний Н.В. Эндопротезирование тазобедренного сустава. Основы и практика: Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.
14. Куляев Е.А., Холодкин В.С. Комплексная остеотропная терапия как профилактика асептической нестабильности эндопротезов коленного и тазобедренного суставов у пациентов с низкой минеральной плотностью костной ткани // *Остеопороз и остеопатии*. 2020. Т. 23, № 2. С. 83.
15. Лазарев А.Ф., Солод Э.И., Антонов А.А., Вычужанин Д.В. Оперативное лечение застарелых переломов проксимального отдела бедренной кости // *Врач*. 2020. Т. 31, № 12. С. 65–69.
16. Лапин Д.В., Паршиков М.В., Гурьев В.В., Ярыгин Н.В. Факторы риска и причины осложнений при эндопротезировании тазобедренного сустава (обзор литературы) // *Кафедра травматол. и ортоп.* 2022. № 1 (47). С. 66–75.
17. Лычагин А.В., Грицюк А.А., Кавалерский Г.М., Лю И. Неинфекционные осложнения первичного эндопротезирования тазобедренного сустава у пациентов с ожирением // *Кафедра травматол. и ортопед.* 2019. № 2. С. 42–47.
18. Минасов Т.Б., Нурлыгаянов Р.З., Вершинина А.Ю. и др. Исследование дефицита витамина D среди пациентов разных возрастных групп // *Пробл. остеопороза в травматол. и ортопед.* 2021. № 3. С. 52–54.
19. Мироманов А.М. Переломы проксимального отдела бедренной кости // *Забайкальский мед. вестн.* 2019. № 2. С. 10–21.
20. Мясоедов А.А., Торопов С.С., Березин Г.В. и др. Факторы риска развития перипротезной инфекции после первичного эндопротезирования тазобедренного сустава // *Травматол. и ортопед. России*. 2020. Т. 26, № 1. С. 40–47.
21. Секирин А.Б., Майбродская А.Е., Санкаранараян А.С. Оценка эффективности трехэтапного комплексного подхода в реабилитации пациентов после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава // *Соврем. пробл. науки и образования*. 2018. № 5. С. 96.

22. *Серяпина Ю.В., Федяев Д.В., Мусина Н.З.* Заболеваемость переломами проксимального отдела бедренной кости пациентов в возрасте 60 лет и старше в Российской Федерации // *Мед. технол. Оценка и выбор.* 2020. № 2. С. 59–66.
23. *Смирнова Н.Г., Сороковиков В.А., Пусева М.Э.* Оценка эффективности шкал реабилитации по материалам медицинской реабилитации пациентов, перенесших операции имплантации эндопротезов крупных суставов // *Клин. геронтол.* 2023. № 11–12. С. 58–64. <http://doi.org/10.26347/1607-2499202311-12058-064>
24. *Смирнова Н.Г., Сороковиков В.А., Пусева М.Э.* Технология медицинской реабилитации пациентов, перенесших высокотехнологичные операции на суставах и позвоночнике // *Рос. журн. гериат. мед.* 2022. № 3. С. 168–175. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-3-2022-168-175>
25. *Чугаев Д.В., Корнилов Н.Н., Сорокин Е.П.* и др. Оценка влияния ожирения на периоперационную кровопотерю при тотальном эндопротезировании коленного сустава // *Соврем. достижения травматол. и ортопед.* 2018. № 4. С. 280–284.
26. *Conley R.B., Adib G., Adler R.A. et al.* Secondary fracture prevention: consensus clinical recommendations from a multistakeholder coalition // *J. Bone Miner. Res.* 2020. Vol. 35, № 1. P. 36–52. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3877>
27. *Erhan B., Ataker Y.* Rehabilitation of patients with osteoporotic fractures // *J. clin. Densit.* 2020. Vol. 23, № 4. P. 534–538. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2020.06.006>
28. *Kanis J.A., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J.Y.* Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women // *Osteoporos. Int.* 2019. Vol. 30 (1). P. 3–44. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4704-5>
29. *Leslie W.D., Schousboe J.T., Morin S.N. et al.* Fracture risk following high-trauma versus low-trauma fracture: a registry based cohort study // *Osteoporos. Int.* 2020. Vol. 31 (6). P. 1059–1067. <https://doi.org/10.1007/s00198-019-05274-2>
30. *Lippuner K., Johansson H., Borgström F. et al.* Cost-effective intervention thresholds against osteoporotic fractures based on FRAX® in Switzerland // *Osteoporos. Int.* 2012. Vol. 23 (11). P. 2579–2589. <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1869-69>
31. *Papaioannou A., Kennedy C.C., Ioannidis G. et al.* The osteoporosis care gap in men with fragility fractures: The Canadian multicentre osteoporosis study // *Osteoporos. Int.* 2008. Vol. 19 (4). P. 581–587. <https://doi.org/10.1007/s00198-007-0483-0>
32. *Reid I.R.* A broader strategy for osteoporosis interventions // *Nat. Rev. Endocr.* 2020. Vol. 16 (6). P. 333–339. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0339-7>
33. *Shepstone L., Lenaghan E., Cooper C. et al.* Screening in the community to reduce fractures in older women (SCOOP): a randomised controlled trial // *Lancet.* 2018. Vol. 391 (10122). P. 741–747. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32640-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32640-5)
34. *Shibasaki K., Asahi T., Kuribayashi M. et al.* Potential prescribing omissions of anti-osteoporosis drugs is associated with rehabilitation outcomes after fragility fracture: Retrospective cohort study // *Geriat. Geront. Int.* 2021. Vol. 21, № 5. P. 386–391. <https://doi.org/10.1111/ggi.14145>
35. *Van der Kallen J., Giles M., Cooper K. et al.* A fracture prevention service reduces further fractures two years after incident minimal trauma fracture // *Int. J. Rheum. Dis.* 2015. Vol. 17 (2). P. 195–203. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12101>
36. *Zhang Q., Zeng Y., Shu Zhang Q.* Effectiveness of different surgical methods for the treatment of intertrochanteric fractures of the femur in the elderly and their biomechanical study // *Med. Biomech.* 2020. № 35 (05). P. 602–607. <http://poly-trauma.ru/index.php/pt/article/view/457>

Поступила в редакцию 14.02.2025

После доработки 16.05.2025

Принята к публикации 22.05.2025

Adv. geront. 2025. Vol. 38, № 3. P. 421–426

N.G. Smirnova^{1,2}, *V.A. Sorokovikov*^{2,3}, *M.E. Puseva*^{2,3}

FEATURES OF MEDICAL REHABILITATION OF ELDERLY PATIENTS WHO UNDERWENT HIP ARTHROPLASTY AS A RESULT OF A FRACTURE OF THE PROXIMAL FEMUR

¹ Clinical Hospital of the Research Center of the Siberian Branch of RAS, 283 V Lermontov str., Irkutsk 664017, e-mail: ngsmir14@mail.ru; ² Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 100 Yubileiny mikroraion, Irkutsk 664049; ³ Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, 1 Bortsov Revolutsii str., Irkutsk 664003

The aim of the study is to develop a technology and method for evaluating the results of medical rehabilitation in patients with fractures of the proximal femur who underwent hip arthroplasty. The article deals with the epidemiology of low-energy fractures of the proximal femur in elderly patients. The sex and age characteristics of this group of patients were determined, the duration of the period from the trauma to the hip joint endoprosthesis surgery was revealed, the presence and significance of concomitant pathology was analyzed. The development of rehabilitation methods was carried out in a personalized manner, based on individual parameters of the patient's health, taking into account the assessment of rehabilitation prognosis, values of the rehabilitation routing scale, using physical, psychological and medical rehabilitation methods. In the course of the study, the dynamics of recovery of the motor function of the organism, compensation of clinical and laboratory parameters, changes in Barthel index and integral rehabilitation scale values were determined; a functional rehabilitation complex was developed and applied, including clinical, physiotherapeutic locomotor, and psychological methods of rehabilitation of patients.

Key words: *medical rehabilitation, hip joint endoprosthesis, fracture of the proximal femur, osteoporosis, obesity, age patients*

Н.П. Михайлова¹, Д.И. Знатдинов¹, И.В. Борзова², М.А. Селянин¹

ВИТАМИН С В МОДУЛЯЦИИ СТАРЕНИЯ КОЖИ: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ И ИННОВАЦИОННЫЕ СТРАТЕГИИ ДОСТАВКИ

¹ Международный научно-исследовательский центр инновационных технологий «Мартинекс», 111123, Москва, 2-я Владимирская ул., 12, к. 3, e-mail: znatdinov@martinex.ru; ² Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3

Витамин С (аскорбиновая кислота) — ключевой нутриент, чья полифункциональность в возраст-зависимых процессах остается предметом интенсивных исследований. Актуальность работы обусловлена необходимостью систематизации данных о его двойственной роли (антиоксидант/прооксидант), механизмах влияния на коллагеногенез, аутофагию, меланогенез и эпигенетическую регуляцию, а также разработкой стратегий преодоления его дефицита в коже — органе, критически уязвимом к возрастным и фотоиндуцированным изменениям. В обзорной статье комплексно проанализированы причины локального дефицита витамина С в кожном покрове, не коррелирующего с системным нутритивным статусом, и предложены инновационные решения для его коррекции. Показано, что снижение уровня аскорбата в дерме и эпидермисе связано не только с УФ-индуцированным окислительным стрессом, но и с возрастным нарушением транспорта, усугубляемым структурными барьерами кожи. На примере механохимически синтезированных комплексов гиалуроновой кислоты с аскорбил фосфатом магния или натрия продемонстрирована эффективность интрадермальной доставки, обеспечивающей пролонгированную стимуляцию фибробластов и ремоделирование внеклеточного матрикса. Особое внимание уделено противоречиям в классификации витамина С как антиоксиданта: в физиологических концентрациях он стабилизирует лизосомальный pH, усиливая аутофагию, тогда как в фармакологических дозах индуцирует ROS-зависимый апоптоз опухолевых клеток. Обзор актуализирует необходимость персонализированного подхода в дерматокосметологии и геронтологии, основанного на применении инъекционных модифицированных форм аскорбата. Результаты имеют практическое значение для врачей в рамках создания протоколов, направленных на коррекцию возрастной гиперпигментации, стимуляцию неоколлагеногенеза и профилактику процесса старения.

Ключевые слова: аскорбиновая кислота, старение, витамин С, неоколлагеногенез, косметология, локальная геропротекция

Витамин С занимает особое место среди микронутриентов, играя ключевую роль в под-

держании гомеостаза и профилактике заболеваний. Он обладает антискорбутными свойствами и не синтезируется в организме человека, что обуславливает необходимость его поступления с пищей. Данное соединение функционирует как донор электронов и участвует в качестве кофактора в работе ферментов млекопитающих. Транспорт аскорбиновой кислоты в ткани осуществляется двумя натрийзависимыми переносчиками — SVCT1 (SLC23A1) и SVCT2 (SLC23A2), тогда как ее окисленная форма — дегидроаскорбиновая кислота — переносится транспортными системами глюкозы. Большинство тканей и биологических жидкостей характеризуется избирательным распределением аскорбиновой кислоты. Концентрация витамина С в плазме крови и тканях определяется рядом факторов, включая уровень потребления, биодоступность, скорость почечной экскреции и метаболические потребности организма [25].

Витамин С является незаменимым нутриентом для человека вследствие утраты функциональности гена гулонолактонооксидазы — ключевого фермента, катализирующего заключительный этап биосинтеза аскорбиновой кислоты. Данный генетический дефект обусловлен накоплением инактивирующих мутаций в процессе эволюции. Интересно, что неспособность к эндогенному синтезу витамина С независимо возникла у филогенетически неродственных таксонов, включая приматов (кроме человека), кавиевых (морская свинка, капибара), а также отдельных видов птиц и рыб. Патогенетическое значение витамина подтверждается развитием смертельно опасной цинги при его дефиците, купируемой исключительно экзогенным введением витамина С [15].

Метаболизм витамина С характеризуется его обратимым окислением в аскорбилный радикал с последующей дисмутацией в аскорбат (АСК)

и дегидроаскорбиновую кислоту (ДГК), которая быстро восстанавливается до АСК внутриклеточно с участием глутатионзависимых ферментов, поддерживая пул восстановленной формы. При неэффективном восстановлении ДГК необратимо гидролизуется до 2,3-дикетогулоновой кислоты с последующим декарбокислированием до L-ксилоната и L-ликсоната, которые катаболизируются через пентозофосфатный путь. Скорость оборота витамина С возрастает при состояниях окислительного стресса (курение, воспаление, диабет) из-за повышенного расхода АСК как антиоксиданта и нарушения рециклинга ДГК [18].

Роль витамина С в процессе старения

С химической точки зрения витамин С выступает донором электронов, то есть восстановителем, причем все его известные физиологические эффекты обусловлены именно его способностью отдавать электроны. Несмотря на то, что АСК способен восстанавливать окисленные соединения (окислители), его часто ошибочно классифицируют исключительно как антиоксидант. Это заблуждение проистекает из двойственной роли витамина С: отдавая электрон, АСК восстанавливает ионы переходных металлов, таких как медь (Cu^{2+}) и железо (Fe^{3+}). При этом образуется радикал АСК, а восстановленный металл (например, Fe^{2+} или Cu^+) становится способным реагировать с молекулярным кислородом (O_2). Эта реакция приводит к образованию супероксид-аниона (O_2^-) и пероксида водорода (H_2O_2), которые, в свою очередь, могут порождать реактивные окислительные частицы (АФК). Таким образом, в определенных условиях АСК, действуя как восстановитель, провоцирует синтез окислителей. Подобные реакции наблюдают *in vivo* при достижении высоких фармакологических концентраций АСК в плазме крови и внеклеточных жидкостях. Кроме того, аналогичный процесс может происходить в клеточных культурах, если в среде присутствуют ионы металлов [9, 26].

Витамин С обладает фундаментальной ролью в рамках процесса неоколлагеногенеза. Коллаген, ответственный за механическую прочность соединительной ткани, синтезируется клетками-продуцентами через процесс посттрансляционной модификации проколлагена, где аскорбиновая кислота выступает ключевым кофактором ферментативных реакций [10]. Первичная структура преколлагена, формируемого в эндоплазматическом ретикулуме, содержит повторяющиеся последовательности аминокислот с высоким содержанием пролина. В ходе

модификации специфические пролиновые и лизиновые остатки подвергаются гидроксированию: пролин трансформируется в 3- или 4-гидроксипролин, а лизин — в гидроксизин. Эти реакции, катализируемые пролил-3-гидроксилазой, пролил-4-гидроксилазой и лизилгидроксилазой, невозможны без участия витамина С [27]. Гидроксирование стабилизирует тройную спираль коллагена, после чего молекула транспортируется в аппарат Гольджи и секреторируется клеткой. При дефиците аскорбиновой кислоты секреция проколлагена снижается, а негидроксилированные формы быстрее деградируют, хотя частичное гидроксирование возможно даже при отсутствии витамина С, что влияет на качество сборки [5, 12]. После экзоцитоза проколлаген подвергается ферментативному расщеплению с образованием тропоколлагена, который спонтанно агрегирует в коллагеновые фибриллы во внеклеточном матриксе. Межмолекулярные сшивки между фибриллами придают коллагену структурную устойчивость. Помимо влияния на гидроксирование, витамин С может напрямую стимулировать синтез коллагена [3, 6, 29].

Помимо этого, показана роль витамина С в рамках меланогенеза. С возрастом наблюдают снижение эндогенного уровня антиоксидантов и накопление фотоадаптаций в меланоцитах, что усугубляет гиперпигментацию. Витамин С играет значительную роль в регуляции меланогенеза за счёт ингибирования ключевого фермента тирозиназы, катализирующего окисление тирозина в меланин, а также посредством восстановления промежуточных хиноновых соединений, что прерывает процесс синтеза пигмента. Таким образом, модуляция меланогенеза через тирозиназу и антиоксидантную активность делает витамин С перспективным агентом для коррекции возрастной пигментации в дерматокосметологии [22].

Витамин С играет значимую роль в модуляции аутофагии — внутриклеточного процесса деградации поврежденных органелл и белков через лизосомальный путь. Исследования демонстрируют, что физиологические концентрации витамина С усиливают аутофагическую активность, стабилизируя кислотный pH внутри лизосом, что оптимизирует активность катепсинов и других гидролаз, критических для протеолиза. Кроме того, витамин С модулирует аминокислотную регуляцию аутофагии, частично нивелируя супрессивный эффект аминокислот на этот процесс, что подтверждается увеличением соотношения LC3-II/LC3-I — ключевого маркера формирования аутофагосом.

Предполагается, что витамин С может действовать как через внеклеточные сигнальные пути, влияя на мембранные рецепторы, так и через внутриклеточные каскады, связанные с mTOR-независимой регуляцией аутофагии. Эти данные подчеркивают потенциал витамина С как физиологического модулятора аутофагии, что актуально для разработки стратегий профилактики возрастных и нейродегенеративных заболеваний, ассоциированных с дисфункцией лизосомальной системы [21, 31].

Также витамин С проявляет противоопухолевые эффекты посредством множества механизмов, включая прооксидантную активность в высоких фармакологических дозах, индуцирующую генерацию реактивных форм кислорода и повреждение ДНК в лейкозных клетках, что приводит к селективному апоптозу. Важнейшую роль играет ее эпигенетическая функция как кофактора 2-оксоглутаратзависимых диоксигеназ, в частности ферментов семейства TET, которые катализируют гидроксиметилирование ДНК, способствуя реактивации генов-супрессоров опухолей. Это особенно значимо при мутациях *TET2*, *IDH1/2* и *WT1*, приводящих к эпигенетической дисрегуляции. Витамин С также подавляет стабилизацию индуцируемого гипоксией транскрипционного фактора 1-альфа (HIF-1 α) в гипоксических условиях, блокируя ангиогенез и гликолиз, и усиливает действие гипометилирующих агентов (например, децитабина) за счёт синергии в деметилировании ДНК. Дополнительно АСК модулирует внутриклеточный метаболизм железа, увеличивая лабильный пул ионов Fe²⁺, что потенцирует реакции Фентона и ингибирует гексокиназу/GLUT1, нарушая энергетический гомеостаз опухолевых клеток. Эти поливалентные механизмы подчёркивают терапевтический потенциал витамина С в коррекции эпигенетических и метаболических нарушений [35].

Таким образом, витамин С играет ключевую роль в anti-age-процессах через несколько механизмов. Он критически важен для синтеза коллагена, обеспечивая стабильность соединительной ткани за счёт гидроксирования аминокислот. Как антиоксидант, витамин С нейтрализует свободные радикалы, но в высоких дозах проявляет прооксидантные свойства, что может использоваться в терапии опухолей. Он регулирует меланогенез, подавляя тирозиназу и уменьшая гиперпигментацию, а также усиливает аутофагию, способствуя очистке клеток от поврежденных компонентов, что важно для профилактики возрастных и нейродегенеративных заболеваний. Поливалентность действия

витамина С, включая эпигенетическую модуляцию и метаболическое влияние на опухолевые клетки, делает его перспективным агентом в борьбе со старением и связанными с ним патологиями.

Факторы риска развития системного дефицита витамина С

Дефицит витамина С может возникать под влиянием разнообразных факторов, взаимосвязанных с особенностями питания, состоянием здоровья и социально-экономическими условиями. В раннем возрасте риск гиповитаминоза повышается при замене грудного вскармливания адаптированными смесями на основе коровьего молока. Социальная изоляция, характерная для пожилых людей и пациентов в учреждениях длительного ухода, часто приводит к крайне ограниченному питанию, лишенному свежих фруктов и овощей, из-за их низкой доступности или финансовых ограничений. Жесткие низкоуглеводные диеты, исключающие фрукты и овощи, пищевые аллергии, а также особенности питания при нарушениях развития или психических расстройствах косвенно ограничивают разнообразие рациона.

Одной из частых причин является хроническое злоупотребление алкоголем: потребление более 80 г этанола в сутки не только провоцирует усиленное выведение витамина через почки, но и сопровождается неполноценным рационом. Курение, усиливая окислительный стресс, истощает запасы витамина С, а расстройства пищевого поведения, включая анорексию, избирательность в еде или модные диеты, напрямую ограничивают его поступление [16].

Метаболические и физиологические особенности также играют роль: при сахарном диабете 1-го типа повышается потребность в витамине, а мальабсорбция, вызванная воспалительными заболеваниями кишечника, целиакией или муковисцидозом, нарушает его всасывание. После бариатрических операций сокращение функциональной поверхности ЖКТ снижает усвоение нутриентов, а избыток железа в организме, например при гемохроматозе, усиливает почечную экскрецию витамина. Отдельного внимания заслуживают пациенты на гемодиализе, у которых процедура провоцирует повышенные потери водорастворимых витаминов [23].

Таким образом, дефицит витамина С — многофакторная проблема, требующая комплексного подхода. Его профилактика включает не только коррекцию питания, но и учет сопутствующих заболеваний, социальных условий и индивидуальных

поведенческих паттернов, особенно в группах повышенного риска. На данный момент системный дефицит витамина С в современных популяциях, включая группы с повышенными физическими и экологическими нагрузками, является крайне редким клиническим явлением, что подтверждается данными эпидемиологических исследований [11]. Также хотелось бы отметить, что прием биологически активных добавок (БАДов), содержащих витамин С, в большинстве случаев не является необходимым при сбалансированном рационе питания. Витамин С широко распространен в природе, его значительные количества содержатся в цитрусовых, ягодах (смородина, клубника), овощах (красный перец, брокколи, шпинат) и зелени. Суточная потребность взрослого человека в аскорбиновой кислоте легко покрывается за счет разнообразного питания, что делает дополнительный прием БАДов избыточным [17]. Однако отсутствие системного дефицита не исключает возможности локальных нарушений нутритивного статуса в специфических тканях, таких как кожа, что связано с особенностями распределения витамина С.

Витамин С и кожный гомеостаз: факторы риска развития дефицита

Процессы абсорбции, распределения, метаболизма и выведения витамина С в организме человека характеризуются исключительной сложностью, существенно отличаясь от таковых для большинства низкомолекулярных соединений. Ряд органов обладает специализированными механизмами концентрационно-зависимого удержания нутриента, что позволяет им сохранять высокий уровень его содержания даже в условиях дефицита, перераспределяя ресурсы за счет менее приоритетных систем. Наибольшей защитой в этом контексте обладает головной мозг. Важно отметить, что кожный покров не входит в число органов, получающих приоритетное обеспечение витамином С при ограниченном поступлении. Ключевую роль в поддержании гомеостаза витамина играют механизмы его дозозависимой абсорбции в кишечнике и реабсорбции в почечных канальцах, что обеспечивает динамическую регуляцию его уровня в организме [18].

Витамин С локализован в обоих структурных компартментах кожи — дерме и эпидермисе, при этом концентрация в эпидермисе статистически значимо превышает таковую в дерме. Данная диспропорция обусловлена экзогенными стрессорами (УФ-излучение, ксенобиотики и тому подобные), создающими повышенную потребность эпидер-

мального барьера в антиоксидантной защите. Важно отметить, что большая часть витамина С в коже локализована во внутриклеточных компартментах, где его концентрация достигает миллимолярного диапазона. Отсутствие васкуляризации в эпидермисе предопределяет диффузионно-зависимый механизм доставки нутриентов из васкуляризированной дермы через дермально-эпидермальное соединение. Особенно критичным это становится в рамках возрастных изменений, когда сглаживание сосочкового слоя дермы уменьшает площадь контакта с эпидермисом, что закономерно ухудшает диффузионный транспорт аскорбиновой кислоты. Эффективность транспорта прогрессивно снижается в направлении *stratum corneum*, где липидно-белковая организация межклеточного матрикса ограничивает пассивную диффузию водорастворимых соединений, включая витамин С.

Логично предположить, что снижение концентрации витамина С в дерме при хронологическом старении и хроническом УФ-облучении (фотостарении) особенно выражено в зонах максимальной инсоляции (например, в лицевой области). Паттерн истощения в данных зонах коррелирует с усиленной утилизацией витамина для нейтрализации реактивных форм кислорода и компенсации оксидативного повреждения. Комбинация возрастного снижения концентрации витамина С, ограниченной диффузионной эффективности и усиленного окислительного стресса предположительно обуславливает необходимость контроля за обеспечением нутриентом кожных структур [1, 8, 30].

Направленная доставка нутриентов в кожу возможна при топическом нанесении или инъекционном введении. Однако ключевую роль здесь играет выбор носителя, поскольку роговой слой выступает эффективным барьером для водорастворимых соединений, блокируя проникновение многих веществ. Хотя незаряженные и липофильные молекулы могут преодолевать поверхностный слой, маловероятно, что нутриенты, применяемые местно, достигнут глубоких слоев или средних слоев дермы. Таким образом, функциональная активность дермального слоя в наибольшей степени зависит от питательных веществ, транспортируемых через системный кровоток, и требует инъекционной коррекции в рамках антивозрастной терапии [13, 24].

В коже целостность между дермой и эпидермисом поддерживается за счет дермально-эпидермального соединения, которое также регулирует процессы роста и дифференцировки эпидермиса. В исследовании С. Marionnet и соавт. продемон-

стрировано, что добавление витамина С улучшает формирование дермально-эпидермального соединения в реконструированной *in vitro* модели человеческой кожи, приближая его структуру к естественной. По сравнению с контролем, обработка витамином С способствовала более организованному расположению базальных кератиноцитов, увеличению численности фибробластов и ускоренному образованию зоны соединения [20].

Кроме того, витамин С стимулировал накопление ключевых белков базальной мембраны, включая коллагены IV и VII типа, нидоген, ламинин 10/11, проколлагены I и III типа, тенасцин С и фибриллин-1. Для изучения механизма действия витамина С был применен метод количественной ПЦР в монослойных культурах фибробластов и кератиноцитов. Результаты показали, что эффект витамина С частично связан с повышением экспрессии мРНК коллагена I (альфа1), коллагена III (альфа1) и фибриллина-1. Влияние на другие маркеры показало, что добавление витамина С снижает уровень мРНК тенасцина С, коллагена IV (альфа2) и коллагена VII (альфа1) в фибробластах и кератиноцитах, но при этом увеличивает депонирование соответствующих белков на уровне дермоэпидермального соединения. Авторы объясняют это несоответствие тем, что влияние витамина С на данные маркеры происходит на трансляционном и/или посттрансляционном уровне, например за счёт стабилизации белков, усиления их сборки или посттрансляционной модификации, несмотря на снижение транскрипции. Это подтверждается гистологическим и иммунофлюоресцентным анализом, демонстрирующим усиленное накопление белков при отсутствии повышения их мРНК.

Данные подчеркивают роль витамина С в модуляции межклеточных взаимодействий и ремоделировании внеклеточного матрикса, что важно для воссоздания физиологически релевантных кожных моделей *in vitro* [20].

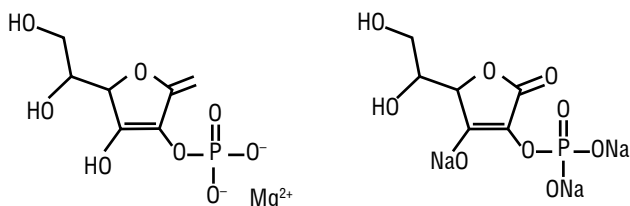
Исходя из вышесказанного, в эпидермисе и дерме кожи при возрастных и фотоиндуцированных изменениях наблюдают значительное снижение уровня аскорбиновой кислоты, что отражается на биологическом, а значит и геронтологическом возрасте тканей. Причины уменьшения ее концентрации в разных слоях кожи требуют дальнейшего изучения. Экспериментальные данные подтверждают, что УФ-излучение вызывает снижение уровня аскорбиновой кислоты как в хронически облучаемых, так и в защищенных от солнца участках кожи [32]. Схожая степень уменьшения кон-

центрации в разных зонах указывает на влияние факторов, не связанных напрямую с инсоляцией. Вероятно, ключевую роль здесь играют возрастные изменения метаболизма, включая дефицит нутриентов, которые влияют на синтез и сохранение антиоксидантов.

Согласно теории свободнорадикального старения, накопление АФК в коже с возрастом связано со снижением активности антиоксидантных систем. Сокращение уровня аскорбиновой кислоты в эпидермисе и дерме способствует усилению окислительного стресса, что подтверждается повышением концентрации пероксида водорода в клетках стареющей кожи. Накопление АФК нарушает работу сигнальных путей, ускоряя структурные и функциональные изменения, характерные для возрастного и фотоиндуцированного старения. Например, в фибробластах кожи пожилых людей зафиксирован более высокий уровень пероксида водорода по сравнению с клетками молодых людей. Таким образом, поддержание и стимуляция синтеза эндогенной аскорбиновой кислоты может стать эффективным подходом для профилактики и коррекции возрастных изменений кожи. Интересно, что высокая концентрация этого соединения в коже позволяет ему выступать основным элементом антиоксидантной системы, обеспечивающей специфическую защиту клеточных структур [7].

Стратегии стабилизации и доставки витамина С

Основной проблемой применения витамина С остается обеспечение его стабильности и эффективной доставки к целевому участку. Для минимизации деградации соединения используются стратегии, включающие бескислородный синтез и защиту от солнечного излучения на этапах производства и хранения, поддержание низкого рН, снижение содержания воды в составе и добавление стабилизирующих агентов [4]. Перспективным направлением считается разработка производных форм витамина С, а также микрокапсулированных и наноразмерных систем доставки, обеспечивающих защиту активного вещества. Однако гидрофильная природа и низкая стабильность витамина С традиционно ограничивали его применение. Современные исследования позволили частично преодолеть эти ограничения за счет создания усовершенствованных систем таргетного транспорта, сочетающих методы инкапсуляции и направленной доставки [28]. Параллельно углубление знаний о химических свойствах витамина С способствова-



Структурные формулы аскорбил-2-фосфата, синтезируемые с использованием магния (слева) или натрия (справа)

ло синтезу его стабильных производных с модифицированной структурой [2].

Для повышения стабильности молекулы витамина С были разработаны различные структурные модификации, включая образование ионных солей. Одними из наиболее изученных соединений являются аскорбил-2-фосфаты, синтезируемые с использованием натрия или магния, которые характеризуются гидрофильными свойствами (рисунк). Добавление фосфатной группы во второе положение циклического кольца молекулы эффективно замедляет процессы окисления. Однако стоит отметить, что такие производные не обладают прямой антиоксидантной активностью и требуют ферментативного преобразования *in vivo* в L-аскорбиновую кислоту. Также, несмотря на повышенную устойчивость, их способность к трансдермальному проникновению при топическом применении уступает чистой аскорбиновой кислоте [14].

Еще одним перспективным направлением является применение липофильных производных аскорбиновой кислоты, например аскорбил-пальмитата [19]. Сравнение стабильности производных витамина С — аскорбил пальмитата, натрия аскорбил фосфата и магния аскорбил фосфата — в масловодных эмульсиях, применяемых в косметических продуктах, продемонстрировало, что натрия аскорбил фосфат и магния аскорбил фосфат сохраняли до 60–70% исходной стабильности даже после 365 дней хранения в темноте при комнатной температуре. В отличие от них, аскорбил пальмитат проявлял выраженную нестабильность: через аналогичный период хранения пики, соответствующие данному соединению, не детектировались методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Однако стоит отметить, что аскорбил пальмитат благодаря своей амфифильной природе (растворим как в воде, так и в липидах) обладает уникальной способностью эффективно проникать через липидный матрикс рогового слоя эпидермиса, что может быть критически важным для его биодоступности в коже. Наблюдение за деградацией соединений

осуществляли в течение 18 и 30 мес, при этом анализировали изменение их структуры во времени. Добавление бутилгидрокситолуола в состав эмульсий повышало химическую стабильность производных витамина С при длительном хранении. Сравнение производных показало, что натриевая форма фосфата аскорбила обладает большей устойчивостью по сравнению с магниевой в долгосрочной перспективе. Ключевой вывод заключается в превосходстве фосфатных эфиров витамина С над аскорбил пальмитатом. Этерификация пальмитиновой кислотой в шестом положении молекулы аскорбиновой кислоты снижает скорость ее гидролиза, однако не обеспечивает достаточной стабильности в готовых продуктах. Введение фосфатной группы во второе положение предотвращает разрушение ендольной системы молекулы, что подтверждает эффективность фосфатных производных как стабильных форм витамина С для рецептур [34].

Один из самых перспективных методов в рамках интрадермальной доставки витамина С основан на синтезе комплекса гиалуронана (ГК) и аскорбил фосфата магния. Механохимический подход, основанный на приложении ультразвукового давления и сдвиговой деформации, позволяет осуществлять ковалентное связывание биологически активных веществ, таких как аскорбил фосфат магния, с макромолекулами ГК в твердой фазе. Механическое воздействие индуцирует структурную перестройку полимерной цепи ГК, формируя трехмерную сеть, которая стабилизирует биологически активными веществами без использования токсичных кросс-линкеров и балластных веществ. Этот процесс аналогичен образованию экзотических фаз в минералогии высоких давлений (например, пост-перовскита $MgSiO_3$), где внешние силы кардинально меняют химическое поведение вещества. Полученные биоконпозиции формируют инъекционные препараты для интрадермальной доставки, где ГК выступает носителем, обеспечивая пролонгированное высвобождение витамина С непосредственно в дерме. К тому же, предложенная технология обеспечивает таргетную интрацеллюлярную доставку витамина С посредством CD44-опосредованного эндоцитоза, используя ГК в качестве лиганда этого трансмембранного рецептора. Примером коммерческой реализации описанной технологии является серия препаратов «Hyalrepair» [33]. Технология усиливает антиоксидантную защиту, активирует фибробласты, стимулирует синтез коллагена и эластина, а также стабилизирует внеклеточный матрикс. Такое решение сочетает биосовместимость ГК с на-

правленным действием витамина С, обеспечивая долгосрочный эффект омоложения и профилактики возрастных изменений кожи. Технология твердофазной модификации ГК открывает новые возможности в anti-age-терапии. Сочетание пролонгированного действия, биосовместимости и мультикомпонентного состава делает ее перспективной для коррекции возрастных изменений кожи [24].

Таким образом, для преодоления нестабильности витамина С разработаны стратегии модификации его структуры (фосфатные и липофильные производные) и инновационные системы доставки. Наиболее стабильными оказались фосфатные эфиры, относительно долго сохраняющие активность. Перспективным направлением стало создание сополимеров (например, гиалуронан и аскорбил фосфат магния или натрия) методом механохимического синтеза — твердофазной модификации. Такие комплексы обеспечивают пролонгированное высвобождение витамина С в дерме и его таргетную интраклеточную доставку, что делает их эффективным инструментом в рамках локальной геропротекции для профилактики возрастных изменений кожи в инъекционной дерматокосметологии.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Cao C., Xiao Z., Wu Y., Ge C. Diet and skin aging-from the perspective of food nutrition // *Nutrients*. 2020. Vol. 12, № 3. P. 870. <https://doi.org/10.3390/nu12030870>
2. Carità A.C., Fonseca-Santos B., Shultz J.D. et al. Vitamin C: One compound, several uses. Advances for delivery, efficiency and stability // *Nanomed.: Nanotechnol. Biol. Med.* 2020. Vol. 24. P. 102. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2019.102117>
3. Chugaeva U.Y., Raouf M., Morozova N.S., Mahdavian L. Effects of L-ascorbic acid (C6H8O6: Vit-C) on collagen amino acids: DFT study // *Amino Acids*. 2023. Vol. 55, № 11. P. 1655. <https://doi.org/10.1007/s00726-023-03339-5>
4. Doseděl M., Jirkovský E., Macáková K. et al. Vitamin C-sources, physiological role, kinetics, deficiency, use, toxicity, and determination // *Nutrients*. 2021. Vol. 13, № 2. P. 615. <https://doi.org/10.3390/nu13020615>
5. Gohar O., Weiss T., Wineman E., Kessler E. Ascorbic acid promotes procollagen c-proteinase enhancer 1 expression, secretion, and cell membrane localization // *Anatomical Record*. 2007. Vol. 303, № 6. P. 1670. <https://doi.org/10.1002/ar.24182>
6. Houglum K.P., Brenner D.A., Chojkier M. Ascorbic acid stimulation of collagen biosynthesis independent of hydroxylation // *Amer. J. clin. Nutr.* 1991. Vol. 54, № 6. P. 1141. <https://doi.org/10.1093/ajcn/54.6.1141s>
7. Humbert P.G., Haftek M., Creidi P. et al. Topical ascorbic acid on photoaged skin. Clinical, topographical and ultrastructural evaluation: double-blind study vs. placebo // *Exp. Dermatol.* 2003. Vol. 12, № 3. P. 237. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0625.2003.00008.x>
8. Joshi M., Hiremath P., John J., Ranadive N. et al. Modulatory role of vitamins A, B3, C, D, and E on skin health, immunity, microbiome, and diseases // *Pharmacol. Rep.: PR*. 2023. Vol. 75, № 5. P. 1096. <https://doi.org/10.1007/s43440-023-00520-1>
9. Kaźmierczak-Barańska J., Boguszewska K., Adamus-Grabicka A., Karwowski B.T. Two faces of vitamin C-antioxidative and pro-oxidative agent // *Nutrients*. 2020. Vol. 12, № 5. P. 1501. <https://doi.org/10.3390/nu12051501>
10. Kinlin L.M., Weinstein M.H.R. Scurvy: old disease, new lessons // *Paediatr. Int. Child Hlth*. 2023. Vol. 43, № 4. P. 83. <https://doi.org/10.1080/20469047.2023.2262787>
11. Knapik J.J., Farina E.K., Fulgoni V.L., Lieberman H.R. Clinically-diagnosed vitamin deficiencies and disorders in the entire United States military population, 1997–2015 // *Nutrit. J.* 2021. Vol. 20, № 1 P. 55. <https://doi.org/10.1186/s12937-021-00708-2>
12. Lakra R., Kiran M.S., Korrapati P.S. Effect of magnesium ascorbyl phosphate on collagen stabilization for wound healing application // *Int. J. Boil. Macromolec.* 2021. Vol. 166. P. 333. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.10.193>
13. Lee D.H., Lim S., Kwak S.S., Kim J. Advancements in skin-mediated drug delivery: mechanisms, techniques, and applications // *Adv. Healthcare Materials*. 2024. Vol. 13, № 7. P. 230. <https://doi.org/10.1002/adhm.202302375>
14. Lin C.C., Lin Y.C., Gao M.Y., Fang Y.P. In vitro evaluation of permeation ability and in vivo whitening of ascorbic acid 2-glucoside in microemulsion // *Int. J. Pharma Sci. Res.* 2016. Vol. 3. P. 114. <https://doi.org/10.15344/2394-1502/2016/114>
15. Linster C.L., Van Schaftingen E. Vitamin C. Biosynthesis, recycling and degradation in mammals // *FEBS J.* 2007. Vol. 274, № 1. P. 15. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2006.05607.x>
16. Lykkesfeldt J., Michels A.J., Frei B. Vitamin C // *Adv. Nutrit. (Bethesda, Md.)*. 2014. Vol. 5, № 1. P. 16. <https://doi.org/10.3945/an.113.005157>
17. Lykkesfeldt J., Poulsen H.E. Is vitamin C supplementation beneficial? Lessons learned from randomised controlled trials // *Brit. J. Nutrit.* 2010. Vol. 103, № 9. P. 1251. <https://doi.org/10.1017/S0007114509993229>
18. Lykkesfeldt J., Tveden-Nyborg P. The pharmacokinetics of vitamin C // *Nutrients*. 2019. Vol. 11, № 10. P. 2412. <https://doi.org/10.3390/nu11102412>
19. Maia Campos P.M., Gianeti M.D., Camargo F.B. Jr., Gaspar L.R. Application of tetra-isopalmitoyl ascorbic acid in cosmetic formulations: stability studies and in vivo efficacy // *Europ. J. Pharm. Biopharm.: Official J. Arbeitsgemeinschaft Pharmazeutische Verfahrenstechnik*. 2012. Vol. 82, № 3. P. 580. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2012.08.009>
20. Marionnet C., Vioux-Chagnoleau C., Pierrard C. et al. Morphogenesis of dermal-epidermal junction in a model of reconstructed skin: beneficial effects of vitamin C // *Exp. Dermatol.* 2006. Vol. 15, № 8. P. 625. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2006.00454.x>
21. Martin A., Joseph J.A., Cuervo A.M. Stimulatory effect of vitamin C on autophagy in glial cells // *J. Neurochem.* 2002. Vol. 82, № 3. P. 538. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2002.00978.x>
22. Matsuda S., Shibayama H., Hisama M. et al. Inhibitory effects of a novel ascorbic derivative, disodium isostearyl 2-O-L-ascorbyl phosphate on melanogenesis // *Chem. Pharm. Bull.* 2008. Vol. 56, № 3. P. 292. <https://doi.org/10.1248/cpb.56.292>
23. Maxfield L., Daley S.F., Crane J.S. Vitamin C deficiency. StatPearls [Internet], Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
24. Selyanin M.A., Boykov P.Y., Khabarov V.N. Hyaluronic acid: preparation, properties, application in biology and medicine. Chichester (West Sussex): Wiley, 2015. <https://doi.org/10.1002/9781118695920>
25. Padayatty S.J., Levine M. Vitamin C: the known and the unknown and Goldilocks // *Oral Dis.* 2016. Vol. 22, № 6. P. 463. <https://doi.org/10.1111/odi.12446>
26. Parrow N.L., Leshin J.A., Levine M. Parenteral ascorbate as a cancer therapeutic: a reassessment based on pharmacokinetics // *Antioxidants Redox Signaling*. 2013. Vol. 19, № 17. P. 2141. <https://doi.org/10.1089/ars.2013.5372>
27. Peterkofsky B. Ascorbate requirement for hydroxylation and secretion of procollagen: relationship to inhibition of collagen synthesis in scurvy // *Amer. J. clin. Nutr.* 1991. Vol. 54, № 6. P. 1135. <https://doi.org/10.1093/ajcn/54.6.1135s>
28. Phatale V., Vaiphei K.K., Jha S. et al. Overcoming skin barriers through advanced transdermal drug delivery

- approaches // *J. Controlled Release*. 2022. Vol. 351. P. 361. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.09.025>
29. Pinnell S.R. Regulation of collagen biosynthesis by ascorbic acid: a review // *Yale J. Biol. Med.* 1985. Vol. 58, № 6. P. 553.
30. Pullar J.M., Carr A.C., Vissers M.C. The roles of vitamin C in skin health // *Nutrients*. 2017. Vol. 9, № 8. P. 866. <https://doi.org/10.3390/nu9080866>
31. Ren C., Wu C., Yang C., Lian C. Vitamin C affects G0/G1 cell cycle and autophagy by downregulating of cyclin D1 in gastric carcinoma cells // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2021. Vol. 85, № 3. P. 553. <https://doi.org/10.1093/bbb/zbaa040>
32. Rhie G., Shin M.H., Seo J.Y. et al. Aging- and photoaging-dependent changes of enzymic and nonenzymic antioxidants in the epidermis and dermis of human skin in vivo // *J. Investigat. Dermatol.* 2001. Vol. 117, № 5. P. 1212. <https://doi.org/10.1046/j.0022-202x.2001.01469.x>
33. Saravanakumar K., Park S., Santosh S.S. Application of hyaluronic acid in tissue engineering, regenerative medicine, and nanomedicine: A review. // *Int. J. Biol. Macromolec.* 2022. Vol. 222. Pt. B. P. 2744. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.10.055>
34. Segall A.I., Moyano M.A. Stability of vitamin C derivatives in topical formulations containing lipoic acid, vitamins A and E // *Int. J. Cosmetic Sci.* 2008. Vol. 30, № 6. P. 453. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2494.2008.00473.x>
35. Travaglini S., Gurnari C., Antonelli S. et al. The anti-leukemia effect of ascorbic acid: from the pro-oxidant potential to the epigenetic role in acute myeloid leukemia // *Front. Cell Devel. Biol.* 2022. Vol. 10. Art. 930205. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.930205>

Поступила в редакцию 09.04.2025

После доработки 16.06.2025

Принята к публикации 23.06.2025

Adv. geront. 2025. Vol. 38, № 3. P. 427–434

*N.P. Mikhailova*¹, *D.I. Znatdinov*¹, *I.V. Borzova*², *M.A. Selyanin*¹

VITAMIN C IN THE MODULATION OF SKIN AGING: MOLECULAR MECHANISMS AND INNOVATIVE DELIVERY STRATEGIES

¹ «Martinex» International Research Center for Innovative Technologies, Moscow 111123, 12 bld. 3 2nd Vladimirskaia str., e-mail: znatdinov@martinex.ru; ² Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, Saint-Petersburg 197110, 3 Dinamo ave.

Vitamin C (ascorbic acid) is a key nutrient whose multifunctionality in anti-aging processes remains a subject of intensive research. The relevance of this study stems from the need to systematize data on its dual role (antioxidant/pro-oxidant), mechanisms of action on collagenogenesis, autophagy, melanogenesis, and epigenetic regulation, as well as the development of strategies to overcome its deficiency in the skin—an organ critically vulnerable to age-related and photo-induced changes. The article comprehensively analyzes the causes of localized vitamin C deficiency in cutaneous tissues, which does not correlate with systemic nutritional status, and proposes innovative solutions for its correction. It is demonstrated that reduced ascorbate levels in the dermis and epidermis are linked not only to UV-induced oxidative stress but also to age-related transport impairments exacerbated by the skin's structural barriers. Using mechanochemically synthesized complexes of hyaluronic acid with magnesium ascorbyl phosphate, the efficacy of intradermal delivery is highlighted, ensuring prolonged fibroblast stimulation and extracellular matrix remodeling. Particular attention is given to controversies in classifying vitamin C as an antioxidant: at physiological concentrations, it stabilizes lysosomal pH, enhancing autophagy, while pharmacological doses induce ROS-dependent apoptosis in tumor cells. The review underscores the necessity of personalized approaches in dermatocosmetology and gerontology, utilizing injectable modified ascorbate formulations. The findings hold practical significance for clinicians in developing protocols aimed at correcting age-related hyperpigmentation, stimulating neocollagenogenesis, and preventing aging.

Key words: *ascorbic acid, aging, vitamin C, neocollagenogenesis, cosmetology, local geroprotection*

О.В. Альпидовская

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МЕХАНИЗМА NF-κB ПРИ СТАРЕНИИ

Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, 428015, Чебоксары, Моковский пр., 15,
e-mail: olavorobeva@mail.ru

Клеточное старение — один из фундаментальных биологических процессов, который заключается в необратимой блокировке деления клетки под действием внешних или внутренних факторов. В статье представлены данные, что NF-κB имеет важное значение в процессах старения. Его разнообразные функции связаны с основными признаками этого процесса, такими как изменение межклеточной коммуникации, повреждение ДНК, возникновение окислительного стресса, воспаление, дисфункция митохондрий. Стимулирующий агент активизирует сигнальный путь NF-κB, при этом IκB фосфорилируется под действием киназы IKK (IκB-киназа), что приводит к деградации IκB. При этом NF-κB высвобождается от ингибирующего комплекса, транслоцируется в ядро и активирует транскрипцию контролируемых генов. Таким образом, имеются данные об участии NF-κB в процессах старения, канцерогенеза, регуляции пролиферации и апоптоза.

Ключевые слова: NF-κB, регуляция, пролиферация, старение, окислительный стресс

Сигнальный путь NF-κB — внутриклеточный сигнальный путь, центральным компонентом которого является транскрипционный фактор NF-κB (англ. nuclear factor κB). NF-κB регулирует иммунный ответ, апоптоз и клеточный цикл [1–6]. Нарушение функций NF-κB приводит к развитию воспаления, аутоиммунных заболеваний и опухолей [1–4]. У млекопитающих и человека семейство NF-κB состоит из пяти белков: NF-κB1 (или p50), NF-κB2 (или p52), RelA (или p65), RelB, c-Rel [1]. Все белки семейства объединяет наличие домена гомологии Rel, который обеспечивает образование белковых димеров, связывание NF-κB с ДНК и с цитозольным ингибиторным белком IκB [2–8]. Фактор NF-κB проявляет активность только в димерной форме (возможно образование как гетеро-, так и гомодимеров). Наиболее распространённые формы — димеры субъединиц p50 или p52 с субъединицей p65. Гомодимеры p50 и p52 играют роль репрессоров генной экспрессии, тогда как p65, c-Rel и RelB в любых сочетаниях, в том числе с p50 и p52, играют роль активаторов транскрипции.

Помимо Rel домена, данные белки имеют специальные NLS (nuclear localizing signal)-последовательности, которые необходимы для транспорта данных белков в ядро из цитоплазмы. В отсутствие стимулов NF-κB находится в цитоплазме в неактивном виде, будучи в комплексе с белками семейства IκB [3, 9–11]. Семейство IκB насчитывает шесть отдельных белков: IκB-α, IκB-β, IκB-γ (C-концевой домен белка p100 семейства Rel), IκB-δ (C-концевой домен белка p105 семейства Rel), IκB-ε и Bcl-3. Все члены данного семейства содержат в своей последовательности анкириновый повтор, который позволяет им связываться с NF-κB и обеспечивать его цитоплазматическую локализацию [12, 13]. IκB белки являются мишенями для разнообразных сигнальных путей, активируемых внутри- и внеклеточными стимулами (цитокины, вирусы, оксиданты, факторы роста) [5, 6, 9, 10]. В покоящейся клетке NF-κB накапливается и сохраняется в неактивном состоянии ингибирующим протеином IκB. В результате действия различных провоспалительных стимулов, например IL-1, TNF, запускаются пути сигнальной трансдукции, что немедленно приводит к активации специфической IκB киназы — IKK. IκBs являются также членами генной семьи (IκBα, IκBβ, IκBε, IκBγ). Активация IKK комплекса и последующая деградация IκB приводит к освобождению NF-κB. Освобожденный NF-κB перемещается в ядро и связывается с κB-сайтами внутри промоторов соответствующих генов для активации их транскрипции [7, 9].

NF-κB присутствует почти во всех типах клеток [6–9]. Комплекс NF-κB может быть расположен в цитоплазме, цитозоли, ядерном хроматине, нуклеоплазме, ядре [7–9].

Цель работы — изучить доступные данные литературы о биологической значимости NF-κB в процессе старения.

Материалы и методы

Для достижения цели исследования были использованы методы анализа, обобщения, сравнения и систематизации данных публикаций отечественных и зарубежных авторов. Проводили поиск статей в базах данных PubMed (MEDLINE) и иных базах данных и источников научной информации с 2002 по 2024 г. Полученные данные подвергали аналитическому исследованию на предмет формулировок и объяснения биологической значимости NF-κB при старении.

Результаты и обсуждение

NF-κB — универсальный фактор транскрипции. С возрастом происходит повышение его активности, что приводит к хроническому воспалению, оксидативному стрессу и развитию возрастных заболеваний [10–12]. NF-κB активируется в ответ на внешние стрессорные воздействия, в том числе на условия окислительного стресса, такие как АФК и свободные радикалы. Активация NF-κB в результате окислительного стресса ведёт к экспрессии генов белков, участвующих в антиоксидантной защите и иммунном ответе [10–14]. Поэтому NF-κB считается редокс-чувствительным фактором транскрипции, участвующим в клеточной реакции на окислительный стресс [15–17].

С возрастом окислительный стресс усиливается из-за более высокой скорости образования АФК, дисфункции митохондрий, нарушений в переносе электронов и дополнительного окислительного стресса, вызванного другими возрастными изменениями [13, 14]. Воздействие АФК приводит к повреждению макромолекул, включая ДНК, белки и липиды. Интересно, что АФК являются важным регулятором передачи сигналов TNF-α, которая может способствовать либо активации, либо ингибированию NF-κB, что приводит к выживанию или гибели клеток [15–19].

Гетеродимеры NF-κB могут изменяться при накоплении в клетках окислительного стресса. Например, Cys-62 в RHD-домене субъединицы p50 может окисляться, что потенциально приводит к усилению связывания с ДНК [10–15]. Было показано, что фосфорилирование Ser-276 в RelA зависит от ROS. Это необходимо для активации транскрипции некоторых генов-мишеней NF-κB [16, 17]. Нарушение регуляции NF-κB вызывает воспаление, аутоиммунные заболевания, а также развитие вирусных инфекций и рака [18–22, 26, 34, 35].

NF-κB активируется целым рядом стимулов, включая цитокины (такие как TNF и IL-1),

T- и B-клеточные митогены, бактериальные и вирусные продукты (все лиганды толл-подобных рецепторов, например липополисахарид или двухцепочечная вирусная РНК) и факторы стресса (такие как реактивные формы кислорода или ультрафиолет) [10].

NF-κB отвечает за транскрипционную индукцию провоспалительных цитокинов, хемокинов и дополнительных медиаторов воспаления в различных типах клеток врождённого иммунитета [17–19]. Эти медиаторы воспаления могут как напрямую участвовать в индукции воспаления, так и действовать косвенно, способствуя дифференцировке воспалительных T-клеток [23]. Сигнальным компонентом, объединяющим различные пути PRR для активации NF-κB, является киназа 1, активируемая фактором роста β (TAK1) [24–26]. TAK1 состоит из двух регуляторных субъединиц, TAB1 и TAB2, последняя из которых способна связывать полиубиквитиновые цепи, необходимые для активации TAK1. После активации TAK1 активирует нижестоящую киназу IKK, тем самым обеспечивая фосфорилирование IκBα и активацию NF-κB.

Сиртуины и NF-κB

NF-κB — универсальный транскрипционный фактор, контролирующий экспрессию генов, отвечающих за клеточное старение, иммунный ответ. SIRT6, связавшийся с субъединицей RELA фактора NF-κB, приближается к промоторам генов, экспрессию которых регулирует NF-κB, и там деацетилюет гистон H3 по девятому остатку лизина. Деацетилирование гистона способствует конденсации хроматина и, следовательно, ослабляет действие NF-κB. В клетках же с низким уровнем SIRT6 гиперацетилирование гистона H3 приводит к тому, что субъединица RELA более прочно связывается с промотором, NF-κB усиливает экспрессию генов с данного промотора. Это приводит к клеточному старению и апоптозу [6]. Таким образом, SIRT6, ослабляя действие NF-κB, ингибирует тем самым клеточное старение.

mTOR и NF-κB

NF-κB и mTOR связаны при клеточном старении, при этом каждый из белков играет важную роль в этом процессе. Сигнальный путь mTOR вовлечен в регуляцию ответа на повреждение ДНК и клеточного цикла. Поддержание mTOR в активном состоянии необходимо для экспрессии многих DDR факторов и регуляторов клеточного цикла, в том числе p53 и p21 [2, 17]. mTOR явля-

ется ключевым звеном, объединяющим различные возрастные патологии через регуляцию клеточных процессов [2]. NF-κB — один из ключевых регуляторов воспалительных процессов, играет важную роль в развитии возрастзависимых патологий. С возрастом наблюдают стойкую активацию NF-κB, что приводит к хроническому воспалению и нарушению гомеостаза тканей. Связь между NF-κB и mTOR заключается в том, что mTORC2 активирует NF-κB, провоцируя воспаление, канцерогенез и клеточное старение [17]. Таким образом, NF-κB представляет собой центральное звено, связывающее клеточное старение, воспаление и развитие возраст-ассоциированных заболеваний. mTOR, в свою очередь, служит молекулярным мостом, объединяющим различные возрастные патологии через регуляцию ключевых клеточных процессов.

Роль NF-κB-опосредованной регуляции в физиологическом старении

Физиологическое старение всех многоклеточных организмов, изученных к настоящему времени, сопровождается окислительным повреждением макромолекул. Окислительно-восстановительный стресс также способствует почти всем патологическим изменениям, связанным со старением, включая атеросклероз, болезни сердца и нейродегенеративные заболевания [12–14].

NF-κB — важный регулятор, участвует в клеточном старении, регулирует рост, дифференцировку, морфогенез и апоптоз клеток, является стимулятором роста фибробластов [20]. NF-κB действует как основной фактор транскрипции в хроматине стареющих клеток и, таким образом, контролирует как клеточно-автономные, так и неклеточно-автономные аспекты программы старения [21–23]. В литературе имеется много подтверждений, которые указывают на участие сигнального пути NF-κB при физиологическом старении [24–26]. В частности, изменение состава димеров NF-κB может быть важным фактором старения [27–30]. У мышей *Nfkb1*^{-/-}, у которых отсутствует как предшественник p105, так и субъединица p50, наблюдают конститутивную активацию NF-κB гомодимером RelA/RelA, что способствует преждевременному старению [4, 16]. Делеция субъединицы c-Rel в модели на мышах приводила к развитию невропатологии, подобной болезни Паркинсона, с возрастом [4, 16]. С другой стороны, систематическое удаление IκBα из ЦНС у мышей вызывало активацию NF-κB в нейронах и астроцитах, приводило к увеличению выработки Aβ и способствовало

прогрессированию болезни Альцгеймера в раннем возрасте [31, 48]. У мышей *Sirt6*^{-/-}, у которых наблюдали ускоренное старение, гаплонедостаточность RelA приводила к улучшению роста и увеличению продолжительности жизни мышей *Sirt6*^{-/-} *Rela*^{+/-} по сравнению с контрольными мышами *Sirt6*^{-/-} [19]. Гаплонедостаточность RelA в стареющих стволовых/прогениторных клетках, полученных из мышц (MDSPC), приводила к повышению миогенного потенциала и устойчивости к окислительному стрессу [17, 32, 33].

При ингибировании p65, белка из семейства NF-κB, было подтверждено, что процесс старения, вызываемый в мезенхимальных стволовых клетках как повреждением ДНК, так и различными препаратами, например палбоциклибом, регулируется сигнальным путем p65. Терапия ингибиторами p65 — куркумином, JSH-23 (селективный ингибитор ядерной транслокации p65), MG-132 (блокатор активации p65) предотвращает остановку клеточного цикла. Кроме того, ингибирование p65 приводит к инактивации провоспалительных молекул как компонентов SASP [21]. Это свидетельствует о том, что существует возможность использования ингибиторов p65 как блокаторов передачи SASP между клетками, тем самым уменьшая накопление стареющих клеток в организме.

В нескольких исследованиях сообщалось о возрастных изменениях в статусе фосфорилирования различных субъединиц NF-κB [18–20]. При старении кожи в ядре наблюдали повышенное фосфорилирование IKKα (Thr23), которое вызывало фосфорилирование RelA по Ser536 и усиливало активность NF-κB за счёт более сильного связывания с ДНК [18]. Для понимания функциональной значимости всех возможных возрастных изменений в посттрансляционных модификациях субъединиц NF-κB в биологии старения необходимы более длительные исследования.

F.G. Osorio и соавт. установили, что aberrantная активация NF-κB участвует в патогенезе синдромов ускоренного старения. Мониторинг активности NF-κB *in vivo* с использованием 49 репортерных генов показал, что этот путь конститутивно гиперактивирован у прогероидных мышей, вероятно, посредством индукции АТМ-киназы при повреждении ядерной оболочки. В ответ на активацию NF-κB наблюдали повышение секреции нескольких провоспалительных цитокинов, таких как IL-6, CXCL-1 и TNF-α [29].

По мнению Г.Ф. Корытина и соавт., показана значимая ассоциация генов *SIRT3* (*rs3782116*, *rs536715*), *SIRT6* (*rs107251*)

и *PIK3R1* (*rs10515070*, *rs831125*, *rs3730089*) с возраст-ассоциированными заболеваниями и наличием взаимодействий генов, кодирующих ключевые компоненты PI3K/АКТ/mTOR-сигнального каскада, и сиртуинов. Это подтверждает предположение о существенной роли механизмов клеточного старения в формировании предрасположенности к возраст-ассоциированным заболеваниям [2].

Н.В. Фридман установила, что при репликативном старении фибробластов кожи человека экспрессия провоспалительных белков IL-1 и NF-κB возрастала. В «старых» фибробластах пептид KE снижал синтез провоспалительного цитокина IL-1 до уровня «молодых» культур и транскрипционного фактора NF-κB в 2 раза. Пептид KE предотвращал развитие локальной слабо выраженной воспалительной реакции (inflammaging) при старении кожи [3].

Изменение уровня активности транскрипционного фактора NF-κB может свидетельствовать о наличии и степени выраженности воспалительных или дегенеративных изменений в стареющем организме [36–39].

Заключение

NF-κB имеет важное значение в процессах старения [9, 38, 40–47]. Его разнообразные функции связаны с основными признаками этого процесса, такими как изменение межклеточной коммуникации, повреждение ДНК, возникновение окислительного стресса, воспаление, дисфункция митохондрий. Повреждение клеток и тканей, характерное для старения, вызывает выработку воспалительных сигналов. Хроническое воспаление нарушает работу тканей во всем организме и способствует дегенеративному старению. С возрастом накапливается окислительный стресс из-за более высокой скорости образования АФК, митохондриальной дисфункции, дефектов переноса электронов и дополнительного окислительного стресса, вызванного другими возрастными состояниями.

Таким образом, роль NF-κB в возрастных изменениях органов изучена недостаточно, поэтому необходимы дополнительные исследования. Новые идеи могут появиться в результате изучения NF-κB и связанных с ним механизмов, лежащих в основе взаимосвязей различных признаков старения. Для решения соответствующих вопросов потребуются современные технические подходы, модели на животных, а также новые концептуальные рамки.

Детальное изучение органоспецифических эффектов NF-κB и механизмов активации NF-κB, его взаимосвязи с другими сигнальными путями будет способствовать решению основной задачи, направленной на развитие инновационных подходов в проблеме старения.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Белова Ю.И., Зубарева Т.С., Панфилова А.С. и др. Инфламейджинг: сигнальная роль белка p65 из семейства NF-κB // Успехи геронтол. 2024. Т. 7, № 4. С. 410–415.
2. Корытина Г.Ф., Ахмадишина Л.З., Маркелов В.А. и др. Роль генов PI3K/АКТ/mTOR-сигнального каскада и сиртуинов // Вавиловский журн. генетики и селекции. 2023. Т. 27 (5). С. 512–521. <https://doi.org/10.18699/VJGB-23-62>
3. Фридман Н.В. Влияние пептидов на фибробласты кожи человека при репликативном старении: Дис. канд. биол. наук. СПб., 2021.
4. Baiguera C., Alghisi M., Pinna A. et al. Late-onset Parkinsonism in NFκB/c-Rel-deficient mice // Brain. 2012. Vol. 135, № 9. P. 2750–2765.
5. Bernal G.M., Wahlstrom J.S., Crawley C.D. et al. Loss of Nfkb1 leads to early onset aging // Aging (Albany NY). 2014. Vol. 6, № 11. P. 931.
6. Cheng Q.J., Ohta S., Sheu K.M. et al. NF-κB dynamics determine the stimulus specificity of epigenomic reprogramming in macrophages // Science. 2021. Vol. 372, № 6548. P. 1349–1353.
7. Christian F., Smith E., Carmody R. The regulation of NF-kappaB subunits by phosphorylation // Cells. 2016. Vol. 5, №1. P. 12. <https://doi.org/10.3390/cells5010012>
8. Ghosh S., Karin M. Missing pieces in the NF-kappaB puzzle // Cell. 2002. № 109. P. 81–96.
9. Guo Q., Jin Y., Chen X. et al. NF-κB in biology and targeted therapy: new insights and translational implications // Signal. Transduct. Target. Ther. 2024. Vol. 9, № 1. P. 53. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01757-9>
10. Haga M., Okada M. Systems approaches to investigate the role of NF-κB signaling in aging // Biochem. J. 2022. Vol. 479, № 2. P. 161–183. <https://doi.org/10.1042/BCJ20210547>
11. Hayden M.S., Ghosh S. NF-kappaB in immunobiology // Cell Res. 2011. № 21. P. 223–244.
12. Hong H.-K., Maury E., Ramsey K.M. et al. Requirement for NF-κB in maintenance of molecular and behavioral circadian rhythms in mice // Genes Develop. 2018. Vol. 32, № 21–22. P. 1367–1379.
13. Hou Z., Zheng Y., Chen L.F., Yang X.D. WSB1/2 target chromatin-bound lysine-methylated RelA for proteasomal degradation and NF-κB termination // Nucleic. Acids Res. 2024. Vol. 52, № 9. P. 4969–4984. <https://doi.org/10.1093/nar/gkae161>
14. Hövelmeyer N., Schmidt-Suppran M., Ohnmacht C. NF-κB in control of regulatory T cell development, identity, and function // J. molec. Med. (Berl). 2022. Vol. 100, № 7. P. 985–995. <https://doi.org/10.1007/s00109-022-02215-1>
15. Jeremy S., Tilstra C. NF-κB in aging and disease // Aging Dis. 2011. Vol. 2, № 6. P. 449–465.
16. Jiang X., Takahashi N., Matsui N. et al. The NF-κB activation in lymphotoxin β receptor signaling depends on the phosphorylation of p65 at serine 536 // J. biol. Chem. 2003. Vol. 278, № 2. P. 919–926.
17. Jurk D., Wilson C., Passos J.F. et al. Chronic inflammation induces telomere dysfunction and accelerates ageing in mice // Nature Communicat. 2014. Vol. 5, № 1. P. 1–14.
18. Kim H.S., Park S.Y., Moon S.H. et al. Autophagy in human skin fibroblasts: Impact of age // Int. J. molec. Sci. 2018. Vol. 19, № 8. P. 2254. <https://doi.org/10.3390/ijms19082254>

19. Kok F.O., Wang H., Riedlova P. et al. Defining the structure of the NF- κ B pathway in human immune cells using quantitative proteomic data // *Cell Signal*. 2021. Vol. 88. P. 110154. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2021.110154>
20. Lambrou G.I., Hatzigapiou K., Vlahopoulos S. Inflammation and tissue homeostasis: the NF- κ B system in physiology and malignant progression // *Molec. Biol. Rep.* 2020. Vol. 47, № 5. P. 4047–4063. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05410-w>
21. Liu T., Zhang L., Joo D., Sun S.-C. NF- κ B signaling in inflammation // *Signal. Transduct. Target. Ther.* 2017. Vol. 2, № 1. P. 17023.
22. Mato-Basalo R., Morente-López M., Arntz O.J. et al. Therapeutic potential for regulation of the Nuclear Factor Kappa-B Transcription Factor p65 to prevent cellular senescence and activation of pro-inflammatory in mesenchymal stem cells // *Int. J. molec. Sci.* 2021. Vol. 22, № 7. P. 3367. <https://doi.org/10.3390/ijms22073367>
23. McCool K.W., Miyamoto S. DNA damage-dependent NF- κ B activation: NEMO turns nuclear signaling inside out // *Immunol. Rev.* 2012. Vol. 246, № 1. P. 311–326.
24. Miyamoto S. Nuclear initiated NF- κ B signaling: NEMO and ATM take center stage // *Cell Res.* 2011. Vol. 21, № 1. P. 116–130.
25. Mitchell S., Tsui R., Tan Z.C. et al. The NF- κ B multidimer system model: A knowledge base to explore diverse biological contexts // *Sci. Signal.* 2023. Vol. 14, № 16 (776). P. eabo2838. <https://doi.org/10.1126/scisignal.abo2838>
26. Mevorach D., Trahtemberg U., Krispin A. et al. What do we mean when we write «senescence», «apoptosis», «necrosis» or «clearance of dying cells» // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2010. № 1209. P. 1–9.
27. Nie Y., Mou L., Long Q. et al. SARS-CoV-2 ORF3a positively regulates NF- κ B activity by enhancing IKK β -NEMO interaction // *Virus Res.* 2023. № 328. P. 199086. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2023.199086>
28. Novack D.V. Role of NF- κ B in the skeleton // *Cell Res.* 2011. Vol. 21, № 1. P. 169–182.
29. Oh H., Ghosh S. NF- κ B: roles and regulation in different CD 4 + T-cell subsets // *Immunol. Rev.* 2013. Vol. 252, № 1. P. 41–51.
30. Osorio F.G., Bárcena C., Soria-Valles C. Nuclear lamina defects cause ATM-107 dependent NF- κ B activation and link accelerated aging to a systemic inflammatory response // *Genes. Dev.* 2012. Vol. 26, № 20. P. 2311–2324.
31. Pacifico F., Crescenzi E., Leonardi A. Analysis of the Contribution of NF- κ B in the regulation of chemotherapy-induced cell senescence by establishing a tetracycline-regulated cell system // *Methods molec. Biol.* 2021. Vol. 2366. P. 193–212. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1669-7_12
32. Parrella E., Bellucci A., Porrini V. et al. NF- κ B/c-Rel deficiency causes Parkinson's disease-like prodromal symptoms and progressive pathology in mice // *Translat. Neurodegenerat.* 2019. Vol. 8, № 1. P. 1–20.
33. Proto J.D., Lu A., Dorransoro A. et al. Inhibition of NF- κ B improves the stress resistance and myogenic differentiation of MDSPCs isolated from naturally aged mice // *Plos One.* 2017. № 12 (6). P. e0179270.
34. Ramsey K.M., Chen W., Marion J.D. et al. Exclusivity and Compensation in NF- κ B Dimer Distributions and I κ B Inhibition // *Biochemistry.* 2019. Vol. 58, № 21. P. 2555–2563.
35. Raynard C., Ma X., Huna A. et al. NF- κ B-dependent secretome of senescent cells can trigger neuroendocrine transdifferentiation of breast cancer cells // *Aging Cell.* 2022. Vol. 21, № 7. P. e13632. <https://doi.org/10.1111/acer.13632>
36. Salminen A., Huuskonen J., Ojala J. et al. Activation of innate immunity system during aging: NF- κ B signaling is the molecular culprit of inflamm-aging // *Ageing Res. Rev.* 2008. Vol. 7, № 2. P. 83–105.
37. Siggers T., Chang A.B., Teixeira A. et al. Principles of dimer-specific gene regulation revealed by a comprehensive characterization of NF- κ B family DNA binding // *Nat. Immunol.* 2012. Vol. 13. 1. P. 95–102.
38. Songkietisak P., Rahman S.M.T., Aqdas M. et al. NF- κ B, a culprit of both inflamm-aging and declining immunity? // *Immun. Ageing.* 2022. Vol. 19. Article № 20. <https://doi.org/10.1186/s12979-022-00277-w>
39. Tan P., Xiao Q., Song Z. et al. Vangl2 suppresses NF- κ B signaling and ameliorates sepsis by targeting p65 for NDP52-mediated autophagic degradation // *Elife.* 2024. № 12. P. 87935. <https://doi.org/10.7554/eLife.87935>
40. Tas S.W., Bryant V.L., Cook M.C. Editorial: Non-canonical NF- κ B signaling in immune-mediated inflammatory diseases and malignancies // *Front. Immunol.* 2023. № 14. P. 1252939. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1252939>
41. Teissier T., Boulanger E., Cox L.S. Interconnections between inflammaging and immunosenescence during ageing // *Cells.* 2022. Vol. 11, № 3. P. 359.
42. Vringer E., Heilig R., Riley J.S. et al. Mitochondrial outer membrane integrity regulates a ubiquitin-dependent and NF- κ B-mediated inflammatory response // *EMBO J.* 2024. Vol. 43, № 6. P. 904–930. <https://doi.org/10.1038/s44318-024-00044-1>
43. Wang B., Han J., Elisseeff J.H., Demaria M. The senescence-associated secretory phenotype and its physiological and pathological implications // *Nat. Rev. molec. Cell Biol.* 2024. Vol. 1. P. 121.
44. Zhang L., Zhao J., Mu X. et al. Novel small molecule inhibition of IKK/NF- κ B activation reduces markers of senescence and improves healthspan in mouse models of aging // *Aging Cell.* 2021. Vol. 20, № 12. P. e13486. <https://doi.org/10.1111/acer.13486>
45. Zhang L., Wei X., Wang Z. et al. NF- κ B activation enhances STING signaling by altering microtubule-mediated STING trafficking // *Cell Rep.* 2023. Vol. 42, № 3. P. 112185
46. Zhang D., Xu J., Wang Z., Nakatsukasa H. Oral mucosal immunity: homeostasis and inflammation // *Front. Immunol.* 2023. Vol. 14. P. 1214926.
47. Zinatizadeh M.R., Schock B., Chalbatani G.M. et al. The Nuclear Factor Kappa B (NF- κ B) signaling in cancer development and immune diseases // *Genes. Dis.* 2021. Vol. 8, № 3. P. 287–297.
48. Zuev V.A., Dyatlova A.S., Lin'kova N.S., Kvetnaya T.V. Expression of A β 42, τ -protein, p16, p53 in buccal epithelium: prospects for use in the diagnostics of Alzheimer's disease and rate of aging // *Bull. exp. biol. Med.* 2019. Vol. 166, № 5. P. 676–679.

Поступила в редакцию 30.03.2022
После доработки 15.05.2025
Принята к публикации 22.05.2025

Adv. geront. 2025. Vol. 38, № 3. P. 435–440

O.V. Alpidovskaya

BIOLOGICAL SIGNIFICANCE OF THE NF- κ B MECHANISM IN AGING

Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, e-mail: olavorobeva@mail.ru

Cellular aging is one of the fundamental biological processes, which consists of irreversible blocking of cell division under the influence of external or internal factors. The article presents data showing that NF- κ B is important in the aging process. Its various functions are asso-

ciated with the main features of this process, such as changes in intercellular communication, DNA damage, oxidative stress, inflammation, and mitochondrial dysfunction. A stimulating agent activates the NF- κ B signaling pathway, and I κ B is phosphorylated by IKK kinase (I κ B kinase), which leads to I κ B degradation. In this case, NF- κ B is released from the inhibitory complex, translocates to the nucleus, and activates transcription of controlled genes. Thus, there is evidence of the participation of NF- κ B in the processes of aging, carcinogenesis, regulation of proliferation, and apoptosis. However, the role of NF- κ B in age-related changes in organs has not been sufficiently studied, and therefore additional research is required.

Key words: *NF- κ B, regulation, proliferation, aging, oxidative stress*

Т.А. Авдеевко, Н.М. Гусейнова, Ф.Я. Джафарзаде, А.А. Загорюлько

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА (обзор литературы)

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова,
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, e-mail: info@1spbmgmu.ru

В статье проанализированы данные современной литературы о стандартных и альтернативных методах терапии болезни Альцгеймера (БА). Основные направления на данный момент включают использование ингибиторов холинэстеразы и антагонистов NMDA-рецепторов, которые помогают уменьшить симптомы заболевания и улучшить качество жизни пациентов. По причине их недостаточной эффективности происходит поиск новых методов лечения на основе связи БА с другими заболеваниями. В данной статье рассмотрены перекрестные механизмы патогенеза, объединяющие сахарный диабет 2-го типа и БА, проанализированы новые подходы к терапии, включая интраназальное введение инсулина и использование инсулиновых сенсibilизаторов. В основе нейродегенеративных процессов, в том числе БА, лежит нарушение обмена внутриклеточного кальция, что позволило предположить потенциальную эффективность препаратов группы блокаторов кальциевых каналов, используемых в настоящее время в лечении артериальной гипертензии. К ключевым гипотезам патогенеза БА относят амилоидную, основанную на накоплении бета-амилоида (Аβ), и тау-гипотезу, связанную с агрегацией гиперфосфорилированного тау-белка (тау-протеина). Также обсуждают альтернативные механизмы, такие как нейровоспаление. В связи с этим, инновационным методом является иммунотерапия БА, которая нацелена на элиминацию Аβ и тау-белка, что, в свою очередь, ведет к замедлению прогрессирования нейродегенерации. Таким образом, подчеркнута необходимость интеграции различных гипотез для более полного понимания патологии и разработки эффективных терапевтических стратегий. В статье акцентировано внимание на важности дальнейших исследований в этой области.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, диабет 3-го типа, кальциевая гипотеза, инсулинорезистентность, хроническое воспаление, оксидативный стресс, блокаторы кальциевых каналов, иммунотерапия

В связи с увеличением продолжительности жизни и старением мирового населения растет число людей, страдающих деменцией. Согласно данным Международной альцгеймеровской ассоциации (ADI) и ВОЗ, болезнь Альцгеймера (БА) является преобладающей формой деменции в по-

жилом возрасте, составляя, по оценкам, 60–70% всех случаев [13, 43]. Согласно мировым данным, в 2019 г. около 55 млн человек страдали деменцией, и подавляющее большинство случаев было обусловлено БА. К 2050 г., по прогнозам, их число увеличится и достигнет 152 млн и более [13, 40].

В настоящее время в России в качестве основных препаратов для терапии БА представлены ингибиторы холинэстеразы и мемантин, антагонист NMDA-рецепторов. Но лечение данными препаратами часто недостаточно эффективно. Таким образом, растущая заболеваемость, высокая смертность, большие экономические затраты на уход и лечение пациентов с БА делают проблему новых эффективных методов лечения особенно актуальной.

Цель исследования — систематизация и анализ данных литературы о роли новых терапевтических стратегий в лечении БА, разработанных на основе интеграции различных гипотез патогенеза.

Поиск источников литературы проводили в базах данных PubMed, Mendeley, eLibrary. Рассматривали актуальные зарубежные и отечественные публикации за последние 5–7 лет. Поиск выполняли по ключевым словам: болезнь Альцгеймера, диабет 3-го типа, кальциевая гипотеза, инсулинорезистентность, хроническое воспаление, оксидативный стресс, блокаторы кальциевых каналов, иммунотерапия. Источники исключали из анализа по следующим критериям: несоответствие тематике, письма в редакцию, монографии, тезисы конференций. Всего было проанализировано 54 источника.

Патогенез

БА представляет собой нейродегенеративное заболевание, характеризующееся постепенным малозаметным началом в пресенильном и чаще старческом возрасте, неуклонным прогрессированием расстройств памяти и других когнитивных функций, приводящих к деменции с формированием ха-

рактерного комплекса психических, нейропатологических, нейровизуализационных и биохимических признаков [5]. БА характеризуется внеклеточным накоплением бляшек β -амилоида (А β) и внутриклеточной агрегацией нейрофибрилярных клубков, которые состоят из гиперфосфорилированного тау [54].

На сегодняшний день основной причиной БА считают накопление нерастворимых агрегатов А β в мозговых тканях и агрегацию гиперфосфорилированного тау-белка (таупатия). Однако рассматривают и другие механизмы, которые оказывают влияние на течение БА и включают такие факторы, как хроническое воспаление тканей головного мозга (нейровоспаление) [3], изменение кальциевого гомеостаза [42], а также сахарный диабет 2-го типа (СД2) и инсулинорезистентность [17, 31]. В настоящее время превалирует комплексный подход в изучении патогенеза БА и объединение различных гипотез.

Амилоидная гипотеза

Известно, что белок-предшественник амилоида (АРР) принимает участие в образовании межклеточных контактов и контролирует процессы миграции нейронов при образовании синапсов [3]. В расщеплении АРР участвует три типа эндопротеаз — α -, β - и γ -секретаза. Выделяют два пути процессинга АРР — неамилоидогенный и амилоидогенный. Аномально свернутый А β образуется при амилоидогенном пути метаболизма АРР с участием β -секретазы и γ -секретазы. Под действием ферментов из АРР образуется патологический А β 42, который накапливается в мозге. Вначале причиной болезни считали гиперпродукцию А β , однако в последние годы, особенно после открытия лимфатической системы головного мозга, обсуждается роль дефекта механизмов клиренса А β [7]. Гипотеза о ведущей роли в патогенезе БА нарушения баланса между образованием и клиренсом А β продолжает получать все большее распространение и поддержку со стороны научного сообщества [9].

Таупатия

Наряду с амилоидной гипотезой изучали и тау-гипотезу. Исследователи обратили внимание на тау-белок, который является важным компонентом цитоскелета аксонов нейронов ЦНС. В нормальных условиях функция тау-белка заключается в стабилизации структуры микротрубочек, обеспечении транспортной функции между клетками нервной системы, регулировании передачи нервного импульса. Установлено, что при БА происходит

гиперфосфорилирование тау-белка, приводящее к агрегации тау-белка с перемещением в соматодендритные области нейронов. В результате агрегации образуются парные спиральные филаменты (РНФ) и нейрофибрилярные клубки (NFT), которые не выполняют нормальные функции тау-белка в нейронах, что приводит к повреждению и, как следствие, гибели нейронов [6, 8]. В настоящее время предполагается, что А β инициирует патогенетические механизмы, лежащие в основе БА, вызывает гиперфосфорилирование и агрегацию тау-белка, который определяет дальнейшее течение болезни [8].

Нейровоспаление

Хроническое воспаление лежит в основе патогенеза многих возраст-ассоциированных заболеваний, в том числе БА [4]. Некоторые авторы рассматривают воспаление как начальный механизм нейродегенерации при БА [33]. Inflammaging — возрастное повышение воспалительных медиаторов и развитие воспалительного фенотипа при отсутствии инфекционных заболеваний [1]. В тканях отмечают повышение концентрации провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-12, TNF- α , IFN α , IFN β , IFN γ , хемокины — IL-8, MCP-1, RANTES и др.), оксида азота (NO) и АФК, которые продуцируются глией ЦНС (микроглия и астроциты), эндотелиальными и периферическими иммунными клетками (микроглия/макрофаги, астроциты, нейтрофилы, дендритные клетки, Т-лимфоциты) [16]. Эти биологически активные вещества оказывают цитотоксический эффект на нейроны, вызывая их повреждение и гибель. Также в тканях регистрируют возрастание количества мРНК и толл-подобных рецепторов (TLR4), активности нуклеарного фактора транскрипции каппа В (NF- κ B) [3, 4].

Роль нейровоспаления в патогенезе БА изучали в исследовании S. Prins и соавт. [44], в котором сравнивали концентрации плазменных биомаркеров нейровоспаления, связанных с БА, у лиц с доклинической БА по сравнению со здоровыми пожилыми людьми. В плазме определяли четыре нейровоспалительных биомаркера: глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP), хитиназа-3-подобный белок (YKL-40), моноцитарный хемотаксический протеин-1 (MCP-1) и эотаксин-1. Результаты анализа данных указывают на существенные отличия в экспрессии GFAP и YKL-40 у лиц с нормой и с доклинической БА, что может говорить о важной роли нейровоспаления в развитии и прогрессировании БА [44].

Кальциевая гипотеза

Нарушение обмена кальция лежит в основе многих нейродегенеративных процессов, в том числе на ранних этапах БА. Ключевые звенья — нейровоспаление, митохондриальная дисфункция с развитием оксидативного стресса и нарушение синаптической передачи [15]. Ионы Ca^{2+} поступают из межклеточного пространства посредством потенциалзависимых кальциевых каналов (VGCC), катионных каналов NMDA-рецепторов (NMDAR), депо-управляемых каналов [42].

Считают, что одним из свойств стареющих нейронов, приводящих к развитию БА, является снижение уровня кальцийсвязывающих белков цитоплазмы. В ответ на увеличение концентрации кальция происходит активация кальцийзависимых протеаз, разрушающих сигнальные белки, которые участвуют в процессах обучения и формировании памяти. Это свойство было отмечено в нейронах престарелых больных, страдающих спорадической БА [2].

Нарушение кальциевого гомеостаза также негативно отражается на энергетической функции митохондрий. Это запускает в митохондриях образование АФК с развитием оксидативного стресса, нарушает обмен белков, процессы деления митохондрий из-за окислительного повреждения митохондриальной ДНК и их транспортировку в область синапсов, из-за чего страдает передача нервного импульса, процессы памяти и обучения. Кроме того, может произойти апоптоз клетки из-за нарушения целостности митохондрий с выходом в цитозоль цитохрома С [42, 46]. Различные звенья патогенеза БА тесно связаны друг с другом. Так, пропускная способность VGCC и NMDAR увеличивается под воздействием Аβ [14, 23, 51], из-за чего в клетку поступает чрезмерное количество Ca^{2+} . Поэтому антагонисты данных рецепторов могут выступать как потенциальные средства для терапии БА. В контексте данной статьи мы подробно остановимся на VGCC, а именно на кальциевых каналах L-типа (LTCC) как потенциальных мишенях препаратов группы блокаторов кальциевых каналов (БКК), используемых в лечении артериальной гипертензии (АГ).

Сахарный диабет и болезнь Альцгеймера

Необходимо отметить возрастающую роль сахарного диабета 2-го типа (СД2) и инсулинорезистентности в развитии БА. Из-за некоторых взаимосвязанных механизмов патогенеза исследователи предложили называть БА *диабетом 3-го типа* [28].

Неконтролируемая гипергликемия при СД2, которая приводит к повышенному образованию конечных продуктов гликирования, усиливает нейровоспаление. Усиленный окислительный стресс, спровоцированный гипергликемией, оказывает особенно разрушительное воздействие на нейрональный гомеостаз. Вышеупомянутые эффекты также нарушают метаболическую функцию митохондрий. Гиперактивация протеинкиназы mTOR, которая играет центральную роль в активации клеточного роста, является еще одним вероятным кандидатом на роль молекулярной связи между этими патологиями [17].

Кроме того, новые исследования в этой области позволили обнаружить корреляцию наличия молекулы островкового амилоидного полипептида (hIAPP) и снижения когнитивных способностей. Она была обнаружена в головном мозге и спинномозговой жидкости как у пациентов с СД2, так и у пациентов с БА [12]. Важно отметить, что основным связующим звеном в патогенезах СД и БА является инсулинорезистентность, которая может вызвать нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), что, в свою очередь, служит причиной цереброваскулярной дисфункции, приводящей к дефициту синаптической пластичности и когнитивных функций [48]. Непосредственно инсулин играет роль в протеостазе, влияя на клиренс Аβ и фосфорилирование тау-белка [31].

Терапия

Проанализировав 54 источника литературы, в данном обзоре мы собрали сведения о перспективных направлениях терапии БА.

Иммунотерапия. Главными мишенями для иммунопрепаратов при БА являются Аβ и тау-протеин вследствие их основного участия в патогенезе этого заболевания. Иммунотерапия, в свою очередь, подразделяется на активную и пассивную, которые имеют свои преимущества и недостатки [29].

Активная иммунотерапия против β-амилоида. Активная иммунизация предполагает введение Аβ или его эпитопов для индукции выработки организмом собственных антител, нацеленных на Аβ. Увеличение клиренса Аβ в результате иммунного ответа способствует уменьшению прогрессивного отложения амилоидных бляшек и, как следствие, замедлению нейродегенеративного процесса при БА [9].

AN-1792 была первой вакциной, прошедшей во вторую фазу клинических испытаний, которые были прекращены в связи с развившимся

у 6% вакцинированных асептического менингоэнцефалита. Подобная нежелательная реакция связана с наличием в вакцине эпитопов, запускающих сверхактивный иммунный ответ, опосредованный Т-лимфоцитами [52]. Затем было разработано второе поколение вакцин с удаленными Т-клеточными фрагментами при сохраненных В-клеточных (CAD106) с дополнительными эпитопами Т2-лимфоцитов (UB-311), которые показали благоприятный профиль безопасности [49].

Клинические испытания первой и второй фаз вакцин АВvac40 и Lu AF20513 были завершены в 2022 и 2019 гг. соответственно, но пока опубликованы лишь результаты второй фазы исследования АВvac40 в 2023 г. Вакцина продемонстрировала хороший профиль безопасности и эффективность при формировании иммунного ответа, замедляя прогрессирование заболевания на 38% по сравнению с плацебо [9, 30].

Пассивная иммунотерапия против β-амилоида. В основе пассивной иммунизации лежит распознавание антителами конкретных антигенных участков Аβ, опсонизация через активацию фагоцитоза (в том числе с участием микроглии) и компонентов комплемента, что способствует элиминации комплекса антиген–антитело из ЦНС через ГЭБ [48, 49]. К препаратам, дальше всего продвинувшимся в клинических разработках, относят Адуканумаб, Гангенерумаб, Донанемаб, Леканемаб, Кренезумаб. Все они представляют собой моноклональные иммуноглобулины подкласса G1 (IgG1), за исключением Кренезумаба (IgG4) [27].

Несмотря на значительное уменьшение отложений Аβ, у Донанемаба и Леканемаба были замечены значительные проблемы с безопасностью в клинических испытаниях: у некоторых пациентов на фоне терапии этими препаратами был отмечен фатальный отек головного мозга с микрогеморрагией, носящий специфическое название аномалий визуализации, связанных с амилоидом (ARIA). Было выдвинуто предположение об иммуновоспалительном генезе подобной реакции в виде активации Fcγ-рецепторов (FcγR) микроглии и последующей выработкой ею провоспалительных цитокинов и оксида азота (NO) в ответ на введение антител подкласса IgG1. Fc-домен IgG1 имеет более высокое сродство к FcγR-домену микроглии и вызывает более сильную провоспалительную реакцию, чем IgG4 [27, 49].

Из всех препаратов для пассивной иммунизации при БА были одобрены лишь Адуканумаб (FDA,

2021), Леканемаб (FDA, 2023) и Донанемаб (FDA, 2024). Адуканумаб был снят с производства самой компанией-производителем в 2024 г. Остальные же препараты третью фазу клинических исследований не прошли, и их исследования были приостановлены [11, 27].

Активная иммунотерапия против тау-белка. Неутешительные результаты анти-Аβ-терапии дали основание предположить, что тау-протеин может стать еще одной потенциальной иммунотерапевтической мишенью для создания препаратов, способных оказать влияние на течение БА [47]. Анти-тау-вакцины представляют собой синтетические пептиды, содержащие эпитопы патологического тау-белка [41]. Они стимулируют выработку эндогенных антител, направленных на патологический тау-протеин, в то время как нормальная форма этого белка иммунной системой не распознается. На сегодняшний день две анти-тау-вакцины, AADvac1 и AC1-35, находятся в первой и второй фазах клинических исследований. Они демонстрируют высокую иммуногенность и хороший профиль безопасности при легкой и умеренной формах БА [52].

Пассивная иммунотерапия против тау-белка. Как и в случае с пассивной Аβ-иммунизацией, введение антител против тау-белка является более безопасной альтернативой анти-тау-терапии по сравнению с вакцинацией. При пассивной иммунизации вводят экзогенные антитела против специфических фрагментов патологического тау, не распознающие и не связывающие нормальный тау-белок [20, 41]. Учитывая опыт исследования антител против Аβ, подавляющее большинство антител к тау-белку представляют собой иммуноглобулины изотипа G4, который имеет более низкое сродство к FcγR и, следовательно, в меньшей степени активировать микроглию [49].

На сегодняшний день эта группа препаратов, как и вакцины, находятся на ранних стадиях клинических исследований, и ни один из них пока не достиг третьей фазы [52]. Многие исследования были приостановлены (Госуранемаб, Тилавонемаб, Заготенемаб) в виду отсутствия клинической эффективности в замедлении когнитивного дефицита и снижении накопления тау-белка в ЦНС. Некоторые успехи были достигнуты в применении Бепранемаба и Семоринемаба, но их клинические испытания до сих пор продолжаются [27, 49].

Блокаторы кальциевых каналов. Группа БКК хорошо известна в лечении АГ. Распространено убеждение, что АГ, как правило, приводит к разви-

тию сосудистой деменции, однако возникло предположение о существовании связи между АГ и БА. Считалось, что в ее основе лежит влияние АГ на проницаемость ГЭБ со снижением утилизации Аβ в периферический кровоток, из-за чего в мозге формируются его отложения, это приводит к прогрессированию БА, поэтому лечение АГ может служить мерой профилактики развития БА [38]. Однако анализ ряда эпидемиологических исследований показал, что данная взаимосвязь имеет слабое обоснование [10]. Одним из крупных исследований, подтверждающих эффект от использования антигипертензивной терапии в профилактике развития деменции, является Syst-Eur. Эффективность показал нитрендипин — представитель препаратов класса БКК — в комбинации с эналаприлом и гидрохлоротиазидом в виде снижения случаев развития деменции более чем на 50% [26]. Но за последние 5 лет отсутствуют убедительные исследования по данному препарату.

Прямое влияние АГ на развитие БА остается под вопросом, но БКК могут представлять интерес благодаря своему центральному действию, которое заключается в нормализации обмена кальция в нервных клетках. При старении в нейронах СА1-зоны гиппокампа наблюдают избыточный приток кальция через активированные LTCC [36]. Исследование С.А. Crossley и соавт. на мышинной модели дисфункции гиппокампа, опосредованной гиперфосфорилированием тау-белка, выявило эффективность постоянных инъекций нимодипина: улучшилась ориентация в пространстве и нормализовалась синаптическая передача [24].

В исследовании Р. Chiozzi и соавт. на мышинной модели была выявлена иная точка приложения нимодипина — ингибирование нейровоспаления, опосредованного митохондриальной дисфункцией, через блокирование рецептора P2X7. В последние годы ему стали уделять больше внимания как провоспалительному агенту, играющему ключевую роль в опосредованной Аβ активации микроглии, развитии митохондриальной токсичности и индукции апоптоза клетки при БА. Нимодипин значительно снизил все Аβ-опосредованные эффекты [18].

В одной из экспериментальных работ на самцах крыс рассматривали эффективность нимодипина в контексте коррекции когнитивных нарушений после субарахноидального кровоизлияния [34]. Механизм действия препарата заключается в подавлении апоптоза нервных клеток и увеличении их активности через ось длинная некодирующая РНК (lncRNA NEAT1)/микроРНК (miR-27a)/ген

тау-белка (МАРТ). МАРТ участвует в кодировании тау-белка, а lncRNA NEAT1 может увеличить его активность, связываясь с miR-27a. В ходе эксперимента было отмечено, что в мозгу у крыс при субарахноидальном кровоизлиянии происходит увеличение уровня lncRNA NEAT1 и МАРТ и уменьшение уровня miR-27a, что негативно сказывается на когнитивных функциях. В свою очередь, нимодипин повышает регуляцию miR-27a, тем самым предотвращая апоптоз нервных клеток и увеличивая их активность [34].

С каждым годом появляется всё больше данных, свидетельствующих о многофакторности природы БА. Работа над рядом исследований была приостановлена из-за неэффективности выбранных терапевтических стратегий. С.К. Kim и соавт. провели анализ возможных неудач и пришли к заключению о необходимости разработки лекарственных средств, нацеленных на различные механизмы с развитием синергического эффекта [32]. Так, использование молекул на основе химического ядра 1,4-дигидропиридина (1,4-DHP), производными которого являются БКК, *in vitro* показало выраженные нейропротекторные свойства в отношении коррекции оксидативного стресса, гиперфосфорилирования тау-белка за счет подавления гликогенсинтазкиназы-3β и кальциевой перегрузки нейронов. Эти факты позволяют рассматривать их в качестве перспективной основы для дальнейших исследований и использования в терапии БА [37].

Противодиабетические средства

Интраназальное введение инсулина. Периферическое введение инсулина может вызвать гипогликемию у людей без СД, а также может быть неэффективно из-за нарушения транспорта через ГЭБ при БА. При интраназальном введении инсулин поступает в мозг по обонятельным нервным каналам и тройничным периваскулярным каналам, минуя ГЭБ.

В пилотном исследовании S. Craft и соавт. с участием 104 пациентов, 1-я группа получала дозу инсулина 20 МЕ и 40 МЕ, а 2-я — плацебо в течение 120 дней. Обе дозы улучшили показатели по когнитивной подшкале ADAS-Cog12 оценки БА [21]. Однако в новом исследовании этого же автора преимуществ в лечении при интраназальном введении инсулина по сравнению с плацебо в течение 12-месячного периода не было выявлено [22]. В работе М. Rosenbloom и соавт. интраназальный глизин также не продемонстрировал эффективности, однако результаты были ограничены про-

должительностью и количеством участников [45]. В другом исследовании D. Kellag и соавт. интраназальное введение инсулина в течение 12 мес ($n=43$) снижало прогрессирование гиперинтенсивности белого вещества, что говорит в пользу его возможного применения в качестве терапевтической опции [31]. Таким образом, влияние данного метода на улучшение когнитивных функций требует дальнейшего изучения.

Инсулиновые сенсibilизаторы. Помимо непосредственного увеличения концентрации инсулина, возможно применение препаратов, которые способствуют повышению чувствительности тканей при более низких концентрациях инсулина. Среди таких препаратов наиболее изученным является метформин. На моделях мышей было доказано, что при БА метформин улучшал память и снижал концентрацию А β , гиперфосфорилированного тау и активированной микроглии [25].

Другие сенсibilизаторы инсулина, такие как агонисты рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR), были также изучены и продемонстрировали свою эффективность в пилотном исследовании у 30 пациентов с легкими когнитивными нарушениями и БА. При этом наблюдали улучшение памяти и стабилизацию концентрации А β 42 в плазме после 6 мес лечения росиглитазоном по сравнению с плацебо [31]. Однако клинические испытания, исследующие эффективность росиглитазона, не подтвердили положительного влияния в отношении когнитивных функций. В то же время, недавние доклинические исследования сообщают о том, что альтернативные способы доставки лекарственного средства к месту целевой области воздействия в организме, а именно инкапсуляция росиглитазона с наночастицами, также могут способствовать увеличению эффективности. Изучение этих методов в настоящее время является потенциально значимым из-за способности росиглитазона модулировать экспрессию нейротрофического фактора мозга (BDNF) [39].

Агонисты рецепторов ГПП-1. Инсулиноподобные гормоны, такие как агонисты рецептора ГПП-1, стимулируют секрецию инсулина и могут регулировать уровень глюкозы. Находясь в головном мозге, агонисты рецептора ГПП-1 опосредуют действия ГПП-1, который увеличивает пролиферацию и рост клеток, а также защищает от эксайтотоксической гибели клеток и апоптоза. Лираглутид был предложен в качестве потенциального терапевтического варианта для БА. В мышинных моделях лечение лираглутидом сохраняло память и увеличивало плотность нейронов гиппокампа [31].

Анализ результатов последних исследований выявил, что лечение агонистами рецепторов ГПП-1 не привело к каким-либо значимым изменениям в биомаркерах БА — А β и тау-белка — и улучшению когнитивной функции у пациентов [35].

Кетогенная диета. Переход от метаболизма глюкозы к метаболизму кетонов у пациентов с БА может быть целесообразным для защиты нейронов [50]. Пациенты с легкой и умеренной степенью БА были оценены с помощью нейрокогнитивных тестов после применения кетогенной диеты с добавлением масла среднецепочечных триглицеридов (МСТ). В результате исследования они продемонстрировали улучшение когнитивных функций по когнитивной подшкале ADAS-Cog [53]. Согласно проводимым исследованиям на мышах, кетоновые тела в невысоких концентрациях препятствуют отложению А β в мозгу и обладают нейропротекторными свойствами. В ЦНС нейроны могут использовать кетоновые тела в качестве источника энергии. Проникая в нейроны, они способны впоследствии активировать выработку нейротрофического фактора мозга, который участвует в улучшении митохондриального биогенеза и синаптической пластичности. Таким образом, во время кетоза кетоновые тела становятся основным источником энергии. Напротив, высокие концентрации кетоновых тел могут быть токсичными для ЦНС [19].

Заключение

Многофакторность природы болезни Альцгеймера и множественные взаимосвязи различных патогенетических гипотез этого заболевания определяют сложность в разработке и применении терапевтических стратегий.

В настоящее время традиционные препараты, используемые в терапии болезни Альцгеймера, недостаточно эффективны, поэтому ведется поиск потенциально новых терапевтических мишеней, направленных на восстановление утраченных нейронов и предотвращение их гибели.

Иммунотерапия при болезни Альцгеймера может стать передовой стратегией в модификации этого заболевания, замедляя его прогрессирование. Исследования, нацеленные на А β , были запущены десятилетия назад и достигли знаменательного прогресса с одобрением FDA Донанемаба и Леканемаба совсем недавно. Разработка препаратов, нацеленных на тау-белок, находится на ранней стадии, несколько доклинических и клинических исследований показали многообещающие результаты.

Препараты группы блокаторов кальциевых каналов также не входят в обязательный перечень при терапии болезни Альцгеймера. Хотя подтвержденной эффективностью обладает только нитрендипин, существует целый ряд исследований с применением представителей группы блокаторов кальциевых каналов, оказывающих воздействие на различные звенья патогенеза болезни Альцгеймера. Однако, в виду распространенности кальциевых каналов по всему организму, оказывается непростой задачей нормализовать уровень кальция без развития нежелательных эффектов. Поэтому сейчас перспективным направлением является разработка соединений, воздействующих на различные мишени с развитием синергического эффекта. Такими соединениями могут быть малые молекулы на основе 1,4-DHP, воздействующие сразу на несколько звеньев патогенеза болезни Альцгеймера.

Синергичное влияние болезни Альцгеймера и сахарного диабета 2-го типа на когнитивные расстройства подчеркивает необходимость комплексного подхода к их исследованию и лечению. Общие патофизиологические механизмы, такие как инсулинорезистентность, хроническое воспаление и оксидативный стресс, открывают новые возможности для разработки терапевтических стратегий. Интраназальное введение инсулина и использование инсулиновых сенситизаторов могут стать перспективными направлениями в борьбе с когнитивными нарушениями. Дальнейшие исследования в этой области помогут углубить понимание этих заболеваний и улучшить качество жизни пациентов.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Артемьева О.В., Ганковская Л.В. Воспалительное старение как основа возраст-ассоциированной патологии // *Мед. иммунол.* 2020. Т. 22, № 3. С. 419–432. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-IAT-1938>
2. Безпрозванный И.Б. Система кальциевой сигнализации при нейродегенерации // *Acta Natur.* (русскоязычная версия). 2010. Т. 2, № 1. С. 80–88. <https://cyberleninka.ru/article/n/sistema-kaltsievoy-signalizatsii-pri-neyrodegeneratsii>
3. Гарбуз Д.Г., Зацепина О.Г., Евгеньев М.Б. Бета-амилоид, ТАУ-белок и нейровоспаление: попытка объединения различных гипотез патогенеза болезни Альцгеймера // *Молек. биол.* 2021. Т. 55, № 5. С. 734–747. <https://doi.org/10.31857/S0026898421050049>
4. Кветной И.М., Линькова Н.С., Дятлова А.С. и др. Inflammaging: молекулярное подтверждение роли медиаторов воспаления в патогенезе болезни Альцгеймера // *Мед. акад. журн.* 2019. Т. 19, № 1S. С. 88–91. <https://journals.eco-vector.com/MAJ/article/view/19340>
5. *Клинические рекомендации «Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста».* М.: Перо, 2021.
6. Кузубова Е.В., Радченко А.И., Покровский В.М. и др. Патологические состояния, ассоциированные с белком тау: механизмы развития и возможные биологические мишени для фармакологической коррекции тау-протеинопатии (обзор) // *Науч. результаты биомед. исследований.* 2022. Т. 8, № 4. С. 474–494. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2022-8-4-0-6>
7. Литвиненко И.В., Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю. и др. Амилоидная гипотеза болезни Альцгеймера: прошлое и настоящее, надежды и разочарования // *Неврол., нейропсихиат., психосом.* 2019. Т. 11, № 3. С. 4–10. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-3-4-10>
8. Межекова Д.Ю. Теории патогенеза болезни Альцгеймера // *Universum: мед. и фармакол.* 2022. Т. 7, № 90. С. 12–27. <https://7universum.com/ru/med/archive/item/14050>
9. Насаева Е.Д., Хасанова Е.М., Ганковская Л.В. Иммунопатогенез и таргетная терапия болезни Альцгеймера // *Иммунология.* 2023. Т. 44, № 2. С. 231–242. <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2023-44-2-231-242>
10. Abdulrahman H., Van Dalen J.W., Den Brok M. et al. Hypertension and Alzheimer's disease pathology at autopsy: A systematic review // *Alzheimers Dement.* 2022. Vol. 18, № 11. P. 2308–2326. <https://doi.org/10.1002/alz.12707>
11. *Advancing health through innovation: New drug therapy approvals 2024.* FDA; 2025. <https://www.fda.gov/drugs/novel-drug-approvals-fda/novel-drug-approvals-2024> (дата обращения 25.05.2025).
12. Alrouji M., Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I. et al. The potential role of human islet amyloid polypeptide in type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's diseases // *Diabet. Metab. Syndr.* 2023. Vol. 15, № 101. P. 1–16. <https://doi.org/10.1186/s13098-023-01082-1>
13. *Alzheimer's Association.* 2025 Alzheimer's Disease Facts and Figures // *Alzheimer's Dementia.* 2025. Vol. 21, № 5. P. 70235. <https://doi.org/10.1002/alz.70235>
14. Bao Y., Yang X., Fu Y. et al. NMDAR-dependent somatic potentiation of synaptic inputs is correlated with β amyloid-mediated neuronal hyperactivity // *Transl. Neurodegen.* 2021. Vol. 10, № 34. P. 1–15. <https://doi.org/10.1186/s40035-021-00260-3>
15. Baracaldo-Santamaría D., Avendaño-Lopez S.S., Ariza-Salamanca D.F. et al. Role of calcium modulation in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease // *Int. J. molec. Sci.* 2023. Vol. 24, № 10. P. 9067. <https://doi.org/10.3390/ijms24109067>
16. Bjorkli C., Sandvig A., Sandvig I. Bridging the Gap Between Fluid Biomarkers for Alzheimer's Disease, Model Systems, and Patients // *Front. Aging Neurosci.* 2020. Vol. 12. P. 272. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00272>
17. Burillo J., Marqués P., Jiménez B. et al. Insulin Resistance and diabetes mellitus in Alzheimer's disease // *Cells.* 2021. Vol. 10, № 5. P. 1236. <https://doi.org/10.3390/cells10051236>
18. Chiozzi P., Sarti A.C., Sanz J.M. Amyloid β -dependent mitochondrial toxicity in mouse microglia requires P2X7 receptor expression and is prevented by nimodipine // *Sci. Rep.* 2019. Vol. 9, № 1. P. 6475. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42931-2>
19. Chung J., Kim O., Song J. Role of ketone bodies in diabetes-induced dementia: sirtuins, insulin resistance, synaptic plasticity, mitochondrial dysfunction, and neurotransmitter // *Nutr. Rev.* 2022. Vol. 80, № 4. P. 774–785. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuab118>
20. Congdon E.E., Sigurdsson E.M. Tau-targeting therapies for Alzheimer disease // *Nat. Rev. Neurol.* 2018. Vol. 14, № 7. P. 399–415. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0013-z>
21. Craft S., Baker L.D., Montine T.J. et al. Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment: a pilot clinical trial // *Arch. Neurol.* 2012. Vol. 69, № 1. P. 29–38. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.233>
22. Craft S., Raman R., Chow T.W. et al. Safety, Efficacy, and feasibility of intranasal insulin for the treatment of mild cognitive impairment and Alzheimer disease dementia: A randomized clinical trial // *J.A.M.A. Neurol.* 2020. Vol. 77, №9. P. 1099–1109. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1840>
23. Crossley C.A., Rajani V., Yuan Q. Modulation of L-type calcium channels in Alzheimer's disease: A potential therapeutic target // *Comput. Struct. Biotech. J.* 2023. Vol. 21. P. 11–20. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2022.11.049>
24. Crossley C.A., Omoluabi T., Torralba S.E. et al. Hippocampal hyperphosphorylated tau-induced deficiency is res-

- cued by L-type calcium channel blockade // *Brain. Commun.* 2024. Vol. 6, № 2. P. fcae096. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcae096>
25. *Farr S.A., Roesler E., Niehoff M.L. et al.* Metformin improves learning and memory in the SAMP8 mouse model of Alzheimer's Disease // *J. Alzheimers Dis.* 2019. Vol. 68. P. 1699–1710. <https://doi.org/10.3233/JAD-181240>
26. *Forette F., Seux M.L., Staessen J.A., et al.* Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial // *Lancet.* 1998. Vol. 352. P. 1347–1351. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)03086-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)03086-4)
27. *Guo X., Yan L., Zhang D., Zhao Y.* Passive immunotherapy for Alzheimer's disease // *Ageing Res. Rev.* 2024. Vol. 94. P. 102192. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102192>
28. *Janoutová J., Machaczka O., Zatloukalová A., Janout V.L.* Is Alzheimer's disease a type 3 diabetes? // *Cent. Europ. J. Publ. Hlth.* 2022. Vol. 30, № 3. P. 139–143. <https://doi.org/10.21101/cejph.a7238>
29. *Jeremic D., Jimenez-Diaz L., Navarro-Lopez J.D.* Past, present and future of therapeutic strategies against amyloid- β peptides in Alzheimer's disease: a systematic review // *Ageing Res. Rev.* 2021. Vol. 72. P. 101496. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101496>
30. *Kandemir H.* Promising ABvac40 P2 results: Araclon's Alzheimer's vaccine slows disease progression. <https://healthandpharma.net/abvac40-results-araclon-alzheimer-disease-vaccine> (дата обращения 25.05.2025).
31. *Kellar D., Craft S.* Brain insulin resistance in Alzheimer's disease and related disorders: mechanisms and therapeutic approaches // *Lancet Neurol.* 2020. Vol. 19, № 9. P. 758–766. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30231-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30231-3)
32. *Kim C.K., Lee Y.R., Ong L. et al.* Alzheimer's disease: Key insights from two decades of clinical trial failures // *J. Alzheimers Dis.* 2022. Vol. 87, № 1. P. 83–100. <https://dx.doi.org/10.3233/JAD-215699>
33. *Kosyreva A.M., Sentyabreva A.V., Tsvetkov I.S., Makarova O.V.* Alzheimer's Disease and Inflammation // *Brain Sci.* 2022. Vol. 12, № 9. P. 1237. <https://doi.org/10.3390/brainsci12091237>
34. *Li J.W., Ren S.H., Ren J.R. et al.* Nimodipine Improves Cognitive Impairment After Subarachnoid Hemorrhage in Rats Through IncRNA NEAT1/miR-27a/MAPT Axis // *Drug Des. Devel. Ther.* 2020. Vol. 14. P. 2295–2306. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S248115>
35. *Liang Y., Doré V., Rowe Chr., Krishnadas N.* Clinical evidence for GLP-1 receptor agonists in Alzheimer's disease: A systematic review // *J. Alzheimers Dis. Rep.* 2024. Vol. 8, № 1. P. 777–789. <https://doi.org/10.3233/ADR-230181>
36. *Maziar A., Tristian NRHY Critch., Ghosh S. et al.* Aging differentially affects LTCC function in hippocampal CA1 and piriform cortex pyramidal neurons // *Cereb. Cortex.* 2022. Vol. 33, № 4. P. 1489–1503. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhac152>
37. *Michalska P., Mayo P., Fernández-Mendivil C. et al.* Antioxidant, anti-inflammatory and neuroprotective profiles of novel 1,4-Dihydropyridine derivatives for the treatment of Alzheimer's disease // *Antioxidants (Basel).* 2020. Vol. 9, № 8. P. 650. <https://doi.org/10.3390/antiox9080650>
38. *Naing H.L., Teo S.P.* Impact of hypertension on cognitive decline and dementia // *Ann. Geriat. Med. Res.* 2020. Vol. 24, № 1. P. 15–19. <https://doi.org/10.4235/agmr.19.0048>
39. *Nelson M.L., Pfeifer J.A., Hickey J.P. et al.* Exploring Rosiglitazone's potential to treat Alzheimer's disease through the modulation of brain-derived neurotrophic factor // *Biology (Basel).* 2023. Vol. 12, № 7. P. 1042. <https://doi.org/10.3390/biology12071042>
40. *Nichols E., Steinmetz J.D., Vollset S.E. et al.* Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *Lancet Publ. Hlth.* 2022. Vol. 7, № 2. P. 105–125. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(21\)00249-8](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00249-8)
41. *Plotkin S.S., Cashman N.R.* Passive immunotherapies targeting A β and tau in Alzheimer's disease // *Neurobiol. Dis.* 2020. Vol. 144. P. 105010. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.105010>
42. *Popugaeva E., Bezprozvanny I., Chernyuk D.* Reversal of calcium dysregulation as potential approach for treating Alzheimer's disease // *Curr. Alzheimer Res.* 2020. Vol. 17, № 4. P. 344–354. <https://doi.org/10.2174/1567205017666200528162046>
43. *Prince M.J., Wimo A., Guerchet M.M. et al.* World Alzheimer Report 2015. The Global Impact of Dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends // *Alzheimer's Dis. Int.* 2015. Vol. 2015. P. 1–84. <https://unilim.hal.science/hal-03495438v1>
44. *Prins S., De Kam M.L., Teunissen C.E. et al.* Inflammatory plasma biomarkers in subjects with preclinical Alzheimer's disease // *Alz. Res. Ther.* 2022. Vol. 14, № 1. P. 106. <https://doi.org/10.1186/s13195-022-01051-2>
45. *Rosenbloom M., Barclay T.R., Kashyap B. et al.* A Phase II, single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the safety and therapeutic efficacy of intranasal glulisine in amnesic mild cognitive impairment and probable mild Alzheimer's disease // *Drugs Aging.* 2021. Vol. 38, № 5. P. 407–415. <https://doi.org/10.1007/s40266-021-00845-7>
46. *Ryan C.S., Ashkavand Z., Norman K.R.* The Role of Mitochondrial Calcium Homeostasis in Alzheimer's and Related Diseases // *Int. J. molec. Sci.* 2020. Vol. 21, № 23. P. 9153. <https://doi.org/10.3390/ijms21239153>
47. *Scheltens P., Strooper B.D., Kivipelto M. et al.* Alzheimer's disease // *Lancet.* 2021. Vol. 397. P. 1577–1590. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32205-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32205-4)
48. *Söderberg L., Johannesson M., Nygren P. et al.* Lecanemab, Aducanumab, and Gantenerumab — binding profiles to different forms of amyloid-beta might explain efficacy and side effects in clinical trials for Alzheimer's disease // *Neurotherapeutics.* 2023. Vol. 20, № 1. P. 195–206. <https://doi.org/10.1007/s13311-022-01308-6>
49. *Song C., Shi J., Zhang P. et al.* Immunotherapy for Alzheimer's disease: targeting β -amyloid and beyond // *Transl. Neurodegen.* 2022. Vol. 11, № 1. P. 18. <https://doi.org/10.1186/s40035-022-00292-3>
50. *Takeishi J., Tatewaki Y., Nakase T. et al.* Alzheimer's Disease and type 2 diabetes mellitus: The use of MCT Oil and a ketogenic diet // *Int. J. molec. Sci.* 2021. Vol. 22, № 22. P. 12310. <https://doi.org/10.3390/ijms222212310>
51. *Um J.W., Kaufman A.C., Kostylev M. et al.* Metabotropic glutamate receptor 5 is a co-receptor for Alzheimer A β oligomer bound to cellular prion protein // *Neuron.* 2013. Vol. 79, № 5. P. 887–902. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.06.036>
52. *Vaz M., Silvestre S.* Alzheimer's disease: Recent treatment strategies // *Europ. J. Pharmacol.* 2020. Vol. 887. P. 173554. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173554>
53. *Xu Q., Zhang Y., Zhang X. et al.* Medium-chain triglycerides improved cognition and lipid metabolomics in mild to moderate Alzheimer's disease patients with APOE4-/-: A double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial // *Clin. Nutr.* 2020. Vol. 39, № 7. P. 2092–2105. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.10.017>
54. *Zheng Q., Wang X.* Alzheimer's disease: insights into pathology, molecular mechanisms, and therapy // *Protein Cell.* 2025. Vol. 16, № 2. P. 83–120. <https://doi.org/10.1093/procel/pwae026>

Поступила в редакцию 23.04.2025

После доработки 26.05.2025

Принята к публикации 06.06.2025

T.A. Avdeenko, N.M. Guseinova, F.Ya. Dzhafarzade, A.A. Zagorul'ko

**MODERN THERAPEUTIC STRATEGIES FOR THE TREATMENT
OF ALZHEIMER'S DISEASE (*literature review*)**

I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, 6–8 Lev Tolstoy str., St. Petersburg 197022,
e-mail: info@1spbgmu.ru

The article analyzes contemporary literature data on standard and alternative therapeutic methods for Alzheimer's disease (AD). The main approaches currently include the use of cholinesterase inhibitors and NMDA receptor antagonists, which help slow disease progression and improve patients' quality of life. Due to their insufficient effectiveness, there is a search for new treatment methods based on the connection between AD and other conditions. This article will examine the cross-mechanisms of pathogenesis linking type 2 diabetes and AD, as well as analyze new therapeutic approaches, including intranasal insulin administration and the use of insulin sensitizers. Neurodegenerative processes, including AD, are based on a violation of intracellular calcium metabolism, which suggested the potential efficiency of calcium channel blocker drugs currently used in the treatment of arterial hypertension. Key hypotheses regarding the pathogenesis of AD include the amyloid hypothesis, based on the accumulation of beta-amyloid, and the tau hypothesis, related to hyperphosphorylated tau protein aggregation. Alternative mechanisms such as neuroinflammation are also discussed. In this context, an innovative method for treating AD is immunotherapy, aimed at eliminating beta-amyloid that causes neurodegeneration. Thus, the necessity for integrating various hypotheses for a more comprehensive understanding of pathology and developing effective therapeutic strategies is emphasized. The article highlights the importance of further research in this field.

Key words: *Alzheimer's disease, type 3 diabetes, calcium hypothesis, insulin resistance, chronic inflammation, oxidative stress, calcium channel blockers, immunotherapy*

А.М. Ярош, И.А. Батура, В.В. Тонковцева, А.В. Сеницын, Е.С. Коваль, Е.-Е.В. Огаркова

ВЛИЯНИЕ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ РАСТЕНИЙ НА ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ ПРИ ТРЕВОГЕ И ДЕПРЕССИИ

Ордена Трудового Красного Знамени Никитский ботанический сад — Национальный научный центр РАН, 298648, Республика Крым, Ялта, пгт Никита, Никитский спуск, 52, e-mail: speaker@mail.ru

Исследовано влияние эфирных масел (ЭМ) 25 видов и сортов эфиромасличных растений на состояние людей пожилого возраста (средний возраст — более 70 лет) при вдыхании ими воздуха, содержащего пары ЭМ в концентрации 1 мг/м³. Установлено, что ЭМ пихты сибирской и мяты перечной сорта «Прилуцкая» оказывают анксиолитический эффект длительностью более 30 мин, ЭМ базилика обыкновенного, котовника закавказского, котовника кошачьего, лаванды узколистной, лавра благородного, мяты длиннолистной сорта «Оксамитова», мяты перечной сорта «Украинская», розы эфиромасличной сорта «Крымская красная», розмарина лекарственного, чабера садового — более 20 мин. Антидепрессивное действие ЭМ заметно слабее, чем анксиолитическое. Устойчивый эффект в течение более 30 мин не обнаружен ни у одного ЭМ. Эффект, наблюдаемый после 20 мин воздействия, выявлен только у трех ЭМ — чабера садового, тимьяна обыкновенного и мяты перечной сорта «Удайчанка».

Ключевые слова: пожилые люди, тревога, депрессия, эфирные масла растений

Тревога и депрессия являются существенной проблемой у лиц пожилого возраста [2, 13, 15]. Депрессивные расстройства устойчиво занимают первое место по частоте выявления у пациентов пожилого возраста с психическими нарушениями. У женщин этого возраста в 3 раза чаще обнаруживают признаки депрессии, чем у мужчин. При этом легкие и умеренно выраженные депрессивные расстройства диагностируют почти в 10 раз чаще, чем тяжелые депрессивные состояния, требующие стационарного лечения [2].

Одним из средств борьбы с тревогой и депрессией могут быть эфирные масла (ЭМ) растений, которые при их вдыхании действуют как через обонятельные рецепторы, так и, попадая в кровь, непосредственно на структуры головного мозга [3, 6–8, 10, 11, 14]. В литературе имеются данные об анксиолитическом, антидепрессивном действии ЭМ [3–5, 8, 9]. Однако большинство работ имеют экспериментальный характер или посвящены ароматерапии тревоги и депрессии

у больных с тяжелыми заболеваниями (онкологические, выраженная сердечная, почечная недостаточность и тому подобное) и выполнены в виде курсовых воздействий [5, 9, 11]. В то же время, не уделено должного внимания коррекции субклинических тревожных и депрессивных расстройств, которые не требуют серьезного медицинского вмешательства.

Цель работы — изучение возможности коррекции субклинических тревожных и депрессивных расстройств у пожилых людей однократной ингаляцией разных ЭМ.

Материалы и методы

Исследования проведены на базе центров социального обслуживания граждан пожилого возраста и инвалидов городов Ялты, Алушты и Симферополя (Республика Крым) на основе подписанного информированного согласия на участие в нем, утвержденного комитетом по этике медико-биологических и психологических исследований Никитского ботанического сада — Национального научного центра РАН (протокол № 2 от 26.03.2021 г.).

Для оценки уровня тревоги и депрессии в работе использовали валидированную в РФ госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS). Данная шкала состоит из 14 утверждений, которые формируют две подшкалы: уровень тревоги (нечетные пункты) и уровень депрессии (четные пункты), каждому утверждению соответствует четыре варианта ответа. При интерпретации результатов учитывали суммарный показатель по каждой подшкале, при этом выделяли три области его значений: 0–7 баллов — отсутствие статистически значимых выраженных симптомов; 8–10 баллов — субклинически выраженная тревога или депрессия; 11 баллов и более — клинически выраженная тревога или депрессия [16]. Для исследования были отобраны участники, у которых показатели шкалы HADS были выше 7 баллов.

Участники исследования были случайным образом распределены в контрольные и опытные группы (рандомизированное исследование). Всем участникам опытных групп предварительно проведены обонятельная и кожная пробы для выявления аллергических реакций на ЭМ. Во время исследования участники находились в затемненных кабинетах в состоянии покоя (в положении сидя). Участникам контрольной группы включали психорелаксационную запись продолжительностью 10, 20 или 30 мин, представляющую собой аудио-файл со спокойной музыкой, звуками шума моря и природы в сопровождении мягко звучащего голоса. Участникам опытных групп включали ту же психорелаксационную запись и одновременно в помещении испаряли исследуемое ЭМ. Испарение ЭМ осуществляли с матерчатого носителя потоком теплого (35–40 °С) воздуха от тепловентилятора, что обеспечивало быстрое распространение паров ЭМ по помещению. ЭМ капали на носитель с учетом объема помещения в таком количестве, чтобы при практически полном испарении достигалась концентрация ЭМ 1 мг/м³ воздуха. Полноту испарения контролировали взвешиванием носителя на аналитических весах до и после процедуры.

Общая схема исследования: тестирование до воздействия — воздействие — максимально быстрое тестирование после воздействия. При этом одновременно тестировали 5–10 человек.

Включение психорелаксационной записи в методику проведения процедур имело две цели: первая — предупредить развитие стресса иммобилизации при длительных процедурах, вторая — создать психокорректирующий фон, вызывающий благоприятное психоэмоциональное состояние участников исследования для выявления ЭМ с наиболее выраженным действием, превышающим действие психорелаксационной записи.

В три контрольные группы вошли 197 женщин (средний возраст — 73,93±0,34 года), в 75 опытных групп (25 видов ЭМ по три длительности воздействия) вошли 2 466 участников того же пола и возраста, что и в контрольных группах.

Было изучено действие 25 образцов ЭМ: базилика обыкновенного, бархатцев мелких, бессмертника итальянского, гвоздичного дерева, иссопа лекарственного, кардамона, кориандра посевного, котовника закавказского, котовника кошачьего, лаванды узколистной, лавандина, лавра благородного, мяты длиннолистной сорта «Оксамитова», мяты перечной сортов «Прилуцкая», «Удайчанка», «Украинская», пихты сибирской, полыни таври-

ческой, розы эфиромасличной сорта «Крымская красная», розмарина лекарственного, сосны обыкновенной, тимьяна обыкновенного, чабера горного, чабера садового, шалфея мускатного.

Итоговым показателем как в контрольных, так и в опытных группах являлась разность значений показателя после и до воздействия, отражающая эффект. В итоговые таблицы вошли только те случаи, когда наблюдали статистически значимое различие эффектов (разность значений показателя после и до воздействия) в контрольных и опытных группах.

Статистической обработке подвергали ряды указанных разностей. Для решения вопроса о степени соответствия распределений нормальной кривой использовали тест Шапиро–Уилка. Для сопоставления результатов применяли t-критерий Стьюдента для связанных и несвязанных выборок (программа AnalystSoft StatPlus).

Результаты и обсуждение

Влияние эфирного масла на уровень тревоги. В контрольных группах 10-минутная психорелаксация приводит к небольшому, но статистически значимому снижению уровня тревожности в сравнении с его исходным значением. Сеансы 10-минутной психорелаксации в сочетании с дыханием парами ЭМ базилика обыкновенного, бархатцев мелких, бессмертника итальянского, гвоздичного дерева, иссопа лекарственного, кардамона, кориандра посевного, котовника кошачьего, лаванды узколистной, лавра благородного, мяты длиннолистной сорта «Оксамитова», мяты перечной сортов «Прилуцкая», «Удайчанка», «Украинская», пихты сибирской, полыни таврической, розы эфиромасличной сорта «Крымская красная», розмарина лекарственного, тимьяна обыкновенного, чабера садового дали статистически значимое снижение уровня тревожности в сравнении с контрольными группами (табл. 1). Всего при 10-минутном воздействии анксиолитический эффект выявлен у 20 ЭМ.

В контрольных группах 20-минутная психорелаксация, как и 10-минутная, приводила к небольшому, но статистически значимому снижению уровня тревожности в сравнении с исходным его значением. В результате сеансов 20-минутной психорелаксации в сочетании с дыханием парами ЭМ анксиолитический эффект выявлен у ЭМ базилика обыкновенного, котовника кошачьего, лаванды узколистной, лавра благородного, мяты длиннолистной сорта «Оксамитова», мяты перечной сортов

Влияние эфирных масел на уровень тревоги у пожилых людей при 10-минутном воздействии, баллы

Группа/эфирное масло	n	До воздействия	После воздействия	После-до	$P_{\text{после/до}}$	$P_{\text{к/о}}$
Контрольная	82	10,73±0,30	10,16±0,32	-0,57±0,15	0,0002	–
Базилик обыкновенный	41	9,98±0,26	8,05±0,38	-1,93±0,42	0,0001	0,0003
Бархатцы мелкие	23	8,83±0,26	7,48±0,56	-1,35±0,46	0,008	0,04
Бессмертник итальянский	35	9,97±0,36	8,29±0,37	-1,69±0,44	0,0006	0,003
Гвоздичное дерево	33	10,76±0,32	9,27±0,49	-1,48±0,39	0,0006	0,008
Иссоп лекарственный	22	10,14±0,37	7,59±0,73	-2,54±0,69	0,001	0,0003
Кардамон	36	9,92±0,33	8,58±0,47	-1,33±0,41	0,002	0,03
Кориандр посевной	31	10,35±0,36	8,45±0,51	-1,90±0,50	0,0006	0,0009
Котовник кошачий	33	11,00±0,46	8,64±0,51	-2,36±0,62	0,0006	0,0001
Лаванда узколистная	32	11,31±0,44	8,66±0,66	-2,66±0,58	0,0001	0,005
Лавр благородный	32	9,50±0,29	7,84±0,42	-1,66±0,43	0,0005	0,003
Мята длиннолистная сорта «Оксамитова»	25	10,04±0,41	8,04±0,62	-2,00±0,60	0,002	0,001
Мята перечная сорта «Прилуцкая»	33	10,15±0,33	8,42±0,53	-1,73±0,47	0,0008	0,003
Мята перечная сорта «Удайчанка»	21	10,38±0,56	7,95±0,68	-2,43±0,49	0,0001	0,0005
Мята перечная сорта «Украинская»	23	10,70±0,42	9,13±0,73	-1,56±0,80	0,06	0,05
Пихта сибирская	24	9,54±0,27	6,63±0,65	-2,92±0,59	0,0001	0,0001
Польнь таврическая	39	10,03±0,36	8,74±0,45	-1,28±0,40	0,003	0,04
Роза эфиромасличная	32	10,97±0,43	9,25±0,51	-1,72±0,44	0,0005	0,002
Розмарин лекарственный	18	10,11±0,39	8,33±0,78	-1,78±0,56	0,005	0,004
Тимьян обыкновенный	31	10,71±0,41	7,74±0,48	-2,97±0,54	0,0001	0,0001
Чабер садовый	25	11,32±0,47	7,72±0,50	-3,60±0,70	0,0001	0,0001

Примечание. Здесь и в табл. 2–6: После-до — среднее значение разности показателей после и до воздействия; $P_{\text{после/до}}$ — вероятность отсутствия отличия средней разности значений показателя после и до воздействия от нуля; $P_{\text{к/о}}$ — вероятность отсутствия различия средней разности значений показателя в контрольных и опытных группах.

«Прилуцкая», «Украинская», пихты сибирской, розы эфиромасличной сорта «Крымская красная», розмарина лекарственного, чабера садового, котовника закавказского, лавандина, сосны обыкновенной, чабера горного сорта «Крымский изумруд». Все они вызывали статистически значимое снижение уровня тревожности в сравнении с контрольными группами (табл. 2). Всего при 20-минутном воздействии анксиолитический эффект обнаружен у 15 ЭМ.

В контрольных группах 30-минутная психорелаксация, как и 10- и 20-минутные, приводила к небольшому, но статистически значимому (в сравнении с исходным его значением) снижению уровня тревожности. В результате сеансов 30-минутной психорелаксации в сочетании с вдыханием паров ЭМ анксиолитический эффект выявлен у ЭМ кардамона, польни таврической, тимьяна обыкновенного (они дали такой эффект и при 10-минутном воздействии), котовника закавказского (дал такой же эффект при 20-минутном воздействии), а также мяты перечной сорта «Прилуцкая» и пихты си-

бирской, обеспечивших снижение уровня тревожности и при 10-, и при 20-минутном воздействии. ЭМ шалфея мускатного оказало анксиолитическое действие только при 30-минутной экспозиции (табл. 3).

Влияние эфирного масла на уровень депрессии. В контрольных группах 10-минутная психорелаксация приводила к небольшому (на уровне тенденции) снижению уровня депрессии в сравнении с исходным его значением. Сеансы 10-минутной психорелаксации в сочетании с вдыханием паров ЭМ базилика обыкновенного, кориандра посевного, мяты перечной сорта «Удайчанка», тимьяна обыкновенного и чабера садового дали статистически значимое снижение уровня депрессии в сравнении с контрольными группами (табл. 4).

В контрольных группах 20-минутная психорелаксация приводила к небольшому (на уровне тенденции) снижению уровня депрессии в сравнении с исходным его значением. Сеансы 20-минутной психорелаксации в сочетании с вдыханием па-

Таблица 2

Влияние эфирных масел на уровень тревоги у пожилых людей при 20-минутном воздействии, баллы

Группа/эфирное масло	n	До воздействия	После воздействия	После–до	$P_{\text{после/до}}$	$P_{\text{к/о}}$
Контрольная	57	10,12±0,28	9,51±0,27	-0,61±0,18	0,001	–
Базилик обыкновенный	18	10,44±0,52	8,83±0,74	-1,61±0,58	0,01	0,03
Котовник закавказский	38	10,16±0,34	8,58±0,44	-1,58±0,43	0,0008	0,02
Котовник кошачий	40	10,95±0,35	9,40±0,56	-1,55±0,43	0,0009	0,03
Лаванда узколистная	54	10,20±0,28	7,80±0,48	-2,41±0,46	0,0001	0,0004
Лавандин	25	10,24±0,43	8,44±0,56	-1,80±0,59	0,005	0,01
Лавр благородный	45	10,22±0,36	8,44±0,44	-1,78±0,46	0,0003	0,01
Мята длиннолистная сорта «Оксамитова»	26	10,58±0,41	8,27±0,66	-2,31±0,60	0,0008	0,0008
Мята перечная сорта «Прилуцкая»	20	9,85±0,36	8,10±0,70	-1,75±0,73	0,03	0,03
Мята перечная сорта «Украинская»	28	10,39±0,33	8,96±0,51	-1,43±0,44	0,003	0,05
Пихта сибирская	27	10,41±0,41	8,67±0,41	-1,74±0,40	0,0002	0,004
Роза эфиромасличная	21	10,24±0,41	7,90±0,40	-1,86±0,43	0,0003	0,002
Розмарин лекарственный	37	10,30±0,35	8,46±0,36	-1,84±0,33	0,0001	0,0006
Сосна обыкновенная	29	9,93±0,29	8,10±0,60	-1,83±0,48	0,0006	0,005
Чабер горный сорта «Крымский изумруд»	20	9,80±0,49	8,15±0,67	-1,65±0,55	0,008	0,02
Чабер садовый	48	10,37±0,27	8,73±0,43	-1,65±0,38	0,0001	0,01

Таблица 3

Влияние эфирных масел на уровень тревоги у пожилых людей при 30-минутном воздействии, баллы

Группа/эфирное масло	n	До воздействия	После воздействия	После–до	$P_{\text{после/до}}$	$P_{\text{к/о}}$
Контрольная	58	10,53±0,33	9,78±0,25	-0,76±0,25	0,004	–
Кардамон	39	10,10±0,32	8,36±0,43	-1,74±0,39	0,0001	0,03
Котовник закавказский	3	10,78±0,35	8,38±0,50	-2,41±0,47	0,0001	0,001
Мята перечная сорта «Прилуцкая»	24	10,50±0,59	8,33±0,67	-2,17±0,59	0,001	0,01
Пихта сибирская	24	10,75±0,39	8,88±0,66	-1,88±0,62	0,006	0,05
Польнь таврическая	37	10,43±0,33	8,35±0,44	-2,08±0,53	0,0004	0,01
Тимьян обыкновенный	18	10,50±0,48	8,33±0,84	-2,17±0,77	0,01	0,03
Шалфей мускатный	21	11,38±0,48	9,48±0,79	-1,90±0,66	0,01	0,05

Таблица 4

Влияние эфирных масел на уровень депрессии у пожилых людей при 10-минутном воздействии, баллы

Группа/эфирное масло	n	До воздействия	После воздействия	После–до	$P_{\text{после/до}}$	$P_{\text{к/о}}$
Контрольная	56	9,93±0,25	9,46±0,33	-0,46±0,25	0,07	–
Базилик обыкновенный	26	9,77±0,36	8,23±0,50	-1,54±0,46	0,01	0,04
Кориандр посевной	21	9,52±0,29	7,67±0,60	-1,86±0,69	0,01	0,02
Мята перечная сорта «Удайчанка»	23	10,30±0,50	8,39±0,66	-1,91±0,51	0,001	0,005
Тимьян обыкновенный	26	9,50±0,25	7,19±0,43	-2,31±0,46	0,0001	0,0002
Чабер садовый	21	10,19±0,39	7,38±0,70	-2,81±0,88	0,004	0,0008

ров ЭМ лаванды, лавандина, лавра благородного, мяты перечной сорта «Удайчанка», розы эфиромасличной сорта «Крымская красная», тимьяна обыкновенного, чабера садового способствовали стати-

стически значимому снижению уровня депрессии в сравнении с контрольными группами (табл. 5).

В контрольных группах 30-минутная психорелаксация не приводила к статистически значимому

Влияние эфирных масел на уровень депрессии у пожилых людей при 20-минутном воздействии, баллы

Группа/эфирное масло	<i>n</i>	До воздействия	После воздействия	После–до	<i>P</i> _{после/до}	<i>P</i> _{к/о}
Контрольная	51	9,86±0,24	9,37±0,30	-0,49±0,26	0,07	–
Лаванда узколистная	44	10,07±0,31	7,27±0,45	-2,80±0,42	0,0001	0,0001
Лавандин	16	10,44±0,66	8,38±0,69	-2,06±0,68	0,008	0,01
Лавр благородный	34	10,06±0,34	8,35±0,40	-1,70±0,45	0,0006	0,01
Мята перечная сорта «Удайчанка»	25	9,60±0,28	7,60±0,28	-2,00±0,67	0,007	0,01
Роза эфиромасличная	15	9,93±0,51	6,80±0,72	-3,13±0,80	0,001	0,0001
Тимьян обыкновенный	21	10,00±0,40	8,14±0,57	-1,86±0,56	0,003	0,01
Чабер садовый	36	9,86±0,61	8,14±0,41	-1,72±0,39	0,0001	0,008

Таблица 6

Влияние эфирных масел на уровень депрессии у пожилых людей при 30-минутном воздействии, баллы

Группа/эфирное масло	<i>n</i>	До воздействия	После воздействия	После–до	<i>P</i> _{после/до}	<i>P</i> _{к/о}
Контрольная	38	9,76±0,24	9,34±0,42	-0,42±0,33	0,21	–
Кардамон	24	9,92±0,38	8,46±0,45	-1,46±0,30	0,000001	0,03
Мята перечная сорта «Украинская»	22	9,82±0,48	8,09±0,47	-1,73±0,42	0,0005	0,02
Пихта сибирская	19	9,84±0,41	8,21±0,71	-1,63±0,56	0,009	0,05
Розмарин лекарственный	20	9,80±0,43	8,15±0,64	-1,65±0,42	0,0009	0,03

изменению уровня депрессии в сравнении с исходным его значением. Сеансы 30-минутной психорелаксации в сочетании с вдыханием паров ЭМ кардамона, мяты перечной сорта «Украинская», пихты сибирской, розмарина лекарственного дали статистически значимое снижение уровня депрессии в сравнении и с исходным его значением, и с контрольным (табл. 6).

Из приведенных выше данных видно, что анксиолитическое действие оказали все 25 изученных ЭМ. Однако устойчивость такого действия у разных ЭМ отличается. Только два из изученных 25 ЭМ дали достаточно длительный и устойчивый анксиолитический эффект. Его наблюдали и после 10, и после 20, и после 30 мин воздействия. Это ЭМ пихты сибирской и мяты перечной сорта «Прилуцкая». Фактически, только эти ЭМ можно рассматривать как достаточно надежное средство снижения тревожности.

10 ЭМ дали менее длительный эффект — он присутствовал после 10 и 20 мин воздействия, но после 30 мин его уже не наблюдали. Это ЭМ базилика обыкновенного, котовника закавказского, котовника кошачьего, лаванды узколистной, лавра благородного, мяты длиннолистной сорта «Оксамитова», мяты перечной сорта «Украинская», розы эфиромасличной сорта «Крымская красная»,

розмарина лекарственного, чабера садового. Их тоже можно использовать для снижения тревожности, хотя и с меньшей эффективностью.

Еще у 13 ЭМ наблюдали кратковременные анксиолитические эффекты на разных сроках воздействия — это ЭМ бархатцев мелких, бессмертника итальянского, гвоздичного дерева, иссопа лекарственного, кардамона, кориандра посевного, лавандина, мяты перечной сорта «Удайчанка», полыни таврической, сосны обыкновенной, тимьяна обыкновенного, чабера горного, шалфея мускатного. Возможно, это обусловлено слабостью их действия, которое лишь спорадически достигает уровня проявленности в виде наблюдаемого эффекта. Их перспективность как анксиолитических средств сомнительна.

Антидепрессивное действие ЭМ заметно слабее, чем анксиолитическое. Устойчивый эффект в течение более 30 мин не обнаружен ни у одного ЭМ. Эффект, наблюдаемый после 10 и 20 мин воздействия, выявлен только у трех ЭМ — чабера садового, тимьяна обыкновенного и мяты перечной сорта «Удайчанка». 10 ЭМ дали спорадический эффект на разных сроках воздействия — это ЭМ пихты сибирской, базилика обыкновенного, лаванды узколистной, лавра благородного, мяты перечной сорта «Украинская», розы эфиромасличной

сорта «Крымская красная», розмарина лекарственного, кардамона, кориандра посевного, лавандина.

По данным литературы, в реализации эффектов ЭМ могут быть задействованы два пути: первый — раздражение рецепторов слизистой оболочки дыхательных путей с последующей активацией лимбической системы [1, 8]; второй — непосредственное воздействие проникших в организм через аэрогематический барьер компонентов ЭМ на структуры нервной системы [3, 4, 6–8, 9, 12]. Раздражение рецепторов начиналось сразу после вдыхания воздуха, содержащего ЭМ, но со временем (десятки секунд, минуты) происходила адаптация рецепторов к раздражителю и ослабление ответа на него. Количество же ЭМ, проникшего в организм через аэрогематический барьер, повышалось по мере увеличения времени вдыхания воздуха, содержащего ЭМ. Можно предположить, что возникающее в ранние сроки воздействие и затем угасающие анксиолитический и антидепрессивный эффекты связаны преимущественно с раздражением рецепторов дыхательных путей. Это характерно для большинства изученных ЭМ. Более длительный анксиолитический эффект при действии ЭМ пихты сибирской и мяты перечной сорта «Прилуцкая» может быть поддержан накопившимися в организме компонентами этих ЭМ.

Заключение

Полученные данные показали возможность корректировать субклинические проявления тревоги и депрессии однократным воздействием эфирных масел путем вдыхания воздуха, содержащего их пары в концентрации 1 мг/м³. Анксиолитический эффект длительностью более 30 мин выявлен при использовании эфирных масел пихты сибирской и мяты перечной сорта «Прилуцкая», более 20 мин — базилика обыкновенного, котовника закавказского, котовника кошачьего, лаванды узколистной, лавра благородного, мяты длиннолистной сорта «Оксамитова», мяты перечной сорта «Украинская», розы эфиромасличной сорта «Крымская красная», розмарина лекарственного, чабера садового. Антидепрессивное действие эфирных масел оказалось заметно слабее, чем анксиолитическое. Устойчивый эффект в течение более 30 мин не обнаружен ни у одного эфирного масла. Эффект, наблюдаемый после 20 мин воздействия, выявлен только у трех эфирных масел — чабера

садового, тимьяна обыкновенного и мяты перечной сорта «Удайчанка».

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Бабияк В.И., Тулкин В.Н. О медико-физиологической роли обонятельного и вкусового анализаторов. Физиология органа обоняния (сообщение второе) // Рос. оториноларингол. 2008. № 3 (34). С. 27–36.
2. Михайлова Н.М. Депрессии в позднем возрасте // Рус. мед. журн. 2004. № 14. С. 835.
3. Agatonovic-Kustrin S., Kustrin E., Gegechkori V. et al. Anxiolytic terpenoids and aromatherapy for anxiety and depression // Adv. exp. med. Biol. 2020. Vol. 1260. P. 283–296. https://doi.org/1007/978-3-030-42667-5_11
4. Chioca L.R., Valquíria D.C.A., Ferro E.M. et al. Anosmia does not impair the anxiolytic-like effect of lavender essential oil inhalation in mice // Life Sci. 2013. Vol. 30. P. 971–975. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2013.03.012>
5. Cho K., Kim M. Effects of aromatherapy on depression: A meta-analysis of randomized controlled trials // General Hospital Psychiat. 2023. Vol. 84. P. 215–225. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2023.08.003>
6. Falk A., Hagberg M.T., Löf A.E. et al. Uptake, distribution and elimination of α -pinene in man after exposure by inhalation // Scand. J. Work. Environm. Hlth. 1990. Vol. 16 (5). P. 372–378. <https://doi.org/10.5271/sjweh.1771>
7. Filipsson Falk A. short term inhalation exposure to turpentine: toxicokinetics and acute effects in men // Occupat. Environm. Med. 1996. Vol. 53 (2). P. 100–105. <https://doi.org/10.1136/oem.53.2.100>
8. Fung T.K.H., Lau B.W.M., Ngai S.P.C., Tsang H.W.H. Therapeutic effect and mechanisms of essential oils in mood disorders: interaction between the nervous and respiratory systems // Int. J. molec. Sci. 2021. Vol. 22. P. 4844. <https://doi.org/10.3390/ijms22094844>
9. Gong M., Dong H., Tang Y. et al. Effects of aromatherapy on anxiety: A meta-analysis of randomized controlled trials // J. Affect. Disord. 2020. Vol. 274. P. 1028–1040. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.05.118>
10. Gottfried J.A. Central mechanisms of odour object perception // Nat. Rev. Neurosci. 2010. Vol. 11 (9). P. 628–641. <https://doi.org/10.1038/nrn2883>
11. Li D., Li Y., Bai X. et al. The effects of aromatherapy on anxiety and depression in people with cancer: A systematic review and meta-analysis // Front. Publ. Hlth. 2022. Vol. 10. P. 1–13. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.853056>
12. Lizarraga-Valderrama L.R. Effects of essential oils on central nervous system: Focus on mental health // Phytother. Res. 2021. Vol. 35. P. 657–679. <https://doi.org/10.1002/ptr.6854>
13. McCombe G., Fogarty F., Swan D. et al. Identified mental disorders in older adults in primary care: A cross-sectional database study // Europ. J. Gen. Pract. 2018. Vol. 24 (1). P. 84–91. <https://doi.org/10.1080/13814788.2017.1402884>
14. Soares G.A.B., Bhattacharya T., Chakrabarti T. et al. Exploring pharmacological mechanisms of essential oils on the central nervous system // Plants. 2022. Vol. 11. P. 21. <https://doi.org/10.3390/plants11010021>
15. Sylke A., Schulz H., Volkert J. et al. Prevalence of mental disorders in elderly people: The European MentDis_ICF65+ study // Brit. J. Psychiat. 2017. Vol. 210 (2). P. 125–131. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.115.180463>
16. Zigmond A.C., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale // Acta Psychiat. Scand. 1983. Vol. 67. P. 361–370.

Поступила в редакцию 04.10.2024

После доработки 22.04.2025

Принята к публикации 28.04.2025

A.M. Yarosh, I.A. Batura, V.V. Tonkovtseva, A.V. Sinitsyn, E.S. Koval, E.-E.V. Ogarkova

**INFLUENCE OF PLANT ESSENTIAL OILS ON OLDER ADULTS
WITH ANXIETY AND DEPRESSION**

Order of the Red Banner of Labor Nikitsky Botanical Gardens — National Scientific Center of RAS,
52 Nikitskiy Spusk, Nikita town, Yalta 298648, Republic of Crimea, e-mail: speaker@mail.ru

The effect of essential oils (EO) of 25 species and varieties of essential oil plants on elderly people (average age over 70 years) was studied when they inhaled air containing EO vapors at a concentration of 1 mg/m³. It was found that an anxiolytic effect lasting more than 30 minutes was provided by EO of Siberian fir and peppermint of the Prilutskaya variety, more than 20 minutes — EO of common basil, Transcaucasian catnip, catnip, narrow-leaved lavender, noble laurel, long-leaved mint of the Oksamitova variety, peppermint of the Ukrainian variety, essential oil rose of the Crimean red variety, medicinal rosemary, garden savory. The antidepressant effect of EO is noticeably weaker than the anxiolytic effect. A stable effect for more than 30 minutes was not found in any EO. The effect observed after 20 minutes of exposure was given by only three EO: garden savory, thyme and peppermint of the Udaychanka variety.

Key words: *elderly, anxiety, depression, plant essential oils*

YOUTH
GEMS COSMETICS
WITH PEPTIDES AND GINSENG

Youth Gems
Концепция
природного
омоложения
и научный подход
к сохранению
молодости.



 **PEPTIDES**
ПЕПТИДНАЯ КОМПАНИЯ № 1

Компания Peptides — флагман научных разработок в области антивозрастных технологий, пептидной и непептидной биорегуляции.

Арсенал компании включает более 300 уникальных препаратов, разработанных для сохранения жизненной активности и поддержания здоровья. Эти инновационные решения, не имеющие аналогов в России и за рубежом, направлены на профилактику старения и восстановление естественных процессов обновления организма.

www.peptides1.com



ПЕПТИДЫ - МОЛЕКУЛЫ ЗДОРОВЬЯ, КРАСОТЫ И УСПЕХА

**синтетические пептиды
пептидные экстракты
и комплексы
пептидная косметика**

